



Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных)

С.Н.Авдеев^{1,2}, З.Р.Айсанов^{3,✉}, А.В.Емельянов⁴

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин нетрудоспособности и смерти. В работе обсуждаются возможности использования фиксированных тройных комбинаций для базисной терапии ХОБЛ на примере первой зарегистрированной в Российской Федерации тройной комбинации Треледжи Эллипта — классы препаратов и их механизмы действия, клиническая эффективность, а также их влияние не только на риск обострений, функциональные пациент-ориентированные исходы, показатели безопасности, но и снижение риска летального исхода. Рассматриваются подходы к назначению тройных комбинаций для базисной терапии ХОБЛ, рекомендуемые различными национальными и глобальными руководствами и соглашениями.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), поддерживающая терапия ХОБЛ, тройная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, тройные комбинации, обострения ХОБЛ, Треледжи Эллипта.

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

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В. Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных). *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 813–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821

First triple therapy in one inhaler for COPD patients: treatment approach (scientific data overview)

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov^{3,✉}, Aleksandr V. Emel'yanov⁴

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

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

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

⁴ I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of disability and mortality. The paper discusses the role of single inhaler triple therapy in COPD maintenance treatment. Trelegy Ellipta — the first fixed triple combination registered in Russia — is taken as an example. Below we deliberate on classes of components and their mechanism of action, clinical effectiveness, influence on exacerbations' risk, functional and patient-reported outcomes, safety, and mortality reduction. We also discuss the approaches for triple therapy administration to COPD patients recommended by a row of national and global guidelines.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD maintenance treatment, triple therapy, inhaled corticosteroid, triple combinations, COPD exacerbations, Trelegy Ellipta.

Acknowledgements. This publication is supported by GlaxoSmithKline Trading Joint Stock Company, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Emel'yanov A.V. First triple therapy in one inhaler for COPD patients: treatment approach (scientific data overview) *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 813–821 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является ведущей причиной смерти среди нозологий респираторной системы и 3-й среди всех причин смерти в мире [1]. При этом обострения ХОБЛ являются ключевыми факторами, которые приводят

к усилению выраженности симптомов болезни, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в конечном итоге способствуют росту летальности [2]. В связи с этим одной из важнейших задач лечения пациентов с ХОБЛ

является снижение риска обострений заболевания. По данным современных отечественных и зарубежных рекомендаций предлагаются различные стратегии ведения пациентов с риском обострений. Одной из опций для поддерживающей терапии, доступных на сегодняшний день, являются тройные фиксированные комбинации.

На сегодняшний день в Российской Федерации доступен первый зарегистрированный в мире трехкомпонентный препарат в форме единого ингалятора, предназначенный для поддерживающей терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, не отвечающих в достаточной степени на терапию комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) или ДДБА и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП)¹.

Треледжи Эллипта представляет собой комбинацию 3 компонентов – вилантерола (ВИ) + умеклидиния бромид (УМЕК) + флутиказона фуората (ФФ) – ДДБА, ДДАХП и иГКС в одном ингаляторе (кратность применения – 1 раз в сутки). Зарегистрированная доза ВИ / УМЕК / ФФ составляет 22 + 55 + 92 мкг¹.

В статье рассматриваются подходы к ведению пациентов с выраженными симптомами и риском обострений согласно отечественным и зарубежным рекомендациям по использованию тройной терапии в едином ингаляторе у больных данной категории на примере комбинации ВИ / УМЕК / ФФ; кроме того, обсуждаются результаты клинических исследований тройной фиксированной комбинации Треледжи Эллипта.

Роль тройной ингаляционной терапии хронической обструктивной болезнью легких. Обзор клинических рекомендаций

В современных российских и международных клинических рекомендациях определяются следующие цели лечения пациентов с ХОБЛ² [1, 3, 4]:

- устранение симптомов и улучшение качества жизни (КЖ);
- уменьшение будущих рисков (профилактика обострений);
- замедление прогрессирования заболевания;
- снижение летальности.

Однако в связи с публикацией результатов новых рандомизированных контролируемых исследований подходы к достижению указанных целей продолжают регулярно обсуждаться и подвергаться пересмотру. В настоящем разделе приводятся данные по использованию тройной терапии согласно международным рекомендациям Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*),

Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*), Национального института совершенствования здравоохранения (Великобритания) (*UK National Institute for Health and Care Excellence – NICE*), а также алгоритму Российского респираторного общества (РРО).

Рекомендации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких

Согласно GOLD, тройная ингаляционная терапия иГКС / ДДБА / ДДАХП предназначена прежде всего для базисной терапии ХОБЛ у пациентов с обострениями на фоне применения комбинаций иГКС / ДДБА или ДДБА / ДДАХП, а также у пациентов с выраженными симптомами, сохраняющимися несмотря на назначение иГКС / ДДБА. Таким образом, тройные комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС не применяются в качестве стартовой поддерживающей терапии ХОБЛ.

