

© Невзорова В.А., Авдеев С.Н., Кондрашова Н.М., Шуматов В.Б., Куделя Л.М., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Наумова И.В., Кудрявцева В.А., Хижняк Ю.Ю., Мусатов И.Б., 2019

УДК 616.24-007.271-036.12

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.5-12

Дискуссионные вопросы терапии хронической обструктивной болезни легких (материалы совета экспертов ДФО от 13.06.2018 г., Владивосток)

В.А. Невзорова¹, С.Н. Авдеев², Н.М. Кондрашова¹, В.Б. Шуматов¹, Л.М. Куделя³, Г.И. Суханова¹, М.Ф. Киняйкин¹, И.В. Наумова¹, В.А. Кудрявцева⁴, Ю.Ю. Хижняк⁵, И.Б. Мусатов⁶

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2),

³ Государственная Новосибирская областная клиническая больница (630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130), ⁴ Владивостокский клиничко-диагностический центр (690001, г. Владивосток, ул. Светланская, 131),

⁵ Городская поликлиника № 4 Южно-Сахалинска (693020, г. Южно-Сахалинск, ул. Комсомольская, 200), ⁶ Спасская городская поликлиника (692245, г. Спасск-Дальний, ул. Ленинская, 29)

В статье отражены дискуссионные вопросы лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), представляющей глобальную проблему современной медицины. По данным ВОЗ, ХОБЛ – третья лидирующая причина смерти в мире. Ежегодно от этого заболевания умирает около 2,8 млн человек, и за последние двадцать лет данная статистика не изменилась. В развитых странах наибольшие затраты для систем здравоохранения в лечении заболеваний дыхательных путей связаны с обострениями ХОБЛ, которые негативно влияют на течение этого заболевания, вызывая необратимое прогрессирующее снижение функции легких, ухудшение качества жизни, увеличивают частоту повторных госпитализаций и смертность. Таким образом, предотвращение обострений ХОБЛ имеет социальную и экономическую значимость и должно стать первостепенной задачей при лечении данного заболевания.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, противовоспалительная терапия, экстрамелкодисперсные ингаляционные глюкокортикостероиды

В июне 2018 г. во Владивостоке состоялся совет экспертов Дальневосточного федерального округа «Вопросы тройной терапии в лечении ХОБЛ. Комментарии к алгоритму» при участии главного внештатного эксперта-пульмонолога Министерства здравоохранения Российской Федерации Сергея Николаевича Авдеева. В результате прошедшей дискуссии актуализирована проблема борьбы с обострениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Внимание членов совета было обращено на то, что обострения ХОБЛ необратимо снижают дыхательную функцию, ухудшают качество жизни пациентов и увеличивают частоту госпитализаций и риск смерти, что, в свою очередь, служит причиной роста прямых и непрямых расходов здравоохранения. В ходе совета обсуждены показания для назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при этом заболевании, особенно в составе свободной тройной комбинации, даны рекомендации для минимизации рисков пневмонии при назначении ИГКС, сделан акцент на преимуществах их экстрамелкодисперсных лекарственных форм. Данная работа стала продолжением дискуссии в свете выхода новых рекомендаций GOLD 2019.

ХОБЛ относится к заболеваниям, вносящим устойчивый вклад в смертность населения большинства стран мирового сообщества. Согласно данным ВОЗ

[2], из 56,4 млн смертей, произошедших в 2015 г., 3,2 % приходилось на долю ХОБЛ. Среди основных причин смерти она вышла на третье место, уступив только болезням системы кровообращения и онкологической патологии [1]. В Российской Федерации суммарный показатель смертности от болезней органов дыхания занимает 4-е место среди основных причин смерти, составляя 3,6 % в первом полугодии 2018 г. [4]. В ДФО удельный вес болезней органов дыхания достигает 4 %, что несколько выше, чем в целом по стране. Вклад ХОБЛ в структуру смертности от болезней органов дыхания, по предварительным данным субъектов ДФО за 9 месяцев 2018 г., колеблется от 13,6 % – в Магаданской до 49,3 % – в Сахалинской областях, составляя в среднем 31,3 %, что незначительно, но выше по сравнению с тем же периодом 2017 г. (30,7 %) [4]. В мире, в 2015 г. смертность от ХОБЛ равнялась 5 % (3,17 млн случаев), в 2016 г. заболеваемость ХОБЛ оценивалась в 251 млн человек [4].

Наиболее взвешенным подходом к снижению смертности от хронических неинфекционных заболеваний человека, в том числе и от ХОБЛ, считается разработка многоуровневого плана мероприятий, в котором борьба с факторами риска их возникновения занимает приоритетную позицию. По оценкам экспертов Американской респираторной ассоциации, в 80 % случаев ХОБЛ – результат курения [30]. Соответственно, борьба с курением, как наиболее доказанной причиной возникновения и прогрессирования ХОБЛ,

≥ 2 среднетяжелых обострений или одно обострение, приведшее к госпитализации	Группа С ДДХЛ	Группа D ДДХЛ или ДДБА+ДДХЛ (если САТ > 20) или ИГКС/ДДБФ (если эоз. ≥ 300 кл./мл)
Без обострений или одно среднетяжелое обострение, не приведшее к госпитализации	Группа А Бронходилататор	Группа В Длительно действующий бронходилататор (ДДБА или ДДХЛ)
	mMRC 0-1 САТ < 10	mMRC ≥ 2 САТ ≥ 10

Рис. 1. Схема выбора стартовой терапии ХОБЛ:

mMRC – modified Medical Research Council, САТ – COPD Assessment Test, эоз. – эозинофилы (приводится по Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. URL: <http://www.goldcopd.org>).

