

Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток)

С.Н.Авдеев¹, В.А.Невзорова², Л.М.Куделя^{3,4}, Н.М.Кондрашова², Г.И.Суханова², М.Ф.Киняйкин², И.В.Наумова², А.Г.Шкуратов²

- 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 образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

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

Невзорова Вера Афанасьевна – д. м. н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 790-48-52; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Куделя Любовь Михайловна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Областного пульмонологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru

Кондрашова Надежда Михайловна – к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 622-64-89; e-mail: nmk5@mail.ru

Суханова Галина Ивановна – д. м. н., профессор института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 334-63-17; e-mail: Naumo1969@yandex.ru

Киняйкин Михаил Федорович – к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (908) 448-90-14; e-mail: 589014@bk.ru

Наумова Ирина Викторовна – к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (908) 991-97-21; e-mail: Naumo1969@yandex.ru

Шкуратов Александр Геннадьевич – к. м. н., доцент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 704-30-33; e-mail: doctor-a.g.@mail.ru

Резюме

Важнейшей задачей терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), наряду с контролем над симптомами, является уменьшение риска обострений. Эффективное решение данной задачи до сих пор обсуждается. Предотвращение обострений ХОБЛ имеет социальную и экономическую значимость и должно являться первостепенной задачей при лечении данного заболевания. Нерешенными проблемами в лечении ХОБЛ являются низкая приверженность пациентов терапии и побочное действие лекарственных средств. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при сохранении обострений ХОБЛ у пациентов, принимающих комбинированную терапию длительно действующими бронходилататорами, следует рассматривать возможность использования ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), при приеме которых снижается частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, особенно при наличии бронхиальной астмы в анамнезе или эозинофилии крови или мокроты. Наличие на российском рынке фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) / длительно действующих М-холинолитических препаратов (ДДАХП) и иГКС / ДДБА позволяет использовать 2 возможные опции для формирования свободной тройной комбинации – добавление к фиксированной комбинации иГКС / ДДБА монопрепарата ДДАХП и монопрепарата иГКС – к фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП. По данным многочисленных исследований, использование фиксированных комбинаций позволяет улучшить приверженность пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к улучшению эффективности терапии. Основными претензиями к иГКС-содержащим препаратам при лечении больных ХОБЛ являются увеличение риска пневмоний, а также развитие системных нежелательных реакций, характерных для приема ГКС. Однако при использовании экстрамелкодисперсных лекарственных препаратов не только значимо снижается риск развития пневмонии по сравнению с препаратами, генерирующими более крупные частицы, но и увеличивается эффективность терапии, поскольку малые дыхательные пути являются основным местом развития патогенетического процесса при ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, комбинированная терапия хронической обструктивной болезни легких, ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии хронической обструктивной болезни легких, экстрамелкодисперсные ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Куделя Л.М., Кондрашова Н.М., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Наумова И.В., Шкуратов А.Г. Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток). *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374

Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm.

A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok

Sergey N. Avdeev¹, Vera A. Nevzorova², Lyubov' M. Kudelya^{3,4}, Nadezhda M. Kondrashova², Galina I. Sukhanova², Mikhail F. Kinyaykin², Irina V. Naumova², Aleksandr G. Shkuratov²

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

2 – Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia;

3 – Novosibirsk Regional Teaching Hospital: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia;

4 – Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Krasnyy prospect 52, Novosibirsk, 630091, 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

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (914) 790-48-52; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Lyubov' M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Regional Pulmonological Center, Novosibirsk Regional Teaching Hospital; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru

Nadezhda M. Kondrashova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (904) 622-64-89; e-mail: nmk5@mail.ru

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (914) 334-63-17; e-mail: Naumo1969@yandex.ru

Mikhail F. Kinyaykin, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (908) 448-90-14; e-mail: 589014@bk.ru

Irina V. Naumova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (908) 991-97-21; e-mail: Naumo1969@yandex.ru

Aleksandr G. Shkuratov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (914) 704-30-33; e-mail: doctor-a.g.@mail.ru

