

ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И.И. Степанова*, С.А. Чорбинская, Г.А. Барышникова, Н.А. Воронина
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

PERSONALIZED TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.I. Stepanova*, S.A. Chorbinskaja, G.A. Baryshnikova, N.A. Voronina
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: irirstep@mail.ru

Аннотация

Настоящая публикация посвящена обзору последних изменений в диагностических инструментах и принципах фармако-терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в свете международных и национальных рекомендаций. Особое внимание уделяется возможности достижения контроля ХОБЛ у различных групп пациентов, если терапия пересматривается своевременно и регулярно. Сопутствующие заболевания часто сопровождают ХОБЛ и ухудшают долгосрочный прогноз, что необходимо учитывать при ведении коморбидных пациентов. На основании полученных результатов в ходе важных рандомизированных клинических исследований проведена дифференциация внутри класса фиксированных комбинаций длительнодействующих β_2 агонистов и длительнодействующих антихолинергических препаратов (ДДБА/ДДАХП). Определена возможность усиления бронходилатирующей терапии или отмены комбинации ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) и ДДБА (ИГКС/ДДБА) и переход на ДДБА/ДДАХП. В настоящее время только индакатерол/гликопирроний обладает мощной доказательной базой в отношении показателей легочной функции, одышки и, что особенно важно, влияния на частоту обострений ХОБЛ в сравнении с монотерапией ДДАХП и ИГКС/ДДБА.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, контроль ХОБЛ, дифференциация ДДБА/ДДАХП, отмена ИГКС, индакатерол/гликопирроний.

Abstract

This publication reviews the latest developments in the diagnostic tools and principles of pharmacotherapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the light of international and national recommendations. Particular attention is paid to the possibility of achieving control of COPD in various groups of patients if therapy is timely and regularly reviewed. Concomitant diseases often accompany COPD and worsen the long-term prognosis, which must be considered when managing patients with comorbidities. Differences between the fixed combination long-acting β_2 agonists and long-acting muscarinic antagonists (LABA/LAMA) were established based on the results from important randomized clinical trials, and, due to this, the possibility of improving bronchodilation or discontinuing the combination of inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting β_2 agonists (ICS/LABA) and switching to LABA/LAMA was established. Currently, there is a powerful evidence base only for indacaterol/glycopyrronium in terms of parameters of pulmonary function, dyspnea and, most importantly, the effect on the frequency of exacerbations of COPD compared with monotherapy with LABA and ICS/LABA.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, control of COPD, differentiation of LABA/LAMA, discontinuation of ICS, indacaterol/glycopyrronium.

Ссылка для цитирования: Степанова И.И., Чорбинская С.А., Барышникова Г.А., Воронина Н.А. Персонализированная терапия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 137-146.

Согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) 2019 г., **Хроническая обструктивная болезнь легких** – это распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждаю-

щих частиц или газов. Национальные рекомендации Российского респираторного общества (РРО) 2018 г. акцентируют внимание на наличии хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью ХОБЛ и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [1,2].

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и воздействие факторов внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ. Синдром зависимости от табака развивается как при употреблении любых табачных изделий, так и при использовании электронных средств доставки никотина и электронных средств нагревания табака, в результате чего в артериальную кровь человека доставляется никотин. Никотин взаимодействует с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, вследствие чего происходит высвобождение дофамина и других нейромедиаторов, что является подкреплением для развития никотиновой зависимости. Табачный дым обладает особенно сильным окислительным потенциалом: и газовая фаза, и смолы содержат высокие концентрации свободных радикалов. Многие компоненты табачного дыма являются объектами нормативных санитарно-гигиенических документов, так как обладают токсическим эффектом. В клинической практике рекомендуется проведение расчета индекса курения (ИК) по следующей формуле: $ИК = \text{число сигарет, выкуриваемых в день} \times \text{количество лет курения} / 20$. Расчет ИК необходимо проводить каждому курящему пациенту, приходящему на прием к врачу или поступающему в стационар, а результат оценки фиксировать в медицинской документации. ИК отражает интенсивность курения и позволяет определить прогноз отказа от курения [3].

Значимую роль в развитии ХОБЛ также играют профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. В развивающихся странах существенное повреждающее действие на органы дыхания оказывает сжигание биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений [1,2].

Хроническое ограничение бронхиальной проводимости при ХОБЛ обусловлено поражением мелких дыхательных путей, деструкцией паренхимы за счет потери альвеолярных сообщений и мукоцилиарной дисфункцией. Клинически это выражается в виде обструктивного бронхолита, развития эмфиземы, хронического бронхита с кашлем и продукцией мокроты как минимум в течение 3 мес. за последние 2 года. Существенное значение в патогенезе ХОБЛ имеет легочная гиперинфляция (ЛГИ) — формирование воздушных ловушек в результате неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ). Тяжесть патогенетических нарушений при заболевании варьирует у раз-

ных пациентов [1,2]. Все вышеуказанные изменения превалируют не сразу, а прогрессируют в течение времени с классическим дебютом у пациентов в возрасте 40 лет и старше. Врожденный дефицит альфа-1-антитрипсина — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, предрасполагает к раннему развитию ХОБЛ. У большинства пациентов эта врожденная патология диагностируется в возрасте 20–40 лет с характерными для ХОБЛ одышкой, свистящими хрипами, секрецией мокроты. Стаж курения у данных пациентов может быть минимальным или вовсе отсутствовать [4].

