

Хроническая обструктивная болезнь легких: моно-, двойная, тройная терапия...

К.А.Зыков^{1,2}, А.В.Рвачева², В.И.Кобылянский¹, Г.Л.Осипова¹, А.Р.Татарский¹, Е.И.Соколов²

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

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Дегагатакая, 20, стр. 1

Информация об авторах

Зыков Кирилл Алексеевич – д. м. н., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, заведующий лабораторией пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Рвачева Анна Валерьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 661-16-37; e-mail: arvacheva@mail.ru

Кобылянский Вячеслав Иванович – д. м. н., профессор образовательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: kobylyansky@mail.ru

Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., профессор, заведующая отделом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: osipovagl@mail.ru

Татарский Алексей Романович – д. м. н., профессор, руководитель образовательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 569-23-73; e-mail: aleksey.tatarsky@gmail.com

Соколов Евгений Иванович – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 303-93-07; e-mail: evgeniy.sokolov.1950@mail.ru

Резюме

В статье представлены основные параметры, определяющие выбор препаратов основных классов, которые используются для длительного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – ингаляционных β-агонистов, М-холинолитических препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и теофиллинов. Охарактеризована роль иГКС в современных схемах ведения пациентов с ХОБЛ. Приводятся данные, свидетельствующие о возможности отмены гормональных препаратов у пациентов без повышения риска развития обострений; клинические показания для пересмотра терапии у пациентов с ХОБЛ, а также описание существующей на настоящий момент доказательной базы эффективности применения двойной бронходилатационной терапии как ключевого элемента современного лечебного подхода у большинства больных ХОБЛ. Рассмотрены параметры, определяющие выбор между моно- и двойной бронходилатационной терапией. Кратко обсуждаются отечественные и зарубежные клинические алгоритмы назначения лекарственной терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, алгоритм, ингаляционные глюкокортикостероиды, бронходилататоры.

Для цитирования: Зыков К.А., Рвачева А.В., Кобылянский В.И., Осипова Г.Л., Татарский А.Р., Соколов Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: моно-, двойная, тройная терапия... *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 234–242. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-234-242

Chronic obstructive pulmonary disease: mono-, double-, triple therapy...

Kirill A. Zikov^{1,2}, Anna V. Rvacheva², Vyacheslav I. Kobylyanskiy¹, Galina L. Osipova¹, Aleksey R. Tatarskiy¹, Evgeniy I. Sokolov²

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

2 – A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia

Author information

Kirill A. Zikov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Academic Affairs and Innovation, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Laboratory of Pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Anna V. Rvacheva, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 661-16-37; e-mail: arvacheva@mail.ru

Vyacheslav I. Kobylyanskiy, Doctor of Medicine, Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: kobylyansky@mail.ru

Galina L. Osipova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: osipovagl@mail.ru

Aleksey R. Tatarskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 569-23-73; e-mail: aleksey.tatarsky@gmail.com

Evgeniy I. Sokolov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Head of Department of General Internal Medicine and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 303-93-07; e-mail: evgeniy.sokolov.1950@mail.ru

Abstract

General criteria for choosing basic pharmacotherapy (inhaled β -agonists, M-cholinolytics, inhaled steroids (ICS), and theophylline) for long-term treatment of patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) are given in the article. The authors described a role of ICS in the current management of COPD patients. Possibility of ICS withdrawal in COPD patients without increase in the risk of exacerbations and a clinical approach to revision of the therapy were discussed. The authors analyzed currently available evidence of efficacy of dual bronchodilation as the key point of modern therapeutic strategy for COPD. A choice of single or dual bronchodilation should be guided by certain criteria. Russian and international clinical algorithms of pharmacotherapy for COPD were also reviewed.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, treatment, algorithm, inhaled steroids, bronchodilators.

For citation: Zikov K.A., Rvacheva A.V., Kobylanskiy V.I., Osipova G.L., Tatarskiy A.R., Sokolov E.I. Chronic obstructive pulmonary disease: mono-, double-, triple therapy... *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 234–242 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-234–242

Достаточно сложно подсчитать, какое количество статей публикуется по проблеме хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в журналах различного уровня. За последние 20 лет только в изданиях, цитируемых системой *MedLine*, ежегодное число работ, посвященных данной проблеме, увеличилось в > 5 раз – до почти 5 тыс. статей¹. При этом количество публикаций, в которых в качестве ключевых слов включены термины «ХОБЛ» и «рекомендации», возросло 10-кратно! Это свидетельствует не только об актуальности проблемы ХОБЛ, но и о наличии огромного интереса и востребованности практических рекомендаций по диагностике и лечению этой патологии в условиях реальной клинической практики.

Распространенность ХОБЛ в различных регионах Европы оценивается от 4 до 10 %, при этом отмечается, что реальные цифры могут быть значительно выше². Согласно опубликованным данным, в России распространенность ХОБЛ составляет 9 %³ [1], при этом по результатам исследования *Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases* (GARD, 2014) продемонстрировано, что распространенность ХОБЛ, подтвержденная у пациентов с респираторными симптомами при помощи спирометрии, составила 21,8 %. Еще одним важным результатом данного исследования явилось подтверждение того, что > 90 % пациентов с диагностированной ХОБЛ не получают лечения, предусмотренного современными рекомендациями [2]. Учитывая эти данные, важным является не только создание методических документов, но и активная работа по их внедрению в реальную практику. При этом становится ясным, что рекомендации должны быть четкими, понятными и легко применимыми в клинической практике не только узкими специалистами-пульмонологами, но и врачами всех специальностей, включая врачей общей практики и терапевтов.

