ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Тройная терапия двумя длительно действующими бронходилататорами и ингаляционным глюкокортикостероидом при ХОБЛ

М.В. Лебедева, М.Ю. Бровко, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва 119435, Россолимо, 11/5. clinpharm@mtu-net.ru

Пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и высоким риском обострений, не отвечающим на лечение двумя длительно действующими бронходилататорами или бронходилататором в комбинации с ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС), рекомендуется тройная терапия длительно действующим антихолинергическим препаратом (ДДАХ), длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) и ИГКС. В рандомизированных клинических исследованиях тройная терапия вызывала достоверное снижение частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, уменьшение степени бронхиальной обструкции и улучшение качества жизни по сравнению со всеми другими схемами терапии. Приведены результаты нескольких крупных контролируемых исследований (TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE), в которых были установлены эффективность и безопасность фиксированного комбинированного препарата, содержащего экстремелко-дисперсный беклометазона дипропионат, формотерола фумарат и гликопиррония бромид у больных ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения.

Ключевые слова. ХОБЛ, тройная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие антихолинергические препараты и β_2 -агонисты.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [1], причем в ближайшие десятилетия ожидается дальнейший рост распространенности этого заболевания за счет продолжающегося воздействия факторов риска и старения населения [2]. По данным программы Burden of Obstructive

Lung Diseases (BOLD) и других крупных эпидемиологических исследований, расчетное число случаев ХОБЛ в мире в 2010 году составило 384 млн, а распространенность – 11,7% [3]. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 3 млн человек [4], а по прогнозу ВОЗ к 2030 году этот показатель может увеличиться до 4,5 млн человек [5]. В странах Европейского Союза и США прямые затраты системы здравоохранения, связанные с ХОБЛ, достигают 39 млрд евро и 32 млрд долларов, соответственно [6,7]. Основной причиной экономического бремени ХОБЛ являются обострения заболевания, доля которых в структуре общих затрат достигает 40-75% [8,9].

Обострения ХОБЛ

Обострение ХОБЛ характеризуется острым ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных колебаний и приводит к изменению проводимой терапии [10,11]. Выделяют легкие (могут быть купированы самим пациентом с помощью короткодействующих бронходилататоров), средне-тяжелые (необходимо лечение короткодействующими бронходилататорами и антибиотиками и/или пероральными глюкокортикостероидами) и тяжелые (требуется госпитализация или обращение за неотложной помощью) обострения. Следует отметить, что существующие критерии диагностики обострения ХОБЛ неспецифичны, поэтому некоторые авторы, помимо нарастания одышки (на 5 и более по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10), предлагают учитывать дополнительные признаки, такие как снижение сатурации кислородом по крайней мере на 4% по сравнению с исходной, повышение числа нейтрофилов (≥ 9000 в мм³) или эозинофилов ($\geq 2\%$) в крови и

Для цитирования:
Лебедева М.В., Бровко М.Ю., Моисеев С.В. Тройная терапия двумя длительно действующими бронходилататорами и ингаляционным глюкокортикостероидом при ХОБЛ. Клин фармакол тер 2019;28(1). Клин фармакол тер 2019;28(1):50-56. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-50-56.

концентрации С-реактивного белка (≥ 3 мг/л) при отсутствии признаков пневмонии или отека легких на рентгенограммах грудной клетки [12]. Частота и тяжесть обострений увеличиваются по мере прогрессирования ХОБЛ. Например, в проспективном исследовании ECLIPSE (n=2138) по крайней мере два средне-тяжелых или тяжелых обострения в течение первого года наблюдения отмечались у 22%, 33% и 47% пациентов со 2, 3 и 4 стадиями ХОБЛ, соответственно [13]. Самым надежным предиктором обострений была их частота в анамнезе.

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что эозинофилия крови может ассоциироваться с увеличением риска обострений ХОБЛ и позволяет предсказать эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в их профилактике. Например, в датском исследовании более чем у 7000 пациентов с ХОБЛ увеличение числа эозинофилов в крови сопровождалось почти двукратным повышением риска тяжелых обострений заболевания [14]. При анализе *post hoc* результатов клинических исследований было показано, что более высокое число эозинофилов в крови сочеталось с увеличением частоты обострений у больных ХОБЛ, получавших длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов (ДДБА), а эффективность комбинированной терапии ДДБА/ИГКС была выше у пациентов с эозинофилией крови [15,16]. В то же время в когортном исследовании SPIROMICS ассоциация между эозинофилией крови и частотой или тяжестью обострений ХОБЛ отсутствовала, однако эозинофилия мокроты позволяла выделить пациентов с более тяжелым течением заболевания, частыми обострениями и более выраженной эмфиземой [17]. S. Cheng провел мета-анализ 5 исследований в целом у 12496 пациентов со средне-тяжелой и тяжелой ХОБЛ, у 60% из которых число эозинофилов в крови составляло $\geq 2\%$ [18]. У пациентов с эозинофилией крови лечение ИГКС привело к снижению частоты обострений ХОБЛ на 17% ($p=0,03$), но ассоциировалось с двукратным увеличением риска пневмонии. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эозинофилия крови является перспективным биомаркером у больных ХОБЛ, хотя ее роль как предиктора ответа на ИГКС необходимо подтвердить в проспективных клинических исследованиях [19].

