

Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение Совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации

*С.И.Овчаренко*¹, *А.А.Визель*², *И.В.Гамова*³, *И.С.Добротина*⁴, *Ш.З.Загидуллин*⁵, *В.И.Купаев*⁶,
*Н.Г.Недашковская*⁷, *Л.Б.Постникова*⁸, *О.П.Уханова*⁹, *Р.С.Фассахов*¹⁰, *Р.Ф.Хамитов*²

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия им. В.Г.Вогралика» Минздрава России: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
- 7 – Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»: 344029, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33;
- 8 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310;
- 10 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ; тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfkk@mail.ru

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Гамова Инна Валериевна – к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9033) 28-50-69; e-mail: innapris@yandex.ru

Добротина Ирина Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия имени В.Г.Вогралика» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8314) 39-09-43; e-mail: dobrotina@mail.ru

Загидуллин Шамиль Зарифович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3472) 72-75-97; e-mail: zshamil@inbox.ru

Купаев Виталий Иванович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9272) 65-09-27; e-mail: vki1964sam@rambler.ru

Недашковская Наталья Геннадьевна – заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»; тел.: (9188) 97-94-92; e-mail: nenagen@mail.ru

Постникова Лариса Борисовна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (9103) 90-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Уханова Ольга Петровна – д. м. н., профессор кафедры иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9288) 18-91-76; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Фассахов Рустэм Салахович – д. м. н., профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; тел.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru

Хамитов Рустэм Фидагиевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9172) 72-96-72; e-mail: rhamitov@mail.ru

Резюме

Несмотря на появление новых препаратов для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в настоящее время нерешенными проблемами в терапии этого заболевания остаются поздняя диагностика и выявление ХОБЛ уже на стадии тяжело протекающего заболевания, высокий риск обострений, низкая комплаентность пациентов, побочное действие лекарственных средств. Персонализированная медицина требует четких показаний, предикторов эффективности и безопасности лечения. Терапия фиксированной комбинацией будесонид / формотерол рекомендована пациентам с сочетанием бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ; высоким уровнем эозинофилов в периферической крови (> 300 клеток в 1 мкл крови) при исключении других причин (гельминты, лямблии и т. п.) и с постбронходилатационным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) < 50 %_{доля}; бронхитическим фенотипом, ≥ 2 обострениями в предшествующий год или с ≥ 1 госпитализацией по поводу обострения в течение года и при наличии постбронхо-

дилатационного ОФВ₁ < 50 %_{доля}. Фиксированная комбинация будесонид / формотерол не рекомендуется к регулярному назначению при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ у больных с редкими обострениями (< 2 и без госпитализаций за предшествующий год).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие бронходилататоры, комбинированная терапия, обострения, будесонид / формотерол.

Для цитирования: Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Загидуллин Ш.З., Купаев В.И., Недашковская Н.Г., Постникова Л.Б., Уханова О.П., Фассахов Р.С., Хамитов Р.Ф. Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение Совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 114–121. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121

The place of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the Volga Federal district of Russia

Svetlana I. Ovcharenko¹, Aleksandr A. Vazel'², Inna V. Gamova³, Irina S. Dobrotina⁴, Shamil' Z. Zagidullin⁵, Vitaliy I. Kupaev⁶, Natal'ya G. Nedashkovskaya⁷, Larisa B. Postnikova⁸, Olga P. Ukhanova⁹, Rustem S. Fassakhov¹⁰, Rustem F. Khamitov²

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Russia;
- 3 – V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Bolshaya Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia;
- 4 – V.G.Vogralik Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhniy Novgorod, 603005, Russia;
- 5 – Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Russia;
- 6 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapaevskay 89, Samara, 443099, Russia;
- 7 – Rostov Regional Clinical Hospital No.2: ul. Pervoy Konnoy Armii 33, Rostov-na-Donu, 344029, Russia;
- 8 – Nizhniy Novgorod City Clinical Hospital No.38: ul. Chernyshevskogo 22, Nizhniy Novgorod, 603000, Russia;
- 9 – Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Mira 310, Stavropol'; 355017, Russia;
- 10 – Kazan' (Privolzhskiy) Federal University: ul. Kremlevskaya 18, Kazan', 420008, Russia

Author information

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honorary Physician of Russian Federation; tel.: (499) 248-45-23; e-mail: svettk@mail.ru

