

Ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие β_2 -агонисты в лечении хронической обструктивной болезни легких: дискуссия продолжается

Е.Н.Барабанова, Ю.М.Колонтарева

ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»: 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современного здравоохранения. Патогенез ХОБЛ связан с воспалением, поэтому в арсенале препаратов для лечения этого заболевания существенную роль играют противовоспалительные препараты – ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Доказаны благоприятные эффекты иГКС на исходы болезни, однако их использование может сопровождаться повышением риска развития нежелательных явлений, в частности, пневмонии. В статье приведен обзор результатов исследований, в которых продемонстрированы долгосрочные положительные эффекты применения комбинаций иГКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ, в т. ч. новой комбинации для однократного применения – флутиказона фууроата / вилантерола. Также рассмотрены данные о пневмонии как наиболее часто обсуждаемом неблагоприятном эффекте применения иГКС / ДДБА, приведены последние доказательства о класс-специфичности данного эффекта. Кроме того, рассмотрены последние доказательства в пользу применения нового биомаркера, потенциально способного выделить фенотип пациентов, для которых назначение иГКС-содержащих препаратов является наиболее оправданным, – таким биомаркером может быть уровень эозинофилов в крови.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фармакотерапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, вилантерол / флутиказона фууроат, биомаркеры, эозинофилы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-357-363

Inhaled steroids / long-acting β_2 -agonists in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: the discussion goes on

E.N.Barabanova, Y.M.Kolontareva

GlaxoSmithKline Trading PLC: 17, build. 3, Krylatskaya str., Moscow, 121614, Russia

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an actual healthcare problem. Inflammation is a part of pathogenesis of COPD; therefore, anti-inflammatory agents including inhaled corticosteroids (ICS) play an important role in therapy of this disease. Favorable effects of ICS on outcomes of COPD were confirmed, but treatment with ICS in these patients is associated with an increased risk of adverse events, particularly pneumonia. Results of clinical trials demonstrated long-term effects of ICS and long-acting β_2 -agonists (LABA) in patients with different stages of COPD. Efficacy and safety of novel fluticasone furoate / vilanterol once-daily combination have been discussed in this review. Data on pneumonia as the most troubling adverse effect of ICS / LABA treatment and recent evidence on class specificity of this effect have been reviewed. Blood eosinophilia is considered as a biomarker that potentially could distinguish patients who would have more benefit from ICS prescription.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting β_2 -agonists, vilanterol / fluticasone furoate, biomarkers, eosinophils.

Представление о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как о гетерогенном заболевании на сегодняшний день общепризнано. Несмотря на гетерогенность, воспаление дыхательных путей и бронхоконстрикция играют главную роль в патофизиологии ХОБЛ и являются важнейшими мишенями для фармакологического воздействия. Вопрос о месте комбинаций, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), в терапии ХОБЛ провоцирует горячие диспуты в научных кругах. С одной стороны, доказано их влияние на снижение частоты обострений, с другой – существует риск в виде развития нежелательных явлений. Как наилучшим образом соотнести пользу и риск при выборе терапии конкретному пациенту? Есть ли биомаркеры, позволяющие сделать наиболее оптимальный выбор? В обзоре, опубликованном в журнале *Expert*

Opinion on Pharmacotherapy, рассматриваются разно-сторонние аспекты пользы / риска группы препаратов, содержащих иГКС и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) [1].

Молекулярные аспекты взаимодействия ГКС с клеткой

ГКС представляют собой жирорастворимые молекулы, которые легко проникают сквозь клеточную мембрану в цитоплазму клетки, где связываются с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Активированные комплексы гормон–рецептор направляется в ядро. Соединяясь попарно, они образуют гомодимеры, связывающиеся со специфическими последовательностями ДНК – стероид-чувствительными элементами, располо-

женными в области промотора генов белков, которые подавляют активность провоспалительных факторов транскрипции [2, 3]. В итоге снижается экспрессия множества генов, ответственных за продукцию цитокинов, хемокинов, ферментов и рецепторных белков, вовлеченных в патогенез как бронхиальной астмы, так и ХОБЛ. Активированные ГР могут и непосредственно вступать во взаимодействие с факторами транскрипции, препятствуя индуцируемой ими продукции соответствующих белков. Кроме того, *in vitro* иГКС способны подавлять продукцию интерлейкина-8, стимулируемую основным фактором некроза опухоли- α и *Haemophilus influenzae* – главного этиологического агента инфекционных обострений ХОБЛ [4]. В эксперименте при воздействии иГКС повышается синтез секреторного ингибитора лейкопротеаз – белка, образование которого нарушено у пациентов с ХОБЛ, склонных к развитию бактериальных обострений на фоне риновирусной инфекции [3].