Согласно международным и национальным рекомендациям, диагноз ХОБЛ ставится на основании анамнеза и жалоб. В настоящее время строго рекомендованы опросники mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) — шкала одышки и CAT (COPD Assessment Test) — шкала качества жизни. При сборе анамнеза необходимо оценить частоту предыдущих обострений ХОБЛ за прошедший год. При этом 2 и более обострений в год — критерий частых обострений и тяжелого течения ХОБЛ. Для подтверждения диагноза ХОБЛ по данным спирометрии рекомендуется использовать критерий экспираторного ограничения воздушного потока — соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7) (постбронходилатационный тест). Следует помнить, что возможна гипердиагностика ХОБЛ у пожилых пациентов и гиподиагностика у пациентов моложе 45 лет [2]. Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) рекомендуется определять общую емкость легких (ОЕЛ) методом бодиплетизмографии. Для оценки выраженности эмфиземы рекомендуется исследовать ОЕЛ и диффузионную способность легких. У всех пациентов с ХОБЛ рекомендуется использование пульсоксиметрии для оценки насыщения гемоглобина кислородом (SaO₂). Для определения переносимости физической нагрузки пациентам с ХОБЛ рекомендуется проведение нагрузочного тестирования, например, теста с 6-минутной ходьбой или велоэргометрии (кардиореспираторный тест с физической нагрузкой). Компьютерная томография (КТ) высокого разрешения органов грудной клетки является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы легких [2].

При обследовании пациентов с ХОБЛ необходимо выявлять сопутствующие заболевания, связанные с курением и возрастом. Заболеванию

ХОБЛ часто сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), дисфункция скелетных мышц, остеопороз, рак легких и депрессия, что требует соответствующей эффективной и в то же время безопасной терапии [2]. Отмечается, что у пациентов с ХОБЛ в 2-3 раза выше риск заболеваемости и смерти вследствие ССЗ. Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление и оксидативный стресс способствуют развитию атеросклероза и прогрессированию ИБС. Обострения ХОБЛ в свою очередь ухудшают течение ССЗ, увеличивают риски инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Степень кальцификации коронарных артерий коррелирует с одышкой, снижением физической активности и худшим прогнозом. Однако сопутствующая ХОБЛ не диагностируется в 80% случаев у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (коронарография, ангиопластика или стентирование коронарных артерий), а ЭКГ-признаки перенесенного в прошлом ИМ не выявлены в 70% случаев у пациентов, поступающих с обострением ХОБЛ. В масштабном систематическом обзоре повышение уровня тропонина во время обострения ХОБЛ ассоциировано со смертностью от всех причин. На основании этого рекомендуется определять уровень тропонина для стратификации пациента с обострением ХОБЛ в группу высокого риска неблагоприятного прогноза [5,6]. Связь кардиореспираторного континуума и системного воспаления при ХОБЛ представлена на рис. 1.

В настоящее время специалисты амбулаторного звена в нашей стране сталкиваются с отсутствием четких диагностических алгоритмов для конкретного пациента с респираторными заболеваниями и встает вопрос об интеграции современных подходов по ведению пациентов. При этом в связи с появлением инновационных технологий, без-

ошибочно определяющих биомаркеры и фенотипы в клинической практике, мировое медицинское сообщество вступило на путь персонализированной терапии в пульмонологии и разработки аналитических подходов к оценке тяжести и генотипа заболевания («Breathomics», «Proteomics», «U-BIOPRED», другие омикс технологии) [7].

Еще в 2012 г. профессор А. Августини представил «панель управления» и ввел 3 домена для оценки контроля ХОБЛ: 1-й - тяжесть заболевания (оценивается по показателям ОФВ1, соотношению емкости вдоха к общей емкости легких – ЕВ/ОЕЛ, парциальному давлению кислорода в артериальной крови – PaO₂, 6-минутному тесту с ходьбой, наличию коморбидных состояний); 2-й - активность заболевания (оценка стажа курения, курильщик / экс-курильщик, падение ОФВ1, частота обострений, масса тела пациента, биомаркеры воспаления); 3-й - влияние заболевания на пациента (оценка mMRC, САТ и ежедневной активности). Тяжесть не всегда соответствует активности заболевания. На ранних стадиях ХОБЛ активность может быть высокой, тяжесть заболевания умеренной, далее заболевание прогрессирует и становится тяжелым, но активность патогенетических механизмов может стать низкой (например, при своевременном отказе от курения, рациональной фармакотерапии). Продолжение курения, системное воспаление (повышение лейкоцитов в периферической крови, С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6) ассоциированы с увеличением частоты обострений ХОБЛ и смертности. Чрезмерно высокий (ожирение) или низкий ИМТ (кахексия) также указывают на неблагоприятный прогноз при ХОБЛ [8]. Примером данной «панели управления» может служить следующее:



Рис. 1. Кардиореспираторный континуум и системное воспаление при ХОБЛ [4].