должна активно осуществляться, независимо от фазы и тяжести течения заболевания. Эффективное достижение целей антитабачной кампании должно снизить заболеваемость ХОБЛ на 25 % [14]. Использование вакцин от гриппа и пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ также направлено на снижение частоты инфекционных обострений, прогрессирования и смертности [13]. Наконец, важным в уменьшении риска прогрессирования и смертности от ХОБЛ признается разработка новых лекарственных препаратов и оптимизация использования уже имеющейся медикаментозной терапии – процесс, в который вовлечены исследовательские центры, ведущие эксперты в области пульмонологии и крупные фармацевтические компании. Новые медикаментозные опции в терапии ХОБЛ призваны улучшить прогноз, снизить риск обострений заболевания, улучшить качество жизни пациентов и сохранить адекватный баланс, минимизировав частоту побочных эффектов и возможность неблагоприятных взаимодействий при лечении часто встречающегося при ХОБЛ коморбидного фона.

Один из таких подходов к лечению ХОБЛ – использование тройной терапии. Интерес к этой проблеме легко оценить по росту количества публикаций. До 2009 г. такие работы были единичными, с 2010 по 2014 гг. выходило по 6–7 статей соответствующей тематики в год. В 2015 г. было опубликовано 13, в 2016 г. – 25, в 2017 г. – 27, а за 11 месяцев 2018 г. – более 50 статей. Причина резко возросшего внимания к проблеме очевидна – в 2017 г. в странах Европейского Союза были зарегистрированы две фиксированные комбинации длительно действующего β₂-агониста (ДДБА), длительно действующего М-холинолитика (ДДХЛ) и ИГКС. Однако нельзя сказать, что концепция использования препаратов этих трех классов в комбинации нова. Так, в анализ данных, полученных в 318 клинических центрах в Великобритании за 2002–2010 гг., были включены 11 585 пациентов с ХОБЛ, с известной группой по классификации ABCD (GOLD 2011) и с исключенной сопутствующей бронхиальной астмой. 32 % из них получали тройную терапию ДДБА/ДДХЛ/ИГКС в виде свободной комбинации. При этом у 25 % пациентов эскалация терапии до тройной произошла в течение года от постановки диагноза, а более чем у 40 % – в течение двух лет, более

чем у 50 % – в течение трех лет, и уже в течение 8 лет от постановки диагноза тройную терапию получали почти 100 % пациентов. На каждом временном отрезке частота назначения подобного лечения была сопоставимой во всех группах GOLD: так, спустя три года от постановки диагноза тройную терапию получали 62 % пациентов группы А, 57 % пациентов группы В, 60 % пациентов группы С и 64 % пациентов группы D (p = 0,065) [8]. В другом британском исследовании, где были проанализированы данные 24957 человек, страдавших ХОБЛ, 23,2 % пациентов получали свободную тройную комбинацию, в том числе – пациенты групп А, В и С [22]. Казалось бы, широкий опыт применения и очевидная эффективность тройной комбинации должны сделать ее лечением первой линии. Однако увеличение объема терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов актуализировало вопрос о возникновении побочных эффектов.

ХОБЛ относится к заболеваниям воспалительного происхождения, и до ноября 2017 г. она определялась как «воспаление, вызывающее необратимое поражение малых дыхательных путей и легочной паренхимы». В настоящее время, несмотря на изъятие из определения собственно ХОБЛ, воспаление считается принципиальным компонентом патофизиологии и патобиологии, как в топических, так и в системных аспектах патогенеза этого заболевания, что, без сомнения, предполагает обсуждение возможности и необходимости использования противовоспалительной терапии.

В ноябре 2018 г. была опубликована новая версия международных рекомендаций GOLD 2019, содержащая концептуальные изменения в области алгоритма выбора медикаментозной терапии. Как и ранее, деление пациентов на группы ABCD лежит в основе выбора терапии, но, по новой версии, только стартовой (рис. 1).

Выбор лекарственного препарата для лиц, уже получающих терапию ХОБЛ, осуществляется в соответствии с предложенными алгоритмами. Оценка эффективности лечения следует проводить по динамике симптомов и обострений заболевания. Если на фоне приема лекарственных препаратов отмечается скудная симптоматика и отсутствие обострений, он может быть продолжен в том же объеме. В случае же интенсивной

