

Н.В. Шарова, С.Л. Гришаев, Д.В. Черкашин,
С.В. Ефимов, М.А. Харитонов, А.И. Захарова, И.М. Захарова

Ранний бронходилатационный ответ на первую дозу индакатерола/гликопиррония как дополнительный индивидуальный предиктор их эффективности в терапии хронической обструктивной болезни легких

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Сравнивается эффективность раннего бронходилатационного ответа первой дозы фиксированной двойной комбинации длительно действующих бронхолитиков различных классов индакатерол/гликопирроний и длительно действующих антихолинергиков гликопиррония и тиотропия у пациентов, страдающих стабильной хронической обструктивной болезнью легких. Установлено, что у всех пациентов, включенных в исследование и страдающих хронической обструктивной болезнью легких, изменение функциональных респираторных показателей сопровождалось положительной и сопоставимой динамикой клинических признаков: снижением выраженности одышки, влияния заболевания на качество жизни и повышением толерантности к физическим нагрузкам. Выявлено, что комбинация индакатерол/гликопирроний обеспечивает быструю, выраженную и продолжительную бронходилатацию у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких по сравнению с раздельным использованием гликопиррония и тиотропия. Последовательное использование гликопиррония и сальбутамола приводит к максимальной бронходилатации, что делает целесообразным раздельный прием пролонгированных бронхолитиков при инициации терапии хронической обструктивной болезни легких. Следовательно, существует клиническая целесообразность приема не только фиксированных комбинаций бронхолитиков различных классов, но и последовательного их использования. Результаты раннего бронходилатационного ответа на первую дозу индакатерола/гликопиррония могут использоваться в качестве дополнительного индивидуального предиктора их эффективности в терапии хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры, длительно действующие антихолинергические препараты, длительно действующие β_2 -агонисты, бронходилатационный тест, бронхолитический эффект, спирометрия, гликопирроний/индакатерол.

Введение. В определении Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) [25] отмечено, что для этого заболевания, характерны «персистирующие респираторные симптомы и ограничение скорости воздушного потока, которое тесно связано с бронхиальными или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов». Основными причинами, приводящими к ограничению воздушного потока, являются хроническая бронхиальная обструкция воспалительного генеза, нарастающая гиперинфляция легких и развитие эмфиземы легких [8].

Данные о распространенности и выраженности обратимости бронхиальной обструкции у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), полученные при проведении стандартного бронходилатационного теста с сальбутамолом, широко варьируют и по последним данным составляют 19% [16]. Результаты исследований по выявлению обратимости бронхиальной обструкции (ОБО) при ХОБЛ зависят от многих факторов, среди которых имеют значение стадия заболевания, время выявления ОБО, индивидуальная чувствительность пациента к препарату, с которым проводится бронхолитическая проба. З.Р.

Айсанов в 2009 г. обсуждая итоги крупного международного исследования АПЛИФТ (UPLIFT), подчеркивал, что выраженность и распространенность ОБО в популяции больных ХОБЛ была выше, чем ожидалось [4]. По данным D.P. Tashkin [24], в максимизированном бронходилатационном тесте с последовательным приемом атровента и сальбутамола, пациенты достигали прироста объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) более, чем на 200 мл/12%, в 53,6% случаев, при этом величина прироста ОФВ₁ увеличилась на 23,6%. Принято считать, что спирометрия остается основной объективной методикой документирования изменений легочной функции при динамическом наблюдении за пациентами, страдающими ХОБЛ. Н.А. Meurs et al. [18] полагают, что 35% успеха терапии ХОБЛ связано с изменениями ОФВ₁.