У пациентов, получающих лечение по поводу ХОБЛ в зависимости от выраженности симптомов / риска обострений (группы А–D), в случае необходимости эскалации терапии, GOLD рекомендуется учитывать ведущий синдром (*treatable traits*), на который следует направить лечение, – симптомы (прежде всего одышку) или обострения. Если в клинической картине преобладают симптомы, следует максимизировать бронходилатацию, а также рассмотреть возможность использования более оптимального устройства доставки ингаляционного препарата. В случае начальной терапии иГКС / ДДБА возможны 2 опции – переход на ДДБА / ДДАХП (при отсутствии эффекта от иГКС и появлении нежелательных явлений – НЯ) или тройную комбинацию ДДБА / ДДАХП / иГКС [1].

В случаях, когда основным синдромом ХОБЛ являются обострения, согласно рекомендациям GOLD возможны несколько направлений эскалации терапии. Это максимизация бронходилатации (переход на двойной бронходилататор у пациентов, получавших ранее монокомпонентный бронхолитический препарат), а также добавление иГКС-содержащего компонента к базисной терапии лицам, у которых содержание эозинофилов периферической крови превышает 100 кл. / мкл. Кроме того, у некурящих в настоящее время больных следует рассмотреть дополнительное назначение азитромицина в иммуномодулирующих дозах, а у лиц с хроническим бронхитом, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у которых составляет < 50 % – дополнительное применение рофлумиласта (фенотип-специфическая терапия) [1]. Таким образом, в случае выявления синдрома обострений у пациентов с ХОБЛ рекомендуется применение тройной

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Треледжи Эллипта: инструкция по медицинскому применению. РУ ЛП-005809 от 23.09.2019. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_y2.aspx?routingGuid=5b16a779-e965-4383-bcdb-146536f0b53e&t= [Accessed: May 11, 2020]

² NICE COPD guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Available at: <https://www.guidelines.co.uk/respiratory/nice-copd-guideline/454912.article> [Accessed: May 11, 2020]

Факторы, оказывающие влияние на решение о назначении ингаляционных глюкокортикостероидов (в сочетании с 1 или 2 бронходилататорами длительного действия) больным хронической обструктивной болезнью легких [1]

Table 1
Factors influencing the decision to prescribe inhaled glucocorticosteroids (in combination with one or two long-acting bronchodilators) in patients with COPD [1]

Факторы, в значительной степени поддерживающие назначение иГКС	Рассмотреть назначение иГКС	Факторы против назначения иГКС
Любая госпитализация по поводу обострения ХОБЛ*	1 среднетяжелое обострение ХОБЛ в течение 1 года*	Повторные пневмонии
≥ 2 среднетяжелых обострений ХОБЛ в течение 1 года*	Уровень эозинофилов крови 100–300 кл. / мкл	Содержание эозинофилов крови < 100 кл. / мкл
Содержание эозинофилов крови > 300 кл. / мкл		Микобактериальная инфекция в анамнезе
БА (в настоящее время или в анамнезе)		

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; * несмотря на адекватную поддерживающую терапию бронходилататорами длительного действия.

Note: *, Despite adequate maintenance therapy with long-acting bronchodilators.

терапии ДДБА / ДДАХП / иГКС при эозинофилии периферической крови > 100 кл. / мкл.

Отдельно в рекомендациях GOLD выделен ряд факторов, определяющих целесообразность назначения иГКС (табл. 1).

Таким образом, согласно рекомендациям GOLD, использование тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС наиболее целесообразно у больных ХОБЛ с обострениями, эозинофилией крови (> 100 кл. / мкл), бронхиальной астмой (БА) в анамнезе или в настоящее время.

Рекомендации Российского респираторного общества

Рекомендации РРО имеют ряд отличий от аналогичных международных документов. Так, алгоритм РРО в качестве инициальной терапии при выраженных симптомах (≥ 10 баллов по оценочному тесту по ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT), ≥ 2 баллов – по модифицированной шкале одышки – Modified Medical Research Council (mMRC)) предполагает назначение двойного бронхолитического препарата. При повторных обострениях на монокомпонентном препарате длительного действия возможно назначение комбинации иГКС / ДДБА, а при сохранении симптомов ХОБЛ – тройной терапии иГКС / ДДБА / ДДАХП. В случаях, когда у пациента сохраняются повторные обострения при терапии двойными бронхолитическими препаратами ДДБА / ДДАХП, следующим шагом рекомендуется использовать тройную ингаляционную терапию, т. е. добавить иГКС к базисной терапии пациентов с эозинофильным типом воспаления, а также при сопутствующем или отмеченном в анамнезе диагнозе БА. Кроме того, рекомендуется уточнить фенотип заболевания и начать фенотип-специфическую терапию [3].

