

УДК 616.24-036.12-08

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88616>

ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО БРОНХОДИЛЯЦИОННОГО ЭФФЕКТА ПЕРВОЙ ДОЗЫ СОВРЕМЕННОГО ПРОЛОНГИРОВАННОГО БРОНХОЛИТИКА РАЗДЕЛЬНО И В СОСТАВЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

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

Резюме. Сравнивается ранний бронходилатационный эффект первой дозы длительно действующих антихолинергиков (гликопиррония и тиотропия) с фиксированной двойной комбинацией длительно действующих бронхолитиков различных классов (индакатерол/гликопирроний) у пациентов, страдающих стабильной хронической обструктивной болезнью легких. Оценивается возможность использования результатов раннего бронходилатационного ответа для прогнозирования их эффективности в базисной терапии хронической обструктивной болезни легких. Обследовано 176 больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких. Больные рандомизированы на 3 группы. Первая группа (66 пациентов) принимала гликопирроний, вторая группа (60 пациентов) — комбинацию индакатерол/гликопирроний, третья группа в количестве 50 пациентов (контрольная) — тиотропий. Оценивались бронхолитические пробы с перечисленными препаратами. Ранний бронходилатационный эффект первой дозы фиксированной двойной комбинации индакатерол/гликопирроний 110/50 мкг проявлялся значимой бронходилатацией ($p < 0,001$) с 30 мин, достигал максимального значения через 60 мин после приема препарата и сохранялся после 28-дневного курса лечения этим препаратом. Выявлено, что комбинация индакатерол/гликопирроний обеспечивает скорую и продолжительную бронходилатацию у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких, демонстрируя преимущества по сравнению с изолированным использованием гликопиррония и тиотропия. Максимизация бронходилатации путем последовательного использования гликопиррония и сальбутамола приводит на 90-й мин к увеличению прироста объема форсированного выдоха за первую секунду, сопоставимому с результатами индакатерол/гликопирроний на 60-й мин после приема препарата, что свидетельствует о клинической целесообразности максимизации бронходилатации препаратами как отдельно, так и в комбинации. На основании прямой положительной корреляционной связи между исходным значением объема форсированного выдоха за первую секунду и объема форсированного выдоха за первую секунду на 28-й день терапии индакатеролом/гликопирронием выведено уравнение прогноза индивидуальной эффективности препарата в процессе лечения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; бронходилататоры; длительно действующие антихолинергические препараты; двойная бронходилатация; спирометрия; ранний бронходилатационный ответ; индакатерол/гликопирроний.

Как цитировать:

Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Гришаев С.Л., Ефимов С.В., Харитонов М.А., Турдалиева С.А. Особенности раннего бронходилатационного эффекта первой дозы современного пролонгированного бронхолитика отдельно и в составе фиксированной комбинации в терапии хронической обструктивной болезни легких // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88616>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88616>

FEATURES AND SIGNIFICANCE OF THE EARLY BRONCHODILATATION EFFECT OF THE FIRST DOSE OF A LONG-ACTING BRONCHODILATOR ALONE AND IN FIXED COMBINATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The early bronchodilatory effects of the first dose of long-acting anticholinergics (glycopyrronium and tiotropium) were compared with those of a fixed double combination of long-acting bronchodilators of various classes (indacaterol/glycopyrronium) in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The possibility of using the results of an early bronchodilatory response to predict their effectiveness in the basic therapy of chronic obstructive pulmonary disease is evaluated. A total of 176 patients with chronic obstructive pulmonary disease were examined. The patients were randomized into three groups. The first group ($n = 66$) took glycopyrronium, the second group ($n = 60$) received a combination of indacaterol/glycopyrronium, and the third group ($n = 50$, control) took tiotropium. Broncholytic tests with the listed drugs were evaluated. The early bronchodilatory effect of the first dose of 110/50 mcg indacaterol/glycopyrronium was manifested by significant bronchodilation ($p < 0.001$) from 30 min, reached its maximum value 60 min after drug intake, and persisted after a 28-day course of treatment. The combination of indacaterol/glycopyrronium provided rapid and prolonged bronchodilation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease, demonstrating advantages over the isolated use of glycopyrronium and tiotropium. Maximization of bronchodilation by the sequential use of glycopyrronium and salbutamol leads to an increase in the volume of forced exhalation in the first second on the 90th min, comparable with the results of indacaterol/glycopyrronium on the 60th min after drug intake, which indicates the clinical feasibility of maximizing bronchodilation with drugs both separately and in combination. Based on a direct positive correlation between the initial value of the forced expiratory volume in the first second and the value on day 28 of indacaterol/glycopyrronium therapy, an equation for predicting the individual effectiveness of the drug during treatment is derived.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; bronchodilators; long-acting anticholinergic drugs; double bronchodilation; spirometry; early bronchodilation effect; indacaterol/glycopyrronium.