Во многих странах существуют локальные рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. Следует отметить, что несмотря на ряд различий, цели лече-

ния, критерии диагностики, необходимость учета коморбидных состояний при выборе терапии в значительной степени совпадают. Важным объединяющим фактором является констатация того, что ключевым элементом современного лечения ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры [3]. В последней версии Международной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2017) также однозначно поддержана эта точка зрения [4], которая базируется на убедительной доказательной основе хорошо организованных клинических исследований. При этом в течение многих лет основные классы препаратов, которые используются для базисного лечения пациентов с ХОБЛ, остаются неизменными – ингаляционные β -агонисты, М-холинолитические препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

Теофиллин

Еще недавно важную роль в лечении ХОБЛ занимали метилксантины (теофиллин и эуфиллин), которые применялись и как средство купирования приступов, и для базисной терапии. Однако в настоящее время с появлением высокоэффективных длительно действующих бронхолитических препаратов применение метилксантинов в индустриально развитых странах резко сократилось по причине их меньшей эффективности и большого количества нежелательных эффектов, связанных с очень узким терапевтическим окном и значительным количеством факторов, влияющих на концентрацию теофиллина в крови. Теофиллин является неселективным ингибитором фосфодиэстераз, поэтому он рассматривается не только как бронхолитический, но и как противовоспалительный препарат, который с этой целью можно применять в низких дозировках. Продемонстрировано, что при его применении в таком режиме увеличивается гистондеацетилазная

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=copd>

² European COPD Coalition. Prevalence in EU. Available at: <https://www.copdcoalition.eu/about-copd/prevalence>

³ Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). 7th General Meeting, 9–10 July, 2012, Saint Petersburg, Russia. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <http://www.who.int/gard/publications/GARDGMReportStPetersburg2012.pdf>

активность (HDAC), что приводит к усилению противовоспалительной активности ГКС и снижению экспрессии провоспалительных генов [5]. Однако следует отметить, что результаты клинических исследований по этому поводу весьма противоречивы. Так, у пациентов с ХОБЛ при показателе объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $< 50\%$ долж. и наличии как минимум 1 госпитализации за предшествующий год, которые получали лечение иГКС и длительно действующими β -агонистами (ДДБА) в комбинации с низкими дозами теофиллина (100 мг 2 раза в день), не отмечено различий по числу обострений по сравнению с больными, которые получали лечение только иГКС + ДДБА. Также в рамках указанного исследования при применении теофиллина не удалось продемонстрировать повышения HDAC в моноцитах крови и макрофагах мокроты и изменения концентрации интерлейкинов (IL)-1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и супернатанте мокроты [6].

Так какое же место отводится сейчас теофиллину в лечении ХОБЛ? Учитывая наличие ряда данных о повышении эффективности иГКС при совместном назначении с низкими дозами теофиллина, указывается на возможность его ингаляционного применения [7, 8]. Но до того момента, как противовоспалительные свойства препарата на фоне применения иГКС будут убедительно доказаны в ходе клинических исследований, теофиллин остается дополнительной опцией 3-й линии у тяжелых пациентов, которые не ответили в достаточной степени на адекватную максимальную терапию бронхолитическими препаратами и иГКС [9].

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Значение иГКС в лечении ХОБЛ в последнее время также значительно снизилось. Ключевые данные представлены по результатам 12-месячного двойного слепого исследования WISDOM, в которое были включены пациенты ($n = 2\,485$) с ХОБЛ с обостре-

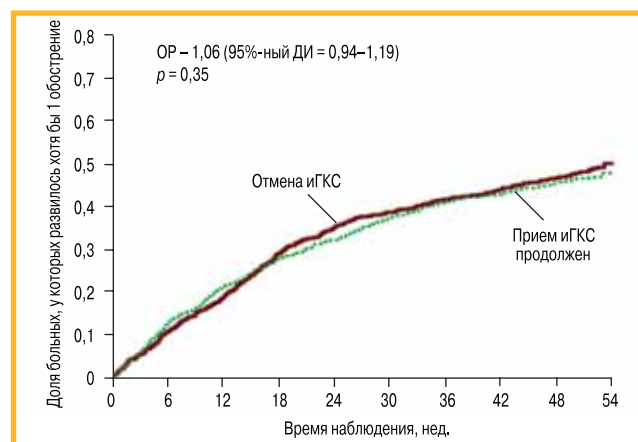


Рис. 1. Риск развития среднетяжелых и тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких при отмене ингаляционных глюкокортикостероидов в исследовании WISDOM [10]
Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 1. A risk of moderate to severe exacerbations of COPD following withdrawal of inhaled steroids in WISDOM trial [10]

ниями в анамнезе, получающие тройную терапию тиотропиумом, салметеролом и флутиказоном в течение 6 нед. Пациенты страдали ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени, а 69,9 % из них до включения в исследование постоянно получали иГКС. После рандомизации пациенты 1-й группы продолжили получать тройную терапию, у больных 2-й группы в течение 12 нед. доза иГКС снижалась вплоть до полной отмены. В итоге к 52-й неделе риск развития среднетяжелых и тяжелых обострений не различался между группами (рис. 1) [10]. Таким образом, в ходе этого исследования еще раз продемонстрировано, что роль иГКС в лечении ХОБЛ значительно более скромная, чем предполагалось ранее, и основное значение имеют бронходилататоры.