Рекомендации Американского торакального общества

Рекомендации рабочей группы экспертов ATS сформулированы в виде ответов на вопросы, касающихся фармакотерапии ХОБЛ. Так, комментируя вопрос: «Можно ли считать, что у больных ХОБЛ с жалобами на одышку или непереносимость физической нагрузки на фоне двойной терапии ДДБА / ДДАХП трой-

ная терапия с использованием комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП более эффективна и так же безопасна, как двойная терапия ДДБА / ДДАХП?», экспертами предложено использовать тройную терапию иГКС / ДДБА / ДДАХП, а не терапию ДДБА / ДДАХП, при наличии в анамнезе за последний год ≥ 1 обострения, при котором потребовались лечение антибактериальными препаратами или пероральными ГКС, либо госпитализация. Данная рекомендация является условной т. е. подобная тактика лечения применима у > 50 % пациентов, и принимать решение следует совместно с пациентом [4]. При этом на вопрос: «Должна ли терапия больных ХОБЛ с эозинофилией крови включать иГКС в дополнение к бронходилататору длительного действия?» специалисты рабочей группы не высказались «за» или «против» применения иГКС в качестве дополнения к бронходилатации у больных в зависимости от эозинофилии крови, но еще раз выделили группу, которым рекомендованы иГКС, – это пациенты с наличием в анамнезе за последний год ≥ 1 обострения, при котором потребовались лечение антибактериальными препаратами или пероральными ГКС, либо госпитализация [4].

Важный вопрос, на который ответили эксперты ATS: «Можно ли отменять иГКС у больных ХОБЛ, получающих тройную терапию (ДДБА / ДДАХП / иГКС)?». По мнению авторов, возможность отмены иГКС следует рассмотреть через 1 год использования тройной терапии, но только в случае отсутствия обострений заболевания. Отмечено, что данная рекомендация также относится к категории условных [4].

Рекомендации Национального института совершенствования здравоохранения (Великобритания)

В руководстве NICE предложен следующий алгоритм подбора фармакологической терапии больным с ХОБЛ:

- начать лечение стоит с комбинации ДДБА / ДДАХП или ДДБА/иГКС. Двойная бронходилатационная терапия должна назначаться пациентам без признаков БА, при сохраняющихся симп-

томах или обострениях на терапии короткодействующими бронхолитическими препаратами. Начальная терапия иГКС / ДДБА целесообразна при наличии следующих факторов: анамнез БА и / или атопии, высокий уровень эозинофилии крови, выраженная обратимость бронхиальной обструкции²;

- в случае неэффективности двойных комбинаций следует рассмотреть переход на тройную терапию иГКС / ДДАХП / ДДБА, при этом переход возможен как с двойных бронхолитических препаратов, так и комбинации ДДБА с иГКС. Добавление иГКС к двойному бронходилататору целесообразно у пациентов с сохраняющимися обострениями (≥ 2 среднетяжелых или ≥ 1 тяжелое обострение за предшествующий год), либо большим, у которых на фоне терапии сохраняются выраженные симптомы, оказывающие влияние на КЖ вне зависимости от анамнеза обострений. Экспертами NICE рекомендуется проводить пробную терапию иГКС / ДДБА / ДДАХП в течение 3 мес. При улучшении симптомов целесообразно ее дальнейшее продолжение. При этом рекомендуется ежегодно пересматривать необходимость продолжения терапии иГКС². Для пациентов, которые уже получают иГКС в составе терапии иГКС / ДДБА, стоит рассмотреть переход на тройную терапию в случае сохранения симптомов, влияющих на КЖ, или при сохраняющихся обострениях (≥ 2 среднетяжелых или ≥ 1 тяжелое обострение за предшествующий год)².

Таким образом, при назначении тройной терапии руководство NICE предлагает учитывать не только количество и тяжесть обострений, но и влияние симптомов на КЖ².

Использование тройных комбинаций: классы препаратов и механизмы действия

Ингаляционные лекарственные средства, зарегистрированные для поддерживающего лечения ХОБЛ, включают препараты 3 классов – ДДАХП, ДДБА и иГКС. При этом повсеместно используются комбинированные ингаляционные препараты – двойные бронходилататоры ДДАХП / ДДБА, а также иГКС / ДДБА. В настоящее время разработаны тройные комбинированные препараты, содержащие иГКС / ДДБА / ДДАХП, в т. ч. зарегистрированный в России ВИ / УМЕК / ФФ (Треледжи), доступный в ингаляторе Эллипта (табл. 2).

Первая и единственная в настоящее время зарегистрированная в РФ фиксированная комбинация для тройной терапии Треледжи Эллипта содержит ДДБА (ВИ), ДДАХП (УМЕК) и иГКС (ФФ)¹. Молекулы, входящие в состав комбинированного препарата Треледжи Эллипта, обладают 24-часовой эффективностью, поэтому он применяется 1 раз в сутки [5]. Отмечено, что препараты с возможностью однократного использования в течение 1 суток делают лечение более удобным для пациента и дополнительно улучшают его приверженность терапии [6].