To cite this article:

Sharova NV, Cherkashin DV, Grishaev SL, Efimov SV, Kharitonov MA, Turdialieva SA. Features and significance of the early bronchodilation effect of the first dose of a long-acting bronchodilator alone and in fixed combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88616>

Received: 17.11.2021

Accepted: 22.02.2022

Published: 20.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

До последнего времени хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (chronic obstructive pulmonary disease — COPD) характеризовалась как болезнь с преимущественно необратимой бронхиальной обструкцией. В рекомендациях «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD) 2020 г. это представление пересматривается. Значительное уменьшение степени бронхиальной обструкции демонстрируют новые бронхолитические препараты и их фиксированные комбинации. На сегодняшний день в терапии ХОБЛ первой линии считается патогенетически обоснованным применение длительно действующих бронхолитических препаратов: антихолинергиков (ДДАХ), β_2 -агонистов (ДДБА) и их комбинаций (ДДБА/ДДАХ). Разрабатываются алгоритмы назначения бронхолитических средств, исходя из степени тяжести клинических проявлений (одышка, оценочный тест по ХОБЛ — COPD Assessment Test (CAT)), функциональных легочных нарушений, частоты обострений заболевания, что соответствует современному подходу к лечению ХОБЛ на популяционном уровне [1–3]. В зависимости от степени тяжести ХОБЛ и ответа на проводимое лечение включение ДДАХ в комплексную терапию может осуществляться в режиме как монотерапии, так и сочетанного применения с ДДБА, а также, при необходимости, в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. С появлением в клинической практике различных по скорости развития, длительности действия и эффективности бронхолитиков актуальным становится вопрос выбора препарата для конкретного больного при инициализации и базисной терапии ХОБЛ. В настоящее время роль спирометрических показателей, в частности динамики объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), при решении вопроса выбора терапии у больных ХОБЛ до конца не решен.

Индакатерол/гликопирроний (ИНД/ГЛИ) — первая в мире разработанная и наиболее изученная к настоящему времени фиксированная двойная комбинация пролонгированных бронхолитиков — ДДБА/ДДАХ [4–8]. В Российской Федерации препарат ИНД/ГЛИ зарегистрирован под торговым названием «Ultibro». В литературе предложено несколько объяснений преимуществ комбинации ИНД/ГЛИ [9]. Ее отдельные компоненты имеют разные точки приложения: ДДАХ ингибируют воздействие ацетилхолина преимущественно на М1- и М3-мускариновые рецепторы, ДДБА стимулируют β_2 -адренорецепторы, увеличивая содержание внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и вызывая бронходилатацию. Оба класса препаратов потенцируют активность друг друга, увеличивая релаксирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов [10]. Эффект такой комбинации не зависит от циркадной активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной

нервной системы [11]. Назначение ДДАХ позволяет предотвратить адренергическую стимуляцию выработки ацетилхолина на фоне β_2 -агонистов [12].

Компонентами ИНД/ГЛИ являются длительно действующие β_2 -агонист индакатерол и антихолинергик гликопирроний бромид. Каждый из этих составляющих самостоятельно используется в клинической практике. С января 2018 г. оба препарата входят в международные и российские рекомендации и перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов.

Цель исследования — сравнить ранний бронходилатационный эффект первой дозы ДДАХ ГЛИ (препарат «Seebri Breezhaler» фирмы «Novartis Pharma» (Швейцария), 50 мкг) и тиотропия (ТИО) (препарат «Spiriva» фирмы «Boehringer Ingelheim Pharma» (Германия), 18 мкг) с фиксированной двойной комбинацией пролонгированных бронхолитиков различных классов ИНД/ГЛИ (препарат «Ultibro Breezhaler» фирмы «Novartis Pharma» (Швейцария), 110/50 мкг) у больных стабильной ХОБЛ. Оценить возможность использования результатов раннего бронходилатационного ответа на первую дозу этих препаратов для прогнозирования их эффективности в дальнейшей базисной терапии ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 176 больных ХОБЛ в фазе стабилизации, разделенных на 3 группы. В первую группу были включены 66 больных, которым в комплекс терапии включали утреннюю ингаляцию ДДАХ ГЛИ в дозе 50 мкг. Вторую группу составили 60 больных, ингалировавших однократно фиксированную комбинацию ДДБА/ДДАХ ИНД/ГЛИ в дозе 110/50 мкг. Третья группа (контрольная) представлена 50 больными, получавшими ДДАХ ТИО в дозе 18 мкг. Все препараты использовались в виде порошкового ингалятора. Больные обследованы до назначения препаратов и через 28 дней после курса терапии.