Повторные обострения ХОБЛ приводят к ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, снижению качества жизни больных и увеличению смертности, поэтому профилактика обострений является одной из основных целей лечения [20].

Стратегия медикаментозной терапии ХОБЛ

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что какие-либо лекарственные средства позволяют замедлить прогрессирующее снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) или снижают смертность больных ХОБЛ, однако медикаментозная терапия

ТАБЛИЦА 1. Препараты, которые применяют для лечения ХОБЛ

Группы	Препараты
Короткодействующие β_2 -агонисты	Сальбутамол Фенотерол
Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА)	Вилантерол Индакатерол Салметерол Олодатерол Формотерол
Короткодействующие антихолинергические препараты (КДАХ)	Ипратропий
Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ)	Аклидиний Гликопирроний Тиотропий Умеклидиний
Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)	Беклометазона дипропионат Будесонид Мометазон Флутиказона пропионат Флутиказона фураат Циклесонид
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА	Гликопирроний/индакатерол Тиотропий/олодатерол Умеклидиний/вилантерол Аклидиния бромид/формотерол
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА	Беклометазона дипропионат/формотерол Будесонид/формотерол Флутиказона пропионат/салметерол Флутиказона пропионат/вилантерол
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ	Беклометазона дипропионат/формотерол/гликопирроний Вилантерол/флутиказона фураат/умеклидиний
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

уменьшает симптомы заболевания, снижает частоту и тяжесть обострений, улучшает толерантность к физической нагрузке и качество жизни [10,11]. Препаратами выбора в лечении ХОБЛ остаются ингаляционные бронходилататоры, в том числе ДДБА и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ). ИГКС при ХОБЛ назначают только в дополнение к терапии длительно действующими бронхолитиками. Теофиллин и рофлумиласт, ингибирующий фосфодиэстеразу-4 и обладающий противовоспалительной активностью, применяют относительно редко (при неэффективности стандартной терапии). Эффект ДДБА продолжается в течение 12 ч (формотерол, салметерол) или 24 ч (индакатерол, олодатерол, вилантерол). ДДАХ также оказывают действие в течение около 12 ч (аклидиний) или 24 ч (гликопирроний, тиотропий, умеклидиний).

В настоящее время широко используются комбинированные ингаляционные препараты, в состав которых входят ДДБА/ИГКС или ДДБА/ДДАХ (табл. 1). Разработаны также тройные комбинированные препараты, содержащие ДДБА/ДДАХ/ИГКС, в том числе

беклометазона дипропионат/формотерол/гликопирроний и вилантерол/флутиказона фураат/умеклидиний (в Российской Федерации они пока не зарегистрированы). В состав первого, как и фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола, входит экстра мелко дисперсный беклометазона дипропионат (средний аэродинамический диаметр частиц 1,1 мкм). Основные преимущества ингаляции частиц лекарственного вещества малого размера – увеличение их отложения в легких (30-35% против 10-20% при применении стандартных ингаляторов) и уменьшение депозиции в ротоглотке. Доза экстрамелкодисперсного ИГКС в составе препарата (100 мкг) в 2,5 раза ниже стандартной дозы в неэкстрамелкодисперсных препаратах (250 мкг). Результаты ряда исследований у пациентов с бронхиальной астмой подтверждают, что применение экстрамелкодисперсных аэрозолей позволяет улучшить доставку препарата в малые дыхательные пути и повысить эффективность лечения, а также снизить суточную дозу ИГКС [21,22].

Лечение стабильной ХОБЛ обычно начинают с монотерапии бронходилататором длительного действия (ДДАХ или ДДБА). В двух прямых сравнительных исследованиях ДДАХ превосходил ДДАБ по эффективности в профилактике обострений ХОБЛ [23,24], поэтому в рекомендациях GOLD 2019 года у пациентов с высоким риском обострений (группа С) предпочтение отдается препаратам первой группы [10]. При наличии выраженных симптомов и повторных обострений (по крайней мере 2 среднетяжелых обострения в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) (группа D) возможна стартовая комбинированная терапия ДДАХ/ДДБА [10]. У пациентов с ХОБЛ, сочетающейся с бронхиальной астмой, обоснована комбинированная терапия ДДБА/ИГКС. Доводом в пользу применения ИГКС в составе двойной терапии может также служить высокое число эозинофилов крови. При недостаточной эффективности ДДБА/ДДАХ или ДДБА/ИГКС рекомендуется тройная терапия двумя длительно действующими бронходилататорами и ИГКС, которая может проводиться с использованием фиксированной комбинации ДДАХ/ДДБА и отдельного ингалятора ИГКС или фиксированной комбинации ДДБА/ИГКС и отдельного ингалятора ДДАХ. Как указано выше, разработаны также фиксированные комбинации всех трех препаратов.