Таблица 2
Комбинированные препараты для лечения ХОБЛ
Table 2
Drug combinations for COPD treatment

иГКС / ДДБА
Флутиказона фуоат / вилантерол
Флутиказона пропионат / салметерол
Беклометазона дипропионат / формотерол
Будесонид / формотерол
ДДАХП / ДДБА
Умеклидиния бромид / вилантерол
Аклидиния бромид / формотерол
Гликопирроний / индакатерол
Тиотропия бромид / олодатерол
иГКС / ДДБА / ДДАХП
Флутиказона фуоат / вилантерол / умеклидиния бромид
Беклометазона дипропионат / формотерол / гликопирроний*

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты * – в Российской Федерации не зарегистрирован.
Note: *, Not registered in the Russian Federation.

УМЕК – высокоаффинный антихолинергический препарат длительного действия, продемонстрировавший свою эффективность в моделях на животных *in vitro* и *in vivo* [7, 8], а также в клинических исследованиях [7, 9, 10]. По данным доклинических исследований *in vitro*, УМЕК продемонстрирована высокая аффинность в отношении М-холинорецепторов дыхательных путей и значимый бронходилатирующий эффект в течение > 24 ч [7, 8].

По результатам 12-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования у пациентов с ХОБЛ от умеренной до крайне тяжелой степени, при терапии УМЕК в дозах 62,5 и 125 мкг значимо увеличивался показатель конечного (или предбронходилатационного) ОФВ₁ (измеренного в конце 24-часового периода дозирования перед приемом очередной ингаляции препарата) на 84-й день терапии по сравнению с плацебо. На фоне применения УМЕК также наблюдалось уменьшение одышки и улучшение КЖ по шкале опросника госпиталя Святого Георгия (*The Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ) без увеличения частоты развития НЯ [9]. Особый интерес представляют прямые сравнительные исследования лекарственных препаратов. Так, проведено рандомизированное двойное слепое сравнение УМЕК и тиотропия бромида ($n = 1\ 017$). Оказалось, что на 85-й день лечения конечный ОФВ₁ был достоверно выше у пациентов, получавших терапию УМЕК по сравнению с тиотропием как в группе лечения *per protocol* (разница – 59 мл; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 29–88; $p < 0,001$), так и в группе *intention-to-treat* (ИТТ) (53 мл; 95%-ный ДИ – 25–81; $p < 0,001$) [11].

ДДБА с 24-часовой активностью (ВИ) разработан для применения в комбинации с ФФ или УМЕК для лечения пациентов с БА и ХОБЛ. В доклинических исследованиях ВИ характеризовался достоверно более быстрым началом действия, чем салметерол,

а также более длительным действием, чем салметерол и формотерол [12, 13], что указывает на возможность его применения 1 раз в сутки¹ [13].

Обоснование применения иГКС у пациентов с ХОБЛ связано с их противовоспалительным действием. Необходимо отметить, что нейтрофильное воспаление может быть более резистентно к действию ГКС [14]. Напротив, у пациентов с более высокой эозинофилией периферической крови при приеме иГКС в виде комбинации с бронхолитическим препаратом могут эффективно улучшаться клинические исходы, особенно с точки зрения снижения риска среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [15, 16].

Отмечены наиболее высокое сродство ФФ к ГКС-рецепторам и максимальная липофильность по сравнению с другими зарегистрированными молекулами того же класса, что обеспечивает большую тканевую афинность, выраженную противовоспалительную активность и длительность действия. Время нахождения в ядре клетки до 30 ч позволяет назначать препарат 1 раз в сутки [17, 18].

Отмечено, что у больных ХОБЛ низкая приверженность терапии встречается часто и считается одной из важнейших причин плохого ответа на лечение [1], что оказывает влияние на клинические исходы заболевания (частоту госпитализаций, летальность, КЖ) [19]. В ретроспективном исследовании, включавшем > 55 тыс. больных ХОБЛ, приверженность терапии отчетливо коррелировала с количеством необходимых ингаляций в сутки и была наиболее высокой при однократном применении лекарственных средств [6]. Таким образом, можно предполагать, что комбинированный ингаляционный препарат Треледжи Эллипта позволит добиться большей приверженности терапии у больных ХОБЛ.