Aleksandr A. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Inna V. Gamova, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Allergology and Immunology, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9033) 28-50-69; e-mail: innapris@yandex.ru

Irina S. Dobrotina, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Hospital Internal Medicine, V.G.Vogralik Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8314) 39-09-43; e-mail: dobrotina@mail.ru

Shamil' Z. Zagidullin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pneumologist of Healthcare Ministry of Bashkortostan Republic; tel.: (3472) 72-75-97; e-mail: zshamil@inbox.ru

Vitaliy I. Kupaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Family Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9272) 65-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

Natal'ya G. Nedashkovskaya, Head of Department of Pulmonology, Rostov Regional Clinical Hospital No.2; tel.: (9188) 97-94-92; e-mail: nenagen@mail.ru

Larisa B. Postnikova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Internal Medicine, Nizhniy Novgorod City Clinical Hospital No.38; tel.: (9103) 90-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Olga P. Ukhanova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Immunology, Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9288) 18-91-76; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Rustem S. Fassakhov, Doctor of Medicine, Professor at Kazan' (Privolzhskiy) Federal University; tel.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru

Rustem F. Khamitov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9172) 72-96-72; e-mail: rhamitov@mail.ru

Abstract

Late diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at advanced stage, high risk of exacerbations, low compliance of patients, and adverse effects of treatment have been still unresolved problems in the treatment of COPD despite the development of new drugs. The personalized medicine needs distinct indications and predictors of efficacy and safety of treatment. Budesonide/formoterol fixed combination is recommended for patients with asthma – COPD overlap syndrome and bronchitis phenotype; blood eosinophilia > 300 cells/mm³, if other causes were excluded, post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) < 50% pred.; the chronic bronchitis phenotype, ≥ 2 exacerbations or ≥ 1 hospitalization related to exacerbation during the previous year and post-bronchodilator FEV₁ < 50% pred. Budesonide/formoterol fixed combination is not recommended for regular use in patients with emphysema phenotype of COPD and rare exacerbations (< 2 exacerbations and without hospitalizations in the previous year).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, long-acting bronchodilators, combined therapy, exacerbation, budesonide/formoterol.

For citation: Ovcharenko S.I., Vazel' A.A., Gamova I.V., Dobrotina I.S., Zagidullin Sh.Z., Kupaev V.I., Nedashkovskaya N.G., Postnikova L.B., Ukhanova O.P., Fassakhov R.S., Khamitov R.F. The place of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the Volga Federal district of Russia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 114–121 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – социально значимое заболевание, которым страдают как минимум 210 млн человек в мире. ХОБЛ является причиной смерти 3 млн человек ежегодно, что составляет 5 % всех случаев смерти [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 2010 г. ХОБЛ стала 4-й лидирующей причиной смерти в мире, к 2030 г. она выйдет на 3-е место [2], при этом 50 % пациентов умирают в среднем через 3,6 года после 1-го тяжелого обострения [3]. С учетом непокрытых затрат больные ХОБЛ обходятся здравоохранению Российской Федерации (РФ) в 24,1 млрд руб., наибольший экономический ущерб связан с терапией обострений заболевания [4].

Несмотря на появление новых препаратов для лечения пациентов с ХОБЛ, в настоящее время нерешенными проблемами в терапии этого заболевания остаются поздняя диагностика и выявление ХОБЛ на стадии уже тяжело протекающего заболевания, высокий риск обострений, низкая комплаентность пациентов, побочное действие лекарственных средств. Персонализированная медицина требует четких указаний предикторов эффективности и безопасности лечения. Спирометрический показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) не может быть единственным критерием подбора медикаментозной терапии. В настоящее время определяющим критерием выбора фармакологической терапии ХОБЛ стабильного течения является оценка симптомов и риска обострений [5].

По данным российского неинтервенционного многоцентрового исследования SUPPORT по использованию спирометрии для постановки диагноза и выбору терапии у пациентов с ХОБЛ в учреждениях амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения РФ подтверждены поздняя диагностика ХОБЛ и наличие проблемы с качеством и интерпретацией спирометрических тестов. Современное понимание ХОБЛ все больше учитывает симптомы и риски обострений. Так, в исследовании SUPPORT у 97 % пациентов, обратившихся в поликлинику, зарегистрированы выраженные симптомы, а частые обострения отмечены у 57,3 % больных ХОБЛ. Подавляющему большинству этих пациентов (уровень D по классификации *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*) должны быть рекомендованы длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХП), фиксированная комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА) – фиксированные комбинации иГКС / ДДБА; иГКС / ДДБА + ДДАХП. Вместе с тем оказалось, что 26 % больных ХОБЛ с частыми обострениями не получали базисную терапию, ограничиваясь приемом только короткодействующих бронходилататоров. Отсюда следует, что врачу первичного звена необходимы четкие указания о порядке действий при выборе терапии, принимая во внимание,

что на практике врач, как правило, встречается только с группой часто обостряющейся ХОБЛ с выраженной симптоматикой¹.