Рис. 2. Базисная терапия ХОБЛ: наше понимание сегодня.

Пациент А. с умеренной ХОБЛ (GOLD II, без гиперинфляции, с нормальной сатурацией, переносимостью физической нагрузки и без коморбидных состояний), низким влиянием на качество жизни пациента (mMRC, CAT в пределах нормы), но с высокой активностью заболевания (продолжает курить, регистрируется падение ОФВ1 на спирометрии после двух обострений за последние 8 мес., повышены маркеры системного воспаления) [8].

Пациент В. с ХОБЛ с ОФВ1 < 50% от должного, с выраженной гиперинфляцией, сниженной физической активностью, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, влияние заболевания на качество жизни значительное (mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10 баллов), но низкая активность (экскуривщик, ОФВ1 без отрицательной динамики, без обострений, без флуктуации маркеров воспаления) [8].

Таким образом, «панель управления» ХОБЛ включает динамическую оценку важных для прогноза пациентов параметров.

При постановке диагноза «Хроническая обструктивная болезнь легких...» необходимо отметить следующее:

- степень тяжести (I – IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженность клинических симптомов: выраженные (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2), невыраженные (CAT < 10, mMRC < 2);
- частота обострений за прошедший год: редкие (0 – 1), частые (≥ 2);
- фенотип ХОБЛ;
- осложнения в виде дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и др.;
- сопутствующие заболевания [2].

На рис. 2 отражены основные цели базисной терапии ХОБЛ.

На сегодняшний день не доказана возможность ни одного вида фармакотерапии предотвращать прогрессирование заболевания и снижать летальность при ХОБЛ [1].

Нефармакологические методы включают прекращение курения, легочную реабилитацию, кислородотерапию, респираторную поддержку и хирургическое лечение. Фармакологические методы лечения включают вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции (доказанный эффект вакцин в уменьшении частоты инфекций нижних дыхательных путей) и классы препаратов, как скорпомощных, так и входящих в базисную терапию ХОБЛ [1,2]. Основные препараты, применяемые в настоящее время в терапии ХОБЛ, представлены в табл. 1.

Фармакологическая терапия должна быть персонализирована на основании тяжести симптомов, риска и частоты обострений, возможных побочных эффектов, коморбидных состояний, ответа пациента на терапию, доступности препаратов, способности правильно пользоваться ингалятором. У пациентов с тяжелой хронической гиперкапнией и госпитализацией с острой дыхательной недостаточностью в анамнезе длительная неинвазивная вентиляция легких может улучшить прогноз выживаемости и снижает риск повторных обострений. У пациентов с далеко зашедшей эмфиземой должно быть рассмотрено хирургическое / бронхоскопическое вмешательство [1].

Длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) занимают центральное положение в «управлении» ХОБЛ. Основные клинические эффекты ДДБД при ХОБЛ: уменьшение одышки (снижение сопротивления дыхательных путей, улучшение статической ЛГИ), повышение толерантности к физическим нагрузкам (уменьшение динамической ЛГИ), улучшение качества жизни, снижение частоты повторных обострений ХОБЛ. По мнению российских экспертов, большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами (mMRC ≥ 2 балла или CAT ≥ 10 баллов), что требует назначения комбинации ДДАХП / ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ. Сохранение симптомов (одышка и сниженная переносимость нагрузок), повторные обострения (≥

Основные классы препаратов, применяемых в терапии ХОБЛ [9]

Класс препарата	Длительность, ч	МНН, доза, устройство
КДБА	4-6 4-6	Сальбутамол 200 мкг /ДАИ Фенотерол 100-200 мкг /ДАИ
ДДБА	12 24	Формотерол 12 мкг /ДПИ, ДАИ Индакатерол 150-300 мкг/ДПИ
КДАХП	6-8	Ипратропия бромид 40-80 мкг /ДАИ
ДДАХП	12 24 24	Аклидиния бромид 322 мкг /ДПИ Гликопиррония бромид 50 мкг /ДПИ Тиотропия бромид 18 мкг /ДПИ; 5 мкг/Респимат
ДДБА/ДДАХП	24 24 24 12	Гликопиррония бромид /индакатерол 50/110 мкг ДПИ Тиотропия бромид /олодатерол 5/5 мкг Респимат Умеклидиния бромид/вилантерол 55/22 мкг ДПИ Аклидиния бромид/формотерол 322/12 мкг ДПИ
ИГКС/ДДБА	12 12 12 24	Будесонид/формотерол 160/4.5 мкг; 320/9 мкг ДПИ Беклометазон/формотерол 100/6 мкг ДАИ Мометазон/форматерол 50/5 мкг; 100/5 мкг ДАИ Флутиказона фуоат/вилантерол 92/22 мкг; 184/22 мкг ДПИ
ИФД4	24 ч	500 мг
КДБА/КДАХ	6-8	Фенотерол/ипратропий 100/40 мкг – 200/80 мкг ДАИ