На сегодняшний день патогенетически обоснованным в терапии ХОБЛ первой линии является применение длительно действующих бронхолитических препаратов: антихолинергиков (ДДАХП), β_2 агонистов (ДДБА) и их комбинаций (ДДБА/ДДАХП) [1, 3, 6]. За последнее десятилетие значительно расширился перечень ДДАХП: тиотропия бромид (ТИО), гликопиррония бромид (ГЛИ), аклидиния бромид, умеклидиниума бромид. Появилась новая группа препаратов – фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХП, среди которых

Таблица 1

Анамнестические показатели пациентов, страдающих ХОБЛ

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Возраст, лет	65,1±5,2	70,7±9,1	63,2±5,1
Стаж курения, лет	32,02±11,85	30,27±3,11	28,21±5,02
Одышка по шкале mMRC, балл	1,97±0,80	2,52±0,05	2,21±0,12
CAT проба, балл	17,25±0,80	21,01±0,05	19,60±2,82
Степень выраженности функциональных нарушений ХОБЛ:			
I	–	3	–
II	37	31	24
III	21	28	26
IV	2	4	–
Количество больных с частыми обострениями	32	38	28
Категории пациентов по GOLD:			
A	4	6	4
B	44	38	36
C	4	6	5
D	8	16	5

индакатерол/гликопирроний (ИНД/ГЛИ), олодатерол/тиотропий, вилантерол/умеклидиниум. Особенностью ИНД/ГЛИ является быстрое начало действия и длительно сохраняющийся (24 ч) бронхолитический эффект [10]. ГЛИ или комбинация ИНД/ГЛИ к настоящему времени в России внесены в группу жизненно необходимых препаратов для лечения ХОБЛ.

В условиях нынешнего разнообразия препаратов выбор оптимального бронходилататора при ХОБЛ – непростая задача для практического врача. В Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ [8] выбор лекарственных средств строится на основании тяжести клинических проявлений, в частности оценке одышки по шкале Modified Medical Research Council (mMRC) и частоте обострений заболевания, тем самым осуществляется пациент-ориентированный подход к лечению больного, обеспечивающий наилучший вариант для большинства пациентов ХОБЛ. Выбор лекарственного средства на индивидуальном уровне учитывает любые характеристики пациента, на основании которых можно предсказать значимые клинические различия в ответе на лечение. Учет индивидуальной чувствительности пациента к назначаемому лекарственному средству, оцененной по результатам раннего бронходилатационного теста с препаратом, может оказаться обоснованным дополнением к рекомендациям по выбору терапии ХОБЛ.

Цель исследования. Сравнить ранний бронходилатационный эффект первой дозы фиксированной двойной комбинации длительно действующих бронхолитиков различных классов ИНД/ГЛИ, ГЛИ и ТИО у пациентов, страдающих стабильной ХОБЛ.

Материалы и методы. Обследованы 176 мужчин больных ХОБЛ в фазе стабилизации. Все больные разделены на 3 группы. В первую группу были включены 60 больных, ингалировавших однократно фиксированную комбинацию ДДБА/ДДАХП ИНД/ГЛИ в дозе 110/50 мкг. Вторую группу составили 66 больных, которым в комплекс терапии включалась утренняя ингаляция ГЛИ в дозе 50 мкг. Третья (контрольная) группа, была представлена 50 больными, получавшими ТИО в дозе 18 мкг. Препараты использовались в форме порошкового ингалятора. Обследование больных проводилось до назначения препаратов и через 28 дней после курса терапии.

Все пациенты существенно не различались по возрасту, стажу курения, степени выраженности одышки и тяжести функциональных нарушений, категорий ХОБЛ по классификации GOLD 2020: А, В, С и D (табл. 1). Большинство обследованных пациентов были симптомными (категории В и D), половина больных имели частые обострения заболевания за последний год.

Спирометрическое исследование выполнялось на спирографе «Flowscreen II» фирмы «Jaeger» (Германия) с записью кривой «поток-объем», с расчетом общепринятых показателей: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, л/%), ОФВ₁, отношения ОФВ₁/

ФЖЕЛ, пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), прироста ФЖЕЛ и ОФВ, после бронхолитиков. О наличии ОБО свидетельствовал прирост ОФВ, более чем на 200 мл/12% [8, 9]. Дополнительно определялось абсолютное и относительное число пациентов с признаками обратимой бронхиальной обструкции.