В отличие от бронхиальной астмы, эффективность иГКС при ХОБЛ является вопросом обсуждения. В исследованиях *in vitro* демонстрируются резистентность к ним воспаления в условиях оксидативного стресса. Тем не менее по результатам клинических исследований, в которых оценивались образцы индуцированной мокроты и биоптаты стенок бронхов, доказано снижение воспалительной реакции. В частности, при воздействии иГКС снижается выраженность лимфоцитарного воспаления, преобладающего на поздних стадиях ХОБЛ. С другой стороны, лимфоциты играют роль в адаптивном иммунитете и влияние иГКС на их активность может сказаться в повышенном риске инфекций [5].

При молекулярных взаимодействиях между ГР и β_2 -адреноагонистами усиливается фармакологический эффект иГКС и ДДБА. ДДБА повышают активность иГКС, увеличивая транспорт активированных ГР в ядро клетки и последующее взаимодействие с ДНК, в т. ч. в легочных макрофагах пациентов с ХОБЛ и нейтрофилах, подвергнутых воздействию табачного дыма. С другой стороны, при воздействии иГКС повышается синтез и снижается деградация β_2 -адренорецепторов, тем самым увеличивая их плотность на клеточной мембране. Подобный синергизм может быть важен не столько для основного действия β_2 -агонистов, т. к. существует большой их резерв на мембране гладкомышечных клеток бронхов, сколько для вспомогательного, а не бронхолитического действия этих препаратов на уровне клеток воспаления, бронхиальных сосудов и нервов дыхательных путей [6].

Эффективность комбинаций иГКС / ДДБА в лечении пациентов с ХОБЛ: данные клинических исследований

Наиболее изученной в терапии ХОБЛ является комбинация салметерол / флутиказона пропионат. По результатам ряда крупных исследований показано, что при терапии этой комбинацией в сравнении

с монотерапией каждым из этих компонентов достоверно и клинически значимо улучшались симптомы, функции легких и совокупный показатель качества жизни. Помимо увеличения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), терапия комбинацией салметерол / флутиказона пропионат способствовала снижению легочной гиперинфляции, что проявлялось более выраженным в сравнении с применением одного бронхолитического препарата увеличением емкости вдоха и времени переносимости физической нагрузки [7–10]. Для комбинации будесонида / формотерола в исследованиях также продемонстрированы увеличение утренней и вечерней пиковой скорости выдоха, повышение качества жизни и выраженности симптомов в сравнении с терапией отдельными компонентами [11, 12].

Особое клиническое значение имеет эффективность комбинаций в профилактике обострений ХОБЛ. В 3-годичном исследовании TORCH при комбинированной терапии риск обострений снижался на 25 % в сравнении с плацебо и на 12 % – в сравнении с монотерапией салметеролом [9]. В исследовании *P.Kardos et al.* частота обострений ХОБЛ была меньше на 35 % при добавлении флутиказона пропионата к терапии салметеролом [13]. Данные об эффективности в отношении частоты обострений получены и для комбинации будесонид / формотерол [12].

Следует отметить, что по данным дополнительного анализа исследования TORCH при комбинированной терапии достоверно снижалась степень ежегодного падения ОФВ₁, причем в большей степени, чем при терапии отдельными компонентами, оказывая тем самым влияние на прогрессирование болезни. Различия в скорости падения показателя ОФВ₁ составили 16,3 мл в год для группы флутиказона пропионата / салметерола по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) [14].

Недавно разработанные комбинации иГКС / ДДБА внесли существенный вклад в доказательные данные для этого класса препаратов.

Комбинация вилантерол / флутиказона фураат (ВИ / ФФ) под торговым названием Релвар Эллипта® зарегистрирована в Российской Федерации в мае 2014 г. Препарат выпускается в форме дозированного порошкового ингаляционного устройства Эллипта®, содержащего в 1 дозе 22 мкг вилантерола и 92 или 184 мкг флутиказона фураата. Доза, рекомендованная для лечения пациентов с ХОБЛ, составляет 22 / 92 мкг 1 раз в сутки [15].

