

# Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике

С.Н. Авдеев<sup>1</sup>, З.Р. Айсанов<sup>2</sup>, А.С. Белевский<sup>2</sup>, К.М. Би<sup>3</sup>, А.А. Визель<sup>4</sup>, С.К. Зырянов<sup>5</sup>, Г.Л. Игнатова<sup>6</sup>, К. Костикас<sup>7</sup>, И.В. Лешенко<sup>8</sup>, С.И. Овчаренко<sup>1</sup>, А.И. Синопальников<sup>9</sup>, О.Н. Титова<sup>10</sup>, Е.И. Шмелев<sup>11</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Институт респираторных исследований InsaF, Висбаден, Германия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

<sup>7</sup>Университет Янины, Янина, Греция;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>9</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;

<sup>10</sup>НИИ пульмонологии ФДПО ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>11</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ»), Москва, Россия

## Аннотация

Основными целями терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является достижение клинической стабильности с наименьшим количеством симптомов и низким риском обострений. Предложенная концепция контроля ХОБЛ по аналогии с бронхиальной астмой пока недостаточно хорошо охарактеризована. Контроль ХОБЛ определяется как «долгосрочное поддержание клинической ситуации с низким воздействием симптомов на жизнь пациента и отсутствием обострений». Ситуация клинического контроля при ХОБЛ рассматривается как желательная и потенциально достижимая для большинства пациентов с ХОБЛ. Возможности фармакологической терапии ХОБЛ постоянно расширяются. Концепция контроля может быть полезна для принятия решения о лечении ХОБЛ для динамической корректировки объема терапии.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, контроль ХОБЛ, индакатерол/гликопирроний, длительно действующие бронходилататоры, тройная терапия.

*Для цитирования:* Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (1): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000489

## The concept of chronic obstructive pulmonary disease clinical control as a decision-making tool in real clinical practice for optimizing of basic pharmacotherapy

S.N. Avdeev<sup>1</sup>, Z.R. Aisanov<sup>2</sup>, A.S. Belevsky<sup>2</sup>, K.M. Beeh<sup>3</sup>, A.A. Vizel<sup>4</sup>, S.K. Zyryanov<sup>5</sup>, G.L. Ignatova<sup>6</sup>, K. Kostikas<sup>7</sup>, I.V. Leshchenko<sup>8</sup>, S.I. Ovcharenko<sup>1</sup>, A.I. Sinopal'nikov<sup>9</sup>, O.N. Titova<sup>10</sup>, E.I. Shmelev<sup>11</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian State National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>InsaF Respiratory Research Institute, Wiesbaden, Germany;

<sup>4</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>5</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

<sup>7</sup>University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece;

<sup>8</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

<sup>9</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>10</sup>The 1 St. Petersburg Pavlov state medical university, Scientific research institute of pulmonology, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>11</sup>Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

The main goals of COPD therapy are to achieve clinical stability with minimal clinical manifestations and low risk of relapse. The proposed COPD control concept by analogy with asthma has not been quite well characterized yet. COPD control is defined as "the long-term maintenance of a clinical situation with a low impact of symptoms on the patient's life and absence of exacerbations." The situation of clinical control in COPD is considered desirable and potentially achievable for most patients with COPD. Pharmacotherapeutic options for COPD are constantly expanding. The control concept may be useful when the decision on treatment of COPD is made for dynamic adjustment of the therapy volume.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, COPD control, indacaterol/glycopyrronium, long-acting bronchodilators, triple therapy.

*For citation:* Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., et al. The concept of chronic obstructive pulmonary disease clinical control as a decision-making tool in real clinical practice for optimizing of basic pharmacotherapy. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (1): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000489

БА – бронхиальная астма  
 ГЛИ – гликопирроний  
 ДДАХ – длительно действующие антихолинергики  
 ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты  
 ДДБД – длительно действующие бронходилататоры  
 ДН – дыхательная недостаточность  
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
 ИНД – индакатерол  
 КДБД – короткодействующие бронходилататоры

НЯ – нежелательные явления  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 ЭОЗ – эозинофилы  
 CAT – COPD Assessment Test  
 mMRC – modified Medical Research Council Dyspnea Scale  
 SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire (Опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Св. Георгия)  
 TDI – Transition Dyspnoea Index (динамический индекс одышки)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по своим клиническим характеристикам, степени тяжести и ответу на лечение характеризуется значительной гетерогенностью [1]. С учетом особенностей течения болезни требуется индивидуальный подход к выбору терапии. Способы фармакологической терапии ХОБЛ, наряду с немедикаментозными методами, неуклонно совершенствуются. В связи с этим назрела необходимость определить интегральный показатель для ХОБЛ, отражающий решение основных целей терапии ХОБЛ: уменьшение выраженности симптомов и уменьшение частоты и тяжести обострений заболевания. Новый интегральный показатель предлагается для определения «контроля» заболевания. Столь привычный для практикующего врача термин «контроль заболевания» на примере бронхиальной астмы (БА) может послужить надежным ориентиром для оценки результатов лечебно-профилактических мероприятий, применяемых для больных ХОБЛ. Актуальным становится оценка контроля ХОБЛ у пациента для индивидуализации и оптимизации лечения,