Примечание. МНН – международные непатентованные названия, КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительнодействующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ИФД4 – ингибитор фосфодиэстеразы 4; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) на фоне монотерапии ДДБА также служат показанием для усиления бронхолитической терапии – перевода на комбинацию ДДАХП /ДДБА (рис. 3) [10,11].

В настоящее время на территории РФ зарегистрированы 4 фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХП 24- и 12-часового действия: Вилантерол/Умеклидиния бромид (22/55 мкг однократно в сутки); Индакатерол/Гликопиррония бромид (110/50 мкг однократно в сутки); Олодатерол/Тиотропия бромид (5/5 мкг однократно в сутки); Формотерол/Аклидиния бромид (12/322 мкг двукратно в сутки). По данным систематических обзоров, результаты рандомизированных исследований свидетельствуют об эффективности различных ДДБА/ДДАХП, их клинической релевантности у пациентов с ХОБЛ и характеризуются гетерогенностью, особенно по влиянию терапии на показатели одышки и качества жизни и, даже в большей степени, на частоту обострений [12].

ОФВ1 в конце периода дозирования (Trough ОФВ1). Комбинация ДДБА/ДДАХП ассоциировалась со значительным улучшением показателя утреннего ОФВ1 при минимальной концентра-

ции препарата непосредственно перед утренней ингаляцией по сравнению с ДДБА или ДДАХП. Эти эффекты сохранялись в динамике. Комбинация формотерол/аклидиний продемонстрировала лучшую эффективность по сравнению с формотеролом при отсутствии убедительных преимуществ по сравнению с аклидинием в плане влияния на ОФВ1 при минимальной концентрации препарата. В РКИ ОТЕМТО 1 и 2 показана большая эффективность комбинации олодатерол/тиотропий по сравнению как с олодатеролом, так и с тиотропием в плане улучшения ОФВ1 на фоне минимальной концентрации препарата. Однако в исследовании ОТЕМТО 1 преимущество по сравнению с тиотропием не было достигнуто. Комбинации индакатерол/гликопирроний и вилантерол/умеклидиний продемонстрировали большую эффективность по сравнению с ДДБА (индакатерол и вилантерол соответственно) и ДДАХП (гликопирроний и тиотропий или умеклидиний и тиотропий соответственно) в плане улучшения ОФВ1 в конце периода дозирования [12].

Для ДДБА/ДДАХП также была установлена большая эффективность в плане улучшения ОФВ1 при минимальной концентрации препарата и пикового ОФВ1 по сравнению с комбинаци-



* Преимущественно неинфекционные обострения (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления).

Рис. 3. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений [10].

Примечание. Повторные обострения — на фоне проводимой терапии ≥ 2 обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации; mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) — модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) — оценочный тест по ХОБЛ; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА — длительно действующие β₂-агонисты; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

ей ДДБА/иГКС салметерол/флутиказон (С/Ф). В одном исследовании показана большая эффективность комбинации формотерол/ аклидиний по сравнению с С/Ф 50/500 мкг в плане улучшения пикового ОФВ₁; при этом преимущества относительно утреннего ОФВ₁ до ингаляции не были достигнуты. В четырех исследованиях LANTERN, ILLUMINATE, FLAME, CRYSTAL установлены достоверные преимущества комбинации индакатерол/гликопирроний по сравнению с С/Ф 50/500 мкг в плане улучшения ОФВ₁ при минимальной концентрации препарата. 2 РКИ были посвящены сравнению комбинации вилантерол/умеклидиний и С/Ф (с применением более низких доз в одном исследовании) и продемонстрировали преимуще-

ства в плане улучшения ОФВ₁ при минимальной концентрации препарата [12].

Исследований, посвященных сравнению влияния олодатерол/тиотропий и ДДБА/иГКС на функцию легких, не обнаружено [12].

Транзиторный индекс одышки (transitional dyspnea index, TDI) в клинических исследованиях. В клинической практике шкала одышки mMRC используется как альтернатива TDI. Применение ДДБА/ДДАХП ассоциировалось со значительным улучшением TDI через 12 нед. по сравнению с монотерапией ДДБА или ДДАХП. В одном исследовании продемонстрирована большая эффективность комбинации формотерол/аклидиний по сравнению как с формотеролом, так и с аклидинием в плане улучшения по-

казателей TDI по сравнению с исходными величинами. Однако в другом исследовании преимущества по сравнению с аклидинием не были достигнуты. Комбинация олодатерол/тиотропий показала большую эффективность по сравнению как с олодатеролом, так и с тиотропием, а комбинация индакатерол/гликопирроний показала преимущества по сравнению как с индакатеролом, так и с ДДАХП (гликопирроний или тиотропий). Не обнаружено преимуществ по эффективности комбинации вилантерол/умеклидиний по сравнению с вилантеролом или умеклидинием и/или тиотропием в плане улучшения показателей TDI [12].

