

УДК 615.84

Степанова И.И., Чорбинская С.А., Барышникова Г.А., Блохина О.Е.

## РОЛЬ ДВОЙНОЙ БРОНХОДИЛАТАЦИИ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1-А, Москва, Россия, 121359

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое прогрессирующее заболевание, которое подлежит своевременному лечению. Короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА) и М-холинолитики (КДХЛ) являются препаратами скорой помощи. Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) и М-холинолитики (ДДХЛ) являются базисными препаратами и занимают центральное место в терапии пациентов различной степени тяжести. Их комбинации значимо улучшают показатели легочной функции, качество жизни и достоверно уменьшают одышку в сравнение с монотерапией. Комбинация индакатерола/гликопиррония имеет обширную научно-доказательную базу по влиянию на обострения ХОБЛ в сравнении с монотерапией ДДХЛ или ДДБА и с комбинацией ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) и ДДБА. Назначение ИГКС — содержащей терапии занимает второстепенное место в терапии ХОБЛ после оптимальной бронходилатирующей терапии. ИГКС должны назначаться строго по показаниям там, где они действительно эффективны.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; частые обострения; комбинации  $\beta_2$ -агонистов и М-холинолитиков; средства доставки; отмена ИГКС

Stepanova I.I., Chorbinskaja S.A., Baryshnikova G.A., Blokhina O.E. **ROLE OF DOUBLE BRONCHIAL DILATION IN THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE.** Central state medical academy of department of presidential affairs of the Russia, Marshala Timoshenko str., 19 (1), Moscow, Russia, 121359

Chronic obstructive lung disease (COLD) is a chronic progressive disease requiring timely treatment. Short-acting  $\beta_2$ -agonists and M-cholinergic drugs are emergency medicines. Long-acting  $\beta_2$ -agonists and M-cholinergic drugs are basic preparations and occupy central place in therapy of patients varying in symptoms severity. Their combinations considerably improve pulmonary function parameters, life quality and reliably decrease dyspnea, if compared to monotherapy. Combination of indakaterol/glycopirronium is widely proved scientifically to influence COLD exacerbations, if compared to monotherapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists and M-cholinergic drugs and with combined inhaled corticosteroids with long-acting  $\beta_2$ -agonists. Corticosteroidal therapy has secondary importance in COLD therapy after optimal bronchial dilation. Corticosteroids should be prescribed strictly on indications in cases where they are really effective.

**Key words:** chronic obstructive lung disease; frequent exacerbations; combination of  $\beta_2$ -agonists and M-cholinergic drugs; delivery vehicles; discontinuation of inhaled corticosteroids

**Введение.** ХОБЛ характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов. Наиболее известные термины «хронический бронхит» и «эмфизема» более не используются и в настоящее время включены в диагноз ХОБЛ [5,7].

Самыми распространенными симптомами ХОБЛ являются одышка или ощущение нехватки воздуха, повышенная выработка мокроты и хронический кашель. Однако ХОБЛ — это не просто «кашель курильщика», а недостаточно диагностируемая, представляющая угрозу для жизни болезнь легких, которая может привести к смерти [5].

В 2015 г. от ХОБЛ умерли 3,2 млн человек, от рака легких (наряду с раком трахеи и бронхов) — 1,7 млн человек. К 2030 г. ХОБЛ станет третьей причиной

смертности населения во всем мире. Ранее считалось, что ХОБЛ более распространена среди мужчин, однако в связи с увеличением употребления женщинами табачных изделий и возросшим риском загрязнения воздуха этим заболеванием сегодня страдают мужчины и женщины в равной степени [5].

Обструкция дыхательных путей на выдохе и «воздушные ловушки» составляют патофизиологические механизмы одышки и ограничения физической активности. Огромную роль в прогрессировании ХОБЛ играют обострения. Их наличие способствует быстрому падению легочной функции, увеличивает частоту госпитализаций и неблагоприятных исходов для пациентов [9,10,11]. Каждое обострение сопровождается увеличением обструкции и воспаления, ухудшением гиперинфляции и усилением симптомов, особенно одышки, усилением гипоксемии и гиперкапнии. Среди основных причин развития обострений выделяют следующие факторы: воздействие окружающих

поллютантов; вирусные и бактериальные инфекции; возраст; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхоэктазы, легочная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; слабая приверженность к лекарственной терапии; седативные препараты, угнетающие функцию дыхания; анамнез предыдущих обострений; низкий уровень физической активности [11,15].