что является залогом улучшения качества жизни и прогноза для больного, а также снижения тяжелого бремени ХОБЛ для общества в целом. В дополнительном анализе популяции пациентов, включенных в исследование SPARK (M. Miravittles и соавт., ATS 2018), показано, что пациенты с контролем ХОБЛ имели более низкий риск умеренных/тяжелых, а также всех обострений в течение 52 нед наблюдения, а неконтролируемые пациенты были подвержены высокому риску обострений. Это заключение поддерживает новую концепцию клинического контроля ХОБЛ как оптимального предиктора будущего риска обострений.

Понятие контроля ХОБЛ должно основываться на хорошо известных критериях, имеющих наибольшее значение при определении объема базисной терапии и составлении индивидуальной программы немедикаментозных методов лечения – влияние на симптомы и обострения. Клинический контроль ХОБЛ определяется на момент взаимодействия врача с пациентом и оценивается по двум критериям: степень выраженности симптомов и частота и тяжесть обострений заболевания. Концепция контроля ХОБЛ, объединяющая эти два направления в единое целое, подразумевает достижение в первую очередь стабильности заболевания в результате лечения [2]. Стабильность определяется как наименьшее число баллов по оценочной шкале modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) и тесту COPD Assessment Test (CAT), когда симптомы заболевания не ограничивают (или ограничивают минимально) повседневную активность больного в сочетании с отсутствием или развитием не более одного нетяжелого обострения в течение года [3, 4]. Контроль ХОБЛ, в отличие от контроля БА, не предполагает полного отсутствия симптомов у пациента с ХОБЛ, особенно в тяжелой стадии заболевания. В случаях стабильного течения ХОБЛ с наименьшей выраженностью симптомов при отсутствии обострений в течение года можно считать, что контроль над заболеванием достигнут.

Насколько достигим контроль ХОБЛ в реальной клинической практике? Сама по себе концепция контроля ХОБЛ развивается с 2014 г. В соответствии с данными M. Miravittles и J. Soler-Cataluna, доля пациентов с ХОБЛ, соответствующая контролю, составляет от 21 до 51% [2, 5]. И хотя с увеличением тяжести заболевания вероятность достижения контроля уменьшается, тем не менее, более чем у 1/4 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ контроль может быть достигнут [2].

Некоторые факторы неконтролируемого течения ХОБЛ являются немодифицируемыми: это тяжелая бронхиальная обструкция, предшествующие обострения, женский пол и мультиморбидная патология [5].

#### Сведения об авторах:

*Авдеев Сергей Николаевич* – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, зав. клиническим отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; ORCID: 0000-0002-5999-2150

*Айсанов Заурбек Рамазанович* – д.м.н., проф. каф. пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4044-674X

*Белевский Андрей Станиславович* – д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6050-724X

*Би Кай Михаил* – д.м.н., проф., медицинский директор института респираторных исследований Insaf; ORCID: 0000-0001-9067-118X

*Визель Александр Андреевич* – д.м.н., проф., зав. каф. фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0001-5028-5276

*Зырянов Сергей Кенсариневич* – д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов; ORCID: 0000-0003-2592-9695

*Игнатова Галина Львовна* – д.м.н., проф., зав. каф. терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-0877-6554

*Костикас Контантинос* – к.м.н., доцент, зав. каф. респираторной медицины Университетской клиники Янины; ORCID: 0000-0003-0774-3942

*Лещенко Игорь Викторович* – д.м.н., проф. каф. фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-1620-7159

*Синопальников Александр Игоревич* – д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; ORCID: 0000-0002-1990-2042

*Титова Ольга Николаевна* – д.м.н., проф., директор НИИ пульмонологии ФДПО ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-9645-360X

*Шмелев Евгений Иванович* – д.м.н., проф., зав. отд. дифференциальной диагностики ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»; ORCID: 0000-0002-1908-5601

#### Контактная информация:

*Овчаренко Светлана Ивановна* – д.м.н., проф., каф. факультетской терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России; тел.: 8(916)406-67-78, e-mail: svetftk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8254-6635

**Предлагаемые критерии для установления степени клинического воздействия симптомов у пациентов с ХОБЛ с поправкой на тяжесть заболевания [2]**