Abstract

Minimizing the risk of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) along with symptoms control are the most important therapeutic tasks in COPD. The effective solution of this problem is still being discussed. The prevention of COPD exacerbations is of social and economic importance and should be the primary concern in the treatment of this disease. Unresolved problems in the treatment of COPD are low patient compliance to therapy and side effects of medication. According to recent guidelines, in case of persistent COPD exacerbations with patients receiving long-acting bronchodilators (LABA), the use of inhaled corticosteroids (ICS) must be considered; this reduces the incidence of moderate and severe COPD exacerbations, especially if a patient has a history of bronchial asthma or blood and/or sputum eosinophilia. Availability of LABA/LAMA and ICS/LABA fixed combinations in Russia provides two possible options to administer a free triple combination consisting of a single LAMA plus ICS/LABA or ICS plus LAMA/LAMA. According to multiple trials, the use of fixed combinations could provide twice improvement in the patient adherence to the therapy, which therefore leads to higher efficiency. The main complaint about ICS with COPD patients is an increased risk of pneumonia as well as the development of systemic adverse reactions typical for corticosteroids. However, the use of extra-fine ICS could significantly reduce the risk of pneumonia compared with fine-particle inhalators and also increases the effectiveness of therapy as the pathological process in COPD mainly involves the small airways.

Key words: exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, combined therapy, inhaled corticosteroids, extra-fine ICS.

For citation: Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M., Kondrashova N.M., Sukhanova G.I., Kinyaykin M.F., Naumova I.V., Shkuratov A.G. Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 365–374 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ – 3-я лидирующая причина смерти в мире, ежегодно от этого заболевания умирают около 2,8 млн человек, при этом за последние 20 лет данная статистика не изменилась [1].

Согласно данным программы *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD)*, инициированной ВОЗ, в России распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составляет 21,8 %, а в общей популяции – 15,3 %. Полученный результат более чем в 9,3 раза превосходит официальные статистические данные [1–3].

В развитых странах наибольшие затраты для систем здравоохранения в лечении заболеваний дыхательных путей связаны с обострениями ХОБЛ. По расчетам экспертов, в странах Европейского Союза затраты на лечение ХОБЛ достигают 56 %

общих прямых затрат на лечение заболеваний органов дыхания, а терапия обострений ХОБЛ – 35–40 % прямых затрат на ХОБЛ [4, 5]. Обострения оказывают негативное влияние на течение ХОБЛ, вызывая необратимое прогрессирующее снижение функции легких, ухудшение качества жизни, увеличение частоты повторных госпитализаций и смертности [1, 2, 6]. При этом согласно результатам наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD, проведенного в Российской Федерации, распространенность фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями достигает 46,1 % [7].

Таким образом, предотвращение обострений ХОБЛ имеет социальную и экономическую значимость и должно являться первостепенной задачей при лечении данного заболевания.

В случае инфекционных обострений ХОБЛ пациентам рекомендуется применение антибактериальных, мукоактивных препаратов и рофлумиласта [1, 8].

Рекомендации по терапии неинфекционных обострений в настоящее время вызывают оживленные дискуссии и подвергаются неоднократным частым пересмотрам. Одной из рассматриваемых терапевтических опций предотвращения неинфекционных обострений ХОБЛ остается комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) [1].

Место препаратов, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды, в терапии хронической обструктивной болезни легких в соответствии с международными рекомендациями

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при сохранении обострений ХОБЛ в случае терапии бронхолитическими препаратами в различных комбинациях следует рассмотреть возможность использования комбинированной терапии иГКС и ДДБА, при которой снижается частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [2, 6]. Предпосылками для использования такой терапии являются как многокомпонентная патофизиология ХОБЛ, так и положительные эффекты от использования иГКС / ДДБА у пациентов с бронхиальной астмой (БА). По данным ряда исследований продемонстрирована противовоспалительная активность иГКС / ДДБА у пациентов с ХОБЛ, подтвержденная при анализе цитологического состава бронхоальвеолярного лаважа; в наиболее значимых клинических исследованиях оценивалась эффективность комбинаций иГКС / ДДБА, применяемых в течение ≥ 1 года, при этом отмечено, что при использовании иГКС / ДДБА при ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения улучшается бронхиальная проходимость, качество жизни, снижается выраженность симптомов, потребность в бронхолитических препаратах, частота среднетяжелых и тяжелых обострений [9].

Применение комбинаций иГКС и ДДБА в терапии пациентов с ХОБЛ регламентируется международным консенсусом Глобальной стратегии по лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*). Согласно обновленной версии (2018), комбинации иГКС и ДДБА могут назначаться пациентам, у которых в течение предыдущих 12 мес. отмечено > 1 обострения ХОБЛ, либо 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация, а также в следующих случаях:

- при редких симптомах (оценка по шкале одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*) – от 0 до 1 балла или по оценочному тесту по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) < 10 баллов; группа С по GOLD), высоком уровне эозинофилов в крови, сопутствующей БА, повторении обострений; М-холинолитическими препаратами (ДДАХП);
- при частых симптомах (оценка по шкале mMRC ≥ 2 балла, CAT > 10 баллов; группа D по GOLD), высоком уровне эозинофилов в крови, сопут-

ствующей БА, сохранении симптоматики или повторении обострений ХОБЛ на терапии комбинацией ДДБА и ДДАХП. В этом случае возможно использование иГКС и ДДБА в составе тройной терапии, включающей иГКС, ДДБА и ДДАХП. Согласно мнению экспертов GOLD, при добавлении 3-го компонента улучшаются легочная функция и прогноз [1].