Свидетельства высокой эффективности применения ВИ / ФФ при ХОБЛ получены в ходе контролируемых клинических исследований (рис. 1).

Важным преимуществом применения комбинации ВИ / ФФ является 24-часовая длительность его действия, что в сравнении с другими представителями этой группы препаратов обеспечивает большую стабильность бронходилатации и лучшую приверженность пациентов терапии [17].

Для доказательства влияния комбинации ВИ / ФФ на долгосрочные исходы ХОБЛ проведено

Программа клинических исследований применения ВИ / ФФ при ХОБЛ (11 исследований; n = 7 851)



Рис. 1. Клинические исследования III фазы ВИ / ФФ при ХОБЛ [16]
Figure 1. Phase III clinical trials of vilanterol / fluticasone furoate in COPD [16]

2 параллельных слепых рандомизированных исследования, в которых изучалась эффективность применения комбинации ВИ / ФФ в различных дозировках (50, 100 и 200 мкг флутиказона фуората в сочетании с 25 мкг вилантерола) в сравнении с монотерапией вилантерола (отгруженные дозы) 25 мкг. В исследования длительностью 52 нед. включены пациенты с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями. Установлено, что прием ВИ / ФФ сопровождается достоверным улучшением показателей легочной функции по сравнению с плацебо и отдельными компонентами препарата [18]. Так, увеличение предбронходилатационного (*trough*) ОФВ₁ в группе пациентов, принимавших ВИ / ФФ в дозе 22 / 92 мкг по сравнению с пациентами, принимавшими ВИ, согласно совокупным данным двух 12-месячных исследований, составило 40 мл (рис. 2). Особого внимания заслуживает влияние ВИ / ФФ на частоту обострений ХОБЛ. При объединенном анализе данных, полученных в ходе двух сравнительных исследований, частота среднетяжелых и тяжелых обострений в группе принимавших ВИ / ФФ была на 30 % ниже таковой у пациентов в группе ВИ (рис. 3). Сле-

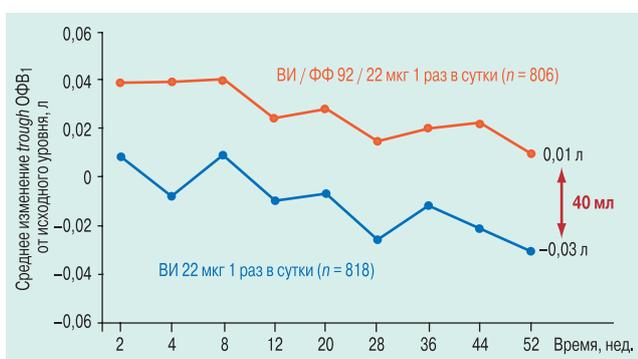


Рис. 2. Влияние ВИ / ФФ на изменение ОФВ₁ (совокупные данные) [27]
Figure 2. Effects of vilanterol / fluticasone furoate on FEV₁ (pooled data) [27]

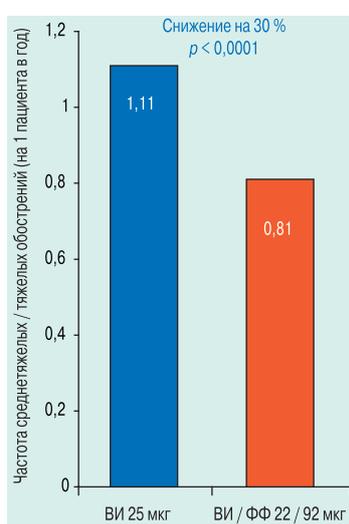


Рис. 3. Объединенный анализ исследований III фазы препарата Релвар Эллипта (ВИ / ФФ). Достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в течение 1 года на 30 % при приеме ВИ / ФФ 22 / 92 мкг в сравнении с монотерапией вилантерола 22 мкг
Figure 3. Pooled analysis of phase III clinical trials of Relvar Ellipta (vilanterol / fluticasone furoate (VI / FF)). There was a significant decrease by 30% in annual moderate to severe exacerbation rate in patients treated with VI / FF 22 / 92 µg vs monotherapy with vilanterol 22 µg

дует отметить, что наиболее выраженным данный эффект оказался при назначении препарата в дозе 22 / 92 мкг в сутки, дополнительных преимуществ использования ВИ / ФФ в дозе 22 / 184 мкг в сутки не показано [18].