Тяжесть ХОБЛ	ХОБЛ легкая и среднетяжелая		ХОБЛ тяжелая и крайне тяжелая	
	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая
Клиническая оценка (основные критерии)				
Выраженность одышки mMRC, баллы	0–1	≥2	0–2	≥3
Частота применения КДБД	<3 раз в неделю	≥3 раз в неделю	<2 раз в день	≥2 раз в день
Ежедневная физическая активность*, мин	≥60	<60	≥30	<30
Цвет мокроты	Нет или светлая	Темная	Нет или светлая	Темная
Вопросники (дополнительные критерии)				
CAT, баллы	≤10	>10	≤20	>20

\*Ежедневная физическая активность включает общее время активности пациента как дома, так и вне дома.

Для определения клинического влияния симптомов ХОБЛ на жизнь пациента экспертами предложено использовать шкалу mMRC и/или тест CAT (клинически значимой разницей считается изменение mMRC  $\geq 1$  и CAT  $\geq 2$  баллов), а также следующие клинические критерии: частота применения короткодействующих бронходилататоров (КДБД) «по потребности» для купирования симптомов, продолжительность повседневной физической активности, цвет и характер мокроты. Значения высокого или низкого влияния симптомов зависят от тяжести течения ХОБЛ (см. таблицу). В качестве критерия для определения степени клинического воздействия симптомов на повседневную жизнь пациента с ХОБЛ рекомендовано брать за основу физическую активность для всех вариантов течения ХОБЛ. Сравнительный учет физической активности возможно вести на основании простых доступных программ и приложений, интегрированных в смартфоны и другие электронные устройства пациентов. В то же время потребность в симптоматических КДБД может быть простым четким клиническим маркером эффективности базисной терапии ХОБЛ и служить критерием необходимости ее пересмотра.

Что касается характера мокроты, то следует учитывать, что наличие сопутствующих бронхоэктазов сопровождается персистирующим выделением гнойной мокроты, поэтому важно оценивать эту ситуацию в динамике по отношению к «лучшему» состоянию больного. В то же время обострение при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ может проходить и без появления мокроты, тем более гнойной, проявляясь прогрессирующей дыхательной недостаточностью (ДН). Следует всегда обращать внимание на то, насколько легко отходит мокрота у больного ХОБЛ, так как при начинающемся обострении вязкость мокроты повышается, а ее откашливание становится все более проблематичным. Оценка же характера мокроты как одного из критериев контроля течения ХОБЛ вызывает сомнение.

На основе приведенной шкалы мы уже можем классифицировать уровень влияния симптомов с поправкой на тяжесть ХОБЛ у пациента. И если выраженность симптомов соответствует низкой степени, то можно считать, что у этого пациента мы контролируем влияние симптомов на его повседневную жизнь.

Для верификации стабильности течения ХОБЛ необходимо также подтвердить, что у пациента отсутствуют:

- обострения (с учетом периода восстановления после обострения);
- периоды значительного клинического ухудшения;
- и/или имеются периоды улучшения (положительные изменения) в течение определенного отрезка времени.

Контроль ХОБЛ – динамическое понятие. Оценка контроля ХОБЛ должна проводиться каждый раз, когда пациент

посещает своего врача вне периода обострения. Решение о необходимости изменения текущей терапии может приниматься каждые 3 мес в зависимости от выраженности симптомов и каждые 6 мес в зависимости от частоты обострений [2, 3, 5].

Концепция контроля ХОБЛ представлена в обновленном руководстве GOLD-2019 в виде схемы под названием «Цикл управления заболеванием», который можно расценивать как шаг к внедрению понятия контроля ХОБЛ (рис. 1) [6].

В руководстве GOLD-2019 также подчеркивается, что эффективное ведение пациентов со стабильной ХОБЛ базируется на регулярной индивидуальной оценке выраженности симптомов (одышки) и риска обострений. Это позволяет с учетом текущей базисной терапии определить дальнейшую стратегию. Для достижения и поддержания контроля ХОБЛ базисная медикаментозная терапия может увеличиваться, поддерживаться, уменьшаться в объеме (за счет отмены ингаляционных кортикостероидов) или меняться в связи со сменой ингалятора или препарата внутри одного класса. Такой подход помогает регулировать лечение, избегая как недостаточного, так и чрезмерного медикаментозного воздействия [2, 6]. Возможность контролируемого течения ХОБЛ без увеличения объема фармакотерапии важна как с фармакоэкономической точки зрения, так и с точки зрения повышения комплаентности больного. Правильная техника ингаляции, приверженность пациента



Рис. 1. Цикл управления ХОБЛ [6].