Место фиксированной комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия в терапии пациентов с ХОБЛ

Воспалительный ответ, развивающийся при ХОБЛ, вызывает дисбаланс механизмов защиты и разрушение легочной ткани, сопровождается прогрессирующим обструктивных нарушений. Нарастание в период обострения уровня таких биологических маркеров, как С-реактивный протеин, фибриноген, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-8, подтверждает центральную роль воспаления в патогенезе ХОБЛ [6]. Хроническое воспаление при ХОБЛ реализуется через симптомы и обострения, отягощающие течение заболевания, и приводит в конечном итоге к летальному исходу [7].

Все обострения с клинической точки зрения следует рассматривать как фактор прогрессирования ХОБЛ. Медиана времени от 1-го тяжелого обострения ХОБЛ до последующего составляет 5,4 года [8]. В дальнейшем с увеличением количества обострений временной интервал между ними стремительно уменьшается и контролировать воспаление становится гораздо сложнее. К 9–10-му году пациент практически не выходит из состояния непрерывающегося обострения. С регистрацией обострений возникают сложности у подавляющего числа больных. Обострения при любой степени тяжести ХОБЛ не регистрируются как минимум в половине случаев [9, 10], часть их могут проходить под маской острого респираторного заболевания или как ухудшение симптоматики в связи с отказом по разным причинам от проводимой терапии с обострением коморбидной патологии нескольких видов. При этом 59,2 % пациентов с ХОБЛ не понимают значение термина «обострение» [11]. В качестве индикаторов высокого риска последующего обострения рассматривается ряд факторов: наличие ≥ 2 обострений в течение предшествующего года или 1 обострение с госпитализацией, показатель ОФВ₁ < 50 %_{долж.}, снижение ОФВ₁ на ≥ 100 мл, наличие в анамнезе гастроэзофагеального рефлюкса и увеличение числа лейкоцитов на $1,0 \times 10^9 / л$ в 1-й год наблюдения и т. д. [12].

При оценке обострений можно выделить несколько их видов: обострения, при которых на первый план выступают симптомы бронхита, при этом важно обращать внимание на гнойность мокроты, обострения у пациентов с эмфизематозным фенотипом и обострения у больных ХОБЛ в сочетании с БА. Наряду с этим всегда необходимо разбираться с причиной обострений. Так, в случаях негнойной мокроты триггером может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь либо хронический риносинусит. В таком случае необходимо активно проводить тера-

¹ Stukalina E., Arkhipov V., Miravittles M. et al. The Distribution of COPD Categories in General Practice According to GOLD 2011 Classification in Russian Federation. Poster presented at American Thoracic Society Congress, 13–18 May 2016, San-Francisco, USA. P5330.

пию сопутствующих заболеваний, послуживших причиной обострения ХОБЛ. Присутствие гнойной мокроты зачастую связано с наличием бронхоэктазов, а с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) можно выявить бронхоэктазию у 33,8 % больных ХОБЛ. Однако следует обращать внимание именно на инфицированные бронхоэктазы. Одной из причин их инфицирования может быть прием больших доз иГКС [13].

Если проследить эволюцию взглядов на применение иГКС при терапии больных ХОБЛ в соответствии с позицией, изложенной в GOLD, то в 2010 г. иГКС в составе комбинации с ДДБА рекомендованы пациентам с ХОБЛ тяжелого течения и частыми обострениями. В дальнейшем (2011–2015) длительное лечение иГКС / ДДБА рекомендовано пациентам с ХОБЛ уже тяжелого и крайне тяжелого течения и частыми обострениями, которые не контролировались длительно действующими бронхолитическими препаратами. При наличии симптомов БА у больных ХОБЛ (т. н. синдром перекреста – *Asthma – COPD Overlap Syndrome* (ACOS)) лечение должно включать иГКС / ДДБА в низкой или средней дозе в зависимости от тяжести симптомов [14]. В последних рекомендациях GOLD (2017) подтверждается положение о том, что совокупное воздействие фиксированной комбинации иГКС / ДДБА превосходит монотерапию отдельными ее компонентами по влиянию на функцию легких, симптомы, улучшение качества жизни, при этом снижается частота обострений у пациентов с ХОБЛ со среднетяжелыми и крайне тяжелыми обструктивными нарушениями [15].