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

Ранний бронходилатационный ответ на пролонгированные ДДАХП ГЛИ и ТИО, назначенные больным ХОБЛ в виде монотерапии, оценивался по данным спирометрии через 60 мин после первой дозы препарата (время значимого бронхорасширяющего эффекта). С целью максимизации бронходилатации у этих больных дополнительно последовательно использован сальбутамол (Сб) в дозе 400 мкг с повторной спирометрией на 90-й мин. Ранняя бронходилатационная реакция после первой дозы комбинации ИНД/ГЛИ 110/50 мкг регистрировалась через 30 и 60 мин. 142 пациентам из исследуемых

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов ХОБЛ**Table 1.** Characteristics of the examined patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Возраст, лет	70,7 ± 9,1	65,1 ± 5,2	63,2 ± 5,1
Стаж курения, лет	30,27 ± 3,11	32,02 ± 11,85	28,21 ± 5,02
Степень выраженности функциональных нарушений ХОБЛ (n): I степень	3	—	—
II степень	31	37	24
III степень	28	21	26
IV степень	4	2	—
Количество больных с частыми обострениями	38	32	28
Классификация пациентов по GOLD (n): степень A	6	4	4
степень B	38	44	36
степень C	6	4	5
степень D	16	8	5

групп был выполнен стандартный бронходилатационный тест с 400 мкг Сб (сБДТ с Сб). Далее для уточнения степени выраженности бронходилатационного эффекта при разных группах препаратов 40 больным, которым ранее был выполнен сБДТ с Сб, проведен БДТ с беродуалом (Бер) (фиксированной комбинацией короткодействующих беротека/атровента 200/80 мкг), спирометрия проводилась через 15 и 30 мин соответственно. Перед проведением БДТ отменялись за 8 ч короткодействующие и за 24 ч пролонгированные бронхолитики.

Спирометрия — основной объективный метод документирования изменений легочной функции при динамическом наблюдении за пациентами с обструктивными нарушениями. Известно, что 35% клинического эффекта терапии ХОБЛ связано с динамикой ОФВ1. Спирометрическое исследование проводилось с помощью аппарата «Flowscreen II» фирмы «Jaeger» (Германия) с записью кривой «поток-объем», расчетом форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ1, отношения ОФВ1/ФЖЕЛ, пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), прироста ФЖЕЛ и ОФВ1 после бронхолитиков. Выраженность бронхиальной обструкции оценивалась по значениям показателей ОФВ1. О наличии обратимой бронхиальной обструкции (ОБО) свидетельствовал прирост ОФВ1 более чем на 200 мл/12% [13]. Дополнительно определялось абсолютное и относительное число пациентов с ОБО.

Больным проводилось общеклиническое обследование, оценивались степень выраженности одышки в баллах по шкале Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) и по тесту CAT, а также выполнялась 6-минутная шаговая проба (6-МШП).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica10», который включал описательную статистику, непараметрические методы и корреляционный анализ. Для сравнения групп по анализируемым показателям были использованы однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и критерий Манна — Уитни. На основании принципа

Бонферрони различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$. Для оценки степени изменения показателей после терапии ХОБЛ параллельно использованы критерии Вилкоксона и парный критерий Стьюдента. Связь между показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, а также построения уравнения регрессии для значимых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что базисные показатели (ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) в группах существенно не различались. У всех обследованных ХОБЛ отношение ОФВ1/ФЖЕЛ после сБДТ с Сб было менее 0,7. Преобладали больные с функциональными нарушениями GOLD II–III степени. Количество больных с признаками ОБО в сБДТ составило 21%.

Распространенность и обратимость бронхиальной обструкции при ХОБЛ, определяемые с использованием результатов сБДТ, по данным отечественной и иностранной литературы, широко варьируют — от 6% (19%) до 53,9% [6]. З.Р. Айсанов [14], обсуждая итоги крупного международного исследования UPLIFT, подчеркивает, что «выраженность и распространенность бронходилатационного ответа в исследуемой популяции пациентов ХОБЛ оказались выше, чем ожидалось». По данным D.P. Tashkin [15], в результате максимизации БДТ с помощью комбинации короткодействующих АХП и БА у 53,9% пациентов достигли наиболее часто используемого критерия — прироста ОФВ1 более 200 мл/12%. При этом прирост ОФВ1 увеличился до 23,6%. Приведенные факты могут объясняться кумулятивным эффектом последовательного использования двух различных классов бронхолитиков, более продолжительным временем оценки бронходилатации (через 60 мин после ингаляции атровента и на 90-й минуте после последовательной ингаляции Сб), особенностями обследованной когорты пациентов.

У пациентов 1-й группы на 60-й мин приема первой дозы ГЛИ (ДДАХ с быстрым началом действия) выявлено увеличение значений ОФВ1: фон — $1,36 \pm 0,51$ л, через 60 мин — $1,58 \pm 0,73$ л. Прирост ОФВ1 составил $0,23 \pm 0,08$ л, что не достигало степени статистической значимости и существенно не различалось от результата сБДТ. Однако было отмечено значимое увеличение количества пациентов («ответчиков») с ОБО с 21 до 59% (рис. 1). К 90-й мин на фоне максимизации БДТ с помощью дополнительной ингаляции 400 мкг Сб отмечено статистически значимое увеличение ОФВ1 до $1,75 \pm 0,72$ л и прироста до $0,35 \pm 0,09$ л ($p < 0,01$), что было сопоставимо с приростом ОФВ1 после комбинированных препаратов — Бер и ИНД/ГЛИ через 30 мин. Количество «ответчиков» при этом увеличилось с 59 до 76%.