По результатам исследования беклометазона дипропионата / формотерола в дозах 200 / 12 и 400 / 12 мкг также показано значимое повышение конечного ОФВ₁ при сравнении с монотерапией формотеролом [19]. Эти функциональные изменения были не меньшими, чем при терапии будесонидом / формотеролом в дозе 400 / 12 мкг. В 48-недельном исследовании FORWARD при терапии беклометазона дипропионатом / формотеролом 200 / 12 мкг снижалась частота обострений в сравнении с формотеролом в группе пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и частыми обострениями в анамнезе [20].

Безопасность и переносимость иГКС

В целом комбинации иГКС / ДДБА обладают благоприятным профилем безопасности у пациентов

с ХОБЛ [21]. Однако несмотря на то, что при использовании этих препаратов снижается частота обострений, которые, по большей части, являются инфекционными, в ряде исследований обнаружено повышение риска пневмонии на фоне их применения. Подобный риск был выявлен в нескольких исследованиях комбинации салметерола / флутиказона пропионата [9]. По результатам ретроспективного анализа 3-годичного исследования TORCH показано, что риск пневмонии был выше у пациентов старшего возраста (в особенности старше 65 лет) с низким ОФВ₁ (в особенности < 30 % от должного), частыми обострениями, тяжелой одышкой (4 и 5 баллов по шкале mMRC) и низким индексом массы тела. В частности, у пациентов с ОФВ₁ < 30 % от должного отмечен на 72 % более высокий риск пневмонии, чем у больных с ОФВ₁ > 50 % от должного [22].

Повышение риска развития пневмонии было описано и для комбинации будесонида / формотерола [11], и для комбинации ВИ / ФФ [18].

В исследовании FORWARD у пациентов с обострениями ХОБЛ в анамнезе частота пневмонии для комбинации беклометазона / формотерола также была несколько выше, чем в случаях монотерапии формотеролом (3,8 и 1,8 % соответственно) [23]. Таким образом, повышение риска пневмонии при ХОБЛ на фоне терапии иГКС является класс-специфическим эффектом.

При увеличении риска пневмоний на фоне иГКС-содержащих режимов терапии летальность не повышается. Так, в исследовании TORCH число летальных исходов от пневмонии было сопоставимо в группах салметерола / флутиказона пропионата и плацебо (8 и 7 случаев соответственно) [9].

В исследовании корейских авторов выявлен повышенный риск туберкулеза легких у пациентов с ХОБЛ, получавших терапию иГКС / ДДБА (салметерол / флутиказона пропионат или будесонид / формотерол). В первую очередь риск был повышен среди больных с рентгенологическими признаками ранее перенесенного туберкулеза. Следует отметить, что Корея относится к странам, эндемичным по туберкулезу, и обнаруженная тенденция не обязательно отражает то, что может происходить в других регионах [24].

Терапия иГКС может рассматриваться как потенциальный фактор риска снижения минеральной плотности костной ткани и возникновения переломов у больных ХОБЛ. Однако в исследовании TORCH, включавшем значительную долю пациентов с остеопорозом, терапия салметеролом / флутиказона пропионатом в течение 3 лет не приводила к значимым изменениям плотности костной ткани бедра и позвонков. Частота травматических и нетравматических переломов была низкой и сравнимой с плацебо (6,3 и 5,1 % соответственно) [25].

Несмотря на приведенные доказательства различных клинических исследований, где пневмония регистрировалась в качестве нежелательного явления при приеме различных иГКС-содержащих препаратов, дискуссии о том, является ли этот эффект класс-специфическим, еще продолжаются.

Финальной точкой в этом споре можно назвать заключение экспертов Комитета по оценке рисков в сфере фармакологического надзора (PRAC) Европейской медицинской ассоциации, которое было опубликовано на сайте Европейской медицинской ассоциации 18.03.16 [26].