назначенному лечению, широкое использование нефармакологических методов, включая физическую активность, легочную реабилитацию и программы самообразования, а также выявление и лечение сопутствующей патологии могут значительно повысить вероятность достижения и поддержания контроля ХОБЛ без эскалации терапии. Важным новым положением в отношении выбора базисной терапии при последующем наблюдении за пациентом являются рекомендации GOLD-2019 о возможности смены ингаляционного устройства или молекулы внутри одного класса препаратов, что имеет существенное значение и для больного, и для врача [6].

Основой базисной терапии ХОБЛ служат бронходилататоры длительного действия [6]. Доказано, что фиксированные комбинации длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов/длительно действующих антихолинергиков (ДДБА/ДДАХ) демонстрируют терапевтические преимущества по сравнению с монотерапией (ДДАХ или ДДБА) или ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)/ДДБА в отношении влияния на симптомы (уменьшение одышки), снижение потребности в КДБД и увеличении толерантности к физической нагрузке [6, 7]. Именно эти «пациент-ориентированные результаты» и отвечают критериям контроля влияния симптомов на пациента с ХОБЛ. Бронходилатация и дефляция (уменьшение гиперинфляции легких) – наиболее важные параметры, определяющие функциональное состояние легких при ХОБЛ, когда мы говорим о контроле ХОБЛ. Благодаря эффекту дефляции, терапия ДДБА/ДДАХ способствует увеличению физической активности и улучшению внутрисердечной гемодинамики, что в свою очередь может положительно влиять на прогноз у пациентов с ХОБЛ [8, 9].

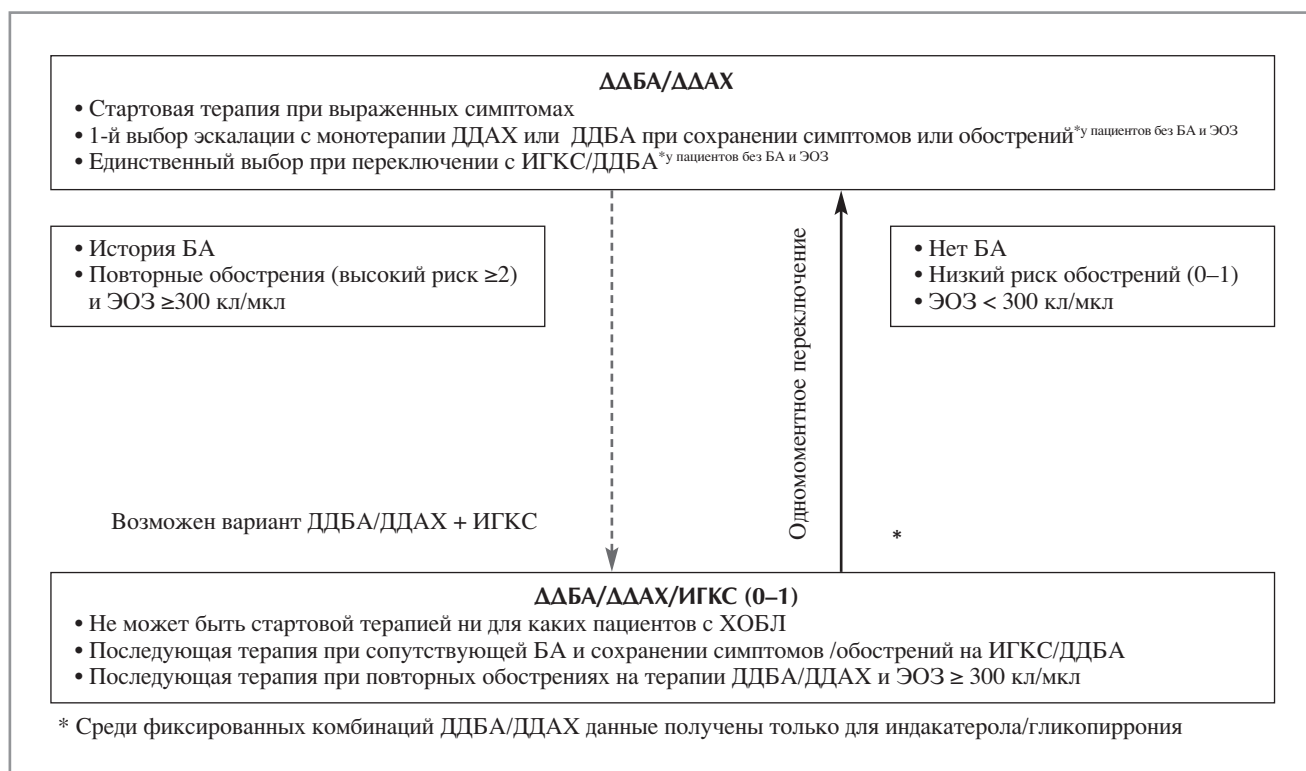
Что касается снижения риска обострений ХОБЛ, как второго, но не менее важного направления контроля над заболеванием, то фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХ способны уменьшить риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 7–12% по сравнению с монотерапией ДДАХ [10, 11]. Доказано, что ДДБА/ДДАХ являются более эффективной и безопасной альтернативой ИГКС/ДДБА, снижая риск умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ на 17% ( $p < 0,001$ ), позволяя при этом избежать нежелательных эффектов ИГКС (данные исследования FLAME) [12]. Показано, что терапия с использованием фиксированной комбинации индакатерол (ИНД)/гликопирроний (ГЛИ) может предотвратить «клинически значимое ухудшение» ХОБЛ на 28% по сравнению с тиотропием и на 33% по сравнению с ИГКС/ДДБА («клинически значимое ухудшение ХОБЛ» определяется временем/риском развития одного из изменений: снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $\geq 100$  мл, ухудшение показателя  $SGRQ \geq 4$  баллов,  $САТ \geq 2$  баллов,  $ТДІ \geq 1$  балла, возникновение умеренных/тяжелых обострений) [13]. Подтверждена способность ИНД/ГЛИ *in vitro* предупреждать развитие ремоделирования бронхов и перибронхиального фиброза на ранних стадиях ХОБЛ [14]. Таким образом, ДДБА/ДДАХ – наиболее эффективная медикаментозная терапия для достижения и поддержания контроля как симптомов, так и риска обострений у большинства пациентов с ХОБЛ [при отсутствии сопутствующей БА и выраженной эозинофилии (ЭОЗ) в крови]. Эффективность ДДБА/ДДАХ по сравнению с ДДАХ и ИГКС/ДДБА по влиянию на  $ОФВ_1$ , симптомы и обострения ХОБЛ изучена во многих клинических исследованиях, систематических обзорах и мета-анализах [7, 15]. Исследования, проведенные с разными фиксированными комбинациями ДДБА/ДДАХ отличаются характеристиками пациентов, длительностью, выбором препаратов сравнения и полученными результатами.