Целесообразность применения иГКС в комплексной терапии ХОБЛ подтверждается по результатам клинических исследований, в которых показана связь местного и системного воспаления с риском обострений ХОБЛ, а также скоростью снижения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индексом массы тела и сердечно-сосудистыми рисками [10, 11].

Тройная терапия хронической обструктивной болезни легких

Возможность использования в терапии 1 пациента препаратов 3 разных групп не является изобретением последних лет. По результатам многочисленных исследований [12–15] продемонстрировано, что до появления на рынке фиксированных тройных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП, значительное число пациентов с ХОБЛ в США и странах Европейского Союза получали такую терапию в виде отдельных препаратов, как правило, содержащих фиксированную комбинацию иГКС / ДДБА при дополнительном назначении ДДАХП. В РФ в настоящее время единственным назначением является свободная тройная комбинация.

С появлением на российском рынке фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП у врачей имеются 2 опции для формирования свободной тройной комбинации – назначение монопрепарата ДДАХП к фиксированной комбинации иГКС / ДДБА или монопрепарата иГКС к фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП. Преимущества и недостатки каждого из способов изучены в неполном объеме, что не позволяет говорить о превосходстве какой-либо из опций [1].

По данным исследований [16–18], использование фиксированных комбинаций способствует улучшению приверженности пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к повышению эффективности лечения. В 2017 г. в странах Европейского Союза и США появились 2 фиксированные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП – беклометазона дипропионат / формотерол / гликопирроний и флутиказона фураат / вилантерол / умеклидиний. Для обеих комбинаций представлена солидная доказательная база.

При назначении фиксированных тройных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП продемонстрированы преимущества перед двойной комбинацией иГКС / ДДБА. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании TRILOGY ($n = 1368$) пациенты с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ получали в форме дозированного аэрозольного ингалятора фиксированную

комбинацию, включающую беклометазона дипропионат 100 мкг, формотерола фумарат 6 мкг и гликопиррония бромид 12,5 мкг ($n = 687$), а также фиксированную комбинацию беклометазона дипропионата 100 мкг и формотерола фумарата 6 мкг ($n = 681$). В рамках каждого из визитов исследования, начиная с 4-й недели от начала терапии и заканчивая последним визитом на 52-й неделе, у пациентов, получающих тройную комбинацию беклометазона дипропионат / формотерола фумарат / гликопиррония бромид, отмечалось достоверно более значительное увеличение объема пребронходилатационного и постбронходилатационного ОФВ₁ по сравнению с беклометазона дипропионатом / формотерола фумаратом [19].

В двойное слепое рандомизированное исследование FULFIL были включены пациенты ($n = 1\ 810$) с симптоматической ХОБЛ (оценка по САТ ≥ 10) и ОФВ₁ $< 50\%$ долж. либо $50\text{--}80\%$ долж. в сочетании с риском обострений. В форме дозированного порошкового ингалятора больные ХОБЛ получали фиксированную тройную комбинацию флутиказона фуората, умеклидиния и вилантерола в дозировке $100 + 62,5 + 25$ мкг 1 раз в день ($n = 911$) и фиксированную комбинацию будесонида и формотерола фумарата в дозировке $400 + 12$ мкг 2 раза в день ($n = 899$). При использовании фиксированной тройной комбинации наблюдалось достоверное уменьшение таких симптомов, как затруднение дыхания, кашель и отделение мокроты, чувство заложенности в грудной клетке, отмечаемое на всех визитах, начиная с 4-й и заканчивая 24-й неделей терапии. Кроме того, при использовании тройной терапии ХОБЛ по сравнению с будесонидом / формотерола фумаратом отмечалось достоверное снижение симптоматики ХОБЛ по САТ и достоверное улучшение качества жизни пациентов при оценке с помощью респираторного опросника Клиники святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ) [20].