Медикаментозная терапия ХОБЛ проводится после предварительной ревизии симптомов и оценки риска будущих обострений с долгосрочной целью влияния ее на снижение риска обострений и смертности. Среди наиболее желаемых ожиданий от терапии 50 % пациентов указывают на быстрое облегчение симптомов [16]. В многоцентровом перекрестном исследовании SPEED показано положительное влияние на симптомы и функцию легких у пациентов с тяжело протекающей ХОБЛ двух фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА – будесонид / формотерол и флутиказона пропионат / салметерол. Однако более быстрое начало эффекта, увеличение ОФВ₁, пиковой скорости выдоха через 5 и 15 мин после приема препарата, более выраженное улучшение ряда элементов повседневной утренней активности (умывание, вытирание, одевание, завтрак, прогулка) свойственно фиксированной комбинации будесонида / формотерола по сравнению с флутиказона пропионатом / салметеролом [17].

Одно из серьезных нежелательных явлений применения иГКС, являющееся класс-эффектом иГКС – это пневмония [15]. Рассматривая причины развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ при лечении иГКС, следует учитывать, что разные молекулы иГКС проявляют различную иммуносупрессивную активность, например, иммуносупрессивная активность флутиказона пропионата в 10 раз выше, чем будесонида. В наблюдательном когортном исследо-

вании случай-контроль риск развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ не зависел от увеличения дозы будесонида, однако на фоне длительного использования высоких доз флутиказона пропионата риск развития нетяжелой пневмонии достоверно повышался [18]. Значимое повышение частоты всех случаев пневмоний на фоне применения флутиказона пропионата по сравнению с будесонидом продемонстрировано по результатам систематического анализа *K.M.Kew et al.* [19]. Высокий риск пневмонии установлен в исследованиях по изучению эффективности и безопасности нового иГКС флутиказона фууроата, применяемого даже в низких дозах [15]. Несмотря на увеличение риска развития пневмонии показано, что выживаемость пациентов, получавших иГКС, была выше по сравнению с больными, при терапии которых иГКС не использовались [20].

Положительное влияние фиксированной комбинации иГКС / ДДБА наиболее убедительно в отношении уменьшения риска обострений. Так, следуя алгоритму выбора терапии, опубликованному *A.Agusti* и *L.Fabbri* [21], с повышением риска обострений в первую очередь необходимо решать вопрос о назначении иГКС. В целом включение иГКС в терапию ХОБЛ позволяет снизить число обострений на 21–62 % [22–25].

Предполагается, что при тяжелом течении заболевания рекомендуется использовать тройную терапию, при этом в случае присоединения ДДАХП к иГКС / ДДБА должны дополнительно улучшиться легочная функция и снизиться риск обострений ХОБЛ [15]. В исследовании CLIMB фиксированная комбинация будесонид / формотерол в составе тройной терапии с тиотропием продемонстрировано снижение частоты тяжелых обострений на 62 % и значительное улучшение функции легких, состояния здоровья, показателей утренней активности и уменьшение выраженности симптоматики [24]. В то же время при использовании фиксированной комбинации флутиказона пропионата / салметерола в тройной терапии с тем же ДДАХП значимого снижения обострений не показано, хотя отмечалось улучшение функции легких и качества жизни [26].

В связи с тем, что фиксированная комбинация ДДБА / ДДАХП рекомендована пациентам с тяжелым течением ХОБЛ, возник вопрос о роли бронхолитической терапии в качестве альтернативы «золотому стандарту» фиксированной комбинации иГКС / ДДБА в снижении риска обострений. В исследовании FLAME показана возможность снижения риска обострения ХОБЛ на комбинированной бронхолитической терапии, но только в тех случаях, где риск предшествующих обострений был низким. Пациенты, включенные в исследование FLAME, характеризовались историей редких обострений ХОБЛ. Так, 80 % участников исследования имели не более 1 обострения в течение предыдущего года наблюдения. Только у 19,3 % пациентов в анамнезе отмечены ≥ 2 умеренных или тяжелых обострений на протяжении последних 12 мес. Таким образом, выборка исследования в целом не соответствовала популяции

больных, которым показано назначение иГКС. Достигнутый результат по снижению числа обострений в группе ДДАХП / ДДБА на 11 % не попадает в рамки минимальных клинически значимых отличий, соответствующих значению 22 %. Обращает на себя внимание тот факт, что при проведении исследования FLAME были исходно исключены пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В реальной клинической практике у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения преимущественно присутствуют ССЗ [27].