Первичное обследование пациентов проводилось через 48 ч после отмены применяемых длительно действующих бронхолитиков и через 8 ч после отмены коротко действующих бронхолитиков. Предварительно всем пациентам выполнялась стандартный бронходилатационный тест с 400 мкг сальбутамола (сБДТ) или с 200/80 мкг беродуала (фиксированной комбинацией коротко действующих беротека/атрорвента). На следующий день во 2-й и 3-й группах спирометрия выполнялась на 60-й мин после приема ГЛИ и ТИО, и на 90-й мин после дополнительной ингаляции сальбутамола. Спирометрия у больных первой группы оценивалась через 30 и 60 мин после ингаляции ИНД/ГЛИ. У всех пациентов до и после курса лечения оценивались степень выраженности одышки по шкале mMRC в баллах, оценочный тест по ХОБЛ (the COPD Assessment Test) с помощью универсального опросника CAT в баллах; результаты 6-минутной шаговой пробы в метрах (6-МШП).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 for Windows. Для сравнения групп по анализируемым показателям были использованы однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для показателей, распределение которых близко к нормальному и критерий Манна – Уитни для показателей с распределением, отличным от нормального. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$.

Для оценки степени изменения показателей на фоне терапии ХОБЛ были параллельно использованы критерий Вилкоксона и парный t-критерий Стьюдента, которые показали хорошее согласие между собой. Взаимосвязь между исследуемыми показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Базисные показатели (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС выдоха) в группах существенно не различались (табл. 2). У всех обследованных пациентов, страдающих ХОБЛ, индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ) после бронхолитического теста с сальбутамолом был менее 60%.

Таблица 2

Исходные спирометрические показатели у пациентов до начала лечения

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
ФЖЕЛ, л	3,01±0,71	2,61±0,84	2,69±0,92
ФЖЕЛ, %	74,58±14,82	69,74±20,03	70,11±13,29
ОФВ ₁ , л	1,71±0,50	1,36±0,51	1,64±0,72
ОФВ ₁ , %	56,44±13,57	46,18±19,84	53,91±6,53
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	59,53±16,17	52,53±12,92	60,01±12,61

Количество больных с признаками ОБО в сБДТ составило 21%, при этом прирост (Δ) ОФВ₁ составил 0,19±0,09 л (рис. 1). Результаты согласовывались с данными D. Singh [23], полученными на большой выборке больных. В БДТ с беродуалом Δ ОФВ₁ составил 0,34±0,09 л, количество больных с ОБО возросло до 40%. Это подтверждало мнение З.Р. Айсанова [4] о том, что реакция на холинергические препараты у пациентов, страдающих ХОБЛ, нередко была более выраженной, чем на β_2 -агонисты.

У пациентов 2-й группы на 60 мин приема первой дозы ГЛИ (ДДАХП с быстрым началом действия) выявлено не достоверное увеличение значений ОФВ₁: фон – 1,36±0,51 л, через 60 мин – 1,58±0,73 л. Прирост ОФВ₁ составил всего 0,23±0,08 л, что существенно не отличалось от результата сБДТ. Однако было отмечено значимое увеличение количества пациентов («ответчиков») с ОБО с 21 до 59%. Ранее полученные нами данные демонстрируют, что к 90-й мин на фоне максимизированного БДТ с помощью дополнительной ингаляции 400 мкг Сб отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение ОФВ₁ до 1,75±0,72 л и прироста до 0,35±0,09 л, при увеличении количества «ответчиков» с 59 до 76% [11, 12].

У пациентов 3-й группы через 60 мин после приема первой дозы ТИО (препарата с медленным развертыванием бронхолитического эффекта) абсолютные значения ОФВ₁ с 1,5±0,41 л увеличились до 1,75±0,43 л, прирост ОФВ₁ был также незначимым 0,25±0,21 л, что сопровождалось незначительным увеличением количества «ответчиков» – с 21 до 23%. Однако дополнительный прием 400 мкг Сб также привел на

90-й мин к увеличению прироста ОФВ₁ до 0,3±0,28 л и числа пациентов с ОБО до 34%, что подтверждает ранее полученные нами данные [13].