По данным исследования IMPACT оценивалась эффективность тройной комбинации флутиказона фуората, умеклидиния и вилантерола в дозировке $100 + 62,5 + 25$ мкг 1 раз в день в форме дозированного порошкового ингалятора в сравнении как с иГКС / ДДБА (комбинация флутиказона фуората и вилантерола), так и с ДДБА / ДДАХП (комбинация вилантерола и умеклидиния). По сравнению с иГКС / ДДБА отмечена достоверно более низкая частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (0,91 обострения vs 1,07 обострения в год; отношение рисков (ОР) – 0,85; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,80–0,90; $p < 0,001$). Временной интервал до 1-го среднетяжелого или тяжелого обострения также продолжался на 15 % дольше в группе тройной терапии (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,80–0,91; $p < 0,001$). Различия в ОФВ₁ между группами составило 97 мл в пользу тройной терапии (95%-ный ДИ – 85–109; $p < 0,001$), кроме того, при применении тройной комбинации достоверно улучшалось качество жизни по шкале SGRQ (ОР – (–1,8); 95%-ный ДИ – (–2,4) – (–1,1); $p < 0,001$) [21].

Применение фиксированной тройной комбинации беклометазона дипропионата, формотерола фумарата и гликопиррония бромида сравнивалось с монотерапией ДДАХП и свободной тройной терапией. В двойное слепое рандомизированное исследование TRINITY были включены пациенты ($n = 2\ 691$) с тяжелой или очень тяжелой ХОБЛ, которые получали фиксированную комбинацию беклометазона дипропионат / формотерола фумарат / гликопиррония бромид ($n = 1\ 078$); тиотропия бромид ($n = 1\ 057$) и фиксированную комбинацию беклометазона дипропионат / формотерола фумарат с добавлением тиотропия бромида в отдельном ингаляторе ($n = 538$). Отмечено, что назначение тройной терапии (как фиксированной, так и в виде 2 отдельных препаратов) обеспечивает преимущества перед монотерапией тиотропием в отношении риска как среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, так и в отношении функции дыхания. Частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ составила 0,46 на 1 пациента в год в группе фиксированной тройной комбинации, 0,45 – в группе свободной тройной комбинации, и 0,57 – в группе тиотропия. Достоверные различия достигнуты с тиотропия бромидом (ОР – 0,80; 95%-ный ДИ – 0,69–0,92; $p = 0,0025$), разницы между группами тройных комбинаций не установлено. По результатам оценки больных подгруппы с эозинофилией крови $\geq 2\%$ отмечено, что при тройной терапии (как фиксированной, так и свободной) также снижалась частота обострений по сравнению с тиотропием (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,58–0,85 – для фиксированной и 0,69 (0,55–0,87) – для свободной тройной комбинации); снижение частоты обострений у лиц подгруппы с эозинофилией крови $< 2\%$ было менее выраженным (ОР – 0,93 (0,75–1,17) – для фиксированной и ОР – 0,91 (0,69–1,20) – для свободной тройной комбинации). Кроме того, при назначении фиксированной тройной комбинации достоверно снижалась частота среднетяжелых и тяжелых обострений по сравнению со свободной тройной комбинацией у пациентов по крайней мере с 1 обострением ХОБЛ в предыдущие 12 мес. (ОР – 0,71 (0,51–1,00)) [22].

Также в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях оценивалась эффективность фиксированных тройных комбинаций по сравнению с фиксированной двойной комбинацией ДДБА / ДДАХП.

В исследовании TRIBUTE оценивалась сравнительная эффективность фиксированной тройной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола фумарата / гликопиррония бромида в дозировке $100 / 6 / 12,5$ мкг 2 раза в день соответственно и фиксированной комбинации индакатерола и гликопиррония в дозировке $85 / 43$ мкг 1 раз в день у пациентов с симптоматической ХОБЛ ($n = 1\ 532$), тяжелым или очень тяжелым ограничением дыхательного потока, с ≥ 1 среднетяжелым или тяжелым обострением за 1 год, предшествующий включению в исследование. В исследовании показано, что применение тройной комбинации по сравнению с ДДБА /

ДДАХП снижается частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ на 15 % (95%-ный ДИ – 0,723–0,995; $p = 0,443$). Частота среднетяжелых обострений снижалась на 13 % (95%-ный ДИ – 0,723–1,037; $p = 0,118$), а тяжелых – на 21 % (95%-ный ДИ – 0,551–1,125; $p = 0,189$). Достоверные различия в частоте среднетяжелых и тяжелых обострений подтвердились в подгруппе пациентов с бронхитическим фенотипом (ОР – 0,752; 95%-ный ДИ – 0,605, 0,935; $p = 0,010$), и не наблюдались в подгруппе с эмфизематозным фенотипом (ОР – 0,995; 95%-ный ДИ – 0,754–1,314; $p = 0,974$) [23].