Существует мнение, что чем выше уровень эозинофилов в крови у пациента с ХОБЛ, тем выше вероятность наличия БА, т. е. фенотипа с перекрестным синдромом (АСОС). В этой ситуации применение иГКС / ДДБА является обязательным. АСОС характеризуется более быстрым снижением легочной функции, низким качеством жизни и частыми обострениями по сравнению с изолированно протекающей ХОБЛ. При АСОС в сравнении с изолированной ХОБЛ отмечается более выраженное утолщение бронхиальной стенки (как отражение процесса ремоделирования бронхов), более высокий уровень легочной перибронхиальной сосудистой перфузии и микроваскуляризации легких по данным МСКТ. АСОС характеризуется фенотипом с преобладанием изменений в воздухоносных путях, доминирующим над повреждением легочной ткани, в отличие от ХОБЛ. Применение комбинации иГКС / ДДБА при наличии АСОС позволяет уменьшить ремоделирование бронхов и приводит к редукции сосудистой перибронхиальной перфузии [28].

Проблема отмены иГКС обсуждалась в исследовании WISDOM, где у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ постепенная отмена иГКС в течение 3 мес. не была связана с повышением риска обострений, но приводила к снижению функции легких (ОФВ₁). Остается без ответа вопрос – что будет с этими пациентами через 2 года, каков их дальнейший прогноз, возрастет ли частота обострений в последующие годы? [29]. Отмена иГКС может быть безопасной у пациентов с ХОБЛ с низким риском обострений [30], однако эти пациенты должны продолжать применять комбинированную терапию длительно действующим бронходилататором. При отмене иГКС у этих пациентов необходимо исключить сочетание ХОБЛ с БА, а также оценить уровень эозинофилов в мокроте и / или крови и других маркеров для оценки присутствующего эозинофильного воспаления у больных ХОБЛ без БА [29].

Так, несмотря на преимущественно нейтрофильную природу воспаления при ХОБЛ, у части пациентов отмечается повышенный уровень эозинофилов, что связано с воздействием цитокинов Th2-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа [31]. Эозинофильное воспаление дыхательных путей, обнаруживаемое при стабильном течении ХОБЛ, вероятно, играет роль в быстром прогрессировании болезни у пациентов, в легочном лаваже

которых отмечался более высокий уровень эотаксина-1, хемокина, стимулирующего активацию и миграцию эозинофилов в дыхательные пути, по сравнению с пациентами со стабильным течением ХОБЛ и нейтрофильным характером воспаления [32]. На потенциальную связь между повышением содержания эозинофилов в крови и тяжестью ХОБЛ указывают результаты исследования, выполненные *N. Trung et al.*, где доля пациентов с содержанием эозинофилов в крови ≥ 400 клеток в 1 мкл увеличивалась среди тяжелых пациентов с ХОБЛ в категории GOLD III и IV². В целом эозинофильный тип воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой ХОБЛ встречается приблизительно в 1/3 случаев [33]. Наиболее примечателен факт ассоциации между уровнем эозинофилов и частотой обострений ХОБЛ. В когортном исследовании, проведенном в Великобритании ($n = 2\,699$), выявлена связь между более высоким уровнем эозинофилов крови и увеличением частоты обострений ХОБЛ [34]. Также продемонстрировано, что увеличение количества эозинофилов в крови ассоциировалось с увеличением смертности при более частых обострениях у больных ХОБЛ [35]. С другой стороны, уменьшение уровня эозинофилов в мокроте у пациентов с ХОБЛ приводит к снижению числа тяжелых обострений и обострений, требующих госпитализации [36].