Полученные результаты демонстрируют отчетливую тенденцию к значимому уменьшению степени выраженности бронхиальной обструкции при максимизированном БДТ путем последовательного использования ДДАХП (ГЛИ, ТИО). Следовательно, существует клиническая целесообразность приема не только фиксированных комбинаций бронхолитиков различных классов, но и последовательного их использования. По-видимому, при этом имеет место повышение восприимчивости к бронходилататорам с явным преобладанием эффекта ГЛИ над ТИО.

Прием первой дозы комбинации ИНД/ГЛИ приводил к статистически значимому ($p < 0,0001$) увеличению абсолютных значений ОФВ₁ уже через 30 мин и сохранялся к 60-й мин после приема препарата (фон: 1,71±0,64 л, через 30 мин – 2,02±0,56 л, через 60 мин 2,09±0,57 л.). Полученные результаты превышали таковые полученные ранее С.Н. Авдеевым, З.Р. Айсановым [2] в острой пробе с ГЛИ, ТИО и Сб при их раздельном использовании.

Таким образом, ранний бронхолитический эффект первой дозы фиксированной двойной комбинации ИНД/ГЛИ разворачивается через 30 мин, увеличиваясь к 60-й мин, и является более выраженным, чем при раздельном применении монокомпонента ГЛИ.

Динамика ОФВ₁ после первой дозы бронхолитиков подтвердила: 1) потенцирующее бронхолитическое действие холинергической и адренергической системы дыхательных путей, проявляющееся как в острой пробе с фиксированными комбинациями бронхолитических препаратов, так и при последовательном применении монокомпонентов; 2) раннее начало и большую выраженность бронходилатации на фоне фиксированной двойной комбинации препаратов ИНД/ГЛИ, превышающие бронхолитический эффект последовательного применения монокомпонента ГЛИ и Сб; 3) целесообразность последовательного приема ГЛИ и Сб для достижения максимальной бронходилатационного ответа у больных ХОБЛ на различные классы бронхолитиков варьировал, демонстрируя индивидуальное преобладание ответа на один из них. В.Н. Трофимов, Л.Н. Сорокина [7], М.А. Mastrodicasa et al. [17] указывают на то, что комбинация препаратов может преодолеть эту вариабельность и максимизировать бронхолитический эффект.

Принимая во внимание, что основой для выбора лекарственного препарата при ХОБЛ является выраженность клинических симптомов, мы оценили у 1-й группы пациентов зависимость раннего бронходилатационного ответа от выраженности одышки, наличия обострений заболевания, реакции больного на сБДТ.

Не выявлено достоверных различий в раннем бронходилатационном приросте ОФВ₁ у больных с выраженными и минимально значимыми симптомами ХОБЛ. Прирост ОФВ₁ у пациентов, страдающих