В исследовании IMPACT использование фиксированной комбинации флутиказона фуurato, вилантерола и умеклидиния было сопряжено со снижением риска среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с комбинацией умеклидиния и вилантерола (ОР – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,70–0,81; $p < 0,001$). Временной интервал до 1-го среднетяжелого или тяжелого обострения был достоверно более долгий в группе тройной терапии (ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,78–0,91; $p < 0,001$). В отношении комбинации 2 бронходилататоров показано преимущество в отношении уменьшения риска тяжелых обострений (по сравнению с иГКС / ДДБА такого преимущества не отмечено). Средняя частота тяжелых обострений в год составила 0,13 – в группе тройной терапии и 0,19 – в группе ДДБА / ДДАХП (ОР – 0,66; 95%-ный ДИ – 0,56–0,78; $p < 0,001$). Кроме того, тройная терапия сопровождалась достоверным повышением показателя ОФВ₁ на 54 мл (95%-ный ДИ – 39–69; $p < 0,001$) и улучшением качества жизни по SGRQ (ОР – (–1,8); 95%-ный ДИ – (–2,6) – (–1,0); $p < 0,001$) [21].

Таким образом, по данным проведенных исследований по использованию фиксированной тройной комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП в подгруппе пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ продемонстрированы преимущества перед имеющимися терапевтическими опциями в виде монотерапии ДДАХП, фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА и ДДБА / ДДАХП и перед свободной тройной комбинацией иГКС / ДДБА и ДДАХП.

Средства доставки ингаляционных препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких

Эффективность терапии ХОБЛ во многом зависит от устройства доставки лекарственного препарата в дыхательные пути [24].

Использование лекарственных препаратов в форме классических порошковых ингаляторов коррелирует со снижением приверженности терапии более чем в 2 раза, а также с более чем 20%-ным риском ошибок, связанных с невозможностью создания пациентом инспираторного потока необходимой скорости и интенсивности. Для пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ достижение требуемой скорости инспираторного потока, достаточной для пенетрации препарата в нижние дыхательные пути

и создания значимой легочной депозиции, может оказаться невыполнимой задачей.

Для таких пациентов возможным методом, позволяющим снизить риск ошибок при ингаляции и увеличить приверженность терапии, может стать использование инновационных аэрозольных и порошковых ингаляторов. Например, аэрозольные ингаляторы, создающие экстрамелкодисперсный аэрозоль, позволяют получить легочную депозицию > 30 % вне зависимости от скорости вдоха, а «медленное» облачко аэрозоля уменьшает риск ошибок, связанных с координацией нажатия и вдоха при использовании аэрозольных ингаляторов [25].

Фенотипы хронической обструктивной болезни легких

В настоящее время представляется логичным, что различные фенотипы ХОБЛ являются предикторами эффективности назначаемой терапии. Что касается назначения иГКС-содержащих комбинаций, то в перечень категорий, при которых назначение местной противовоспалительной терапии может иметь максимальные основания для применения, должны быть включены фенотипы с преимущественно воспалительным характером заболевания и частыми обострениями.

Сочетание ХОБЛ и БА рассматривается как прямое показание для назначения комбинации иГКС / ДДБА, т. к. в терапии БА иГКС являются препаратами первой линии [1, 26].

В качестве одного из предикторов эффективности терапии иГКС рассматривается уровень эозинофилов в крови и мокроте. В качестве диагностического критерия эозинофилия крови рассматривается как критерий первой линии, наиболее легкий для определения и наиболее показательный.

Высокий уровень эозинофилов в крови рассматривается как определяющий признак фенотипа ХОБЛ, при котором можно ожидать, что иГКС-содержащая терапия будет эффективной. Цифровое выражение высокого уровня эозинофилов до сих пор дискутируется. По данным *post-hoc*-анализа исследования *M.T.Dransfield et al.* показано, что нижней границей эозинофилии крови, при более высоких значениях которой терапия комбинацией вилантерола и флутиказона фуurato превосходит монотерапию вилантеролом в отношении частоты обострений ХОБЛ, составляет 2 %, тогда как при эозинофилии крови > 6 % различие между группами становится драматическим [27].

По данным *post-hoc*-анализа исследования FORWARD достоверные различия между группами иГКС / ДДБА и ДДБА отмечались также в подгруппе с уровнем эозинофилии крови < 2 %, а наибольшее различие (68 % vs 24–30 % в других подгруппах) также отмечается в подгруппе с эозинофилией крови > 6 % [28].