На текущий момент наиболее полно исследована комбинация ИНД/ГЛИ [7, 15].

Каково же значение тройной комбинации ДДБА/ДДАХ/ИГКС в терапии ХОБЛ с позиции контроля над заболеванием?

Тройная терапия ХОБЛ в соответствии с современными рекомендациями не является терапией первой линии и может быть рекомендована только как следующий шаг по увеличению базисной терапии при наличии определенных показаний. В проспективном международном многоцентровом исследовании оценки критериев клинического контроля ХОБЛ отмечено, что пациенты с неконтролируемым течением ХОБЛ достоверно чаще использовали ИГКС в составе тройной терапии ДДБА/ИГКС + ДДАХ [5]. Следует иметь в виду, что тройная терапия не дает каких-либо преимуществ для контроля симптомов ХОБЛ в сравнении с ДДБА/ДДАХ при отсутствии частых обострений, эозинофильного воспаления и сопутствующей БА [6, 16, 17]. Обновленное руководство GOLD-2019 в случае сохранения одышки на терапии ДДБА/ДДАХ не рекомендует эскалацию терапии [6]. В исследованиях тройных комбинаций TRIBUTE и KRONOS не получено достоверной разницы по сравнению с ДДБА/ДДАХ по влиянию на одышку на основании оценки изменений транзитного индекса одышки TDI [16, 17]. Если на фоне приема двойных бронходилататоров одышка сохраняется, то рекомендуется тщательно исследовать другие ее причины, проверить технику ингаляции, приверженность к лечению, разработать программу реабилитации и лечения коморбидности, попытаться менять ингаляционные системы доставки или молекулы двойных бронходилататоров, не прибегая к назначению тройной терапии [6]. Комбинация ДДБА/ДДАХ/ИГКС может быть рекомендована в качестве последующей терапии для пациентов с ХОБЛ с сохраняющимися симптомами на предшествующей терапии ИГКС/ДДБА [6]. Причиной для перехода с ДДБА/ДДАХ на тройную комбинацию могут быть только повторные обострения.