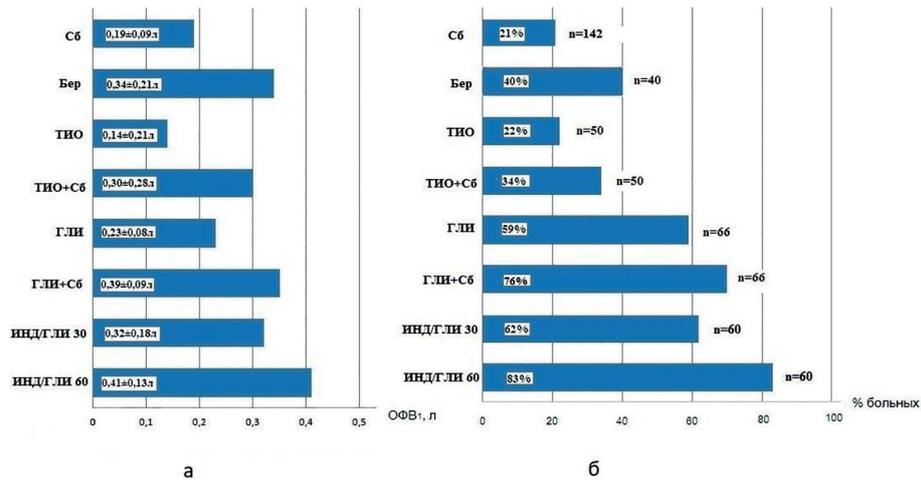


Рис. 1. Прирост ОФВ₁ (а) и количество больных с ОБО (б) в фармакологических пробах с различными бронхолитиками: Сб – через 15 мин после 400 мкг салбутамола; Бер – через 30 мин после беродуала; ТИО – через 60 мин после 18 мкг тиотропия; ТИО+Сб – через 90 мин после 18 тиотропия и 400 мкг салбутамола; ГЛИ – через 60 мин после 50 мкг гликопиррония; ГЛИ+Сб – через 90 мин после 50 мкг гликопиррония и 400 мкг салбутамола; ИНД/ГЛИ 30 – через 30 мин после комбинации ИНД/ГЛИ 110/50 мкг; ИНД/ГЛИ 60 – через 60 мин после комбинации ИНД/ГЛИ 110/50 мкг

одышкой >2 баллов (категория В и D), составил 0,4±0,27 л/28,11±23,26%, n=48 против 0,34±0,17 л/15,86±9,01%, n=12 (категория А и С); p=0,09). Прирост ОФВ₁ был одинаково значим как при наличии редких, так и при наличии частых обострений ХОБЛ. Прирост ОФВ₁ в категориях А и В составил 0,19±0,17л/14,00±11,54%, ΔОФВ₁ в категориях С и D составил 0,22±0,18 л/13,96±9,74%; p>0,05. Прирост ОФВ₁ через 60 мин после первой дозы ИНД/ГЛИ не зависел от выраженности ответа в БДТ с Сб и беродуалом и составлял у больных с положительным сБДТ – 0,30±0,12л/9,45±7,78% против 0,23±0,11 л/11,25±5,25% у больных с положительным БДТ с беродуалом (p<0,01). Прирост ОФВ₁ через 60 мин после первой дозы ИНД/ГЛИ не зависел от исходной степени выраженности респираторных нарушений у пациентов 1-й группы и был значимым у больных с ОФВ₁<50%: ΔОФВ₁ л/% составил 0,29±0,24/23,01±15,41, n=26; при ΔОФВ₁ л/% у больных с ОФВ₁>50% был 0,32±0,21/17,13±12,51, n=44; p>0,01. Полученные результаты позволяло считать, что бронходилатационный ответ через 60 мин после первой дозы ИНД/ГЛИ является устойчивым и относительно независимым бронхолитическим эффектом.

Оценка раннего бронходилатационного ответа на первую дозу ГЛИ и ИНД/ГЛИ на основании типа кривой петли «поток – объем» и комплекса показателей (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС) выявила различные типы ответа. Бронходилатационный ответ через 60 мин после первой дозы ГЛИ выражался в преимущественном уменьшении гипервоздушности легких, о чем свидетельствует динамика ФЖЕЛ. Как известно, в развитии клинической симптоматики ХОБЛ гиперинфляция легких играет важную роль.

Статистически значимое (p<0,001) повышение ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ПОС выдоха имело место к 30-й и 60-й мин после первой дозы ИНД/ГЛИ. Сходная тенденция

зафиксирована и к 90-й мин последовательной ингаляции ГЛИ и Сб. Полученные данные подтверждаются результатами исследования КЛАЙМ (CLAIM) [20], в котором отмечено повышение ФЖЕЛ на фоне лечения ИНД/ГЛИ параллельно с увеличением ОФВ₁, p<0,0001. Таким образом, бронходилатационный ответ на ИНД/ГЛИ имеет выраженный, статистически значимый (p<0,01) множественный характер (рис. 2) и отражает уменьшение выраженности бронхиальной обструкции и гиперинфляции легких.