Для использования в качестве предикторов эффективности иГКС при ХОБЛ наиболее точным, по мнению экспертов, признается учет содержания

количества эозинофилов в 1 мкл, а не их относительное содержание в формуле крови. В исследовании SPIROMICS, результаты которого были представлены на конгрессе Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS, 2018*) [29], в качестве предиктора эффективности иГКС при ХОБЛ рассматривалось содержание эозинофилов ≥ 200 клеток в 1 мкл, однако в исследовании результатов, которые свидетельствовали бы о взаимосвязи уровня эозинофилов крови и частоты обострений ХОБЛ, не получено. При этом частота тяжелых обострений ХОБЛ была достоверно выше (32 (19 %) из 171 пациента vs 66 (10 %) из 656 пациентов; $p = 0,002$) в подгруппе лиц с высоким содержанием эозинофилов в мокроте ($\geq 1,25$ %). В то же время содержание эозинофилов в диапазоне $0,28-3,09 \times 10^9$ клеток в 1 мкл оказалось более значимым в прогнозировании риска тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с меньшим количеством клеток [30]. Таким образом, имеющееся в клинических рекомендациях «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2018), указание на то, что иГКС рекомендуется назначать только в дополнение к проводимой терапии длительно действующими бронходилататорами у больных ХОБЛ при содержании эозинофилов в крови вне обострения > 300 клеток в 1 мкл [1, 31], может быть подвергнуто пересмотру с учетом полученных новых данных.

Вопросы безопасности использования ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких

Несмотря на то, что эффективность иГКС-содержащей терапии в отношении лечения пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями доказана многочисленными исследованиями, вопрос о возможности использования таких препаратов постоянно подвергается критическому анализу. Основными претензиями к иГКС-содержащим препаратам в терапии ХОБЛ являются увеличение риска пневмоний, а также развитие системных нежелательных реакций, характерных для ГКС* [1, 32–34]. В исследовании *S. Sonnappa et al.*, проведенном в условиях реальной практики ($n = 14\ 788$), показано, что риск развития пневмонии повышается при увеличении дозы иГКС. Одновременно отмечено, что при использовании экстрамелкодисперсных лекарственных форм значительно снижается риск развития пневмонии по сравнению с препаратами, размеры частиц которых превышают 2 мкм [35].

Экстрамелкодисперсные препараты могут использоваться не только для минимизации рисков, связанных с назначением терапии иГКС, но и для увеличения ее эффективности, поскольку малые дыхательные пути являются основным местом развития патогенетического процесса при ХОБЛ [1, 36].

По результатам отдельного анализа *Singh D.* «Comparison of extrafine beclomethasone dipropionate / formoterol fumarate versus other double combinations on reduction of moderate/severe exacerbations» (доклад ATS, 18.05.16) продемонстрировано значимое преимущество экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в сравнении с индакатеролом / гликопирронием в отношении риска обострений и частоты госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ. В частности, отмечено следующее:

- снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений за 1 год при использовании иГКС / ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА на 20 % превышает порог минимального клинически значимого различия (MCID) как для всей популяции пациентов, так и в субпопуляциях, стратифицированных по уровню эозинофилов;
- снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений у лиц, получающих терапию индакатеролом / гликопирронием по сравнению с монотерапией ДДАХП ниже такового для беклометазона дипропионата и формотерола фумарата и не достигает MCID.

В исследовании *J.A. Wedzicha et al.* (2016) при использовании конкретной комбинации ДДБА / ДДАХП [37] продемонстрировано преимущество перед конкретным иГКС / ДДБА в отношении снижения риска обострений. Тем не менее этот эффект не наблюдался в подгруппе пациентов с > 1 обострением в анамнезе; кроме того, в исследование не были включены пациенты группы С по классификации GOLD. Таким образом, рекомендация активизировать терапию ХОБЛ путем перехода от ДДАХП к ДДБА / ДДАХП не имеет достаточной доказательной базы, что также указано в докладе GOLD: «Существует недостаток прямых доказательств для терапевтических рекомендаций для пациентов групп С и D» [1].