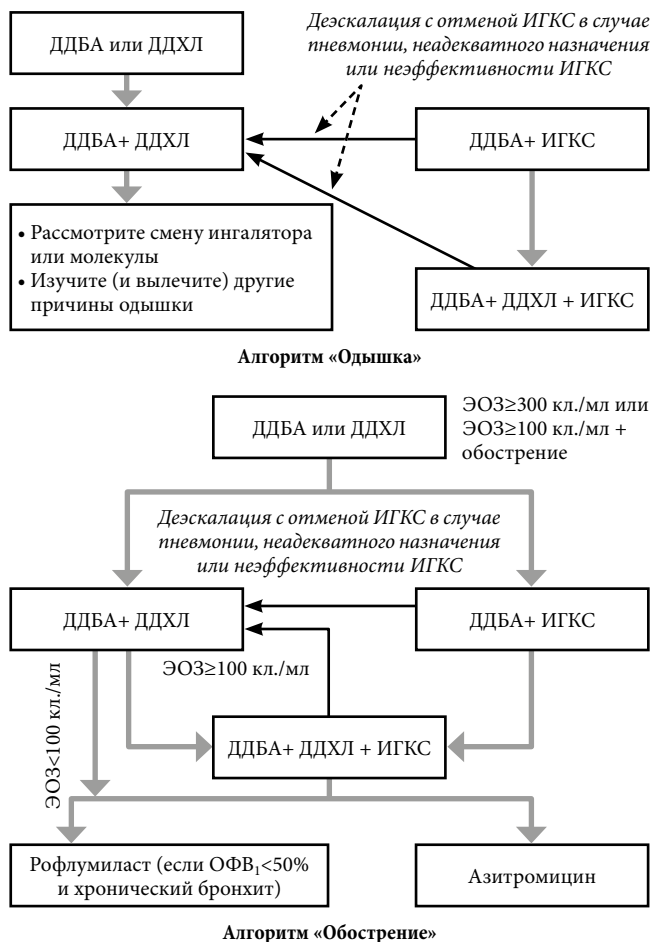


Рис. 2. Алгоритмы изменения существующей терапии ХОБЛ: ЭОЗ – эозинофилы, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

симптоматики и/или наличия обострений ХОБЛ изменение терапии осуществляется в соответствии с одним из двух предложенных алгоритмов. Если ведущим показателем недостаточной эффективности лечения служит одышка, то для его изменения используется алгоритм «Одышка». Если отмечаются обострения ХОБЛ, то используется алгоритм «Обострения», причем даже в тех случаях, когда у пациента, в том числе, присутствует одышка (рис. 2).

Согласно обновленной версии рекомендаций, место комбинации ДДБА/ДДХЛ ограничено следующими группами пациентов:

- стартовая терапия при развернутой симптоматике ХОБЛ (COPD Assessment Test ≥ 20) и частотой обострений за прошедший год не менее двух эпизодов, либо одного эпизода, потребовавшего госпитализации;
- эскалация терапии у пациентов, получающих монотерапию ДДБА или ДДХЛ и испытывающих на ее фоне симптомы или обострения ХОБЛ, при эозинофилии крови менее 100 кл./мл;
- деэскалация терапии у пациентов, получающих комбинации ДДБА/ИГКС или ДДБА/ДДХЛ/ИГКС, в случае развития ИГКС-ассоциированной пневмонии, неадекватного назначения или неэффективности ИГКС.

Комбинации ДДБА/ИГКС рекомендовано назначать следующим группам пациентов:

- стартовая терапия при симптомах ХОБЛ (COPD Assessment Test ≥ 10 или mMRC ≥ 2), эозинофилии крови 300 кл./мл и более и частотой обострений за прошедший год не менее двух эпизодов, либо одного эпизода, потребовавшего госпитализации;
- эскалация терапии у пациентов, получавших монотерапию ДДБА и ДДХЛ и испытывающих на ее фоне обострения ХОБЛ при эозинофилии крови более 100 кл./мл;
- терапия первого выбора у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей бронхиальной астмой.

Пациентам, получавшим комбинацию ДДБА/ДДХЛ и испытывающим обострения ХОБЛ при эозинофилии крови более 100 кл./мл, а также пациентам, получавшим комбинацию ДДБА/ИГКС и испытывающим симптомы или обострения ХОБЛ, рекомендовано назначение тройной терапии: ДДБА/ДДХЛ/ИГКС [7].

Вышеперечисленные рекомендации заставляют задуматься о пересмотре лечения ХОБЛ, в течение многих лет назначаемого пациентам и подкрепленного огромным опытом практического применения. Кроме того, произошедшее обновление GOLD в ряде позиций противоречит мнению экспертов Российского респираторного общества, разрабатывающих собственный алгоритм лечения ХОБЛ в рамках проекта создания Федеральных клинических рекомендаций по этому заболеванию [5].

Согласно расчетам, в странах Европейского Союза затраты на лечение ХОБЛ достигают 56 % от общих прямых затрат на болезни органов дыхания, а лечение обострений ХОБЛ – от 35 до 40 % от прямых затрат на это заболевание [3, 6]. При этом результаты клинических исследований демонстрируют зависимость риска обострений ХОБЛ от местного и системного воспаления, в отношении которого продемонстрирована эффективность ИГКС-содержащей терапии. Помимо этого, контроль местного и системного воспаления снижает скорость падения объема форсированного выдоха, риски сердечно-сосудистых осложнений и уменьшение индекса массы тела, связанного с ухудшением прогноза течения ХОБЛ [17, 27].