PRAC представлены данные аналитического обзора, выполненного по указанию Европейской комиссии от 07.05.15 (Директива 2001 / 83 / ЕС, статья 31) и посвященного риску развития пневмонии у больных ХОБЛ на фоне терапии иГКС. В заключении экспертов PRAC подтверждается, что у больных ХОБЛ, получающих лечение иГКС, отмечается повышенный риск пневмонии. Тем не менее, Комитет придерживается мнения, что преимуществами иГКС при лечении ХОБЛ по-прежнему перевешивают риск. PRAC оценил также риск пневмонии при использовании разных лекарственных препаратов, содержащих иГКС, при этом убедительных доказательств в пользу существования различий между ними не обнаружено. Пневмонию можно считать побочным эффектом, присущим всем препаратам этой фармакологической группы. Производителям рекомендовано обновить информацию о продукте, содержащуюся в инструкциях по их медицинскому применению. Рекомендации PRAC будут направлены в Комитет Европейского Союза (ЕС) по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) с целью вынесения окончательного заключения, действительного для всех стран-членов ЕС. В странах ЕС для применения при ХОБЛ зарегистрированы беклометазон, будесонид, флунизолид, флутиказона пропионат и флутиказона фураат; иГКС-содержащие препараты получили одобрение как центральных, так и национальных регуляторных органов.

Поиск эффективных биомаркеров для прогноза эффективности терапии иГКС-содержащими препаратами

При поиске предикторов эффективности иГКС-содержащих режимов терапии у пациентов с ХОБЛ изучены признаки эозинофильного воспаления дыхательных путей. Несмотря на то, что ХОБЛ характеризуется нейтрофильным воспалением дыхательных путей, данные многих исследований, полученные на основании анализа индуцированной мокроты и бронхиальной биопсии, показывают наличие эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов как со стабильным течением ХОБЛ, так и во время обострений заболевания.

Получение образцов индуцированной мокроты не всегда выполнимо в клинических условиях, поэтому в качестве возможного маркера ответа пациентов с ХОБЛ на терапию иГКС / ДДБА было исследовано количество эозинофилов крови, коррелирующее с содержанием эозинофилов в дыхательных путях [27, 28].

В журнале *Lancet Respiratory Medicine* опубликован *post-hoc*-анализ исследования по применению

ВИ / ФФ при ХОБЛ, в котором *S.Pascoe et al.* приведены убедительные доказательства того, что уровень эозинофилов в крови, измеренный в стабильном состоянии пациента, может служить качественным биомаркером для прогнозирования терапевтического ответа на терапию иГКС у пациентов с ХОБЛ [29]. При анализе данных 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых сравнивались комбинированная терапия флутиказона фууроата (в отгруженных дозах 50, 100 и 200 мкг) и вилантерола (в дозе 25 мкг) и монотерапия вилантерола, сделаны следующие важные выводы:

- в группе пациентов, получавших только вилантерола, ежегодная частота обострений прогрессивно увеличивалась по мере увеличения базового (измеренного в начале исследования) уровня эозинофилов в крови. Для группы с концентрацией эозинофилов < 2 % ежегодная частота обострений составила 0,89; от 2 до < 4 % – 1,21; для группы от 4 до < 6 % – 1,24; для пациентов с базовым значением эозинофилов крови $\geq 6\%$ – 1,62. Количество эозинофилов выражалось в процентном отношении от общего числа лейкоцитов крови;
- уровень эозинофилов в крови может служить прогностическим маркером ответа на терапию иГКС. По сравнению с группой монотерапии вилантерола, при комбинированной терапии ВИ / ФФ частота обострений в год у пациентов с концентрацией эозинофилов в крови $\geq 2\%$ снижалась на 29 %, вместе с тем в группе с показателем эозинофилов < 2 % данное снижение составило только 10 %;
- по результатам 2 проведенных оригинальных исследований подтвержден повышенный риск пневмонии у пациентов, получавших флутиказона фууроат в комбинации с ДДБА по сравнению только с монотерапией вилантерола (3,0 % vs 1,0 % соответственно), при этом значения не зависели от значений уровня эозинофилов. Вместе с тем отмечено, что частота пневмонии в группе монотерапии вилантерола была выше у пациентов с уровнем эозинофилов < 2 % по сравнению с группой $\geq 2\%$ [29].

Отмена иГКС у пациентов с ХОБЛ

При проведении исследований предпринимались неоднократные попытки оценить влияние отмены иГКС на течение ХОБЛ. В исследовании COPE при отмене флутиказона пропионата у пациентов со среднетяжелой / тяжелой ХОБЛ, получавших терапию бронхолитическими препаратами, отмечено увеличение риска повторных обострений, а также значимое снижение качества жизни [30]. Похожие результаты были получены и в 1-годичном исследовании COSMIC: при «выведении» иГКС из состава комбинации быстро начинали снижаться показатели функции легких, усиливалась одышка, увеличивалась частота легких обострений и количество ночных пробуждений [31]. В исследовании WIST после

отмены иГКС, получаемых больными в реальной практике, риск обострений также увеличивался, но это увеличение могло быть устранено, если при обострении возвращались ранее принимаемые препараты [32].