Полученные нами данные свидетельствуют о превалирующем эффекте двойной фиксированной комбинации ИНД/ГЛИ над монокомпонентом ГЛИ, это также подтверждается полученными ранее данными З.Р. Айсанова и Е.Н. Калмановой [5]. Это выражается в ранней и более выраженной бронходилатации после ИНД/ГЛИ, увеличении количества больных с ОБО на этот препарат и множественном характере бронходилатационного ответа: изменении характера кривой «поток – объем» и показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС выдоха.

Динамика ОФВ₁ до и после курса лечения ИНД/ГЛИ, ГЛИ и ТИО выявила незначимый прирост ОФВ₁ на фоне приема ГЛИ и ТИО (0,12±0,07л и 0,14±0,21л соответственно) Несмотря на то, что приросты не были статически значимыми, они однако превышали 100 мл. Это означает, что минимально клинически значимый уровень различий ОФВ₁ у больных, принимавших ГЛИ и ТИО, был достигнут. После курса терапии ИНД/ГЛИ отмечается значимое снижение степени выраженности бронхиальной обструкции и сохранение раннего бронходилатационного ответа ИНД/ГЛИ, сходного с эффектом первой дозы препарата. Базисные значения ОФВ₁ значимо увеличились с 1,71±0,64 л до 2,01±0,59 л (n=38; p<0,001). Прирост ОФВ₁ после лечения составил 0,28±0,16 л (p<0,001), прирост ОФВ₁ на 30-й и 60-й мин был сопоставим с таковым в острой пробе

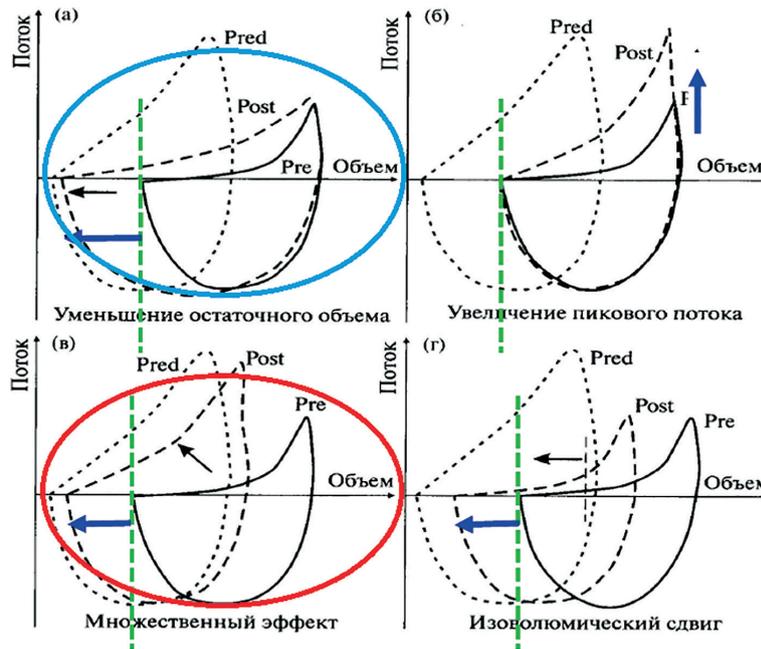


Рис. 2. Типы бронходилатационного ответа: а – синим цветом выделен ответ на ГЛИ; в – красным цветом выделен ответ на ИНД/ГЛИ

с препаратом: $0,32 \pm 0,23$ л и $0,36 \pm 0,27$ л. Различия в приросте $ОФВ_1$ после курса лечения ИНД/ГЛИ и ГЛИ составили 180 мл, а ИНД/ГЛИ и ТИО – 140 мл, что превышало минимально клинически значимый уровень различий в 40 мл между двумя активными препаратами. Количество «ответчиков» в 1-й группе пациентов также существенно не изменилось и составляло спустя 30 мин 62%, через 60 мин – 71%.