Очевидно, что лечение пациентов с ХОБЛ направлено на сохранение скорости воздушного потока, что требует назначения бронходилататоров в зависимости от выраженности симптомов заболевания, как в монотерапии, так и в комбинации двух бронходилататоров с разными механизмами действия (ДДБА и ДДХЛ). Комбинированная бронхорасширяющая терапия позволяет повысить эффективность действия с одновременным снижением риска нежелательных явлений, который ожидается при увеличении дозы препарата с одним механизмом действия при рассматриваемой эскалации монотерапии. У пациентов, требующих двойной бронходилатации и при этом имеющих риск

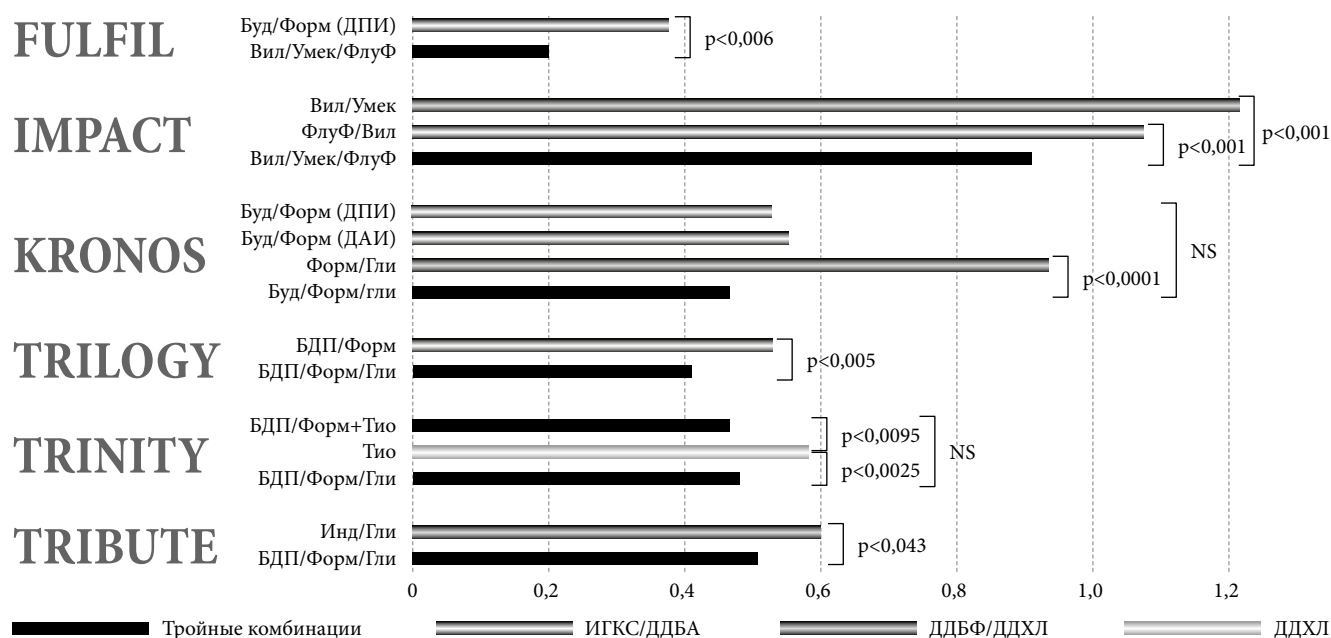


Рис. 3. Среднегодовая частота среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ в исследованиях тройных комбинаций:

Буд – будесонид, Форм – формотерола фумарат, Вил – вилантерол, Умек – умеклидиний, ФлуФ – флутиказона фуруат, БДП – беклометазона дипропионат, Гли – гликопирроний, Тио – тиотропий, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

обострения ХОБЛ, очевидным решением проблемы выглядит тройная терапия. Эксперты GOLD и Российского респираторного общества указывают на недостаток доказательной базы применения тройной терапии, однако для свободной тройной терапии существует большой пласт исследований реальной клинической практики. В 2016–2018 гг. появились и первые доказательства эффективности фиксированных тройных комбинаций, ожидаемо превосходящих все имеющиеся терапевтические опции. Так, в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано преимущество тройных комбинаций перед монотерапией ДДХЛ, комбинациями ДДБА/ИГКС и ДДБА/ДДХЛ, а также сравнимая эффективность со свободной тройной терапией. Сравнение тройной терапии ДДБА/ДДХЛ/ИГКС и комбинации ДДБА/ИГКС было проведено в четырех рандомизированных исследованиях.

Например, в исследовании FULFIL была продемонстрирована эффективность тройной терапии, включавшей флутиказона фуруат, вилантерол и умеклидиний, по сравнению с фиксированной комбинацией будесонида и формотерола фумарата. Фиксированная тройная комбинация обеспечила достоверное уменьшение таких симптомов ХОБЛ, как затруднение дыхания, кашель и отделение мокроты, чувство заложенности в грудной клетке, отмечаемое на всех визитах, начиная с 4-й, заканчивая 24-й неделей лечения. Кроме того, использование тройной терапии ХОБЛ по сравнению с комбинацией «будесонид/флутиказона фуруат» обеспечило достоверное снижение симптоматики ХОБЛ, оцениваемой по шкале COPD Assessment Test, и достоверное улучшение качества жизни, оцениваемого по опроснику SGRQ (рис. 3) [18].

В исследовании IMPACT вышеупомянутая комбинация флутиказона фуруата, вилантерола и умеклидиния сравнивалась уже с другой комбинацией ДДБА/ИГКС – вилантерол и флутиказона фуруат. Тройная терапия продемонстрировала достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, увеличение времени до первого тяжелого обострения, а также достоверное увеличение объема форсированного выдоха и качества жизни по шкале SGRQ (рис. 3) [18].