В 3-й группе пациентов на 60 мин после приема первой дозы ТИО (препарата с медленным разворачиванием бронхолитического эффекта) абсолютные значения ОФВ1 увеличились с $1,50 \pm 0,41$ л до $1,75 \pm 0,43$ л, прирост ОФВ1 был незначимым $0,14 \pm 0,21$ л, что сопровождалось также незначительным увеличением количества «ответчиков» (с 21 до 23%). Однако дополнительный прием 400 мкг Сб привел на 90-й мин к увеличению прироста ОФВ1 до $0,30 \pm 0,28$ л и числа пациентов с ОБО до 34%.

Полученные результаты демонстрируют отчетливую тенденцию к значимому уменьшению степени выраженности бронхиальной обструкции при максимизации БДТ путем последовательного использования ДДАХ (ГЛИ, ТИО)

и короткодействующего β_2 -агониста (Сб), что свидетельствует о клинической целесообразности раздельного использования двойных бронходилитиков. По-видимому, при этом имеет место повышение восприимчивости к бронходилататорам с явным преобладанием эффекта ГЛИ над ТИО.

Прием первой дозы комбинированного препарата 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 — $1,71 \pm 0,64$ л, через 30 мин — $2,02 \pm 0,56$ л, через 60 мин — $2,09 \pm 0,57$ л). Сходную тенденцию демонстрировал и прирост ОФВ1 ($0,32 \pm 0,18$ л и $0,41 \pm 0,13$ л соответственно). Значения прироста ОФВ1 через 30 и 60 мин после первого приема ИНД/ГЛИ превышали таковые в острой пробе с ГЛИ, ТИО, Сб при раздельном их использовании. Статистически значимое повышение приростов ОФВ1 сопровождалось также значимым увеличением количества пациентов с признаками ОБО к 30-й мин до 76%, к 60-й мин до 83%.

Динамика ОФВ1 раннего бронходилатационного ответа на первую дозу бронхолитиков подтверждала: 1) потенцирующее бронхолитическое действие холинергической и адренергической систем 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

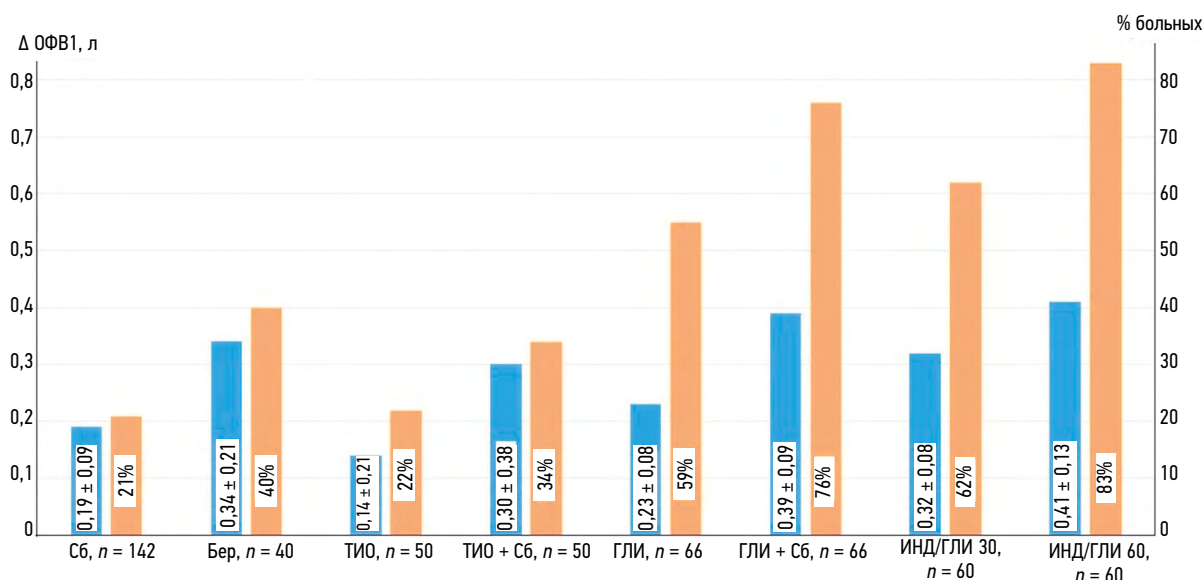


Рис. 1. Прирост ОФВ1 (синие столбцы) и количество больных с обратимой бронхиальной обструкцией (желтые столбцы) в фармакологических пробах с различными бронхолитиками, где: Сб — через 15 мин после 400 мкг Сб; Бер — через 30 мин после Бер; ТИО — через 60 мин после 18 мкг ТИО; ТИО + Сб — через 90 мин после 18 мкг ТИО и 400 мкг Сб; ГЛИ — через 60 мин после 50 мкг ГЛИ; ГЛИ + Сб — через 90 мин после 50 мкг ГЛИ и 400 мкг Сб; 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