По сравнению с ДДБА/ИКС комбинация ДДБА/ДДАХП ассоциировалась со значительным улучшением TDI через 12 нед. при раздельном анализе ДДБА/ДДАХП были выявлены важные различия между препаратами. Лишь комбинация индакатерол/гликопирроний показала значительное улучшение TDI в двух исследованиях — CRYSTAL и ILLUMINATE. Формотерол/аклидиний и вилантерол/умеклидиний не продемонстрировали преимущества в отношении С/Ф даже при сравнении с более низкими дозами ИГКС. Исследований, посвященных сравнению влияния комбинации олодатерол/тиотропий и ДДБА/ИГКС на TDI, идентифицировано не было.

Обострения ХОБЛ. Применение ДДБА/ДДАХП ассоциировалось со значительным уменьшением частоты обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени через 52 нед. по сравнению с ДДБА/ИГКС. Однако среди ДДБА/ДДАХП лишь комбинация индакатерол/гликопирроний показала большую эффективность по сравнению с С/Ф 500/50 мкг (FLAME) в плане снижения частоты всех обострений ХОБЛ на 11% ($p=0003$) и среднетяжелых и тяжелых обострений на -17% ($p < 0.001$). Исследований, посвященных сравнению влияния комбинаций формотерол/аклидиний, вилантерол/умеклидиний и олодатерол/тиотропий с ДДБА/ИГКС на частоту обострений средней/тяжелой степени, идентифицировано не было [12]. В настоящее время проведено только два РКИ, посвященные сравнению ДДБА/ДДАХП и монотерапии ДДАХП по влиянию на обострения ХОБЛ. Первое рандомизированное исследование SPARK с участием пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (критерии по GOLD 2008), достигшее первичной конечной точки: индакатерол/гликопирроний vs гликопирроний в отношении среднетяжелых и тяжелых обострений показало превосходство индакатерол/гликопирроний на 12% ($p=0.038$) и на 15% в отношении всех обострений ХОБЛ ($p=0.0012$); вторичная конечная точка: индакатерол/гликопирроний vs тиотропий выявило превосходство индакатерол/гли-

копироний на 10% ($p=0.096$) в отношении среднетяжелых и тяжелых обострений (вторичная конечная точка в ходе исследования) и - 14% ($p=0.0017$) в отношении всех обострений ХОБЛ [13]. В РКИ DYNAGiTO с участием среднетяжелых и тяжелых пациентов ХОБЛ групп В и D по GOLD 2017, сравнившее олодатерол/тиотропий и тиотропий, зарегистрировано снижение среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на - 7% при значении $p=0.0498$, что не соответствовало заданному регулятором исходному критерию $p < 0.01$ и не достигло ожидаемой клинической значимости [1,14].

В настоящее время отмечено, что ДДБА и ДДАХП значимо улучшают легочную функцию, качество жизни и уменьшают одышку, снижают частоту обострений ХОБЛ. ДДАХП дают лучший эффект в плане уменьшения частоты обострений и госпитализаций, чем ДДБА [1]. При этом ДДБА/ДДАХП уменьшают частоту обострений в сравнении с монотерапией ДДАХП при вариабельной степени достоверности [13, 14]. Только индакатерол/гликопирроний показал значимое преимущество в сравнении с ДДАХП и ИГКС/ДДБА в плане влияния на пациент-ориентированные показатели: ОФВ1 в конце периода дозирования, индекс одышки и частота обострений, что имеет клиническое значение в достижении контроля ХОБЛ.

Контроль ХОБЛ — достижимая цель для большинства пациентов и модифицируется объемом терапии. Для достижения и поддержания контроля ХОБЛ медикаментозная терапия:

- может увеличиваться;
- может поддерживаться;
- может снижаться при стабильном контроле во времени;
- возможен перевод на другой ингалятор или другой препарат внутри одного класса [1].

Уменьшение объема терапии возможно только за счет отмены ИГКС, объем бронходилатационной терапии не рекомендуется уменьшать даже в случае максимального облегчения симптомов, так как ХОБЛ — прогрессирующее заболевание и полная нормализация функциональных показателей легких невозможна. Уменьшение объема фармакотерапии ХОБЛ за счет отмены ИГКС рекомендовано только при условии назначения ДДБА/ДДАХП [2].

Для принятия решения о назначении или изменении терапии необходимо выяснить у пациента с ХОБЛ:

- Как часто в течение дня/недели он использует бронходилататоры короткого действия для уменьшения симптомов?
- Сколько часов в сутки он физически активен (выходит ли он из дома, какая активность дома)?