Каждое обострение повышает вероятность возникновения следующего в короткие периоды (до 8 недель), которое необратимо снижает легочную функцию, вызывает слабость периферической мускулатуры, снижает толерантность к физическим нагрузкам, что крайне негативно влияет на долгосрочный прогноз заболевания. Также известно, что пациенты с обострениями находятся в группе повышенного риска развития тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда и инсульта. Частые обострения и те, что требуют госпитализации, — прогностический показатель высокой смертности таких пациентов [10,15,20].

В определении ХОБЛ звучит фраза: «заболевание, которое можно предотвратить и лечить» [7,11]. Ее появление связано с необходимостью привлечения внимания к ранней диагностике заболевания. Ранняя диагностика и начало лечения влияют на течение и исход заболевания, что необходимо знать и врачу, и пациенту. К сожалению, в настоящее время уровень диагностики ХОБЛ нельзя назвать удовлетворительным. Симптомы появляются и нарастают постепенно, их прогрессирование растянуто на многие годы, и понимание того, что имеется серьезное заболевание, приходит к пациенту, как правило, тогда, когда заболевание начинает оказывать заметное влияние на качество его жизни.

*Принципы терапии ХОБЛ.* Оптимальная фармакологическая терапия ХОБЛ ингаляционными бронходилататорами играет важную роль и достоверно улучшает степень легочной обструкции и гиперинфляции, имеет меньше побочных эффектов. Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты и селективные М-холинолитики — препараты выбора базисной терапии ХОБЛ.

$\beta_2$ -адренорецепторы находятся в наибольшем количестве в дистальных отделах дыхательных путей, в то время как МЗ-рецепторы преобладают в нижнем отделе трахеи и крупных бронхах. Не менее важно, что  $\beta_2$ -адренорецепторы располагаются на пресинаптической мембране и их стимуляция снижает как выброс ацетилхолина, так и стимуляцию МЗ-рецепторов. Воздействуя на различные молекулярные механизмы, ДДБА способствуют релаксации гладких мышц в бронхиальном дереве на различных уровнях и достоверно уменьшают степень бронхиальной обструкции. Их комбинация обладает синергичным потенциалом, способствует максимальной бронходилатации и более эффективна в сравнении с монотерапией [1,9].

Короткодействующие бронходилататоры (КДБА) хорошо известны как препараты скорой помощи и применялись на протяжении десятилетий. Клиниче-

ские данные продемонстрировали большую эффективность и безопасность длительно действующих бронходилататоров (ДДБА) и с 1980–2000 гг. они широко применяются в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ. В настоящее время КДБА продолжают оставаться скорпомощными, а роль базисной терапии отводится только длительно действующим бронхолитикам (уровень доказательности А) [9,11]. Появление новых ультрадлительных  $\beta_2$ -агонистов (индакатерол, вилантерол, олодатерол) и МЗ-холинолитиков (гликопирроний, умеклидиний, аклидиний) занимает важную позицию в терапии ХОБЛ. Индакатерол — единственный зарегистрированный в РФ ДДБА с 24-часовым действием (Онбрес Бризхалер, 150 и 300 мкг). Комбинации ультрадлительных  $\beta_2$ -агонистов и ИГКС нашли применение в терапии бронхиальной астмы [9].

В настоящее время большинство международных и национальных клинических рекомендаций предлагают использование ДДБА как препаратов первого выбора в качестве монотерапии или комбинации ДДБА/ДДХЛ в зависимости от тяжести ХОБЛ. Отказ от курения, вакцинация, обучение пациентов ингаляционной техники, оптимальная бронходилатация лежат в основе рациональной терапии ХОБЛ [6,7,11]. Роль ИГКС в ХОБЛ становится более узкой, и они должны применяться только у пациентов, которым они действительно необходимы [7,11]. В РФ одобрены 3 комбинации ДДБА/ДДХЛ: индакатерол/гликопирроний, олодатерол/тиотропий, вилантерол/умеклидиний.