С другой стороны, в проспективном наблюдательном исследовании OPTIMO [33], проведенном у пациентов с легкой / среднетяжелой ХОБЛ (ОФВ₁ > 50 % от должного) с наличием симптомов, но редкими обострениями, для которых назначение иГКС-содержащих режимов не соответствовало рекомендациям GOLD, подтверждено, что при отмене стероидного компонента частота обострений в этой группе пациентов в течение 6 мес. наблюдения не увеличивалась. Комбинированную терапию бронхолитическими препаратами разных классов получали 20 % пациентов этой группы. Сходные результаты были получены в исследовании ILLUMINATE [34], где у 1/3 пациентов, исходно получавших иГКС, при переводе на терапию 2 бронхолитическими препаратами (гликопирроний / индакатерол) не произошло увеличения частоты обострений и ухудшения качества жизни при лучших показателях функции легких; в это исследование, продолжавшееся 26 нед., были включены пациенты из группы низкого риска обострений.

Полезь и риск отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ оценивались в исследовании WISDOM [35]. Пациенты с диагнозом ХОБЛ (тяжелая или очень тяжелая степень бронхообструкции; ОФВ₁ < 50 % от должного) с историей обострений в анамнезе (минимум 1 обострение за последние 12 мес.) в течение 6 нед. вводного периода получали тройную терапию: сочетание тиотропия бромидом 18 мкг и комбинации флутиказона пропионата / салметерола 500 / 50 мкг 2 раза в день. По окончании вводного периода пациенты были рандомизированы 1 : 1, при этом пациенты одной группы продолжали получать тройную терапию, а во 2-й происходило постепенное снижение дозы флутиказона пропионата с интервалом в 6 нед. до полной отмены стероидного компонента на 12-й неделе. Первичной конечной точкой являлось время до 1-го среднетяжелого или тяжелого обострения. Несмотря на то, что по первичной конечной точке не отмечено различий между группами, при анализе функциональных легочных параметров выявлена достоверная разница в снижении конечного ОФВ₁ на 38 мл у пациентов в группе без иГКС на 18-й неделе, когда отмена флутиказона пропионата была выполнена полностью ($p < 0,001$). Такая же разница отмечалась на 52-й неделе ($p = 0,001$). По частоте развития пневмоний различий между группами не отмечено: 5,5 % в группе, где была произведена отмена иГКС, и 5,8 % в группе, в которой тройная терапия продолжалась [35].

В последующем был проведен *post-hoc*-анализ данного исследования. Принято решение проверить, может ли концентрация эозинофилов в крови являться биомаркером, прогнозирующим вероятность развития обострений при отмене иГКС [36]. Сделано предположение, что при более высоком

уровне эозинофилов в крови больные после отмены иГКС будут с большей вероятностью испытывать обострения, чем пациенты, оставшиеся на тройной терапии. При анализе данных больных ХОБЛ ($n = 2\,296$) показано, что частота среднетяжелых и тяжелых обострений была достоверно выше у переставших получать иГКС по сравнению с группой, в которой терапия продолжалась уже при концентрации эозинофилов в крови $\geq 2\%$ (1,22; 95%-ный доверительный интервал – 1,02–1,48). Увеличение частоты обострений было более выраженным по мере роста уровня эозинофилов в крови, при этом достоверные различия между группами, разделенными по признаку эозинофилии крови, были достигнуты при значениях $\geq 4\%$ и $\geq 5\%$. Сходные результаты были получены для групп со значениями 300 и 400 кл / мкл.

Таким образом, при *post-hoc*-анализе исследования WISDOM показано, что пациенты с более высоким базовым уровнем эозинофилов крови с большей вероятностью будут испытывать обострения после отмены иГКС. Для определения более точного порогового значения концентрации эозинофилов крови, при котором можно было бы рекомендовать назначать или отменять иГКС, требуются дополнительные исследования.

Заключение

Место комбинаций иГКС / ДДБА в лечении ХОБЛ является объектом интенсивной дискуссии. В текущих рекомендациях GOLD данные препараты относятся к вариантам выбора в лечении пациентов групп С и D (лица с высоким риском обострений и / или среднетяжелым / тяжелым ограничением воздушного потока). Имеются доказательства того, что именно у этих пациентов при отмене иГКС прогрессирующе ухудшается функция дыхания и усиливается одышка, а также может повыситься риск обострений.