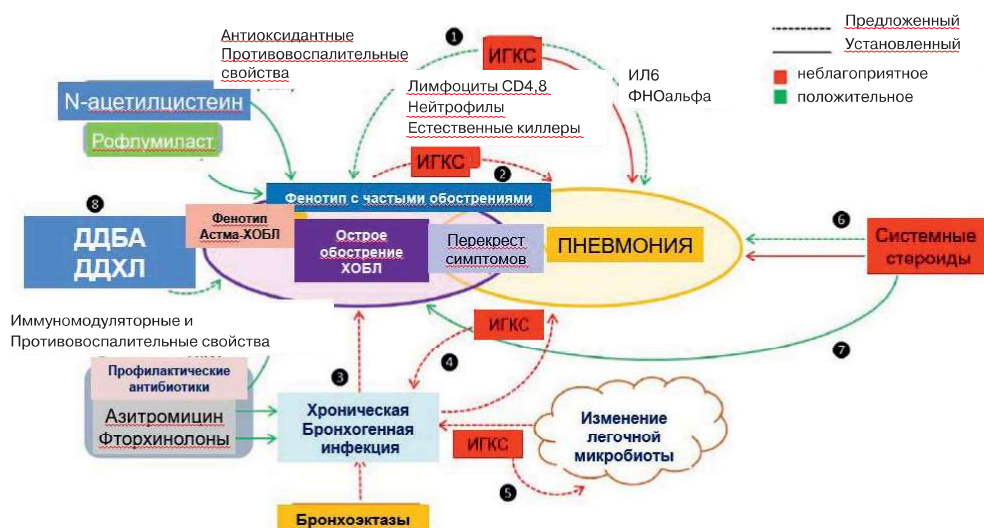


Рис. 4. Профилактика обострений ХОБЛ: современные альтернативы стероидной терапии [17].

Примечание. Паралоксальный эффект ИГКС в терапии ХОБЛ: профилактика обострений и повышение частоты возникновения пневмоний. 2. Многим случаям пневмоний, ассоциированных с использованием флутиказона пропионата, предшествовало острое обострение ХОБЛ. 3. Наличие хронической бактериальной колонизации дыхательных путей и ассоциация с частотой и тяжестью обострений ХОБЛ, особенно у пациентов с бронхоэктазами. 4. ИГКС увеличивает бактериальную нагрузку в стабильной ХОБЛ, но до сих пор неясна роль таких изменений в развитии обострений ХОБЛ. 5. Пациенты с ХОБЛ имеют изменения легочной микробиоты, что способствует хронической инфекции, а продолжительное использование ИГКС способствует ее изменениям. 6. Хроническое использование оральных стероидов — известный фактор риска пневмоний. Хотя некоторые исследования показали эффективность оральных стероидов в терапии пневмоний за счет уменьшения иммунного ответа. 7. Оральные стероиды в терапии обострений ХОБЛ обоснованы. 8. Муколитики, ИФД4 (рофлумиласт), а/б - альтернатива стероидной терапии ХОБЛ в предотвращении обострений.

- Попросить пациента описать характер мокроты (светлая, темная, гнойная).
- Как часто в течение последних 6-12 мес. у него были ухудшения болезни, заставившие изменить терапию (принимать антибиотики и /или гормоны)?
- Были ли у него ухудшения болезни, потребовавшие госпитализации или обращения за неотложной помощью?
- Как часто в течение 6 – 12 мес. у него были тяжелые эпизоды простуды, «спускающиеся в грудь» [15].

Доказано, что чрезмерное использование КДБА связано с повышенным риском обострений ХОБЛ. Использование КДБА ≥ 1.5 дозы в сутки - «правило 3-2» (КДБА ≥ 3 раза за 2 дня) значительно повышает риск обострений ХОБЛ и требует пересмотра терапии [16]. Стабильность ХОБЛ - это клиническая ситуация без существенных изменений за определенный период времени или возвращение к предыдущему состоянию после изменения / обострения [15].

Если был получен ответ «да» на один из вопросов, значит требуется усиление текущей базисной терапии ХОБЛ [15].

Критериями для усиления текущей терапии у пациента с ХОБЛ легкого / среднетяжелого тече-

ния являются следующие: mMRC ≥ 2 балла, CAT > 10 баллов или прирост +2 балла в динамике пациента, частота использования короткодействующих бронходилататоров (КДБД) > 3 раз/нед, ограниченная ежедневная физическая активности < 60 мин, мокрота «темного» цвета, повторное обострение за последние 3 мес. Для пациента с ХОБЛ тяжелого/крайне тяжелого течения: mMRC ≥ 3 балла, CAT > 20 баллов, КДБД > 2 раз / день, физическая активность < 30 мин. в день, мокрота «темная», повторное обострение за последние 3 мес.