Индакатерол/гликопирроний (Ультибро Бризхалер® 110/50 мкг, однократно в сутки, одобрен в РФ с 2016 г.). Индакатерол/гликопирроний одобрен более чем в 70 странах мира и прошел 13 крупных клинических исследований III фазы, в том числе и с участием центров в России. Исследования длительностью от 3 до 64 недель включали терапию сравнения (тиотропий, комбинация салметерол/флутиказон, формотерол, монокомпоненты: индакатерол и гликопирроний) и плацебо, согласно требованиям этических комитетов фармаконадзора [1,14,16]. Такая масштабная программа регистрационных исследований была направлена на изучение эффективности и безопасности препарата: влияние на функции внешнего дыхания и легочные объемы, качество жизни и симптомы (одышка), переносимость физической нагрузки и профилактику обострений у различных групп пациентов с ХОБЛ. Пациенты, вошедшие в исследования, имели симптомы заболевания, относившиеся к категории средне-тяжелых и тяжелых согласно классификации GOLD 2008/2010, и имели обострения в анамнезе за прошедший год [16].

В годовом исследовании FLAME преобладали пациенты группы D (шкала одышки mMRC  $\geq 2$  балла), с постбронходилатационным тестом ОФВ1 25–60% от должного, получавшие ГКС терапию и антибактериальную терапию по поводу ХОБЛ за предыдущий год. Группы сравнения получали комбинацию индакатерол/гликопирроний и комбинацию салметерол/флу-

тиказон. Конечная цель исследования — выявление частоты обострений (всех, среднетяжелых и тяжелых).

Несмотря на тяжесть течения заболевания, у пациентов, вошедших в исследование FLAME, многие из которых получали предшествующую ИГКС-содержащую терапию, имели различный уровень эозинофилии крови (но не более 600 кл/мл) и коморбидные заболевания, Ультибро Бризхалер® не только не уступал, но и превосходил комбинацию салметерола/флутиказона по всем заявленным конечным целям. Пациенты в группе индакатерола/гликопиррония имели меньшее количество обострений (–11% для всех, –17% для тяжелых обострений), меньшее количество пневмоний на протяжении всего исследования (3,2% в группе индакатерол/гликопиррония 4,8% в группе салметерол/флутиказона), а также случаев орального кандидоза (1,2% — 4,2%). Не отмечалось угнетения секреции эндогенного кортизола, что характерно для ИГКС/ДДБА режима, а также нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы [2,16,17].

В исследовании SPARK продолжительностью 64 недели были включены пациенты с тяжелым течением ХОБЛ, с постбронходилатационным ОФВ1 менее 50% от должного, с одним и более обострениями за прошедший год, получавшие при обострении антибактериальную и/или ГКС терапию. Группы сравнения получали комбинацию индакатерол/гликопиррония и монотерапию гликопирронием и тиотропием. Конечной целью исследования являлась частота обострений (всех, среднетяжелых и тяжелых). В профилактике всех обострений комбинация индакатерола/гликопиррония превосходила терапию гликопирронием на 14% и терапию тиотропием на 15%. В профилактике среднетяжелых и тяжелых обострений комбинация индакатерола/гликопиррония превосходила терапию гликопирронием на 12% и терапию тиотропием на 10%. Количество НЯ и СНЯ было сопоставимо во всех группах [3].

Вилантерол/умеклидиний (Аноро Эллипта® 62,5 мкг + 25 мкг/доза однократно в сутки). Препарат одобрен в РФ с 2014 г. Завершено 12 клинических исследований III фазы продолжительностью 12 и 24 нед. и одно исследование на протяжении 52 недель. Изучались легочные показатели, одышка, качество жизни, безопасность комбинации в сравнении с монокомпонентами, тиотропием, салметерол/флутиказоном и плацебо. Пациенты, вошедшие в исследования, имели симптомы заболевания и среднетяжелую и тяжелую степень бронхиальной обструкции. Только в двух исследованиях продолжительностью не более 24 недель пациенты имели обострения в анамнезе за прошлый год [17]. Профилактика обострений в сравнении с ИГКС/ДДБА не изучалась.

Олодатерол/тиотропий (Спиолто Респимат®, 5/5 мкг, однократно в сутки). Комбинация одобрена в РФ с 2015 г. Клинические исследования проведены в

группах сравнения с монокомпонентами (тиотропий, олодатерол), салметерол/флутиказоном и плацебо. Исследованы данные по легочной функции, одышке, качеству жизни, переносимости физической нагрузки. Влияние на обострения изучается только в группах сравнения: комбинация олодатерол/тиотропий и монотерапии тиотропием [17].