При назначении тройной терапии как следующего шага после ДДБА/ДДАХ необходимо всегда оценивать наличие специфических показаний. Наличие ЭОЗ в периферической крови – признанный предиктор эффективности ИГКС в предотвращении обострений ХОБЛ в дополнение к терапии длительно действующими бронходилататорами (ДДБД). Показатели ЭОЗ в крови для прогноза эффекта ИГКС всегда должны сочетаться с клинической оценкой риска и фенотипа обострений [18]. Полезно повторное определение ЭОЗ в крови, так как при более высоких значениях наблюдается большая изменчивость, низкие пороговые значения более стабильны [6]. Порог ЭОЗ  $\geq 300$  кл/мкл определяет более высокую вероятность пользы дополнительной терапии ИГКС [19]. Не следует ожидать эффекта от ИГКС в терапии ХОБЛ при низком числе ЭОЗ в крови ( $< 100$  кл/мкл). Пороговые значения ЭОЗ в крови от 100 до 300 кл/мкл остаются «серой зоной», где пока недостаточно информации для однозначных выводов по поводу назначения ИГКС. С точки зрения безопасности длительная терапия ИГКС вызывает целый ряд таких нежелательных явлений (НЯ), как инфекционные осложнения, включая пневмонии, туберкулез легких и нетуберкулезные микобактериозы, создает риск прогрессирования (потери контроля) сахарного диабета 2-го типа, остеопороза и переломов, рецидивирующих язвенных кровотечений, катаракты и глаукомы [20]. ИГКС изменяют микробиоту у пациентов с ХОБЛ (Leitao Filho и соавт., ATS 2019), подавляют врожденные и приобретенные факторы защиты, значимо увеличивая бактериальную нагрузку патогенными микроорганизмами. Это в свою очередь может приводить к увеличению риска пневмонии и бактериальных обострений



**Рис. 2.** Схема переключения между двойной бронходилатацией ДДБА/ДДАХ и трехкомпонентной терапией ДДБА/ДДАХ/ИГКС при ведении пациентов с ХОБЛ ( -- ➔ – увеличение объема терапии, ➔ – уменьшение объема терапии).

ХОБЛ [21, 22]. Любые риски возникновения НЯ при длительной терапии ИГКС среди больных ХОБЛ возрастают в значительной мере у лиц пожилого возраста, пациентов с пневмониями в анамнезе, низким индексом массы тела  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>, тяжелым ограничением воздушного потока [23]. Необходимая для лечения ХОБЛ суточная доза ИГКС не определена, однако, установлен равнозначный эффект средней и высокой суточных доз. Результаты исследований с фиксированными тройными комбинациями подтверждают зависимость эффекта по снижению риска обострений от уровня ЭОЗ в крови. Так, в исследовании TRIBUTE разница в уровне обострений между группами терапии ДДБА/ДДАХ/ИГКС и двойной бронходилатацией составила 15% именно за счет группы больных с ЭОЗ в крови  $> 2\%$  [17]. В исследовании IMPACT лучшие результаты тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ (флутиказона фураат/умеклидиний/вилантерол) по снижению риска обострений в сравнении с ДДАХ/ДДБА (умеклидиний/вилантерол) также получены у пациентов с более высокой ЭОЗ в крови. В группе же с ЭОЗ  $< 150$  кл/мкл разница в частоте среднетяжелых и тяжелых обострений составила всего лишь 12% [24, 25]. Выраженность эффекта была меньше половины по сравнению с общей популяцией исследования, где тройная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ (флутиказона фураат/умеклидиний/вилантерол) показала преимущество в снижении риска обострений на 25% по сравнению с ДДБА/ДДАХ (умеклидиний/вилантерол) [24]. При детальном изучении популяции пациентов IMPACT замечено, что они имели лучшие функциональные показатели по сравнению с популяцией TRIBUTE (средний показатель ОФВ<sub>1</sub> 45% против 36% от должной величины) с достаточно высокой долей обратимости постбронходилатационного показателя ОФВ<sub>1</sub>, а доля пациентов с частыми обострениями составила 70%. Эти наблюдения в значительной степени могут объясняться тем, что пациенты с БА в анамнезе также включались в исследование IMPACT,

если ХОБЛ была основным диагнозом, хотя точная доля этих пациентов неизвестна [25].

Таким образом, тройная терапия ИГКС/ДДБА/ДДАХ для больных ХОБЛ не может быть стартовой ни для каких пациентов, это всегда только следующий шаг, если неэффективна предшествующая терапия [6]. Тройная терапия может иметь дополнительные преимущества в сравнении с ДДБА/ДДАХ по дополнительному снижению риска обострений у пациентов с повторными обострениями на фоне лечения ДДБА/ДДАХ и высокой ЭОЗ  $\geq 300$  кл/мкл. Тройная терапия может привести к НЯ за счет компонента ИГКС, что следует учитывать, стремясь к улучшению прогноза для пациента с ХОБЛ. Для инициации тройной терапии необходима консультация специалиста, в данном случае пульмонолога.