Таким образом, комбинация ИНД/ГЛИ обеспечивает в процессе лечения быструю и продолжительную бронходилатацию у пациентов со стабильной ХОБЛ, демонстрируя преимущества по сравнению с изолированным использованием монокомпонента ГЛИ.

Изменение функциональных респираторных показателей во всех группах пациентов, страдающих ХОБЛ сопровождалось положительной и сопоставимой во всех группах динамикой клинических признаков: снижением выраженности одышки по шкале mMRC и влиянием заболевания на качество жизни (снижением показателя САТ более 2-х баллов), повышением толерантности к физическим нагрузкам в 6-МШП [11, 13, 15, 22, 23].

Выявлена статистически значимая ($p < 0,0001$) положительная сильная корреляционная ($r = 0,96$) связь при высоком множественном коэффициенте корреляции между исходными значениями $ОФВ_1$ и после курса лечения.

В результате нами получено уравнение прогноза $ОФВ_1$ после лечения: $ОФВ_1 \text{ в л после лечения} = 0,032 \text{ исходного } ОФВ_1 \text{ в \%} + 0,6 \text{ должного } ОФВ_1 \text{ в л} - 1,596$.

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что ранний бронходилатационный ответ на первую дозу ИНД/ГЛИ позволяет выявить индивидуальную чувствительность больного к данному препарату перед началом лечения вне зависимости от степени

тяжести ХОБЛ и прогнозировать его функциональную эффективность в ближайшие 4 недели терапии.

Заметим, что интерпретация наших данных может быть ограничена небольшим числом выборки пациентов. Чтобы более полноценно оценить возможность использования результатов раннего бронходилатационного ответа на первую дозу в качестве дополнительного индивидуального предиктора эффективности препарата в терапии ХОБЛ в реальной клинической практике необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. Бронходилатационный ответ на первую дозу фиксированной комбинации пролонгированных бронхолитиков ИНД/ГЛИ у пациентов со стабильной ХОБЛ развивается раньше, чем на ГЛИ, является более выраженным и множественным, сохраняется после курса лечения и сопровождается отчетливой положительной динамикой клинических симптомов (снижением выраженности одышки по mMRC, улучшением качества жизни по САТ, повышением толерантности к физическим нагрузкам в 6-МШП).

2. Последовательный прием ГЛИ и Сб приводит к развитию максимальной бронходилатации, что делает целесообразным раздельный прием пролонгированных бронхолитиков при инициации терапии ХОБЛ.

3. Ранний бронходилатационный ответ на первую дозу ИНД/ГЛИ может рассматриваться как дополнительный индивидуальный независимый предиктор эффективности препарата в терапии стабильной ХОБЛ.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко // Терапевтический архив. – 2019. – № 3. – С. 76–85.