*Легочная функция и эффективность препаратов.* Ранее для объективной оценки влияния терапии ХОБЛ на функцию внешнего дыхания применялся объем форсированного выдоха за 1 сек. Для препаратов с 24-часовым действием важно продемонстрировать сохранение прироста ОФВ1 на исходе действия дозы, через 23 ч 15 мин — 23 ч 45 минут после совершения ингаляции. Так используется показатель ОФВ1 в конце периода дозирования.

Ультибро Бризхалер® 110/50 мкг обеспечивает стойкую бронходилатацию на протяжении суток и значимый прирост ОФВ1 в конце периода дозирования в сравнении с тиотропием 18 мкг (+60–80 мл), с индакатеролом 150 мкг (+70–80 мл), гликопирронием 50 мкг (+70–80 мл), тиотропием + формотеролом 18/12 мкг (+68 мл), салметерол/флутиказоном 50/500 мкг (+62–72 мл), плацебо (+189–330 мл) [17].

В исследовании BRIGHT изучались переносимость физической нагрузки и динамика легочных показателей гиперинфляции. Критерии включения: постбронходилатационный тест 70% > ОФВ1 ≥ 40%. Было выявлено, что комбинация индакатерола/гликопиррония значимо улучшает динамическую емкость вдоха, ОФВ1 и ФЖЕЛ в конце периода дозирования в сравнении с тиотропием 18 мкг (+140 мл, +100 и +110 мл соответственно) и плацебо (+320 мл, +200 и +280 мл) на 21 день терапии. Показатели остаточного объема значимо снижались на 1-й день на 380 мл (60 мин постдоза) и на 21-й день терапии на 520 мл (60 мин постдоза) в сравнении с плацебо. Начиная с 1-го дня, и на протяжении 21 дня терапии пациенты отмечали улучшение переносимости физической нагрузки, и ни один пациент не прекратил терапию в ходе исследования [8]. Аноро Эллипта® 62,5/25 мкг имеет несколько переменных показатели ОФВ1 в конце периода дозирования в сравнении с тиотропием 18 мкг (+60–112 мл), сумеклидинием 62,5 (+52 мл) и вилантеролом 25 мкг (+90–95 мл), с плацебо (+167 мл) [15]. Переносимость физической нагрузки в исследовании 4417 была значимой на протяжении 12 недель, в другом (4418) не достигла клинической значимости в конце исследования. Критерии включения пациентов: постбронходилатационный 70% ≥ ОФВ1 ≥ 35% [14,17]. Спиолто Респимат® 5/5 мкг увеличивает ОФВ1 в конце периода в сравнении с тиотропием 5 мкг (+50–71 мл), с олодатеролом 5 мкг (+82–88 мл), с плацебо (+207 мл) [15]. Показатели остаточного объема в одном исследовании длительностью 6 нед. составили — 600 мл в первые 2,5 часа постдозы. Критерии включения пациентов: постбронходилатационный ОФВ1 < 80% [4,17].

Средства доставки и их роль в приверженности терапии ХОБЛ. Комбинации препаратов расширили выбор терапии ХОБЛ, что важно как для врача, так и пациента. Новые средства доставки имеют немало важное значение и индивидуально подбираются для пациента.

Простота и легкость в использовании ингалятора способствуют меньшему количеству ошибок при ингаляции, что обеспечивает более высокую приверженность к базисной терапии. Пациенты, страдающие ХОБЛ, чаще имеют пожилой возраст и низкую инспираторную емкость. Низкое сопротивление ингалятора (Бризхалер) обеспечивает легкость вдоха даже при выраженной бронхиальной обструкции [12].

Роль ИГКС в терапии ХОБЛ. Длительное лечение ИГКС может быть рекомендовано пациентам с сочетанием астмы и ХОБЛ или ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, а также пациентам с частыми обострениями, которые не контролируются длительно действующими бронхолитиками. В соответствии с новыми международными рекомендациями, ИГКС/ДБА не являются препаратами первого выбора у пациента с ХОБЛ [7,11]. Нерациональная терапия ИГКС, независимо от действующего вещества, достоверно ассоциирована с увеличением случаев пневмонии, остеопороза, диабета, угнетением секреции эндогенного кортизола. Перевод пациентов, которым не показаны ИГКС, на оптимальную бронходилатационную терапию не увеличивает риск развития обострений и уменьшает частоту побочных эффектов [13,18,19].