Сравнимые результаты были получены и для других тройных комбинаций, что позволяет говорить уже не о преимуществе отдельного препарата, а о класс-зависимом эффекте. В исследовании TRILOGY фиксированная комбинация беклометазона дипропионата, формотерола фумарата и гликопиррония бромид продемонстрировала превосходство перед комбинацией беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в отношении увеличения пребронходилатационного объема форсированного выдоха, улучшения показателей транзитного индекса одышки и снижения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (рис. 3) [25].

Результаты исследования KRONOS были опубликованы осенью 2018 г. Интересно, что в качестве ДДБА/ИГКС выступали два разных препарата: известная российским врачам фиксированная комбинация будесонида и формотерола фумарата в виде порошкового ингалятора и комбинация тех же действующих веществ в виде аэрозоля. Исследуемый препарат – фиксированная тройная комбинация будесонида, формотерола фумарата и гликопиррония – также продемонстрировал достоверное снижение риска обострений ХОБЛ (рис. 3) [11].

В работах, сравнивавших эффективность тройной терапии по сравнению с комбинацией ДДБА/ДДХЛ, также были продемонстрированы преимущества тройных комбинаций, что в очередной раз ставит под сомнение необходимость ограничения использования ИГКС в терапии ХОБЛ.

В исследовании TRIBUTE комбинация беклометазона дипропионата, формотерола фумарата и гликопиррония показала преимущества перед комбинацией индакатерола и гликопиррония в отношении снижения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ. Необходимо отметить, что в исследование включались пациенты с выраженной симптоматикой, с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ниже 50 % от должного, имевшие не менее одного среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ в течение 12 месяцев до начала исследования. Анализ результатов показал преимущество тройной терапии перед комбинацией ДДБА/ДДХЛ у лиц с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и не выявил такового при эмфизематозном фенотипе заболевания (рис. 3) [20].

В упомянутых выше исследованиях IMPACT и KRONOS присутствовали группы сравнения, принимавшие комбинацию ДДБА/ДДХЛ («вилантерол-умеклидиний» и «формотерола фумарат-гликопирроний», соответственно). В этих работах также были продемонстрированы преимущества тройных комбинаций перед двойной бронходилатирующей терапией в отношении снижения риска обострений ХОБЛ (рис. 3) [11, 18].

Говоря о терапии ХОБЛ, необходимо отметить, что даже наиболее эффективные препараты не помогут пациенту, если они не достигнут точки приложения. Проблема плохой техники ингаляции, низкой приверженности к лечению, различия ингаляторов по сложности применения и создаваемой ими легочной депозиции остаются краеугольным камнем ингаляционной терапии. Необходимость оценки приверженности терапии и техники ингаляции указывается как в международных, так и в российских рекомендациях [5, 13, 14], однако вопросы легочной депозиции, и в том числе периферической, в настоящее время остаются вне зоны внимания. Несмотря на то, что и современное определение ХОБЛ, и представления о ее патогенезе свидетельствуют о преимущественной роли малых дыхательных путей, этот факт не учитывается в алгоритмах выбора терапии. При этом существует обширная доказательная база, подтверждающая, что наибольшая легочная депозиция и наивысшая доля попадания в малые дыхательные пути характерны для ингаляционных препаратов со средним аэродинамическим размером частиц менее 2 мкм [7]. Завершая обсуждение применения ИГКС у пациентов с ХОБЛ, необходимо затронуть вопрос безопасности этих препаратов. Противовоспалительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами, особенно в высоких дозах, ассоциирована как с местными (кандидоз ротоглотки, осиплость голоса, кашель),

так и системными (снижение выработки эндогенного кортизола, остеопороз, появление кожных кровоподтеков и кровоизлияний и т.д.) нежелательными явлениями [21]. При этом наиболее обсуждаемым нежелательным эффектом стало увеличение риска пневмоний на фоне приема ИГКС [10].

Действительно, многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали, что на фоне снижения местного иммунитета, вызванного противовоспалительным действием глюкокортикостероидов, у страдающих ХОБЛ может происходить активное размножение бактериальных агентов. Это способствует возникновению пневмонии – одного из опаснейших состояний для пациентов с ХОБЛ, приводящего к резкому снижению показателей воздушного потока и увеличивающего риск летальных исходов. Впрочем, риск летальных исходов, связанных с ИГКС-ассоциированной терапией, парадоксальным образом не увеличивался [12, 16]. Ситуация может быть объяснена необходимостью оценки при расчете риска и пользы частоты тяжелых и даже среднетяжелых обострений ХОБЛ, которые также могут приводить к летальным исходам или необратимому снижению объема форсированного выдоха. В качестве примера можно рассмотреть результаты исследования FORWARD, в которое включались лица со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 50 % от должного и историей хотя бы одного обострения ХОБЛ за 12 месяцев, предшествовавших исследованию (т.е. пациенты групп C и D по GOLD 2011, а в соответствии с актуальной классификацией относящиеся ко всем группам ABCD).

По данным post-hoc анализа исследования FORWARD, назначение комбинации беклометазона дипропионата и формотерола позволяло снизить частоту среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ на 28 % по сравнению с монотерапией формотеролом, при этом частота пневмонии увеличилась на 218 %. Однако необходимо изучить эти результаты более внимательно. При анализе абсолютных величин будет понятно, что разница в частоте обострений составила 30 пациентов и 125 случаев обострений (средняя частота – 0,804 на пациента в год в группе формотерола и 1,118 – в группе беклометазона дипропионата и формотерола), а разница в частоте пневмоний – 13 эпизодов (11 случаев пневмонии у пациентов группы формотерола и 24 случая – у пациентов группы ДДБА/ИГКС). Таким образом, для предотвращения одного случая пневмонии потребовалось бы достичь почти десять среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ с учетом того, что в исследование включались и пациенты с низким риском обострения заболевания.