Исследования эффективности тройной фиксированной комбинации флутиказона фураат / вилантерол / умеклидиний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Эффективность тройной терапии ВИ / УМЕК / ФФ в форме 2 отдельных дозированных порошковых ингаляторов оценивалась в двух 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях (727 и 730 участников соответственно) [20]. Пациенты с ХОБЛ были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для получения 1 раз в сутки УМЕК в дозе 62,5 мкг, УМЕК в дозе 125 мкг или плацебо в дополнение к открытому применению ВИ / ФФ во всех 3 группах (100 / 25 мкг). В обоих исследованиях при применении ВИ / ФФ / УМЕК (62,5 и 125 мкг) по сравнению только с ВИ / ФФ наблюдалось значимое улучшение конечного ОФВ₁ в диапазоне 0,111–0,128 л ($p < 0,001$) на 85-й день терапии. Средневзвешенный ОФВ₁, оцениваемый на протяжении 0–6 ч после ингаляции препаратов, также был достоверно выше при применении тройной терапии (0,135–0,153 л; $p < 0,001$). В обоих исследованиях профили безопасности в группах лечения были схожими, НЯ со стороны сердечно-

сосудистой системы составили от 1 до 3 %, частота пневмоний – 0–1 % [20].

Ключевыми исследованиями, в которых подтверждены преимущества использования ВИ / УМЕК / ФФ перед комбинациями ДДАХП / ДДБА и иГКС / ДДБА у пациентов с риском обострений, являются FULFIL и IMPACT.

FULFIL (*Lung Function and quality of Life assessment in COPD with closed triPLe therapy* – Оценка функции легких и КЖ при хронической обструктивной болезни легких с использованием фиксированной тройной комбинации) явилось первым исследованием, в котором сравнивалась тройная фиксированная комбинация в едином ингаляторе для ежедневного однократного применения (иГКС / ДДБА / ДДАХП) с терапией иГКС / ДДБА двукратного применения в сутки у пациентов с симптомами ХОБЛ и риском обострений. Препаратом для сравнения выбрана комбинация будесонид (БУД) / формотерол (ФОРМ) как одна из наиболее часто назначаемых комбинаций при ХОБЛ. Таким образом, в исследовании представлена сравнительная информация о различиях не только между классами терапии, но и между различными молекулами с разными режимами дозирования. Трехкомпонентная фармакологическая терапия, назначаемая ежедневно 1 раз в день, сравнивалась со стандартной терапией иГКС / ДДБА, при этом 2-недельный вводный период позволял пациентам продолжить ранее назначенную поддерживающую терапию до момента рандомизации, чтобы имитировать реальные сценарии переключения в клинической практике. Основным лечебным периодом при проведении исследования FULFIL продолжался 24 нед., на протяжении которых 911 пациентов получали терапию ВИ / УМЕК / ФФ 1 раз в сутки через ингалятор Эллипта, а 899 – БУД / ФОРМ 2 раза в сутки через ингалятор Турбухалер. Кроме того, первые пациенты ($n = 430$), включенные в исследование и давшие согласие на более длительное участие в нем, продолжали получать терапию в течение 52 нед. (популяция продленного лечения) [21].

Первичная конечная точка исследования FULFIL была комбинированной и определялась динамикой показателя конечного ОФВ₁ от исходного уровня, а также изменением КЖ по шкале SGRQ от начального значения [21]. По результатам исследования показано, что при терапии ВИ / УМЕК / ФФ клинически значимо улучшался конечный ОФВ₁ по сравнению с базальным уровнем во всех временных точках 24-недельного периода лечения. На 24-й неделе среднее увеличение конечного ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем составило 142 мл (95%-ный ДИ – 126–158 мл) для ВИ / УМЕК / ФФ и –29 мл (95%-ный ДИ – (–46) – (–13 мл)) – для БУД / ФОРМ, разница между 2 ветвями терапии была статистически значимой и достигла 171 мл (95%-ный ДИ – 148–194; $p < 0,001$) [22]. При оценке КЖ по шкале SGRQ продемонстрирован положительный эффект от использования обоих вариантов терапии, однако выявлено статистически достовер-

ное преимущество ВИ / УМЕК / ФФ перед БУД / ФОРМ ($-2,2$ единицы; 95%-ный ДИ $-(-3,5) - (-1,0)$; $p < 0,001$) [21].

Важно отметить, что среднегодовая частота среднетяжелых и тяжелых обострений в популяции основного исследования была на 35 % ниже в группе тройной терапии и составила 0,22 vs 0,34 в группах ВИ / УМЕК / ФФ и БУД / ФОРМ соответственно, при этом снижение числа обострений при приеме ВИ / УМЕК / ФФ было статистически значимым (95%-ный ДИ $-14-51$ %; $p = 0,002$) [22]. В группе продленной терапии эта тенденция сохранилась и разница между группами достигла 44 %, составив 0,20 обострения в год для ВИ / УМЕК / ФФ и 0,36 – для БУД / ФОРМ (95%-ный ДИ $-15-63$ %; $p = 0,006$) [21].

Оба режима терапии были сопоставимы по профилю безопасности. Так, частота серьезных НЯ (СНЯ) в популяции ИТТ составила 5,4 и 5,7 % для ВИ / УМЕК / ФФ и БУД / ФОРМ соответственно, а наиболее частыми СНЯ во время лечения были обострения ХОБЛ (1,3 и 2,3 %) и пневмонии (1,0 и 0,3 %) [22]. У пациентов популяции продленного лечения среднегодовая частота пневмонии как НЯ особого интереса составила 1,9 и 1,8 % в группах ВИ / УМЕК / ФФ и БУД / ФОРМ соответственно [21].