2. Авдеев, С.Н. Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 604–609.
3. Айсанов, З.Р. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13–20.
4. Айсанов, З.Р. Стереотипы в лечении ХОБЛ и их пути их преодоления: уроки исследования UPLIFT / З.Р. Айсанов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2009. – Т. 2. – С. 24–31.
5. Айсанов, З.Р. Исследование респираторной функции при бронхиальной астме / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова // Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. – 2009. – С. 107–113.
6. Казанцев, В.А. Двойная бронходилатация в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения / В.А. Казанцев [и др.] // Вест. Росс. воен. мед. акад. – 2016. – № 4 (56). – С. 228–234.
7. Трофимов, В.И. Патогенетические основы холинолитической терапии и возможные механизмы ее потенцирования под влиянием β_2 -адреномиметиков / В.И. Трофимов, Л.Н. Сорокина // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 91–98.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. – М.: Российское респираторное общество. – 2018. – 89 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии. – М.: Российское респираторное общество. – 2013. – 21 с.
10. Харитонов, М.А. Функция внешнего дыхания: теория и практика / М.А. Харитонов [и др.] – СПб. – Нормедиздат. – 2013. – С. 114–117.
11. Шарова, Н.В. Эффективность гликопиррония бромид в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения в условиях реальной клинической практики / Н.В. Шарова [и др.] // Medline.ru. Биомед. журн. – Т. 19. – С. 729–742.
12. Шарова, Н.В. Значение показателей модифицированного бронходилатационного теста с гликопирронием для выявления обратимости бронхиальной обструкции у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Шарова [и др.] // Клин. мед. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 158–163.
13. Шарова, Н.В. «Спирива Респимат» в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких / Н.В. Шарова, Г.Г. Кутелев, Д.В. Черкашин // Вест. Росс. воен. мед. акад. – 2015. – № 3 (51). – С. 67–71.
14. Cazzola, M. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / M. Cazzola, P.J. Rogliani // Comp. Eff. Res. – 2017. – Vol. 6, № 7. – P. 627–636.
15. Cazzola, M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD / M. Cazzola M, M. Molimard // Pulm Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 257–267.
16. Christer, J. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies / J. Christer [et al.] // Eur. Resp. J. – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 45–36.
17. Mastrodicasa, M.A. Long acting muscarinic antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs / M.A. Mastrodicasa [et al.] // Exp. Opin. Investig. Drugs. – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 161–174.
18. Meurs, H. A. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target / H.A. Meurs [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 26. – № 1. – P. 145–155.
19. Meurs, H.A. New perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway disease / H.A. Meurs // Curr. Opin. Pharmacol. – 2013. – № 13. – P. 316–323.
20. Oba, Y. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis (CLAIM Trial) / Y. Oba [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Dec. 3. – № 12: CD012620.
21. O'Donnell, D.E. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications / D.E. O'Donnell, K.M. Milne, M.D James // Adv. Ther. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 41–60.
22. Quizon, A. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anti-cholinergic agents the answer? / A. Quizon [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2012. – Vol. 18, № 21. – P. 3061–3085.
23. Singh, D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives / D. Singh // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2015. – Vol. 79, № 5. – P. 695–708.
24. Tashkin, D.P. Long acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease efficacy and safety / D.P. Tashkin // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2010. – Vol. 16. – P. 97–105.
25. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. (updated 2020) // Eur. Respir. J. – 2020. – Jan 6; 49 (3). – P. 1700214.

N.V. Sharova, S.L. Grishaev, D.V. Cherkashin, S.V. Efimov, M.A. Kharitonov, A.I. Zakharova, I.M. Zakharova

Early bronchodilatory response to the first dose of indacaterol/glycopyrronium as an additional individual predictor of their effectiveness in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. *The effectiveness of the early bronchodilatory response of the first dose of a fixed double combination of long-acting bronchodilators of various classes indacaterol/glycopyrronium and long-acting anticholinergics glycopyrronium and Tiotropium in patients suffering from stable chronic obstructive pulmonary disease is compared. It was found that in all patients included in the study and suffering from chronic obstructive pulmonary disease, changes in functional respiratory indicators were accompanied by positive and comparable dynamics of clinical signs: a decrease in the severity of shortness of breath, the impact of the disease on the quality of life and increased tolerance to physical activity. It was found that the combination of indacaterol/glycopyrronium provides rapid, pronounced and prolonged bronchodilation in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease compared to the separate use of glycopyrronium and Tiotropium. Consistent use of glycopyrronium and salbutamol leads to maximum bronchodilation, which makes it advisable to separate the use of prolonged bronchodilators when initiating therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Therefore, there is a clinical feasibility of taking not only fixed combinations of bronchodilators of different classes, but also their consistent use. The results of an early bronchodilatory response to the first dose of indacaterol/glycopyrronium can be used as an additional individual predictor of their effectiveness in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.*

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, long-acting anticholinergic drugs, long-acting β_2 -agonists, bronchodilation test, bronchodilator effect, spirometry, glycopyrronium/indacaterol.*

Контактный телефон: +7-921-881-14-37; e-mail: vmeda-nio@mil.ru