Интересно, что в другом post-hoc анализе этого же исследования снижение частоты обострений на фоне терапии ДДБА/ИГКС воспроизводилось и в группе В (по GOLD 2014), и в подгруппе пациентов с низким риском обострений (т.е. имевших одно обострение за

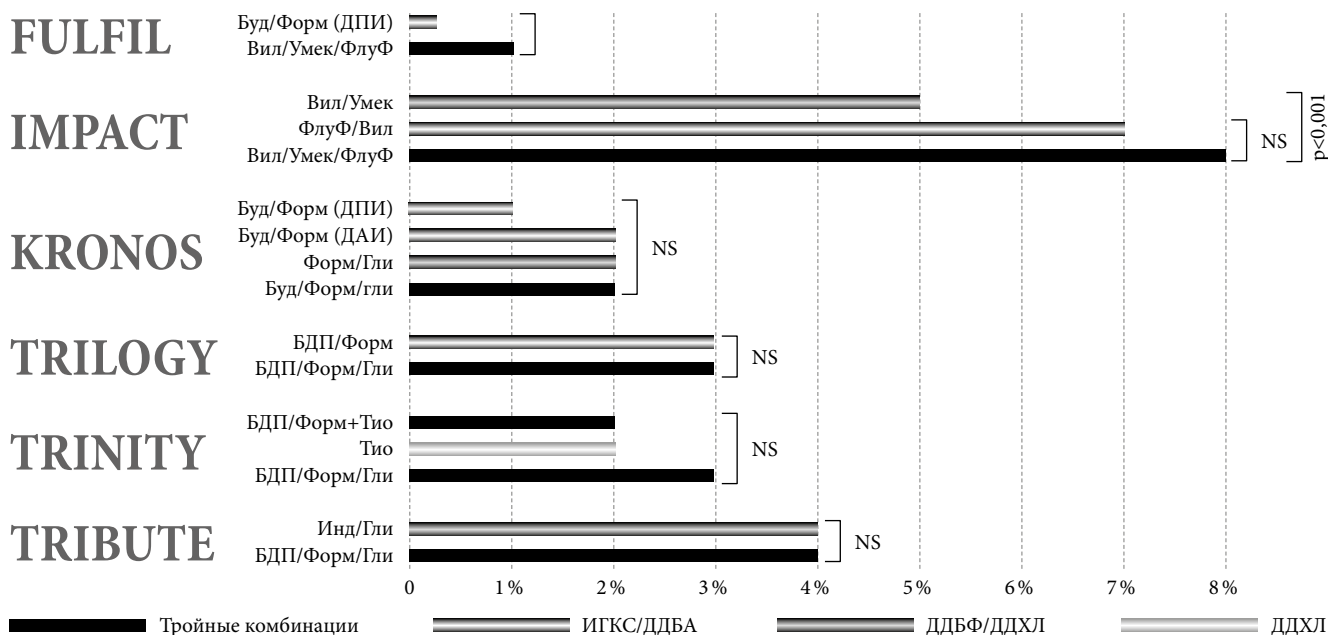


Рис. 4. Частота возникновения пневмонии в исследовании тройных комбинаций в течение 24 недель:

Буд – будесонид, Форм – формотерола fumarat, Вил – вилантерол, Умек – умеклидиний, ФлуФ – флутиказона фуруат, БДП – беклометазона дипропионат, Гли – гликопирроний, Тио – тиотропий, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

минувший год, не потребовавшее госпитализации), и также – в подгруппе пациентов, дополнительно получавших тиотропий. Частота обострений у лиц, получавших свободную тройную комбинацию беклометазона дипропионата и тиотропия, была на 29% ниже, чем в группе свободной комбинации ДДБА и ДДХЛ – формотерола fumarata и тиотропия [24].

Однако недооценивать ИГКС-ассоциированный риск развития пневмонии нельзя. Несмотря на то, что, по данным рандомизированного анализа, он считается нежелательным явлением, специфическим для всей группы лекарственных средств [10], вероятно, разные препараты демонстрируют разную «тропность» к возникновению пневмонии. Так, по данным В. Lipworth et al. [30], критическим параметром, определяющим риск развития пневмонии, служит относительная липофильность молекулы ИГКС. Молекулы, имеющие относительно высокую степень липофильности (флутиказона пропионат и в особенности флутиказона фуруат), более активны в отношении риска развития пневмонии по сравнению с препаратами с более низкой липофильностью, в частности, с беклометазоном дипропионатом и будесонидом [19]. О том же говорит и новая версия GOLD, в которой утверждается, что флутиказона фуруат увеличивает риск развития пневмонии даже при низких дозах [13].

Сравнение риска развития пневмонии дает похожие результаты и при анализе исследований тройных комбинаций. Единственной комбинацией, при использовании которой риск возникновения пневмонии достоверно превышает таковой при использовании

Таблица
Сравнительные эквивалентные дозы ИГКС для базисной терапии астмы у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA 2012)

Препарат*	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазон ДАИ неЭМД	200–500	>500–1000	>1000–2000
Беклометазон ДАИ ЭМД	100–250	>250–500	>500–1000
Будесонид ДАИ, ДПИ	200–400	>400–800	>800–1600
Флутиказон ДАИ, ДПИ	100–250	>250–500	>500–1000
Мометазон ДПИ	200	≥400	≥800
Циклесонид ДАИ	80–160	>160–320	>320–1280

* ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор, ЭМД – экстрамелкодисперсный.