Fig. 1. Increase in FEV1 (blue column) and the number of patients with reversible bronchial obstruction (yellow column) in pharmacological tests with various bronchodilators: Сб — 15 min after administration of 400 mcg of salbutamol; Бер — 30 min after berodual; ТИО — 60 min after 18 mcg of tiotropium; ТИО + Сб — 90 min after 18 tiotropium and 400 mcg salbutamol; ГЛИ — 60 min after 50 mcg of glycopyrronium; ГЛИ + Сб — 90 min after 50 μ g of glycopyrronium and 400 mcg of salbutamol; ИНД/ГЛИ 30 — 30 min after 110/50 mcg IND/GLI combination; ИНД/ГЛИ 60 — 60 min after 110/50mcg IND/GLI combination

на фоне фиксированной двойной комбинации препаратов ИНД/ГЛИ, превышающие бронхолитический эффект последовательного применения монокомпонента ГЛИ и Сб; 3) клиническую целесообразность раздельного приема ГЛИ и в комбинации ИНД/ГЛИ, при явном превосходстве фиксированной комбинации препаратов для быстрого купирования симптомов болезни; 4) целесообразность последовательного приема ГЛИ и Сб для достижения максимальной бронходилатации. Характер раннего бронходилатационного ответа у больных ХОБЛ на различные классы бронхолитиков варьировал, демонстрируя преобладание ответа на один из них (антихолинергического препарата над β_2 -агонистами). Комбинация препаратов может преодолеть эту вариабельность и максимизировать бронхолитический эффект.

К 28-му дню терапии ГЛИ у пациентов 1-й группы базисные значения ОФВ₁ увеличились с $1,34 \pm 0,57$ до $1,68 \pm 0,61$ л ($p < 0,01$). Прирост ОФВ₁ составил $0,12 \pm 0,07$ л. После курса лечения ТИО ОФВ₁ у больных контрольной группы повысился с $1,50 \pm 0,73$ до $1,8 \pm 0,83$ л, прирост ОФВ₁ составил $0,14 \pm 0,21$ л, ($p < 0,05$). В данном случае различие не имело статистической значимости, однако превышало минимальный клинически значимый уровень между двумя активными препаратами до и после лечения (80 мл), таблица 2.

Таким образом, терапия ГЛИ и ТИО в 1-й и 3-й группах сопровождалась снижением бронхиальной обструкции в целом. Наибольший прирост ОФВ₁ ($0,31 \pm 0,19$ л) на ГЛИ был отмечен у 21 больного, не получавшего до начала исследования терапии пролонгированными АХП («наивные» больные). Полученные данные могут быть аргументом для назначения ГЛИ на старте терапии ХОБЛ [16]. Прирост ОФВ₁ у больных с обратимой бронхиальной обструкцией в острой пробе с ГЛИ составил $0,22 \pm 0,15$ л и превышал таковой у больных с отсутствием обратимости — $0,04 \pm 0,09$ л [17].

После курса терапии ИНД/ГЛИ отмечалось значимое снижение степени выраженности бронхиальной

обструкции и сохранение раннего бронходилатационного ответа на ИНД/ГЛИ, сходного с эффектом первой дозы препарата [17]. Базисные значения ОФВ₁ статистически значимо увеличились с $1,71 \pm 0,64$ до $2,01 \pm 0,59$ л ($n = 38$; $p < 0,001$). Прирост ОФВ₁ после лечения составил $0,28 \pm 0,16$ л ($p < 0,001$), прирост ОФВ₁ на 30 и 60-й мин был сопоставим с таковым в острой пробе с препаратом: $0,32 \pm 0,23$ и $0,36 \pm 0,27$ л соответственно. Количество «ответчиков» в этой группе так же существенно не изменилось и составляло спустя 30 мин 62%, через 60 мин — 71%.

Следовательно, 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 [6, 16, 18, 19].

Важно подчеркнуть, что отмеченная динамика функциональных показателей на фоне проводимой терапии ГЛИ, ИНД/ГЛИ и ТИО во всех группах сопровождалась положительной динамикой клинических показателей: снижением выраженности одышки по шкале mMRC и значений САТ, повышением толерантности к физическим нагрузкам (рис. 2), что свидетельствовало об улучшении качества жизни обследованных пациентов.