В настоящее время реальным вариантом назначения тройной терапии является ДДБА/ДДАХ + ИГКС, особенно в тех случаях, когда пациентам назначена двойная бронходилатация, не приведшая к желаемым результатам. В такой комбинации сохраняется возможность титрования дозы ИГКС. Этот вариант также удобен при необходимости поэтапной отмены ИГКС или усиления терапии ДДБА/ДДАХ. Схема тройной терапии ДДБА/ИГКС+ДДАХ возможна в случае, если пациент ранее получал длительную терапию ИГКС/ДДБА. Фиксированные тройные комбинации, которые появятся на фармацевтическом рынке в ближайшее время, при их обоснованном назначении более удобны для постоянного приема, однако, при этом пациенты лишены возможности титрования дозы отдельных компонентов с учетом индивидуальных потребностей.

Возможно уменьшение объема тройной терапии у пациентов с ХОБЛ за счет отмены ИГКС при отсутствии сопутствующей БА, низком риске обострений и ЭОЗ в крови  $< 300$  кл/мкл. Эффективность и безопасность отмены ИГКС в лечении ХОБЛ изучена во многих рандомизированных ис-

следованиях (INSTEAD, WISDOM, SUNSET, FLASH, COSMIC) и в наблюдениях реальной практики (CRYSTAL, DACCORD, OPTIMO) [20, 26, 27]. Возможность одномоментного переключения с тройной комбинации на ДДБА/ДДАХ доказана в исследовании с ИНД/ГЛИ [28]. Результаты исследования SUNSET показали, что переключение пациентов с ХОБЛ (имеющих значение ОФВ<sub>1</sub> 40–80% с низким риском обострений 0–1 в течение предыдущего года), находившихся на длительной терапии открытой тройной комбинацией ИГКС/ДДБА+ДДАХ на ИНД/ГЛИ, не привело к увеличению числа умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с продолжением тройной терапии (относительный риск 1,08,  $p=0,5802$ ) [28]. Разница по времени до развития первого умеренного/тяжелого обострения ХОБЛ отмечена только в группе пациентов со стабильно высоким содержанием ЭОЗ в крови ( $\geq 300$  кл/мкл). Это подтверждает, что именно такие пациенты могут иметь дополнительный эффект от продолжения тройной терапии. В группе с ЭОЗ в крови  $< 300$  кл/мкл при низком риске обострений пациентам с ХОБЛ может быть назначена двойная бронходилатация вместо ранее получаемой трехкомпонентной терапии ДДБА/ИГКС+ДДАХ [28]. Данные реальной клинической практики (исследование DACCORD) на основании анализа регистра ХОБЛ в Германии (более 6 тыс. пациентов) подтверждают возможность переключения с тройной комбинации на фиксированную комбинацию ИНД/ГЛИ без увеличения риска обострений ХОБЛ в популяции с низким риском [27].

Для достижения и поддержания контроля ХОБЛ с регулированием объема необходимой медикаментозной терапии экспертами предлагается использование следующей схемы переключения между опциями терапии ДДБА/ДДАХ и ДДБА/ДДАХ/ИГКС (рис. 2).

## Заключение

Клинический контроль может быть новой желаемой и достижимой целью терапии для большинства пациентов с ХОБЛ. Контролируемые пациенты с ХОБЛ имеют лучшее качество жизни и лучший прогноз. Контроль ХОБЛ определяется как достижение и поддержание в стабильном состоянии клинической ситуации с наименее низким влиянием симптомов заболевания на жизнь пациента в сочетании

со стабильностью, определяемой как отсутствие обострений/клинически значимых ухудшений в течение года. Клинический контроль ХОБЛ определяется каждый раз на момент контакта врача с пациентом и оценивается по двум характеристикам: степень выраженности симптомов (наименьшее число баллов по шкале mMRC и САТ) и частота и тяжесть обострений заболевания. Простыми клиническими критериями контроля ХОБЛ в реальной практике могут быть такие показатели, как потребность больного в ингаляциях КДБА, продолжительность физической активности за день. Концепция контроля ХОБЛ может быть инструментом для принятия клинических решений по изменению объема текущей терапии ХОБЛ.

Длительно действующие бронходилататоры – основа фармакологической терапии, обеспечивающая оптимальный контроль над симптомами ХОБЛ и позволяющая избежать обострений у основной популяции пациентов с ХОБЛ.

При сохранении симптомов у пациентов с ХОБЛ на терапии ДДБА/ДДАХ рекомендовано прежде всего проверить технику ингаляции, приверженность к лечению, физическую активность. Следует менять ингаляционные системы доставки или молекулы двойных бронходилататоров, а также тщательно исследовать другие причины одышки, разработать программу реабилитации и лечения коморбидности.