Полученные данные вызывают важный вопрос: у всех ли пациентов с ХОБЛ, которым назначены иГКС, они могут быть безопасно отменены? Ответ на этот вопрос дается по результатам субанализа, проведенного с использованием данных исследования WISDOM, в рамках которого оценивалось влияние уровня эозинофилов в крови в начале исследования на частоту обострений при отмене иГКС. Как выяснилось, уровень эозинофилов $> 4\%$, или 300 клеток в 1 мкл крови, может свидетельствовать об увеличении риска обострений при отмене иГКС [11]. Таким образом, можно сделать вывод о важности определения уровня эозинофилов для безопасной отмены иГКС. При этом с практической точки зрения оптимально оценивать абсолютный уровень эозинофилов в крови, и за пороговое значение, при котором нежелательно отменять иГКС, целесообразно принять значение именно 300 клеток в 1 мкл крови.

Долгое время считалось, что наиболее эффективным средством профилактики обострений у пациентов с ХОБЛ являются иГКС. В этой связи важным представляется 52-недельное исследование FLAME, в рамках которого сравнивалась эффективность 2 комбинаций — иГКС / ДДБА (флутиказон 500 мкг + салметерол 50 мкг 2 раза в день) и ДДБА / длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) (гликопирроний 50 мкг + индакатерол 110 мкг 1 раз в день) у пациентов ($n = 1\,680$) с наличием как минимум 1 обострения за предыдущий год. Частота всех обострений ХОБЛ была на 11 % ниже в группе комбинированной бронхолитической терапии, чем при сочетании иГКС / ДДБА — 3,59 и 4,03 соответственно (относительный риск (ОР) — 0,89; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,83–0,96; $p = 0,003$). Частота среднетяжелых и тяжелых обострений была также ниже при применении ДДБА / ДДАХП — 0,98 и 1,19 соответственно (ОР — 0,83; 95%-ный ДИ — 0,75–0,91; $p < 0,001$). Интересно отметить, что при анализе количества эозинофилов в крови в начале исследования не показано влияния этого фактора на частоту обострений в группах [12]. Частота пневмоний была достоверно больше в группе иГКС / ДДБА, чем в группе гликопиррония / индакатерола (4,8 и 3,2 % соответственно; $p = 0,02$). Таким образом, продемонстрировано преимущество

двойной бронхолитической терапии по сравнению с комбинацией иГКС / ДДБА в предотвращении обострений ХОБЛ у пациентов с наличием обострений в предыдущий год [13].

Бронхолитические препараты

По данным крупных исследований доказано, что при постановке диагноза ХОБЛ практический врач должен в первую очередь назначить бронхолитические препараты. При этом необходимо определиться с выбором: назначить короткодействующие или пролонгированные препараты, а во 2-м случае – назначить монотерапию или комбинацию ДДБА / ДДАХП.

Какое же место занимают короткодействующие бронходилататоры в терапии ХОБЛ стабильного течения? Хотя во многих международных и национальных рекомендациях пациентам с невыраженными симптомами и редкими обострениями в качестве постоянной терапии рекомендовано использование короткодействующих β -агонистов, короткодействующих М-холинолитиков или их комбинации, у всех пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ в качестве базисной терапии более целесообразным является использование пролонгированных препаратов. Данное утверждение основано на доказанной более высокой эффективности пролонгированных препаратов по сравнению с короткодействующими [4]. Также важно подчеркнуть, что в целом в популяции пациентов с ХОБЛ ни один препарат не позволяет замедлить ежегодное падение ОФВ₁, однако при этом показано, что применение пролонгированного М-холинолитического препарата тиотропия позволяет добиться такого результата у больных ХОБЛ II стадии по классификации GOLD (2007) [14], что доказывает целесообразность начала терапии на ранних стадиях заболевания именно пролонгированными препаратами. Существует надежда, что при таком подходе может замедлиться прогрессирование заболевания, снизятся смертность и расходы здравоохранения на ведение пациентов с ХОБЛ.

Если врачом установлен диагноз ХОБЛ и принято решение о назначении пролонгированного бронхолитического препарата, то необходимо принять решение, рекомендовать ли монотерапию (ДДАХП или ДДБА) или сразу назначить их комбинацию?

Несомненно, применение комбинации ДДБА / ДДАХП дает больший выигрыш по спирометрическим показателям, снижению числа обострений и качеству жизни у большинства больных ХОБЛ, при этом важным вопросом является определение группы больных, у которых добавление второго бронхолитического препарата не приводит к значимому улучшению и является избыточным. В рамках анализа исследований ОТЕМТО сравнивались спирометрическая эффективность и качество жизни

пациентов с ХОБЛ, получающих монотерапию тиотропием или комбинацией тиотропий + олодатерол в течение 12 нед. Продемонстрировано, что при общей более высокой эффективности комбинированной терапии у всей когорты пациентов в целом у больных ХОБЛ группы А (редкие обострения, невыраженная симптоматика, ОФВ₁ > 50 %) по GOLD (2011), различия между тиотропием и комбинацией тиотропий + олодатерол не достигли статистической значимости по приросту минимального ОФВ₁, динамическому индексу одышки и оценке качества жизни [15]. Как известно, при оценке эффективности терапии крайне важно оценивать именно пациентоориентированные исходы, одним из которых и является оценка качества жизни. При проведении *post-hoc*-анализа этого исследования выявлено, что достоверное улучшение качества жизни (снижение показателя по шкале респираторного вопросника Клиники Святого Георгия для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ)) при двойной бронхолитической терапии по сравнению с монотерапией ДДАХП отмечено у лиц с наличием одышки, оцененной с помощью модифицированной шкалы одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC \geq 2) (SGRQ –3,44 балла; $p < 0,001$). Достоверных различий в динамике SGRQ у больных с менее выраженной одышкой (mMRC < 2) и у пациентов, получавших только тиотропий или комбинацию тиотропий + олодатерол, не отмечено⁴.