Таким образом, по результатам исследования FULFIL продемонстрированы клинические преимущества тройной терапии ВИ / УМЕК / ФФ по влиянию на функцию легких и связанное со здоровьем КЖ, а также на риск развития обострений у пациентов с ХОБЛ с симптомами и риском обострений. При тройной терапии в едином ингаляторе, применяемой 1 раз в день, обеспечивается простой вариант дозирования, при этом может снизиться вероятность ошибок в случае длительного поддерживающего лечения.

Следующей задачей явилось более подробное изучение влияния тройной терапии на риск обострений у больных ХОБЛ с симптомами и анамнезом обострений. Для ее решения спланировано и проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое 52-недельное исследование IMPACT (*InforMing the PAtHway of COPD Treatment – Информирование о путях лечения ХОБЛ*). В этом масштабном проекте принимали участие больные из клинических центров 37 стран мира, в т. ч. российские пациенты ($n = 325$). Основной целью исследования являлась оценка влияния ВИ / УМЕК / ФФ на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ в сравнении с режимами двойной поддерживающей терапии ХОБЛ (ВИ / УМЕК и ВИ / ФФ).

В исследовании включены пациенты с симптомами ХОБЛ и анамнезом обострений (при показателях $ОФВ_1$ 50–80 %_{долж.} ≥ 2 среднетяжелых или ≥ 1 тяжелое обострение, а при показателях $ОФВ_1 < 50$ % ≥ 1 среднетяжелое / тяжелое обострение за предшествующие 12 мес.). Вводный период, во время которого применялась базисная терапия ХОБЛ, назначенная пациентам до включения в исследование, составлял 2 нед. [22]. Всего в исследование включе-

ны 10 355 пациентов, из которых 4 151 получал ВИ / УМЕК / ФФ, 4 134 – ВИ / ФФ, 2 070 – ВИ / УМЕК.

Первичная конечная точка исследования была достигнута: частота среднетяжелых или тяжелых обострений при использовании комбинации ВИ / УМЕК / ФФ была на 15 % ниже таковой при применении ВИ / ФФ и на 25 % ниже в сравнении с группой ВИ / УМЕК. Так, частота умеренных или тяжелых обострений в группе тройной терапии составила 0,91 в год по сравнению с 1,07 в год среди получавших ВИ / ФФ (отношение частот (ОЧ) $-0,85$; 95%-ный ДИ $-0,80-0,90$; разница -15 %; $p < 0,001$) и 1,21 в год – ВИ / УМЕК (ОЧ $-0,75$; 95%-ный ДИ $-0,70-0,81$; разница -25 %; $p < 0,001$). Важно отметить также, что число тяжелых обострений, при которых требуется госпитализация, на фоне терапии ВИ / УМЕК / ФФ снизилось на 34 % по сравнению с режимом применения двойного бронходилататора ВИ / УМЕК ($p < 0,001$). Так, 1-годовая частота тяжелых обострений во время лечения составила 0,13 среди пациентов, получавших тройную терапию; 0,15 – ВИ / ФФ (ОЧ $-0,87$; 95%-ный ДИ $-0,76-1,01$; разница -13 %; $p = 0,06$), и 0,19 – ВИ / УМЕК (ОЧ $-0,66$; 95%-ный ДИ $-0,56-0,78$; $p < 0,001$) [23].

В последние годы активно обсуждаются данные о влиянии эозинофилии периферической крови на эффективность и ГКС-содержащей терапии при ХОБЛ. В исследовании IMPACT проводился проспективный анализ частоты обострений в группах в зависимости от количества эозинофильных лейкоцитов периферической крови. С этой целью в начале исследования осуществлялась стратификация пациентов в группы с более низкой (< 150 кл. / мкл, страта 1) и более высокой (> 150 кл. / мкл, страта 2) эозинофилией. Важно отметить, что снижение среднегодовой частоты среднетяжелых / тяжелых обострений на тройной терапии по сравнению с препаратами сравнения наблюдалось в обеих стратах, т. е. вне зависимости от уровня эозинофилов, хотя более выраженный эффект ожидаемо отмечен при более высокой эозинофилии (страта 2). Так, среди пациентов этой группы 1-годовая частота умеренных или тяжелых обострений составляла 0,95 (95%-ный ДИ $-0,90-1,01$) на тройной терапии, 1,08 (95%-ный ДИ $-1,02-1,14$) – на терапии ВИ / ФФ и 1,39 (95%-ный ДИ $-1,29-1,51$) – при двойной бронходилатации ВИ / УМЕК. Среди пациентов страты 1 аналогичный показатель составил 0,85 (95%-ный ДИ $-0,80-0,91$) при приеме ВИ / УМЕК / ФФ, 1,06 (95%-ный ДИ $-0,99-1,14$) – ВИ / ФФ и 0,97 (95%-ный ДИ $-0,88-1,07$) – ВИ / УМЕК [23].