Статистическая обработка полного набора показателей, включавшая ФЖЕЛ, ОФВ₁ в л, % ОФВ₁ /ФЖЕЛ и прирост ОФВ₁ в л/% до и после лечения ИНД/ГЛИ, позволила получить статистически значимое уравнение, однако вклад каждого из показателей был различным. Выявлена статистически значимая положительная сильная корреляционная связь ($p < 0,0001$) при высоком множественном коэффициенте корреляции ($R = 0,96$) между исходными значениями ОФВ₁/л и после лечения. Установление данной связи подчеркивает значение исходной выраженности функциональных нарушений ХОБЛ при выборе препаратов для лечения заболевания. Полученное уравнение прогноза ОФВ₁/л после лечения имеет следующий вид:

ОФВ₁ после = $0,032 \times \text{ОФВ}_1 \text{ до} + 0,6 \times \text{ОФВ}_1 \text{ должное}$ — 1,596, где ОФВ₁ после — численное значение

Таблица 2. Значения ЖЕЛ и ОФВ₁ в группах пациентов до начала лечения и на 28-й день терапии

Table 2. VC and FEV₁ before treatment and on day 28 of treatment

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	до лечения	28-й день терапии	до лечения	28-й день терапии	До лечения	28-й день терапии
ФЖЕЛ, л	$2,6 \pm 0,84$	$2,71 \pm 1,08$	$3,01 \pm 0,71$	$3,61 \pm 0,80^*$	$2,69 \pm 0,92$	$2,91 \pm 1,01^*$
ФЖЕЛ, %	$69,74 \pm 20,03$	$71,4 \pm 21,69$	$74,58 \pm 14,82$	$84,35 \pm 18,00$	$70,10 \pm 13,29$	$77,5 \pm 15,00$
ОФВ ₁ , л	$1,34 \pm 0,57$	$1,68 \pm 0,61^{**}$	$1,71 \pm 0,64$	$2,01 \pm 0,59^{***}$	$1,50 \pm 0,73$	$1,86 \pm 0,83^*$
ОФВ ₁ , %	$46,18 \pm 19,84$	$52,00 \pm 22,25$	$56,44 \pm 13,57$	$65,93 \pm 15,07$	$53,91 \pm 6,53$	$62,6 \pm 18,8$

Примечание: различия в группах: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

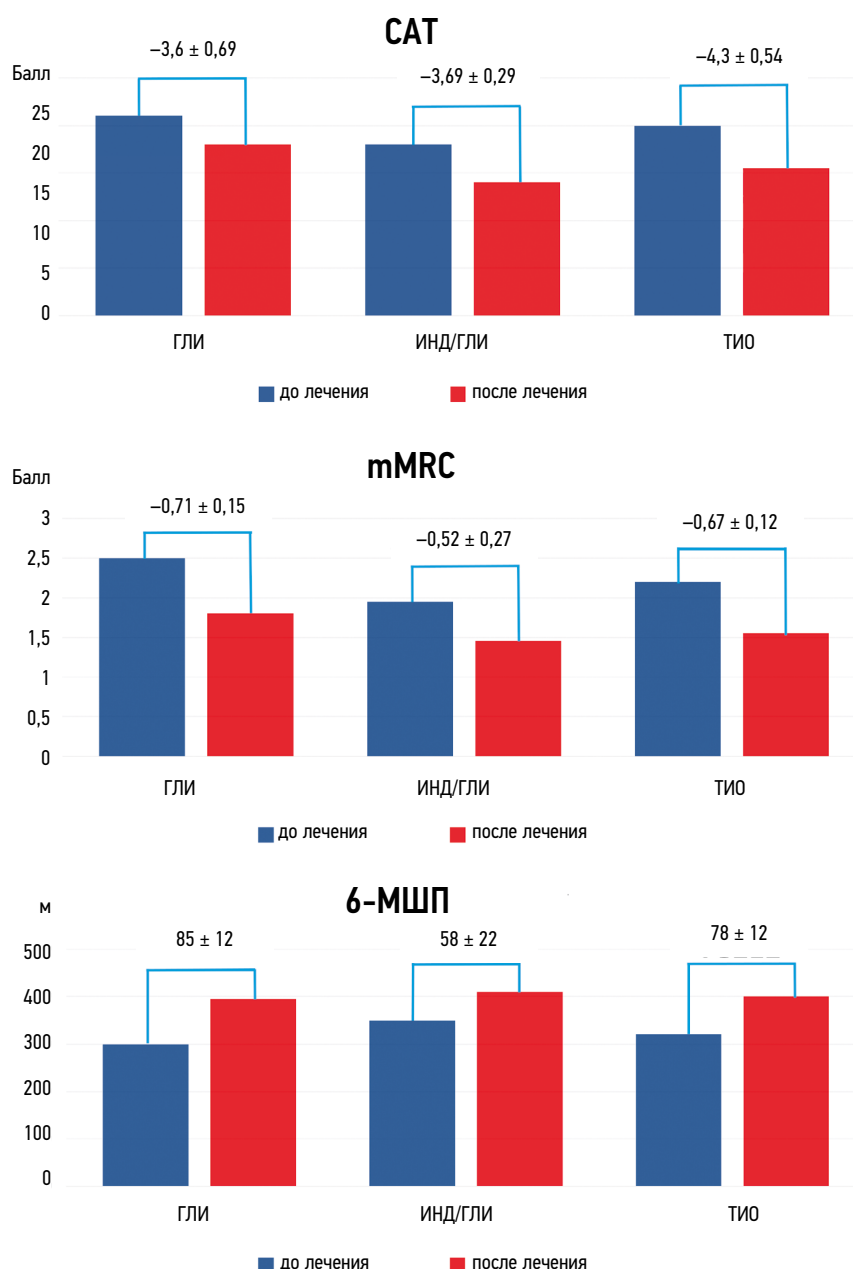


Рис. 2. Динамика CAT, одышки по mMRC, 6-МШП в группах пациентов до лечения (синие столбцы) и на 28-й день терапии (красные столбцы)