В настоящее время ведутся интенсивные дискуссии на тему возможности использования уровня эозинофилии крови как основного предиктора эффективности иГКС, однако эксперты не пришли к согласию о показателе нижней границы уровня эозинофилов, определяющей эффективность терапии ХОБЛ. В журнале «*Chest*» представлены аргументы «за» и «против» отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, при этом уровень эозинофилии крови рассматривается как основной предиктор выбора иГКС-содержащей терапии. Сделан вывод о том, что нижней границей количества эозинофилов крови, обосновывающей эффективность иГКС, являются 150 кл / мл (эквивалентно 2 %), а доля пациентов с высокой эозинофилией крови, чувствительных к назначению иГКС, оценивается как 40–50 % всех больных ХОБЛ [38, 39]. Таким образом, «портрет» пациентов с ХОБЛ, нуждающихся в трой-

* European Medicines Agency. PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002491.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1

ной терапии иГКС + ДДБА + ДДАХП, требует дальнейшего уточнения.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

1. ДДБА / иГКС в основном показаны пациентам с частыми неинфекционными обострениями (до 46,1 % больных ХОБЛ [7]), лицам с высоким уровнем эозинофилии крови (40–50 % пациентов с ХОБЛ [38, 39]), а также больным с сопутствующей БА (до 15 % [40]), которые в совокупности составляют > 50 % всех пациентов с ХОБЛ.
2. Основным фактором, ограничивающим использование иГКС при ХОБЛ, является увеличение частоты случаев пневмонии на фоне применения иГКС-содержащей терапии. Для минимизации рисков, связанных с использованием иГКС, рекомендуется использовать:
 - экстрамелкодисперсные препараты;
 - иГКС со слабым системным действием.
3. Использование экстрамелкодисперсных препаратов обосновано у пациентов с ХОБЛ, т. к. малые дыхательные пути — основное место патогенетического процесса. Такой подход применим и к назначению тройной комбинации больным ХОБЛ; в отсутствие экстрамелкодисперсной тройной фиксированной комбинации возможно использовать экстрамелкодисперсный беклометазона дипропионат и формотерола фумарат, а также тиотропия бромид [23].
4. Тройная иГКС-содержащая терапия, ДДБА и ДДАХП в настоящее время широко используется при лечении ХОБЛ в виде свободной тройной комбинации.
5. Здравоохранение Российской Федерации испытывает потребность в наличии препаратов, содержащих иГКС, ДДБА и ДДАХП в виде фиксированных комбинаций, особенно в виде дозированного аэрозольного ингалятора с экстрамелким размером частиц действующего вещества.

Благодарности

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

Acknowledgements

This publication is supported by Chiesi Pharmaceuticals. The author's opinion could differ from the position of the company. Chiesi Pharmaceuticals is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. 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
3. Janson C., Marks G., Buist S. et al. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1472–1483. DOI: 10.1183/09031936.00153712.
4. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2014; (2): 51–56. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii>
5. Andersson F., Borg S., Jansson S.A. et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2002; 96 (6): 700–708. DOI: 10.1053/rmed.2002.1334.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
7. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Ежов А.В. и др. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования NIS CLOUD. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423.
8. 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.
9. Емельянов А.В. Ингаляционные глюкокортикоиды при хронической обструктивной болезни легких: каково их место в лечении этого заболевания? *Русский медицинский журнал.* 2017; (3): 227–231.
10. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax.* 1996; 51 (3): 267–271. DOI: 10.1136/thx.51.3.267.
11. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4 (1): 68. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.
12. Price D., West D., Brusselle G. et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 889–904. DOI:10.2147/COPD.S62750.
13. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H. 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.
14. James G.D., Donaldson G.C., Wedzicha J.A., Nazareth I. Trends in management and outcomes of COPD patients in primary care, 2000–2009: a retrospective cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14015. DOI:10.1038/nnpjcrm.2014.15.
15. Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2207–2217. DOI: 10.2147/COPD.S91694.