ДДБА и иГКС воздействуют на разные звенья мультикомпонентного патогенеза ХОБЛ, потенцируя действие друг друга. Сегодня их использование должно рассматриваться в рамках эволюционирующей концепции терапии ХОБЛ, включающей недавно появившиеся комбинации ДДБА и длительно действующих антихолинергических препаратов. При выборе препарата для каждого пациента должны быть всесторонне оценены особенности течения болезни. Пациенты с тяжелым ограничением воздушного потока, частыми обострениями, с наличием астматического компонента и, возможно, эозинофилией периферической крови, вероятнее всего, выиграют от применения иГКС в сочетании с 1 или 2 длительно действующими бронходилататорами.

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Все права защищены.

The article is supported by the GlaxoSmithKline company. All rights reserved.

RU/CPD/0003/16 25.07.2016

Литература / References

1. Pelaia G., Muzzio C.C., Vatrella A. et al. Pharmacological basis and scientific rationale underlying the targeted use of inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -adrenergic agonist combinations in chronic obstructive pulmonary disease treatment. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2015; 16 (13): 2009–2021.
2. Pelaia G., Vatrella A., Cuda G. et al. Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. *Life Sci.* 2003; 72: 1549–1561.
3. Barnes P.J. Corticosteroids effects on cell signaling. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 413–426.
4. Gallelli L., Pelaia G., Fratto D. et al. Effects of budesonide on p38 activation, apoptosis and IL-8 secretion, induced by TNF- α and Haemophilus influenzae in human bronchial epithelial cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010; 23: 471–479.
5. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a doubleblind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1592–1596.
6. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
7. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 449–456.
8. Hanania N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 μ g) and salmeterol (50 μ g) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest.* 2003; 124: 834–843.
9. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
10. O'Donnell D.E., Sciruba F., Celli B. et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest.* 2006; 130: 647–656.
11. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
12. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
13. Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 144–149.
14. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта® / Relvar Ellipta®. Prescription Drug Leaflet (in Russian).
16. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM348807.pdf>
17. Martinez F.J., Boscia J., Feldman G. et al. Fluticasone furoate / vilanterol (100/25; 200/25 μ g) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 550–559.

18. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 210–223.
19. Calverley P.M., Kuna P., Monsò E. et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomized controlled trial. *Respir. Med.* 2010; 104: 1858–1868.
20. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108: 1153–1162.
21. Hanania N.A. The impact of inhaled corticosteroid and long-acting β -agonist combination therapy on outcomes in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21: 540–550.
22. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 295–304.
23. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108: 1153–1162.
24. Kim J.H., Park J.S., Kim K.H. et al. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest.* 2013; 143: 1018–1124.
25. Ferguson G.T., Calverley P.M., Anderson J.A. et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest.* 2009; 136: 1456–1465.
26. PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease//18 March 2016; EMA/197713/2016: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002491.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
27. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 662–671.
28. Brightling C.E., Monteiro W., Ward R. et al. Sputum eosinophilia and shortterm response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000; 356: 1480–1485.
29. Brusselle G.G., Bracke K., Lahousse L. Targeted therapy with inhaled corticosteroids in COPD according to blood eosinophil counts. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 416–417.
30. Van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1358–1363.
31. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomized controlled trial. *Thorax.* 2005; 60: 480–487.
32. Choudhury A.B., Dawson C.M., Kilvington H.E. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2007; 8: 93.
33. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15: 77.
34. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60.
35. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1285–1294.
36. Henrik Watz. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398.

Поступила 11.05.16

УДК 616.24-036.12-085.276.032.23

Received May 11, 2016

UDC 616.24-036.12-085.276.032.23

Информация об авторах

Барабанова Екатерина Николаевна – к. м. н., менеджер по медицинским и научным коммуникациям ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com
 Колонтарева Юлия Михайловна – медицинский менеджер респираторного направления ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: yuliya.m.kolontareva@gsk.com

Author information

Barabanova Ekaterina Nikolaevna, PhD, Medical and Scientific Communication Manager, GlaxoSmithKline Trading PLC; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com
 Kolontareva Yuliya Mikhailovna, Respiratory Medical Affairs Manager, GlaxoSmithKline Trading PLC; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: yuliya.m.kolontareva@gsk.com