#### Выводы:

1. Максимальная бронходилатация имеет большие перспективы как этап фармакотерапии ХОБЛ, согласно патогенетическим механизмам заболевания. Профилактика обострений ХОБЛ — важная задача в долгосрочном прогнозе для каждого пациента.

2. Монотерапия ДБА и комбинированными препаратами занимает твердую позицию в улучшении показателей легочной функции, симптомов и качества жизни.

3. Ингаляционные глюкокортикостероиды нельзя считать абсолютно необходимыми для профилактики обострений ХОБЛ. Базисная терапия должна быть комплексной (включая фармакологические и нефармакологические методы), эффективной и безопасной на всех этапах назначения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 5–20)

1. Авдеев С.Н. // Медицинский Совет. — 2016. — №15. — С. 14–20.
2. Всемирная организация здравоохранения, ХОБЛ, 2017
3. Зыков К.А, Овчаренко С.И. // Медицинский совет. — 2015. — №17. — С. 24–31.
4. Клинические рекомендации по ХОБЛ Российского респираторного общества МЗ РФ, 2016. — С. 1–68.

#### REFERENCES

1. Avdeyev S.N. // Meditsinskyi Sovet, 2016. — 15. — P. 14–20 (in Russian).
2. World Health Organization, GOLD, 2017 (in Russian).
3. Zikov K.A., Ovcharenko S.I. // Meditsinskyi Sovet, 2015. — P. 17: 24–31 (in Russian).
4. Clinical recommendations on GOLD by Russian respiration society of RF Health Ministry, 2016. — P. 1–68 (in Russian).
5. Beeh K.M., Korn S., Beir J. et al. // Respiratory Medicine, 2014. — 108. — P. 584–592.
6. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. — 2015. — 32 — P. 53–59.
7. Cazzola M., Page C.P., Caizetta L. et al. // ASPET, pharmacological review. — 2012. — 64 (3) — P. 450–504.
8. Chenna P.R. and Mannino D.M. // SeminRespirCrit Care Med. — 2010. — 31(3). — P. — 286–294.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD] 2017, — P. 1–100.
10. Krüger P., Ehrlein B., Zier M., Greguletz R. // European Respiratory J. — 2014. — 44. — P. 4635.
11. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. // N Engl J Med, 2014. — 371. — P. 1285–1294.
12. Maltais F., Singh S., Donald A.C. et al // Ther Adv Respir Dis 2014, — 8(6). — P. 169–181.
13. Miravittles M., D'Urzo A., Singh D., Koblizek V. // Respiratory Research. — 2016. — 17. — P. 1–15.
14. Price D., West D., Brusselle G. et al. // Intern Journal of COPD, — 12. — 2017. — P. 141–168.
15. Price D., Mezzi K., Fedele M.J. et al. // Thorax. — 2013. — 68. — P. 387–396.
16. Rossi A., van der Molen T., Ricardo del Olmo et al. // Eur Respir J. — 2014. — 44 (6). — P. 1548–56.
17. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. // Respiratory Research 2014. — 15 (77). — P. 1–12.
18. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. et al. // Thorax, 2012. — 67(11). — P. 957–963.
19. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R., et al. // N Engl J Med. — 2016–374. — p. 2222–34
20. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.A. et al. // The Lancet Respiratory Medicine. — 2013. — 1. — P. 199–209.

Поступила 03.07.2017

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Степанова Ирина Ираклиевна (Stepanova I.I.),  
доц. каф. сем. мед. ФГБУДПО «ЦГМА» Упр. делами Президента РФ, канд. мед. наук. E-mail: irirstep@mail.ru.
- Чорбинская Светлана Алексеевна (Chorbinskaya S.A.),  
зав. каф. сем. мед. ФГБУ ДПО «ЦГМА» Упр. делами Президента РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: s.chorbinskay@mail.ru.
- Барышникова Галина Анатольевна (Baryshnikova G.A.),  
проф. каф. сем. мед. ФГБУ ДПО «ЦГМА» Упр. делами Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: bargalan@mail.ru.
- Блохина Ольга Евгеньевна (Blokhina O.E.),  
асс. каф. сем. мед. ФГБУ ДПО «ЦГМА» Упр. делами Президента РФ. E-mail: fleashka@mail.ru.