Fig. 2. Dynamics of CAT, dyspnea according to mMRC and 6-MSHP before treatment (blue column) and on day 28 of therapy (red column)

ОФВ1 после лечения, выраженное в литрах; ОФВ1 до — численное значение исходного ОФВ1, выраженное в %; ОФВ1 должное — численное значение должного ОФВ1, выраженное в литрах.

Таким образом, 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.

Анализ взаимосвязей показателей в 1-й группе выявил прямую положительную, но статистически умеренно выраженную корреляционную связь (коэффициент Пирсона = 0,54; $p = 0,045$) между приростом ОФВ1 л в острой пробе с ГЛИ и приростом ОФВ1 л после курса лечения ГЛИ только у «наивных» пациентов ХОБЛ. Из этого следует, что максимальный бронхолитический эффект ГЛИ после лечения можно прогнозировать с меньшей долей вероятности, чем при приеме ИНД/ГЛИ, у симптомных, но функционально сохраненных больных ХОБЛ, не получавших базисной терапии

длительно действующими бронхолитиками, без признаков обратимой обструкции в пробе с ГЛИ. Уравнение регрессии в данном случае может быть описано следующей формулой:

Прирост ОФВ1 % после лечения = $0,5 \times \text{прирост ОФВ1 в \% в пробе с ГЛИ} + 4,6$.

Учитывая небольшую выборку пациентов, необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволят оценить практическую ценность использования предложенных формул в реальной клинической практике и выделить пороговые значения показателей для выбора варианта терапии.

ВЫВОДЫ

1. Ранний бронходилатационный эффект первой дозы фиксированной двойной комбинации ИНД/ГЛИ

110/50 мкг проявляется значимой бронходилатацией ($p < 0,001$) с 30-й мин, достигает максимального значения через 60 мин после приема препарата и сохраняется после 28-дневного курса лечения.

2. Прирост ОФВ1 через 60 мин после первой дозы ИНД/ГЛИ превышает таковой у ДАХП ГЛИ, ТИО при раздельном их применении (а также Сб в СБДТ).

3. Последовательное использование ГЛИ и Сб приводит на 90-й мин к увеличению прироста ОФВ1, сопоставимому с результатами ИНД/ГЛИ на 60-й мин после приема препарата, что свидетельствует о клинической целесообразности максимизации бронходилатации препаратами как раздельно, так и в комбинации.

4. На основании проведенного исследования сформулировано уравнение прогноза индивидуальной эффективности ИНД/ГЛИ в процессе лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., и др. Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика) // Медицинский совет. 2021. № 16. С. 174–184. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-174-184
2. Казанцев В.А., Комаров Г.К., Моховиков Г.И., и др. Двойная бронходилатация в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 4. С. 228–234.
3. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-2
4. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 3. С. 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136
5. Cazzola M., Rogliani P.J. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Comp Eff Res. 2017. Vol. 6. No. 7. P. 627–636. DOI: 10.2217/ce-2017-0037
6. Christer J., Andrei M., Andre F.S., et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies // Eur Respir J. 2019. Vol. 54. No. 3. P. 45–36. DOI: 10.1183/13993003.00561-2019
7. Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis // Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 12. ID CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD01262
8. Mastrodicasa M.A., Droegge C.A., Mulhall A.M., et al Long acting muscarinic antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs // Expert Opin Investig Drugs. 2017. Vol. 26. No. 2. P. 161–174. DOI: 10.1080/13543784.2017.1276167
9. Трофимов В.И., Сорокина Л.Н. Патогенетические основы холинолитической терапии и возможные механизмы ее потенцирования под влиянием β_2 -адреномиметиков // Пульмонология. 2014. № 2. С. 91–98. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-2-91-99
10. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H., et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target // Pulm Pharmacol Ther. 2013. Vol. 26. No. 1. P. 145–155. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.07.003
11. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD // Pulm Pharmacol Ther. 2010. Vol. 23. No. 4. P. 257–267. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.03.003
12. Meurs H.A., Oenema T.A., Kistemaker L.E.M., Gosens R. New perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway disease // Curr Opin Pharmacol. 2013. Vol. 13. No. 3. P. 316–323. DOI: 10.1016/j.coph.2013.04.004
13. Харитонов М.А., Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Кицышин В.П. Функция внешнего дыхания: теория и практика. Санкт-Петербург: Нормедиздат, 2013. С. 114–117.
14. Айсанов З.Р. Стереотипы в лечении ХОБЛ и их пути их преодоления: уроки исследования UPLIFT // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 2. С. 24–31.
15. Tashkin D.P. Long acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease efficacy and safety // Curr Opin Pulm Med. 2010. Vol. 16. P. 97–105. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328335df1e

16. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives // *Br J Clin Pharmacol*. 2015. Vol. 79. No. 5. P. 695–708. DOI: 10.1111/bcp.12545
17. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания // *Пульмонология*. 2016. Т. 26, № 5. С. 604–609. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609

18. Quizon A., Colin A.A., Pelosi U., Rossi G.A. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anticholinergic agents the answer? // *Curr Pharm Des*. 2012. Vol. 18. No. 21. P. 3061–3085. DOI: 10.2174/1381612811209023061
19. O'Donnell D.E., Milne K.M., James M.D. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications // *Adv Ther*. 2020. Vol. 37. No. 1. P. 41–60. DOI: 10.1007/s12325-019-0

REFERENCES

1. Salukhov VV, Kryukov EV, Kharitonov MA, et al. Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice). *Medical Council*. 2021;(16):174–184. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-174-184
2. Kazantsev VA, Komarov GK, Mokhovikov GI, et al. Dual bronchodilation in therapy of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(4):228–234. (In Russ.).
3. Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, 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 Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-2
4. Avdeev SN, Trushenko NV. New opportunities of dual bronchodilation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(3):76–85. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136
5. Cazzola M, Rogliani PJ. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Comp Eff Res*. 2017;6(7):627–636. DOI: 10.2217/ce-2017-0037
6. Christer J, Andrei M, Andre FS, et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *Eur Respir J*. 2019;54(3):45–36. DOI: 10.1183/13993003.00561-2019
7. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620
8. Mastrodicasa MA, Droege CA, Mulhall AM, et al. Long acting muscarinic antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(2):161–174. DOI: 10.1080/13543784.2017.1276167
9. Trofimov VI, Sorokina LN. Patogeneticheskie osnovy kholinoliticheskoi terapii i vozmozhnye mekhanizmy ee

- potentsirovaniya pod vliyaniem β 2-adrenomimetikov. *Russian Pulmonology*. 2014;(2):91–98. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-2-91-99
10. Meurs H, Dekkers BG, Maarsingh H, et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(1):145–155. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.07.003
11. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257–267. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.03.003
12. Meurs HA, Oenema TA, Kistemaker LEM, Gosens R. New perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(3):316–323. DOI: 10.1016/j.coph.2013.04.004
13. Kharitonov MA, Shustov SB, Kurenkova IG, Kitsyshin VP. *Funktsiya vneshnego dykhaniya: teoriya i praktika*. Saint Petersburg: Normedizdat; 2013. P. 114–117. (In Russ.).
14. Aisanov ZR. Stereotipy v lechenii KhOBL i ikh puti ikh preodoleniya: uroki issledovaniya UPLIFT. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2009;(2):24–31. (In Russ.).
15. Tashkin DP. Long acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonare disease effecacy and safety. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:97–105. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328335df1e
16. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(5):695–708. DOI: 10.1111/bcp.12545
17. Avdeev SN, Aisanov ZR. Maximal bronchodilation with starting therapy of chronic obstructive pulmonary disease: an influence on the course of the disease. *Russian Pulmonology*. 2016;26(5):604–609. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609
18. Quizon A, Colin AA, Pelosi U, Rossi GA. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anticholinergic agents the answer? *Curr Pharm Des*. 2012;18(21):3061–3085. DOI: 10.2174/1381612811209023061
19. O'Donnell DE, Milne KM, James MD. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther*. 2020;37(1):41–60. DOI: 10.1007/s12325-019-0

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Викторовна Шарова**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: natali.sharowa2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0120-0632; eLibrary SPIN: 5591-9782

AUTHORS INFO

Natalia.V. Sharova, candidate of medical sciences, assistant professor; e-mail: natali.sharowa2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0120-0632; SPIN code 5591-97-82

Дмитрий Викторович Черкашин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Сергей Леонидович Гришаев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: grishaev_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4830-5220; SPIN: 3854-1566

Семен Валерьевич Ефимов, кандидат медицинских наук; e-mail: sve03helper@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0384-3359; eLibrary SPIN: 6351-6832

Михаил Анатольевич Харитонов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Сайера Абдуалиевна Турдалиева, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: turdialieva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9481-8748; eLibrary SPIN: 5970-8341

Dmitriy V. Cherkashin, doctor of medical sciences, professor; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Sergey L. Grishaev, doctor of medical sciences, professor; e-mail: grishaev_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4830-5220; eLibrary SPIN: 3854-1566

Semen V. Efimov, candidate of medical sciences; e-mail: sve03helper@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0384-3359; eLibrary SPIN: 6351-6832

Mikhail A. Kharitonov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Sayera A. Turdialieva, candidate of medical sciences, assistant professor; e-mail: turdialieva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9481-8748; eLibrary SPIN: 5970-8341

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author