Тройная терапия ДДБА/ДДАХ/ИГКС у больных с ХОБЛ не является терапией первой линии и рекомендована только в качестве последующей для пациентов с повторными обострениями на терапии ДДБА/ДДАХ с более высоким уровнем эозинофилии в крови. В то время как пороговое значение эозинофилов в крови продолжает обсуждаться, клинические данные ясно указывают на то, что пациенты с ЭОЗ в крови  $\geq 300$  кл/мкл могут иметь вероятный ответ на ИГКС, тогда как у пациентов с ЭОЗ в крови  $\leq 100$  кл/мкл ИГКС вряд ли будут полезны.

Возможно уменьшение объема тройной терапии ДДБА/ДДАХ/ИГКС у пациентов с ХОБЛ за счет отмены ИГКС при отсутствии сопутствующей БА, низком риске обострений (0–1 в предыдущие 12 мес при отсутствии госпитализации) и ЭОЗ в крови  $< 300$  кл/мкл. Отмена ИГКС возможна одномоментно с переключением на ДДБА/ДДАХ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McDonald VM, Higgins I, Wood LG, et al. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? *Thorax*. 2013;68:691-4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202646
- Soler-Cataluna JJ, Alczar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1397-405. doi: 10.2147/COPD.S71370
- Soler-Cataluna J, Marzo M, Catalon P, Miralles C, Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J COPD*. 2018;13:3719-31. doi: 10.2147/COPD.S178149
- Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J COPD*. 2018;13:183-7. doi: 10.2147/COPD.S153770
- Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, et al. Evaluation of criteria for clinical control in a prospective, international, multicenter study of patients with COPD. *Respir Med*. 2018;136:8-14. doi: 10.1016/j.rmed.2018.01.019
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. Available at: <http://www.goldcopd.org/>
- Rogliani P, Calzetta L, Braido F, et al. LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review. *Int J COPD*. 2018;13:3115-30. doi: 10.2147/COPD.S170606
- Watz H, Troosters T, Beeh KM, et al. ACTIVATE: the effect of aclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J COPD*. 2017 Aug 24;12:2545-58. doi: 10.2147/COPD.S143488
- Hohlfeld JM, 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. *Lancet Respir Med*. 2018 May;6(5):368-78. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7
- Calverley P, Anzueto A, 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. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):337-44. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30102-4
- Wedzicha J, Decramer M, Ficker J, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a random-

- ised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1:199-209. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70115-2
12. Wedzicha JA, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(9):2222-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516385
13. Anzueto AC, Vogelmeier K, Kostikas K, et al. The effect of indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or salmeterol/fluticasone on the prevention of clinically important deterioration in COPD. *Int J COPD.* 2017 May 4;12:1325-37. doi: 10.2147/COPD.S133307
14. Namba Y, Togo S, Tulafu M. Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes. *Respir Research.* 2017;18(1):46. doi: 10.1186/s12931-017-0529-6
15. Miravittles M, Baek S, Vithlani V, et al. Optimal Bronchodilation for COPD Patients: Are All Long-Acting  $\beta_2$ -Agonist/Long-Acting Muscarinic Antagonists the Same? *Tuberc Respir Dis.* 2018;81:198-215. doi: 10.4046/trd.2018.0040
16. Ferguson G, Rabe K, Martinez F, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6:747-58. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8
17. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X
18. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53: (5).pii:1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019
19. Yun J, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;46:2037-47. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.010
20. Avdeev S, Aisanov Z, Arkhipov V, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *Int J COPD.* 2019;14:1267-80. doi: 10.2147/COPD.S207775
21. Contoli M, Pauletti A, Rossi MR, et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J.* 2017;50(4): 1700451. doi: 10.1183/13993003.00451-2017
22. Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2). doi: 10.1002/14651858.CD012066 Pub 2
23. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Arch Broncopneumol.* 2017;53(3):128-49. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP
24. Lipson D, Barnhart B, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378:1671-80. doi: 10.1056/NEJMoa1713901
25. Suissa S, Ariel A. Triple therapy trials in COPD: a precision medicine opportunity. *ERJ.* 2018;52:1801848. doi: 10.1183/13993003.01848-2018
26. Vogelmeier C, Gaga M, Aalamian-Mattheis M, et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Respir Res.* 2017;18:140. doi: 10.1186/s12931-017-0622-x
27. Worth H, Buhl R, Criée CP, et al. GOLD 2017 treatment pathways in 'real life': An analysis of the DACCORD observational study. *Respir Med.* 2017 Oct;131: 77-84. doi: 10.1016/j.rmed.2017.08.008
28. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):329-39. doi: 10.1164/rccm.201803-0405OC

Поступила 25.11.2019