К настоящему времени накоплено достаточно сведений для рекомендации включения иГКС / ДДБА в схему терапии ХОБЛ с учетом уровня эозинофилов в бронхиальном содержимом и периферической крови. Наиболее часто в качестве пороговых значений для эозинофилов мокроты или периферической крови как индикаторов возможного положительного ответа на терапию иГКС рассматриваются $\geq 3\%$ – в мокроте и ≥ 300 клеток в 1 мкл – в крови [37]. Вместе с тем до сих пор не предложен пороговый уровень эозинофилов в крови и мокроте для применения в реальной клинической практике [15].

Впервые возможное положительное влияние терапии иГКС на функцию легких у пациентов с ХОБЛ и наличием эозинофилии отмечено в ретроспективном анализе исследования ISOLDE, где обнаружено, что их число может указывать на пациентов, у которых скорость падения ОФВ₁ при применении иГКС меньше [38]. По результатам *post-hoc*-анализа других исследований с участием пациентов с анамнезом обострений ХОБЛ показано, что более высокий уровень эозинофилов в крови может указывать на частоту обострений у пациентов, принимавших ДДБА без иГКС. Так, по данным анализа *S. Pascoe et al.* (2015) более выраженное снижение частоты умеренных и тяжелых обострений при применении фиксированной комбинации флутиказона фураат / вилантерол в сравнении с монотерапией вилантеролом происходило при уровне эозинофилов крови $\geq 2\%$, который в исследовании встречался у 66 % пациентов [39]. По результатам анализа

² Tran T.N., Schatz M., Li Q. et al. Международная конференция ERS 6–10 сентября 2014. Мюнхен, Германия. P4206.

исследования FORWARD также обозначены различия в эффектах терапии у пациентов с количеством эозинофилов в крови ≥ 279 клеток в 1 мкл и пациентов с меньшим уровнем эозинофилов. В когорте с высоким содержанием эозинофилов обострения чаще фиксировались при назначении монотерапии формотеролом, тогда как присоединение иГКС у этих пациентов оказывало заметный положительный эффект в отношении снижения риска обострений [40]. По результатам *post-hoc*-анализа исследований длительностью ≥ 1 года (TRISTAN, INSPIRE, SCO-30002) также показана взаимосвязь между уровнем эозинофилов периферической крови и эффективностью терапии иГКС в отношении обострений ХОБЛ. При исходном уровне эозинофилов крови $\geq 2\%$ сокращение числа умеренных и тяжелых обострений отмечалось в большей степени у пациентов, принимавших иГКС / ДДБА в сравнении с теми, кто не принимал иГКС [41].

Отмена иГКС значительно увеличивает частоту обострений ХОБЛ у пациентов с исходно высоким уровнем эозинофилов в крови. По результатам *post-hoc*-анализа 12-месячного исследования WISDOM продемонстрировано увеличение риска умеренных и тяжелых обострений у пациентов, прекративших принимать иГКС в сравнении с теми, кто продолжил прием иГКС при исходном числе эозинофилов крови $\geq 2\%$ или ≥ 300 клеток в 1 мкл [42]. Отмена иГКС у пациентов с уровнем эозинофилов в мокроте $> 3\%$ может сопровождаться не только увеличением частоты случаев обострений, но и сокращением времени до 1-го обострения [43]. Уровень эозинофилов может быть предиктором эффективности терапии иГКС у пациентов с ХОБЛ с обострениями в анамнезе в отношении снижения частоты умеренных и тяжелых обострений.

Продолжает обсуждаться роль системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и коморбидностью [15]. По результатам исследования EUROSCOP [44] показано влияние будесонида на снижение риска прогрессирования ишемической болезни сердца и других кардиоваскулярных событий, что свидетельствует о возможной роли иГКС в уменьшении активности системного воспаления при ХОБЛ, и, таким образом, ограничении отрицательного влияния сопутствующих заболеваний на прогноз и течение ХОБЛ.

Учитывая сказанное, указывается на необходимость применения фиксированных комбинаций будесонид / формотерол и будесонид / формотерол + ДДАХП у определенной категории пациентов с ХОБЛ, представленной в заключении Совета экспертов «Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении ХОБЛ стабильного течения» (Казань, 10.06.16):

1. Терапия фиксированной комбинацией будесонид / формотерол рекомендована пациентам с:
 - сочетанием БА и ХОБЛ;
 - высоким уровнем эозинофилов в периферической крови (> 300 клеток в 1 мкл крови) при исключении других причин (гельминты,

лямблии и т. п.) и постбронходилатационным ОФВ₁ $< 50\%$ долж.;