Таким образом, при решении вопроса о стартовой терапии для пациента с впервые установленным диагнозом ХОБЛ врач может рассмотреть возможность монотерапии ДДАХП при редких обострениях, невыраженных симптомах (mMRC < 2 или CAT < 10) и сохранной функции легких в качестве дополнительного параметра (рис. 2).

Если пациентам группы А по классификации GOLD (2016) может быть назначена стартовая терапия одним пролонгированным бронхолитическим препаратом, то лицам, отнесенным к группам В, С и D, необходимо назначение двойной бронходилатационной терапии. Важная информация о принадлежности к группе А среди амбулаторных пациентов в странах центральной и восточной Европы представлена в исследовании *POPE-study*, в котором принимали участие также российские центры [18]. Установлено, что к группе А относятся только 8,5 % пациентов, таким образом, назначение двойной бронходилатационной терапии требуется подавляющему большинству (91,5 %) больных ХОБЛ. Ведущими международными специалистами по ХОБЛ сформулированы показания к пересмотру терапии ХОБЛ в сторону ее усиления (см. таблицу).

Какие преимущества дает применение комбинации ДДАХП и ДДБА у больных ХОБЛ? В исследовании TONADO [20], в которое суммарно включены пациенты ($n = 5\ 162$) со среднетяжелой – крайне

⁴ Martinez F., Abrahams R., Ferguson G. et al. Effects of symptom severity at baseline on lung-function and SGRQ responses in the OTEMTO® studies. Poster P17 presented at the. The ATS 2016 – American Thoracic Society International Conference was held in San Francisco, CA, United States on May 13–18, 2016.

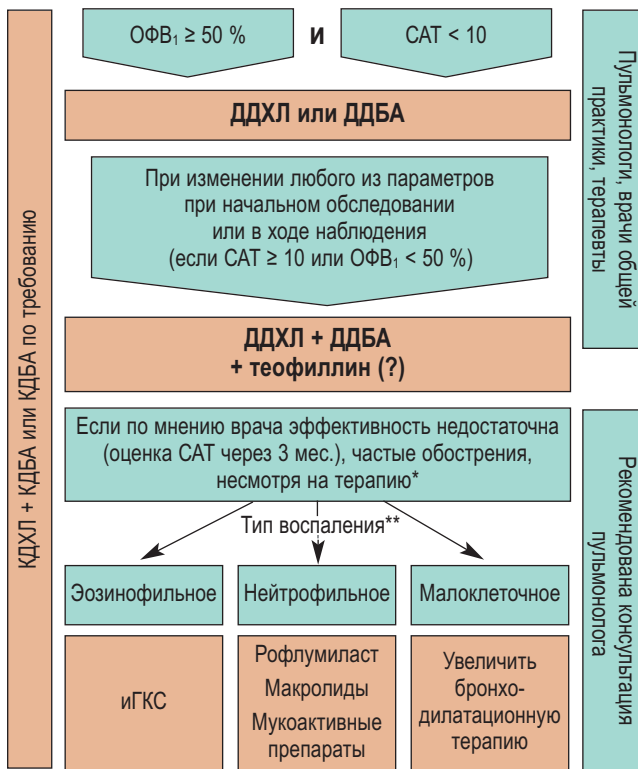


Рис. 2. Алгоритм назначения лекарственной терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения [16, 17] Примечание: * – оценка симптомов проводится при помощи опросника САТ, если число обострений, приведших к госпитализации в течение < 1 года последующего наблюдения, составило ≥ 1; ** – предпочтительным методом определения типа воспалительного процесса является исследование клеточного состава мокроты (эозинофильный – > 3 % эозинофилов от числа лейкоцитов; нейтрофильный – > 60 % нейтрофилов от числа лейкоцитов). Возможно определение эозинофильного типа по анализу крови (> 300 эозинофилов в 1 мкл). КДХЛ – короткодействующие М-холинолитические препараты; КДБА – короткодействующие β-агонисты; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ДДХЛ – длительно действующие М-холинолитические препараты; ДДБА – длительно действующие β-агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 2. An algorithm of pharmacological therapy in stable COPD [16, 17]

тяжелой ХОБЛ, доказано достоверное и клинически значимое увеличение спирометрических параметров на фоне применения комбинации тиотропий + оло-

датель по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов в отдельности. Превосходство комбинированной терапии над плацебо и терапией компонентами по влиянию на суточный профиль ОФВ₁ доказано в исследовании VIVACITO, по результатам которого показан прирост максимального ОФВ₁ в группе комбинации тиотропий + олодатель > 400 мл по сравнению с плацебо (рис. 3) [21]. У больных ХОБЛ с выраженными симптомами отмечалось достоверное улучшение качества жизни при применении комбинированной терапии по сравнению с лечением только ДДАХП⁴ [15].