С утяжелением ХОБЛ количество пациентов, достигающих контроля заболевания, снижается. Оценка контроля ХОБЛ должна проводиться каждый раз, когда пациент посещает своего врача вне периода обострения и включает оценку текущих симптомов и стабильности течения ХОБЛ. Контроль ХОБЛ может быть достигнут у различных групп пациентов. Своевременный пересмотр терапии стабилизирует течение ХОБЛ, способствует оценке риска и прогноза для пациента. Это важный путь к персонализированной терапии ХОБЛ и коморбидных заболеваний [15]. На рис. 4 представлены современные альтернативы стероидной терапии в профилактике обострений.

Комбинация ДДБА и ДДАХП имеет значимый потенциал в профилактике обострений ХОБЛ. Прослеживается корреляция между уменьшени-

ем гиперинфляции, моделированием продукции мокроты и мукоцилиарного стресса и уменьшением тяжести симптомов и снижением обострений ХОБЛ. Большинство пациентов с ХОБЛ имеют различную степень гиперинфляции, тяжесть которой влияет на степень одышки. Гиперинфляция более значимо, чем ОФВ₁, коррелирует с возможностью переносить физическую нагрузку. И наконец, гиперинфляция неблагоприятно сказывается на показателях кардиогемодинамики, снижая венозный возврат и преднагрузку на желудочки как в покое, так и при физической активности и увеличивая постнагрузку на ЛЖ. Прогноз у пациентов с ХОБЛ и выраженной гиперинфляцией менее благоприятен. Обострения ХОБЛ ассоциированы с появлением или ухудшением гиперинфляции в результате бронхоспазма, усиления вязкости мокроты, отека слизистой, которые усиливают ограничение и удлиняют время выдоха. Клинически это проявляется поверхностным частым дыханием у пациента с ХОБЛ во время обострений [11]. Наличие и тяжесть эмфиземы также негативно влияют на наполнение желудочков (конечно-диастолический и конечно-систолический объемы желудочков) и снижение сердечного выброса даже в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний [18]. В табл. 2 представлена корреляция тяжести эмфиземы со сниженной сердечной функцией.

Терапия ДДБА/ДДАХП достоверно снижает показатели гиперинфляции. Впервые проведено РКИ по влиянию двойного бронхолитика на показатели кардиогемодинамики у пациентов с ХОБЛ и выраженной гиперинфляцией. Исследование включало 62 стабильных пациента с ХОБЛ средней степени тяжести, стажем курения ≥ 10 пачка/лет, степенью обструкции по GOLD II, III, IV (ОФВ₁ < 80% от должных величин, ОФВ₁/фЖЕЛ < 0.7), остаточным объемом более 135% от должных величин. CLAIM - первое рандомизированное заслепленное плацебо-контролируемое исследование, оценивающее конечно-диастолический объем

желудочков сердца, а также механизмы корреляции между легочной гиперинфляцией и сердечной функцией. Цель исследования - оценить эффект индакатерола/гликопиррония на функцию сердца у пациентов с ХОБЛ и легочной гиперинфляцией [19]. Уже через 2 нед терапии в группе индакатерола/гликопиррония регистрировались снижение остаточного объема на 750 мл ($P < 0.0001$), прирост КДО ЛЖ (конечно-диастолический объем левого желудочка) на 10% (+10.27 мл, $P < 0.0001$), а прирост сердечного выброса составил +0.337 л/мин ($P = 0.0032$). Не было различий по ЧСС, АД, показателям ЭКГ (частота аритмий), концентрации натрийуретического пептида В в группе индакатерола/гликопиррония и плацебо. Все жизненно важные показатели были стабильны на фоне терапии. Все пациенты закончили исследование [19]. Таким образом, легочная дефляция значимо коррелирует с улучшением показателей кардиогемодинамики у пациентов с ХОБЛ.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об эффективности различных ДДБА/ДДАХП и их клинической релевантности у пациентов с ХОБЛ, характеризуются гетерогенностью, особенно по влиянию терапии на показатели одышки и даже в большей степени на частоту обострений. Однако не все фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХП продемонстрировали преимущества по сравнению с ДДБА/ИГКС в плане влияния на большинство оцениваемых параметров. Опубликованные данные не позволяют сделать вывод о том, что все комбинации ДДБА/ДДХЛ одинаковы. На сегодняшний день единственной комбинацией ДДБА/ДДАХП, в отношении которой были получены более надежные доказательства большей эффективности по сравнению с ДДБА, ДДАХП и ДДБА/ИГКС по влиянию на оцениваемые параметры, является комбинация индакатерол/гликопирроний [12].