- бронхитическим фенотипом, ≥ 2 обострениями в предшествующий год или с ≥ 1 госпитализацией по поводу обострения в течение 1 года при наличии постбронходилатационного ОФВ₁ $< 50\%$ долж.
2. Преимущества фиксированной комбинации будесонид / формотерол в сравнении с фиксированной комбинацией флутиказона пропионат / салметерол установлены в отношении:
 - скорости наступления эффекта терапии;
 - влияния на частоту обострений;
 - эффективности в составе тройной комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП;
 - низкого риска развития пневмонии.
 3. Фиксированная комбинация будесонид / формотерол имеет преимущество в сравнении с монотерапией бронходилататорами длительного действия, оказывая позитивное влияние на:
 - эозинофильное воспаление, проявляющееся повышенным содержанием эозинофилов в крови или мокроте, а также увеличением частоты обострений;
 - системное воспаление, особенно у больных с коморбидной патологией;
 - частоту обострений, требующих применения системных ГКС.
 4. Условия отмены или коррекции применения иГКС / ДДБА при стабильно протекающей ХОБЛ:
 - в случае развития непереносимости компонентов комбинации (будесонида или формотерола) терапию фиксированной комбинацией будесонид / формотерол следует отменить;
 - при отсутствии эффекта в течение 6 мес. применения иГКС / ДДБА возможен переход на фиксированную комбинацию ДДАХП / ДДБА.
 5. Фиксированная комбинация будесонид / формотерол не рекомендуется к регулярному назначению при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ у больных с редкими обострениями (< 2 обострений без госпитализаций за предшествующий год).

Заключение

Таким образом, фиксированная комбинация будесонид / формотерол обладает рядом преимуществ при использовании у пациентов с тяжело и крайне тяжело протекающей ХОБЛ при наличии частых обострений, повышенном уровне эозинофилов крови, синдроме перекреста БА и ХОБЛ. Данная комбинация может быть включена в терапию таких больных.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. WHO. COPD Fact Sheet No315. 2009. Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html

2. WHO. Chronic respiratory diseases. 2010. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>.
3. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124: 459–467.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–36. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–36 (in Russian).
5. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org>
6. Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir. Med.* 2005; 99: 1494–1500.
7. Barnes P.J. In: Stockley R.A., Rennard S.I., Rabe K. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Oxford: Blackwell Publishing; 2007.
8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67: 957–963.
9. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.
10. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1298–1303.
11. Kessler R., Stahl E., Vogelmeier C. et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest*. 2006; 130: 133–142.
12. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
13. Da Silva S., Paschoal I.A., De Capitani E.M. et al. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11: 503–513.
14. From the Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma – COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2014. Available at: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf>
15. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org>
16. Miravittles M., Anzueto A., Legnani D. et al. Patient's perception of exacerbations of COPD – the PERCEIVE study. *Respir. Med.* 2007; 101: 453–460.
17. Partridge M.R., Schuermann W., Beckman O. et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3: 1–11.
18. Suissa S., Patenaude V., Lapi F. et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013; 68: 1029–1036.
19. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 3: CD010115.
20. Malo De Molina R., Mortensen E.M., Restrepo M.I. et al. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 751–757.
21. Agusti A., Fabbri L.M. Inhaled steroids in COPD: when should they be used? *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 869–871.
22. Calverley P.M. Reducing the frequency and severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 121–124.
23. 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.
24. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741–750.
25. Tashkin D.P., Rennard S.I., Martin P. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs*. 2008; 68: 1975–2000.
26. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Ferguson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
27. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2222–2234.
28. Suzuki T., Tada Y., Kawata N. et al. Clinical, physiological, and radiological features of asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 947–954.
29. 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.
30. 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.
31. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138: 16–27.
32. D'Armiento J.M., Scharf S.M., Roth M.D. et al. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir. Res.* 2009; 10: 113.
33. Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2006; 1: 39–47.
34. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005; 128: 2099–2107.
35. Hoppers J.J., Schouten J.P., Weiss S.T. et al. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1869–1874.
36. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 906–913.
37. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 2535–2548.

38. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S. et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 1374–1382.
39. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.D. 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: 435–442.
40. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 523–525.
41. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71: 118–125.
42. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 390–398.
43. Liesker J.J., Bathoorn E., Postma D.S. et al. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 1853–1860.
44. Lofdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B. et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1115–1119.

Поступила 13.12.16
Received December 13, 2016