комбинации ДДБА/ИГКС, стала комбинация, содержащая флутиказона фуруат, применяемый в максимально низкой из зарегистрированных доз (рис. 4).

Для снижения риска пневмонии при назначении ИГКС при ХОБЛ необходимо обращать внимание на адекватность дозы препарата и форму ингалируемого вещества. По данным исследования реальной практики, в которое были включены 14 788 пациентов с обструктивными болезнями легких (S. Sonnappa et al., 2017), риск пневмонии достоверно снижался при использовании экстрамелкодисперсных ингаляционных препаратов и при применении более низкой дозы ИГКС. Поскольку для экстрамелкодисперсных препаратов эквивалентная доза стероида будет достоверно ниже, чем при использовании препаратов со средним аэродинамическим размером частиц в пределах от 2 до 4 мкм (табл.), назначение препаратов с частицами менее 2 мкм будет иметь преимущества [26].

Завершая обзор основных показателей, определяющих выбор терапии ХОБЛ и вызывающих максимальное количество научных дискуссий, необходимо упомянуть эозинофилию крови или мокроты, которые, по мнению экспертов, должны считаться критериями эффективности лечения. Результаты исследований зачастую противоречат друг другу, часть определяет эозинофилию крови как основной предиктор эффективности терапии ХОБЛ, тогда как другая часть указывает на эозинофилию мокроты, как на параметр, позволяющий заранее предугадать, окажет ли ИГКС необходимое воздействие на риск обострений. Также нет точного ответа на вопросы: можно ли считать эозинофилию крови и мокроты взаимосвязанными параметрами и какой из них более точный предиктор риска обострений ХОБЛ?

В последних версиях рекомендаций было принято решение ориентироваться на эозинофилию крови, однако мнения экспертов относительно того, какой именно ее уровень будет пограничным для назначения ИГКС, расходятся. Так, в литературе встречаются указания на различные значения, как относительного (2%, 3%, 4%, 6% и т.д.), так и абсолютного (150, 200 и 300 кл./мл и т.д.) уровней эозинофилов [9, 15, 23, 28]. Последняя редакция GOLD предлагает ориентироваться на показатель 300 кл./мл для стартовой терапии, и на 100 кл./мл – для пациентов с обострениями на фоне уже получаемой ранее терапии. В то же время Российское респираторное общество представляет 300 кл./мл как унифицированный показатель. Экспертное сообщество указывает на необходимость дальнейшего изучения зависимости уровня эозинофилов крови (и мокроты) и эффективности ИГКС в составе ДДБА/ИГКС и тройной терапии ДДБА/ДДХЛ/ИГКС.

Совет экспертов Дальневосточного федерального округа не ставит перед собой цели опровергнуть мнение экспертов других профессиональных сообществ и предполагает дальнейшее развитие представлений о преимуществах и недостатках разных групп препаратов, расширение имеющейся доказательной базы и совершенствование алгоритмов выбора лечения ХОБЛ.

Заключение

1. Пациентам с ХОБЛ, и при этом имеющим частые неинфекционные обострения, высокий уровень эозинофилии крови и/или сопутствующую бронхиальную астму в комплексной терапии рекомендуется назначение ДДБА/ИГКС.
2. Для уменьшения частоты рисков, связанных с использованием ИГКС, в том числе пневмонии, рекомендуется назначать препараты с улучшенными фармакодинамическими свойствами:
 - экстрамелкодисперсные препараты,
 - ИГКС со слабым системным действием.
3. При ХОБЛ патологический процесс локализован, в основном, в малых дыхательных путях. В связи

с этим обосновано применение экстрамелкодисперсных препаратов. При назначении тройной ингаляционной терапии, в отсутствие экстрамелкодисперсной тройной фиксированной комбинации возможно рекомендовать пациентам с хронической обструктивной болезнью легких экстрамелкодисперсный беклометазона дипропионат/формотерола фумарат и тиотропия бромид [29].

4. В настоящее время в терапии ХОБЛ широко используется свободная тройная комбинация, содержащая ИГКС, ДДБА и ДДАХ, что значительно уменьшает приверженность пациента к лечению.

Таким образом, можно констатировать, что здравоохранение Российской Федерации испытывает потребность в наличии препаратов, содержащих ИГКС, ДДБА и ДДАХ в виде фиксированных комбинаций, и особенно в виде дозированного аэрозольного ингалятора с экстрамелким размером частиц действующего вещества.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. ВОЗ. Информационный листок № 297. 2018. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (дата доступа: 03.11.2018).
WHO. Cancer. 2018. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (date of access: 03.11.2018).
2. ВОЗ. Информационный листок № 310. 2018 URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (дата доступа: 03.11.2018).
WHO. The top 10 causes of death. 2018. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (date of access: 03.11.2018).
3. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. 2014. № 2. С. 51–56.
Krysanov I.S. Analysis the cost of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation // Kachestvennaya Klinicheskaya praktika. 2014. No. 2. P. 51–56.
4. Росстат. Демографический ежегодник. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/smert.htm (дата обращения: 03.12.2018).
Rosstat. Demographic yearbook. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/smert.htm (date of access: 03.12.2018).
5. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество, 2018. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 03.12.2018).
Chronic obstructive pulmonary disease: Federal clinical guidelines. 2018. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (date of access: 03.12.2018).
6. Andersson F, Borg S, Jansson S.A. [et al.]. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // Respiratory Medicine. 2002. Vol. 96. P. 700–708.
7. Braido F, Scichilone N., Lavorini F. [et al.]. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association – GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) // Asthma Research and Practice. 2016. No. 2. P. 12.

8. Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. [et al.]. The inevitable drift to triple therapy in COPD: An analysis of prescribing pathways in the UK // *International Journal of COPD*. 2015. Vol. 10. P. 2207–2217.
9. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. [et al.]. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: Two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1, No. 3. P. 210–223.
10. EMA: PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002491.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (date of access: 11.11.2018).
11. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. [et al.]. Triple combination of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate using co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): A double-blind, parallel-group, randomised controlled trial // *Lancet Respir. Med.* 2018. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30327-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30327-8/fulltext) (date of access: 03.11.2018).
12. Festic E., Bansal V., Gupta E. [et al.]. Association of inhaled corticosteroids with incident pneumonia and mortality in COPD patients: Systematic review and meta-analysis // *COPD*. 2016. Vol. 13, No. 3. P. 312–326.
13. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (date of access: 03.11.2018).
14. GOLD 2017. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf> (date of access: 11.11.2018).
15. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L. [et al.]. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: An analysis of the SPIROMICS cohort // *Lancet Respir. Med.* 2017. Vol. 5, No. 12. P. 956–967.
16. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. 3. CD010115. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010115.pub2> (date of access: 11.11.2018).
17. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer // *Clin. Transl. Med.* 2015. Vol. 4, No. 1. P. 68. doi: 10.1186/s40169-015-0068-z.
18. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. [et al.]. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, No. 18. P. 1671–1680.
19. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 3003–3009.
20. 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. Vol. 391, No. 10125. P. 1076–1084.
21. Polosukhin V.V., Richmond B.W., Du R.H. [et al.]. Secretory IgA deficiency in individual small airways is associated with persistent inflammation and remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195, No. 8. P. 1010–1021.
22. Price D., West D., Brusselle G. [et al.]. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns // *International Journal of COPD*. 2014. No. 9. P. 889–905.
23. Siddiqui S.H., Pavord I.D., Barnes N.C. [et al.]. Blood eosinophils: a biomarker of COPD exacerbation reduction with inhaled corticosteroids // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 3669–3676.
24. Singh D., Nicolini G., Bindi E. [et al.]. Comparison of extra fine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate versus other double combinations on reduction of moderate/severe exacerbations // *BMC Pulm. Med.* 2014. doi: 10.1186/1471-2466-14-43 (date of access: 11.11.2018).
25. Singh D., Papi A., Corradi M. [et al.]. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 963–973.
26. Sonnappa S., Martin R., Israel E. [et al.]. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids // *PLoS One*. 2017. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178112> (date of access: 11.11.2018).
27. Stănescu D., Sanna A., Veriter C. [et al.]. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils // *Thorax*. 1996. Vol. 51, No. 3. P. 267–271.
28. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. [et al.]. Blood eosinophils and COPD exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 193, No. 9. P. 965–974.
29. Vestbo J., Papi A., Corradi M. [et al.]. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389. P. 1919–1929.
30. WHO. URL: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)), <https://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf> (date of access: 03.11.2018).

Прступила в редакцию 11.01.2019.

ARGUMENTATIVE ISSUES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (MATERIALS OF PANEL OF EXPERTS, FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT FROM 06/13/2018, VLADIVOSTOK)

V.A. Nevzorova¹, S.N. Avdeev², N.M. Kondrashova¹, V.B. Shumatov¹, L.M. Kudelya³, G.I. Sukhanova¹, M.F. Kinyaykin¹, I.V. Naumova¹, V.A. Kudryavtseva⁴, Yu.Yu. Khizhnyak⁵, I.B. Musatov⁶

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (8/2 Trubetskaya St. Moscow 119991 Russian Federation), ³ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (130 Nemirovicha-Danchenko St. Novosibirsk 630087 Russian Federation), ⁴ Vladivostok Clinical and Diagnostic Center (131 Svetlanskaya St. Vladivostok 690001 Russian Federation), ⁵ Yuzhno-Sakhalinsk City Outpatient Clinic No. 4 (200 Komsomolskaya St. Yuzhno-Sakhalinsk 693020 Russian Federation), ⁶ Spassk City Outpatient Clinic (29 Leninskaya St. Spassk-Dalniy 692245 Russian Federation)

Summary: The article represents argumentative issues of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treatment which is a global problem of modern medicine. According to WHO data COPD is the third leading cause of death worldwide, annually about 2.8 million people die because of this disease, and over 20 years this statistics never changed. In developed countries the highest costs for health systems in the treatment of respiratory diseases are associated with COPD which affect the course of this disease causing an irreversible progressive decline in lung function, deteriorating quality of life, increasing the frequency of re-admissions and mortality. Thus, the prevention of exacerbations of COPD is of social and economic importance and should be a priority in the treatment of this disease.

Keywords: exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, anti-inflammatory therapy, extra-micronised inhaled glucocorticosteroids