Важным аспектом терапии является влияние препаратов на гиперинфляцию легких, которая определяет у многих пациентов выраженность одышки, особенно при физической нагрузке. При проведении бодиплетизмографии показано, что у больных стабильной ХОБЛ и ОФВ₁ < 80 %^{долж.} уменьшение остаточного объема легких (ООЛ) было достоверно более выраженным при терапии комбинацией тиотропий + олодатель по сравнению с тиотропием, и достигало 605 мл на пике действия препарата (рис. 4А). Примечательно, что на минимуме действия достоверное уменьшение ООЛ на фоне комбинированной терапии ДДАХП + ДДБА превышало 350 мл, в то время как при применении только тиотропия отличия показателей от исходных величин были недостоверными (рис. 4В) [21].

При сравнительной оценке эффективности того или иного метода лечения ХОБЛ (особенно в отношении прогрессирования заболевания) всегда возникает вопрос: каким образом это можно сделать комплексно, а не по отдельным параметрам? При этом представляют интерес данные по эффективности комбинированной терапии ДДАХП + ДДБА, основанные на оценке композитных конечных точек. По результатам оценки риска прогрессирования ХОБЛ (снижение минимального ОФВ₁ ≥ 100 мл, ухудшение качества жизни на ≥ 4 балла, тяжелое обострение, летальный исход) у пациентов группы В

Таблица
Клинические показания для пересмотра терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [19] (с изм.)

Table
Clinical criteria for treatment revision in patients with COPD [19] (modified)

Клинический параметр	Характеристика
Неадекватный ответ на начальную терапию или усиление симптомов	Улучшение по опроснику САТ < 2 балла на терапии Недостаточный ответ симптомов (одышки, переносимости физической нагрузки, качества сна) или значимости улучшений для пациента; усиление симптоматики
Увеличение использования препаратов для облегчения симптомов	Стойкое увеличение потребности в короткодействующих бронходилататорах
Субоптимальный контроль симптомов в течение дня	Ухудшение симптомов в ночное время, в ранние утренние часы или в течение дня
Субоптимальный контроль заболевания	Пациент не достигает индивидуальных целей терапии по: • выраженности одышки • использованию препаратов для облегчения симптомов • уровню физической активности • характеристикам мокроты (цвет) с течением времени
Обострения ХОБЛ	Развитие обострения (и / или госпитализация) на фоне проводимой терапии
Снижение легочной функции (в комбинации с другими признаками клинического ухудшения)	Снижение ОФВ ₁ , сопровождаемое увеличением тяжести течения ХОБЛ, симптоматики или частоты обострений, толерантности к физической нагрузке