По ряду других вторичных конечных точек исследования IMPACT также продемонстрировано достоверное преимущество тройной терапии ВИ / УМЕК / ФФ.

Так, при анализе спирометрических показателей определено, что изменение от исходного значения конечного $ОФВ_1$ на 52-й неделе в группе ВИ / УМЕК / ФФ было на 97 мл больше, чем в группе ВИ / ФФ (95%-ный ДИ $-85-109$; $p < 0,001$) и на 54 мл больше по сравнению с ВИ / УМЕК (95%-ный

ДИ – 39–69; $p < 0,001$) [24]. В группе ВИ / УМЕК / ФФ отмечено достоверно более выраженное улучшение КЖ больных ХОБЛ. Различия с обоими препаратами сравнения по сумме баллов SGRQ составило –1,8 балла ($p < 0,001$ в обоих случаях). При анализе продолжительности периода до 1-го средне-тяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ подтверждено, что на фоне терапии ВИ / УМЕК / ФФ отмечен статистически значимо более низкий риск обострений как по сравнению с ВИ / ФФ (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,80–0,91; $p < 0,001$), так и по сравнению с ВИ / УМЕК (ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,78–0,91; $p < 0,001$) [23].

Профиль безопасности комбинации ВИ / УМЕК / ФФ в 1 ингаляторе соответствовал таковому ее отдельных компонентов. Серьезные НЯ, расцененные как связанные с терапией, регистрировались с частотой 2, 1 и 1 % соответственно. Частота пневмоний при их оценке как НЯ особого интереса составила 8, 7 и 5 % в группах ВИ / УМЕК / ФФ, ВИ / ФФ и ВИ / УМЕК соответственно. Частота пневмоний как серьезных НЯ составила 4, 4 и 3 % в группах ВИ / УМЕК / ФФ, ВИ / ФФ и ВИ / УМЕК соответственно. Увеличение частоты пневмоний в обеих иГКС-содержащих группах было ожидаемым результатом и соответствовало литературным данным о класс-специфическом эффекте иГКС-содержащей терапии при ХОБЛ [23].

В исследовании IMPACT проводился проспективный анализ частоты летальных исходов в изучаемых терапевтических группах. Продемонстрированы достоверные и потенциально клинически значимые различия в уровне летальности при сравнении иГКС-содержащего режима терапии с режимом применения двойного бронходилататора. В группе ВИ / УМЕК / ФФ частота летальных исходов составила 50 (1,20 %) из 4 151 случая, в группе ВИ / ФФ – 49 (1,19 %) из 4 134, в то время как среди пациентов, получающих ВИ / УМЕК, частота летальных исходов была выше – 39 (1,88 %) из 2 070. ОР летального исхода по любой причине между группами ВИ / УМЕК / ФФ и ВИ / УМЕК составил 0,58 (95%-ный ДИ – 0,38–0,88; $p = 0,01$) [23, 24].

Впоследствии для более полного анализа летальности были собраны дополнительные *post-hoc*-данные о жизненном статусе 99,6 % от общей выборки всех рандомизированных пациентов (10 355 субъектов ИТТ-популяции «в соответствии с назначенным лечением») через 52 нед. после рандомизации. При этом дополнительно установлено 27 случаев смерти (9 – среди больных, получавших ВИ / УМЕК / ФФ; 12 – ВИ / ФФ; 6 – ВИ / УМЕК). В общей сложности частота летальных исходов среди пациентов, рандомизированных в группу ВИ / УМЕК / ФФ, составила 98 (2,36 %) случаев из 4 151, 109 (2,64 %) из 4 134 – среди лиц группы ВИ / ФФ и 66 (3,19 %) из 2 070 – группы ВИ / УМЕК. Для режима терапии ВИ / УМЕК / ФФ ОР летального исхода по любой причине составил 0,72 (95%-ный ДИ – 0,53–0,99; $p = 0,042$) при сравнении с режимом ВИ / УМЕК и 0,89 (95%-ный ДИ – 0,67–1,16; $p = 0,387$) – с ВИ / ФФ [24].

По данным независимой экспертизы непосредственных причин летальных исходов подтверждены более низкие показатели частоты смерти от сердечно-сосудистых и респираторных событий, а также смерти, связанной непосредственно с ХОБЛ, для пациентов, рандомизированных в группы иГКС-содержащей терапии, по сравнению с получавшими двойной бронходилататор. Сходные результаты наблюдались при включении в рассмотрение дополнительных *post-hoc*-данных [23, 24].