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что в последние годы все большее вни-

Таблица 2

Эмфизема и ее тяжесть коррелируют со сниженной сердечной функцией [16]

Показатель	% эмфиземы на КТ					P-value
	3,5%, N=563	9,1%, N=563	15%, N=564	22,5%, N=564	34,5%, N=562	
КДО ЛЖ, мл	124.9	121.8	118.8	115.8	111.2	<0.001
КСО ЛЖ, мл	37.8	36.7	35.4	34.3	32.9	<0.001
УО ЛЖ, мл	87	85	83	82	78	<0.001
СВ, л/мин	5.9	5.7	5.6	5.4	5.2	<0.001
m ЛЖ, гр	138	135	134	132	129	<0.001

Примечание. КТ — компьютерная томография; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; УО ЛЖ — ударный объем левого желудка; СВ — сердечный выброс; mЛЖ — масса левого желудочка.

мание уделяется возможности контроля ХОБЛ у различных групп пациентов. Тенденция проведения персонализированной терапии стала возможной благодаря как новым принципам фармакотерапии ХОБЛ, так и применению в реальной практике ДДБД и их комбинаций. Максимальная бронходилатирующая терапия — ключевой этап в достижении контроля ХОБЛ. Индакатерол/гликопирроний — эффективный и безопасный комбинированный бронхолитик быстрого и 24-часового действия, единственный влияющий на основные клинические исходы терапии ХОБЛ в сравнении как с ДДАХП, так и с ИГКС/ДДБА. Необходимы своевременный пересмотр терапии и достижение оптимального клинического результата, что дает возможность улучшить прогноз для пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2018. <http://goldcopd.org/>.
2. Клинические рекомендации "Хроническая обструктивная болезнь легких" (утв. Минздравом России). [Электронный ресурс]. Российское респираторное общество; 2018 [Clinical recommendations "Chronic obstructive pulmonary disease" (approved by the Russian Ministry of Health)]. [Internet]. Russian Respiratory Society; 2018. In Russian] <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/c.76>.
3. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Михайлова Ю.В., Перельская М.Ю. Рекомендации по оказанию медицинской помощи при отказе от табакокурения пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и бронхообструктивными нарушениями. *Пульмонология*. 2019;29 (3):327-333 [Sarharova G.M., Antonov N.S., Mikhaylova Yu.V., Peredelskaya M.Yu. Guideline on medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease and other lung obstructive during tobacco smoking withdrawal. *Russian Pulmology*. 2019;29 (3):327-333. In Russian]. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-3-327-333.
4. Wells A.D., Woods A., Hilleman D.E., Malesker M.A. Alpha-1 Antitrypsin Replacement in Patients With COPD. *P T*. 2019; 44 (7): 412-415.
5. Trinkmann F., Saur J., Borggreffe M., Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)—Current Considerations for Clinical Practice. *J. Clin. Med*. 2019. 8(1): 69. doi: 10.3390/jcm8010069.
6. Pavasini R., d'Ascenzo F., Campo G. et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol*. 2015; 191: 87-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.006.
7. Wheelock C.E., Goss V.M., Balgoma D. et al. Application of omics technologies to biomarker discovery in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J*. 2013; 42(3): 802-825. doi: 10.1183/09031936.00078812.
8. Agusti A., Mac Nee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2013; 68: 687-690. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202772.
9. Малявин А.Г., Мартынов А.И., Ардашева Т.В., Бабак С.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. Национальные клинические рекомендации 2018, Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). *Терапия*. 2019; 5 (31): 59-100 [Malyavin A.G., Martynov A.I., Ardasheva T.V., Babak S.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A. et al. Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure, Guidelines of Russian Scientific Medical Society of Therapists (RN MOT) 2018. *Therapy*. 2019; 5 (31): 59-100. In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45.
10. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13-20 [Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevsky A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology* 2017; 27(1):13-20. In Russian] doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
11. Beeh K.M., Burgel P.R., Franssen FME. et al. How Do Dual Long-Acting Bronchodilators Prevent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2017; 196(2):139-149. doi: 10.1164/rccm.201609-1794CI.
12. Rogliani P., Calzetta L., Braido F. et al. LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review. *Int. J. COPD*. 2018; 13: 3115-3130. doi: 10.2147/COPD.S170606.
13. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, doubleblind, parallel-group study. *Respir. Med*. 2013; 1(3):199-209. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
14. Calverley P.M., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Respir. Med*. 2018; 6 (5): 337-344. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30102-4
15. Soler-Cataluca J.J., Alcazar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int. J. COPD*. 2014; 9:1397-1405. doi: 10.2147/COPD.S71370.
16. Sharafkhaneh A., Altan A.E., Colice G.L. et al. A simple rule to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease who may need treatment reevaluation. *Respir. Med*. 2014; 108(9): 1310-1320. doi: 10.1016/j.rmed.2014.07.002.
17. Iannella H., Luna C., Waterer G. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia: what's new? A 2015 updated review. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2016; 10(3): 235-255. doi: 10.1177/1753465816630208.
18. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S. et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362(3): 217-227 doi: 10.1056/NEJMoa0808836.
19. Hohlfeld J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *The Respir. Med*. 2018; 6(5): 368-378. doi:10.1016/S2213-2600(18)30054-7.

Конфликт интересов отсутствует