Примечание: САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

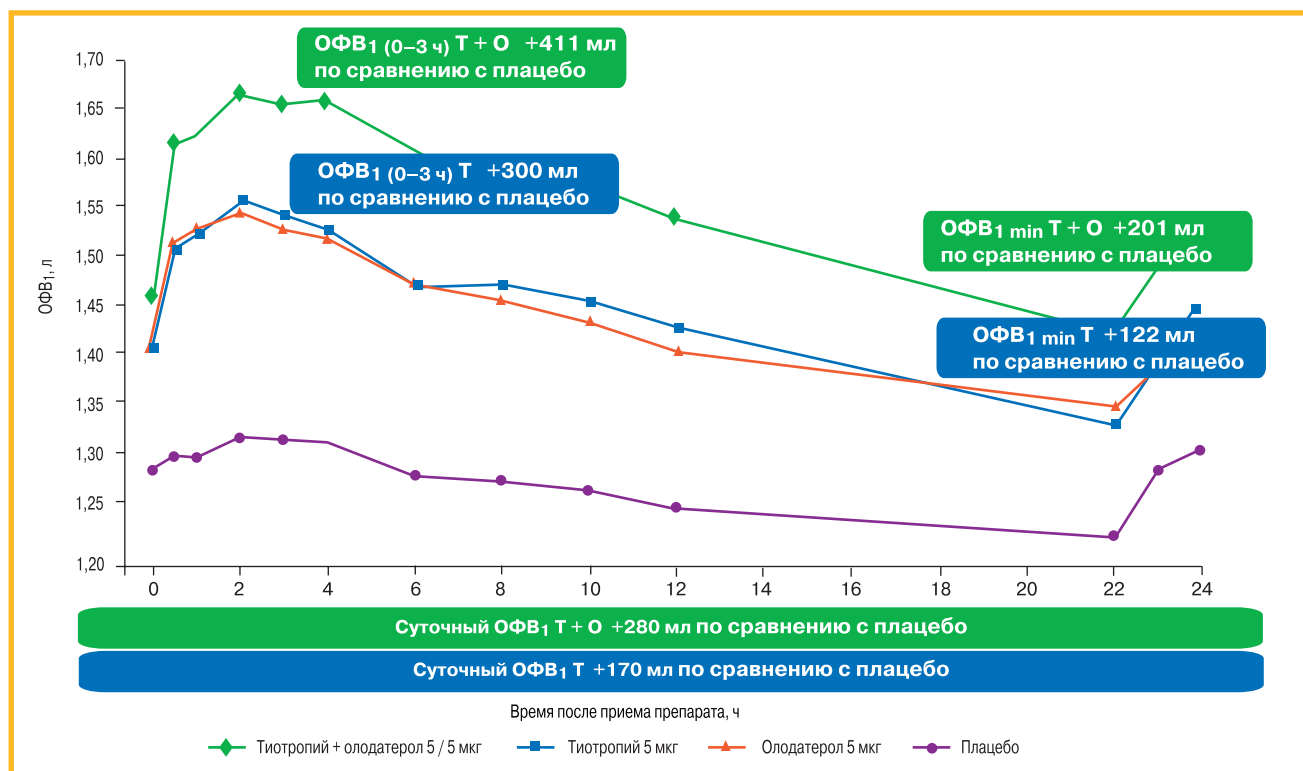


Рис. 3. Суточный профиль объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 6 нед. лечения тиотропием, олодатеролом и комбинацией тиотропий + олодатерол в исследовании VIVACITO [21]

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Т – тиотропий; О – олодатерол.

Figure 3. FEV₁ daily profile after 6-week treatment with tiotropium, olodaterol or combination of tiotropium/olodaterol in VIVACITO trial [21]

в исследовании TONADO показано, что при терапии комбинацией тиотропий + олодатерол риск наличия одного из этих событий был на 35 % меньше ($p < 0,0001$), чем в случае монотерапии тиотропием (рис. 5) [22].

Крайне важно отметить, что во всех указанных исследованиях нежелательные эффекты двойных фиксированных комбинаций бронхолитических препаратов были на уровне терапии монопрепаратами и плацебо, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности этих препаратов.

Таким образом, двойная бронходилатационная терапия в настоящее время стала ключевым элементом терапии ХОБЛ, что отражено в ведущем документе, посвященном данной проблеме – стратегии GOLD (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and*

Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease, 2017) [4].

В последней своей версии этот документ стал более дружелюбным по отношению к практическим врачам, представив определенные схемы принятия решений о стартовой терапии и ее коррекции в различных группах. Тем не менее у клинициста сохраняется множественность выбора (например, в группе D, к которой относятся большинство пациентов), что определяет значительные трудности в выборе терапии для врачей, не являющихся специалистами в области респираторной медицины.

В настоящее время представлено немало число работ, посвященных формированию клинических алгоритмов принятия практических решений. В одном из последних вариантов, разработанных специалистами международного фонда ХОБЛ, предложено

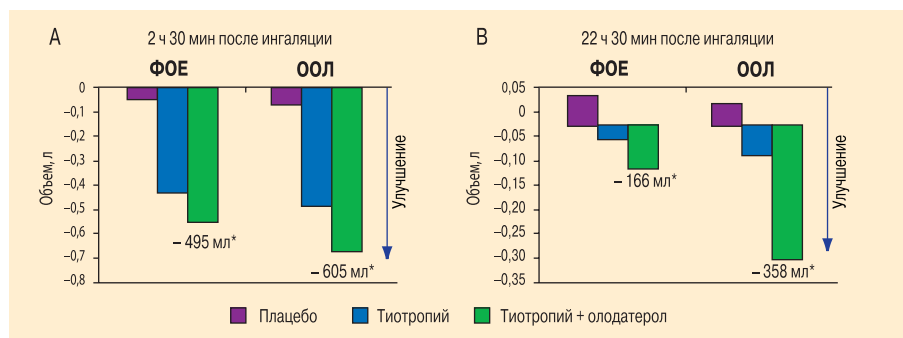


Figure 4. Change in lung hyperinflation (functional residual capacity and residual volume) after 6-week treatment with tiotropium, olodaterol or combination of tiotropium/olodaterol in VIVACITO trial [21]. The parameters were measured at peak activity of the drugs: A, 2 h 30 min after the inhalation; B, at minimum activity (22 h 30 min after the inhalation)

Рис. 4. Динамика показателей гиперинфляции (функциональной остаточной емкости и остаточного объема) легких через 6 нед. лечения тиотропием, олодатеролом и комбинацией тиотропий + олодатерол в исследовании VIVACITO [21]. Показатели измерялись: А – на пике действия препаратов через 2 ч 30 мин после ингаляции; В – на минимуме действия (через 22 ч 30 мин после ингаляции) Примечание: Т – тиотропий; О – олодатерол; ФОЕ – функциональная остаточная емкость, ООЛ – остаточный объем легких.

ния стратегии GOLD адаптированы в единую схему, доминирующим элементом терапии которой также являются длительно действующие бронхолитические препараты (ДДАХП и ДДБА) с добавлением

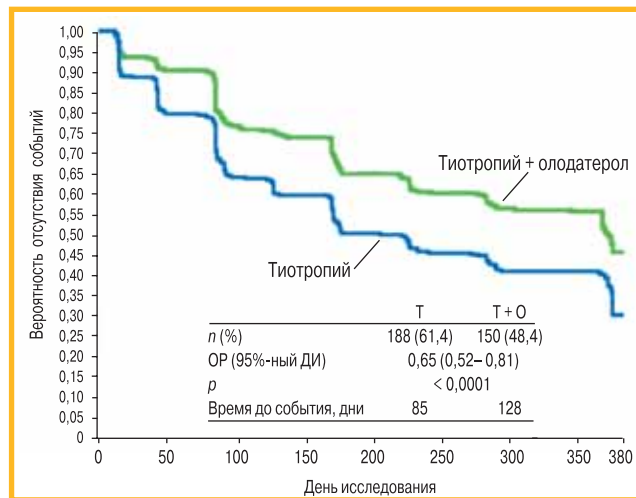


Рис. 5. Вероятность отсутствия клинических событий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при терапии тиотропием и комбинацией тиотропия + олодатерол [22]
Примечание: Т – тиотропий; О – олодатерол; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Figure 5. Probability of being event-free in COPD patients under treatment with tiotropium or combination of tiotropium/olodaterol [22]