Ограничением исследования IMPACT явилась его продолжительность – всего 52 нед. Однако даже при таком ограниченном периоде наблюдения продемонстрированы различия в уровне летальности, вероятно, за счет высокого риска этого события в изучаемой группе больных ХОБЛ с выраженными симптомами и анамнезом обострений. К сильным сторонам исследования IMPACT относится большой объем выборки, а также наличие существенной информации о дальнейшем наблюдении абсолютного большинства из них – 99,6 %. Еще одним важным положительным результатом исследования является проведение оценки уровня летальности как в период терапии (*on treatment* – в период получения назначенной терапии), так и в практически полной выборке ИТТ с учетом данных, полученных после выбывания из исследования (*on / of treatment* – во время и после окончания терапии). Данные, полученные в период терапии (*on treatment*), являются клинически значимыми, поскольку демонстрируют прогнозируемые исходы, связанные с применением разных вариантов поддерживающей терапии ХОБЛ, а результаты оценки общей летальности *on / of treatment* являются важными для понимания стратегии применения препаратов базисной терапии ХОБЛ разных классов [23, 24].

Заключение

В соответствии с международными и национальными руководствами по лечению ХОБЛ тройная ингаляционная терапия может применяться у пациентов с выраженными клиническими проявлениями и риском обострений заболевания. У больных этой категории тройная терапия с использованием одного ингалятора, содержащего ВИ / УМЕК / ФФ (Теледжи Эллипта) представляется удобной стратегией поддерживающего медикаментозного лечения ХОБЛ, при котором снижается риск обострений заболевания, отмечается эффективное влияние на функциональные параметры, пациент-ориентированные конечные точки и улучшается выживаемость.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf [Accessed: May 11, 2020].

2. Antoniu S.A., Carone M. Hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and their impact on disease and subsequent morbidity and mortality. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2013; 13 (2): 187–189. DOI: 10.1586/erp.13.9.
3. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2018. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 21.10.19]. / Russian Respiratory Society. Clinical guidelines. [Chronic obstructive pulmonary disease]. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed: December 21, 2019] (in Russian).
4. Nici L., Mammen M.J., Charbek E. et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (9): e56–69. DOI: 10.1164/rccm.202003-0625ST.
5. Belmonte K.E. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (4): 297–304; discussion 311–312. DOI: 10.1513/pats.200504-043SR.
6. Toy E.L., Beaulieu N.U., McHale J.M. et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir. Med.* 2011; 105 (3): 435–441. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.09.006.
7. Babu K.S., Morjaria J.B. Umeclidinium in chronic obstructive pulmonary disease: latest evidence and place in therapy. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2017; 8 (4-5): 81–91. DOI: 10.1177/2040622317700822.
8. Salmon M., Luttmann M.A., Foley J.J. et al. Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 345 (2): 260–270. DOI: 10.1124/jpet.112.202051.
9. Trivedi R., Richard N., Mehta R., Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 72–81. DOI: 10.1183/09031936.00033213.
10. Pleasants R.A., Wang T., Gao J. et al. Inhaled umeclidinium in COPD patients: a review and meta-analysis. *Drugs.* 2016; 76 (3): 343–361. DOI: 10.1007/s40265-015-0532-5.
11. Feldman G., Maltais F., Khindri S. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 µg compared with tiotropium 18 µg in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 719–730. DOI: 10.2147/COPD.S102494.
12. Malerba M., Nardin M., Santini G. et al. Single-inhaler triple therapy utilizing the once-daily combination of fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol in the management of COPD: the current evidence base and future prospects. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753466618760779. DOI: 10.1177/1753466618760779.
13. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β₂ agonist vilanterol in patients with COPD: a randomised placebo-controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (1): 119–127. DOI: 10.1378/chest.11-2231.
14. Jiang Z., Zhu L. Update on molecular mechanisms of corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 37: 1–8. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.01.002.
15. 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.
16. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β₂ agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71 (2): 118–125. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
17. Daley-Yates P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80 (3): 372–380. DOI: 10.1111/bcp.12637.
18. Rossios C., To Y., To M. et al. Long-acting fluticasone furoate has a superior pharmacological profile to fluticasone propionate in human respiratory cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 670 (1): 244–251. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.08.022.
19. van Boven J.F.M., Chavannes N.H., van der Molen T. et al. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir. Med.* 2014; 108 (1): 103–113. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.08.044.
20. 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 randomised studies. *Respir. Med.* 2015; 109 (9): 1155–1163. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.006.
21. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
22. Pascoe S.J., Lipson D.A., Locantore N. et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (2): 320–330. DOI: 10.1183/13993003.02165-2015.
23. 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.
24. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (12): 1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.

Поступила 29.09.20
Received: September 29, 2020

Информация об авторах / Author information

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, 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-биоло-

гического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

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 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

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

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

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: [0000-0002-8574-6869](https://orcid.org/0000-0002-8574-6869))

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)