16. Stempel D.A., Stoloff S.W., Carranza Rosenzweig J.R. et al. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir. Med.* 2005; 99 (10): 1263–1267. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.03.002.
17. Chrischilles E., Gilden D., Kubisiak J. et al. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am. J. Manag. Care.* 2002; 8 (10): 902–911.
18. Yu A.P., Guerin A., de Leon D.P. et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1861–1871. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.001.
19. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
20. Tabberer M., Lomas D.A., Birk R. et al. Once-daily triple therapy in patients with COPD: patient-reported symptoms and quality of life. *Adv. Ther.* 2018; 35 (1): 56–71. DOI: 10.1007/s12325-017-0650-4.
21. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
22. 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, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
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. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
24. Melani A.S., Paleari D. Maintaining control of chronic obstructive airway disease: adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 13 (2): 241–250. DOI: 10.3109/15412555.2015.1045972.
25. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–48. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
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. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16030. DOI:10.1038/npjpcrm.2016.30.
29. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L. et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (12): 956–967. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
30. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974.
31. Yang I.A., Fong K., Black P.N. et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (1): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.
32. 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.* 2013; 1 (3): 210–223. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
33. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
34. Festic E., Bansal V., Gupta E., Scanlon P.D. Association of inhaled corticosteroids with incident pneumonia and mortality in COPD patients; systematic review and meta-analysis. *J. COPD.* 2016; 13 (3): 312–326. DOI: 10.3109/15412555.2015.1081162.
35. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One.* 2017; 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.
36. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
37. 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.
38. Chalmers J.D. POINT: Should an attempt be made to withdraw inhaled corticosteroids in all patients with stable GOLD 3 (30% \leq FEV₁ < 50% predicted) COPD? Yes. *Chest.* 2018; 153 (4): 778–782. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.029.
39. Pavord I.D. COUNTERPOINT: Should an attempt be made to withdraw inhaled corticosteroids in all patients with stable GOLD 3 (30% \leq FEV₁ < 50% predicted) COPD? No. *Chest.* 2018; 153 (4): 782–784. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.030.
40. Cosio B.G., Soriano J.B., Lopez-Campos J.L. et al. Defining the Asthma–COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest.* 2016; 149 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.

Поступила 14.01.19

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. 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

3. Janson C., Marks G., Buist S. et al. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1472–1483. DOI: 10.1183/09031936.00153712.
4. Krysanov I.S. [A cost-efficacy analysis of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2014; (2): 51–56. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii> (in Russian).
5. Andersson F., Borg S., Jansson S.A. et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2002; 96 (6): 700–708. DOI: 10.1053/rmed.2002.1334.
6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Russian Respiratory Society. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Pul'monologiya.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
7. Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V. et al. [Therapeutic approaches to the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation: results of NIS CLOUD non-interventional study]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423 (in Russian).
8. 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.
9. Emel'yanov A.V. [Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: what is their role for the treatment of the disease?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; (3): 227–231 (in Russian).
10. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax.* 1996; 51 (3): 267–271. DOI: 10.1136/thx.51.3.267.
11. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4 (1): 68. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.
12. Price D., West D., Brusselle G. et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 889–904. DOI: 10.2147/COPD.S62750.
13. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H. 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.
14. James G.D., Donaldson G.C., Wedzicha J.A., Nazareth I. Trends in management and outcomes of COPD patients in primary care, 2000–2009: a retrospective cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14015. DOI: 10.1038/nnpjcr.2014.15.
15. Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2207–2217. DOI: 10.2147/COPD.S91694.
16. Stempel D.A., Stoloff S.W., Carranza Rosenzweig J.R. et al. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir. Med.* 2005; 99 (10): 1263–1267. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.03.002.
17. Chrischilles E., Gilden D., Kubisiak J. et al. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am. J. Manag. Care.* 2002; 8 (10): 902–911.
18. Yu A.P., Guerin A., de Leon D.P. et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1861–1871. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.001.
19. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
20. Tabberer M., Lomas D.A., Birk R. et al. Once-daily triple therapy in patients with COPD: patient-reported symptoms and quality of life. *Adv. Ther.* 2018; 35 (1): 56–71. DOI: 10.1007/s12325-017-0650-4.
21. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
22. 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, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
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. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
24. Melani A.S., Paleari D. Maintaining control of chronic obstructive airway disease: adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 13 (2): 241–250. DOI: 10.3109/15412555.2015.1045972.
25. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–48. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
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. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclometasone 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.
29. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L. et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (12): 956–967. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
30. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974.

31. Yang I.A., Fong K., Black P.N. et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (1): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.
32. 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.* 2013; 1 (3): 210–223. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
33. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
34. Festic E., Bansal V., Gupta E., Scanlon P.D. Association of inhaled corticosteroids with incident pneumonia and mortality in COPD patients; systematic review and meta-analysis. *J. COPD.* 2016; 13 (3): 312–326. DOI: 10.3109/15412555.2015.1081162.
35. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One.* 2017; 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.
36. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
37. 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.
38. 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.
39. Pavord I.D. COUNTERPOINT: Should an attempt be made to withdraw inhaled corticosteroids in all patients with stable GOLD 3 (30% ≤ FEV₁ < 50% predicted) COPD? No. *Chest.* 2018; 153 (4): 782–784. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.030.
40. Cosio B.G., Soriano J.B., Lopez-Campos J.L. et al. Defining the Asthma–COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest.* 2016; 149 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.

Received January 14, 2019