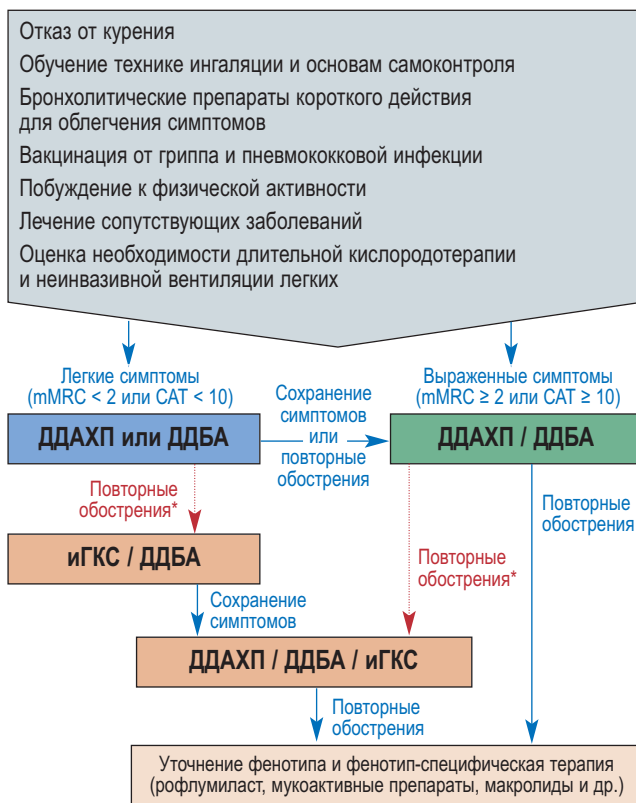


Рис. 6. Алгоритм терапии хронической обструктивной болезни легких (Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких, Российское респираторное общество, 2017) [24]
Примечание: mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки mMRC; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; * – преимущественно неинфекционные обострения (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления).

Figure 6. A therapeutic algorithm for COPD [24]

иГКС при наличии обострений. Отдельно отмечена роль ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) и пролонгированных курсов макролидов у пациентов с обострениями, несмотря на адекватную ингаляционную терапию. Указано, что наличие эозинофилии может помочь в определении больных с обострениями, у которых будут эффективны иГКС [23]. Однако несмотря даже на значительно более простую форму представления данных, продемонстрировать все рекомендуемые препараты в виде единого каскадного алгоритма не удалось.

Авторами данной статьи ранее были представлены предложения по такому подходу, в основу которого положен двухуровневый алгоритм:

- 1-й уровень – для врачей всех специальностей;
- 2-й уровень – для пульмонологов (см. рис. 2).

Важно отметить, что назначить 1 или 2 пролонгированных бронхолитических препарата должен любой врач уже при постановке диагноза ХОБЛ. При недостаточном эффекте от этой начальной терапии решение вопроса о дополнительной терапии (иГКС, рофлумиласт, мукоактивные препараты) может принять пульмонолог, оценив тип воспалительного процесса доступными в реальной клинической практике методами (анализ мокроты и / или крови) [16, 17].

В российских клинических рекомендациях по ХОБЛ (Российское респираторное общество, 2017) представлен новый алгоритм медикаментозной терапии ХОБЛ (рис. 6), где основой лекарственной терапии у всех пациентов с выраженными симптомами служат также комбинации ДДБА / ДДАХП [24]. Как и в GOLD (2107), в указанном алгоритме на объем терапии степень бронхиальной обструкции влияния не оказывает, выбор осуществляется на основе только выраженности симптомов, а обострения учитываются на фоне постоянной бронхолитической терапии. Согласно этому документу, комбинации (двойные и тройные), содержащие иГКС, не могут быть назначены в качестве стартовой терапии.

Заключение

Авторы выражают надежду, что приведенные алгоритмы помогут практическим врачам при помощи простой арифметики сделать правильный выбор в пользу оптимальной терапии ХОБЛ.

Помимо ответа на важный вопрос о выборе препарата для терапии ХОБЛ в каждом конкретном случае, одним из важнейших аспектов этого решения является определение типа средства доставки. Большинство длительно действующих двойных бронходилататоров выпускаются в виде порошковых ингаляторов, для которых существует зависимость размеров частиц аэрозоля и легочной депозиции от скорости и продолжительности вдоха пациента. Однако следует напомнить о существовании жидкостного ингалятора Респимат, с помощью которого из водного раствора образуется аэрозоль. Отсутствие зависимости от параметров вдоха позволяет этому

типу ингаляторов обеспечивать высокую легочную депозицию препарата даже у пациентов со сниженным инспираторным потоком. Вероятно, в дальнейшем будет правильным включить в «простую арифметику» выбора лекарственной терапии при ХОБЛ также дополнительное «слагаемое» — тип ингаляционного устройства.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The authors' and the editorial's opinions could differ from the position of Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература

- Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International patient survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012 – 2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 625–637. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015.
- Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1700214. DOI: 10.1183/13993003.00214-2017.
- Ito K., Lim S., Caramori G. et al. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (13): 8921–8926. DOI: 10.1073/pnas.132556899.
- Cosio B.G., Shafiek H., Iglesias A. et al. Oral low-dose theophylline on top of inhaled fluticasone-salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: a pilot clinical trial. *Chest.* 2016; 150 (1): 123–130. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.011.
- Zhu B., Haghi M., Goud M. et al. The formulation of a pressurized metered dose inhaler containing theophylline for inhalation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015; 76: 68–72. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.04.016.
- Malamatari M., Somavarapu S., Kachrimanis K. et al. Preparation of theophylline inhalable microcomposite particles by wet milling and spray drying: the influence of mannitol as a co-milling agent. *Int. J. Pharm.* 2016; 514 (1): 200–211. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.032.
- Toledo-Pons N., Cosio B. Is there room for theophylline in COPD? *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (10): 539–540. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.05.022.
- Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
- Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
- Roche N., Chapman K.R., Vogelmeier C.F. et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1189–1197. DOI: 10.1164/rccm.201701-0193OC.
- Wedzicha J.A., Zhong N., Ichinose M. et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in Asian patients with COPD at a high risk of exacerbations: results from the FLAME study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 339–349. DOI: 10.2147/COPD.S125058.
- Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9696): 1171–1178. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
- Singh D., Gaga M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-016-0387-7.
- Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Approaches to drug therapy for COPD in Russia: a proposed therapeutic algorithm. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1125–1133. DOI: 10.2147/COPD.S125594.
- Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения. *Медицинский совет.* 2015; (17): 24–31.
- Tudoric N., Koblizek V., Miravittles M. et al. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) cohort. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (4): pii: 1602518. DOI: 10.1183/13993003.02518-2016.
- Thomas M., Halpin D., Miravittles M. When is dual bronchodilation indicated in COPD? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2291–2305. DOI: 10.2147/COPD.S138554.
- Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
- Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; (32): 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
- Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium/olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. *Thorax.* 2016; 71 (Suppl. 3): P294. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209333.437.
- Yawn B.P., Thomashow B., Mannino D.M. et al. The 2017 Update to the COPD Foundation COPD Pocket Consultant Guide. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2017; 4 (3): 177–185. DOI: 10.15326/jcopdf.4.3.2017.0136.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., ред. Клинические рекомендации по ХОБЛ. М.: Российское респираторное общество; 2017. Доступно по: www.spulmo.ru

Поступила 23.04.18

References

- Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International patient survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012 – 2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 625–637. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015.
- Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1700214. DOI: 10.1183/13993003.00214-2017.
- Ito K., Lim S., Caramori G. et al. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (13): 8921–8926. DOI: 10.1073/pnas.132556899.
- Cosío B.G., Shafiek H., Iglesias A. et al. Oral low-dose theophylline on top of Inhaled fluticasone-salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: a pilot clinical trial. *Chest.* 2016; 150 (1): 123–130. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.011.
- Zhu B., Hagi M., Goud M. et al. The formulation of a pressurized metered dose inhaler containing theophylline for inhalation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015; 76: 68–72. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.04.016.
- Malamatari M., Somavarapu S., Kachrimanis K. et al. Preparation of theophylline inhalable microcomposite particles by wet milling and spray drying: the influence of mannitol as a co-milling agent. *Int. J. Pharm.* 2016; 514 (1): 200–211. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.032.
- Toledo-Pons N., Cosío B. Is there room for theophylline in COPD? *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (10): 539–540. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.05.022.
- Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
- Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
- Roche N., Chapman K.R., Vogelmeier C.F. et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1189–1197. DOI: 10.1164/rccm.201701-0193OC.
- Wedzicha J.A., Zhong N., Ichinose M. et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in Asian patients with COPD at a high risk of exacerbations: results from the FLAME study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 339–349. DOI: 10.2147/COPD.S125058.
- Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9696): 1171–1178. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
- Singh D., Gaga M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-016-0387-7.
- Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Approaches to drug therapy for COPD in Russia: a proposed therapeutic algorithm. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1125–1133. DOI: 10.2147/COPD.S125594.
- Zykov K.A., Ovcharenko S.I. An approach to pharmacological treatment of patients with stable COPD: a suggested therapeutic algorithm. *Meditsinskyi Sovet.* 2015; (17): 24–31 (in Russian).
- Tudoric N., Koblizek V., Miravittles M. et al. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) cohort. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (4): pii: 1602518. DOI: 10.1183/13993003.02518-2016.
- Thomas M., Halpin D., Miravittles M. When is dual bronchodilation indicated in COPD? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2291–2305. DOI: 10.2147/COPD.S138554.
- Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
- Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; (32): 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
- Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium/olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. *Thorax.* 2016; 71 (Suppl. 3): P294. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209333.437.
- Yawn B.P., Thomashow B., Mannino D.M. et al. The 2017 Update to the COPD Foundation COPD Pocket Consultant Guide. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2017; 4 (3): 177–185. DOI: 10.15326/jcopdf.4.3.2017.0136.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., eds. Clinical Guidelines on COPD. Moscow: Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo; 2017. Available at: www.spulmo.ru (in Russian).

Received April 23, 2018