Эффективность и безопасность тройной комбинированной терапии у пациентов с ХОБЛ

В последние годы опубликованы результаты крупных контролируемых клинических исследований, которые подтвердили преимущества тройной комбинированной терапии экстрамелкодисперсным беклометазона дипропионатом/формотеролом/фумаратом/гликопирронием бромидом (БДП/ФФ/ГБ) перед другими схемами лечения у пациентов с ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения.

TRILOGY. Целью двойного слепого, рандомизиро-

Рис. 1. Динамика ОФВ₁ и частоты обострений при лечении БДП/ФФ/ГБ и БДП/ФФ в исследовании TRILOGY (*p<0,001)

ванного контролируемого исследования TRILOGY было сравнение эффективности и безопасности фиксированной комбинации БДП/ФФ/ГБ и фиксированной комбинации БДП/ФФ у 1368 пациентов с ХОБЛ, у которых отмечались тяжелая бронхиальная обструкция (ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора <50%), выраженные симптомы и по крайней мере одно среднетяжелое или тяжелое обострение ХОБЛ за предыдущий год несмотря на лечение различными бронходилататорами ± ИГКС [25]. До исследования более 70% пациентов получали ИГКС/ДДБА. Пациентов рандомизировали на две группы (1:1) и в течение 52 недель проводили терапию БДП/ФФ/ГБ или БДП/ФФ два раза в день, на фоне которой оценивали динамику бронхиальной обструкции (ОФВ₁ до и через 2 ч после ингаляции), выраженности одышки, качества жизни (вопросник SGRQ) и частоты обострений ХОБЛ. Через 26 недель тройная терапия по сравнению с двойной привела к значительному увеличению ОФВ₁ до ингаляции (средняя разница между двумя группами – 0,081 л, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,052-0,109; p<0,001) и через 2 ч после ингаляции (средняя разница – 0,117 л, 95% ДИ 0,086-0,147, p<0,001) (рис. 1). Достигнутый

эффект сохранялся до конца исследования. Как через 26 недель, так и 52 недели доля пациентов, у которых $ОФВ_1$ увеличился по крайней мере на 100 мл, в основной группе почти в два раза превышала таковую в группе сравнения ($p<0,001$). Выраженность одышки уменьшилась в обеих группах в сопоставимой степени. Достоверное преимущество БДП/ФФ/ГБ перед БДП/ФФ ($p<0,01$) было отмечено только при первых двух визитах (4 и 12 недель). Клинически значимое уменьшение одышки наблюдалось более чем у половины больных в двух группах, а через 26 недель вероятность ответа на лечение была выше при проведении тройной комбинированной терапии (отношение шансов 1,28, $p=0,027$). Терапия БДП/ФФ/ГБ привела к более значительному улучшению качества жизни, которое оценивали с помощью суммарного индекса SGRQ, а также к достоверному увеличению доли пациентов, у которых указанный индекс снизился по крайней мере на 4 балла. Кроме того, у больных, получавших тройную фиксированную комбинацию, было отмечено достоверное снижение частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 23% ($p=0,005$) и увеличение времени до первого обострения ($p=0,020$). Как и следовало ожидать, более выраженное снижение частоты обострений (на 33%) при лечении БДП/ФФ/ГБ по сравнению с БДП/ФФ наблюдалось у пациентов, перенесших по крайней мере два обострения ХОБЛ в течение предыдущего года.

Переносимость двух схем терапии была сопоставимой, а частота пневмонии была низкой (3%) и не отличалась между двумя группами.

Таким образом, у больных с ХОБЛ тяжелого или очень тяжелого течения и высоким риском обострений комбинированная терапия БДП/ФФ/ГБ достоверно превосходила терапию БДП/ФФ по бронходилатирующему действию, влиянию на качество жизни и эффективности в профилактике средне-тяжелых и тяжелых обострений и не отличалась по безопасности. Результаты исследования TRILOGY обосновывают присоединение ДДАХ к терапии ИГКС/ДДБА в случае недостаточной эффективности последней.

TRINITY. В двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании TRINITY были сопоставлены эффективность и безопасность фиксированной комбинации БДП/ФФ/ГБ, монотерапии длительно действующим ДДАХ тиотропием и комбинации БДП/ФФ с тиотропием у 2691 пациента с ХОБЛ [26]. В исследование включали пациентов с выраженными бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1$ после ингаляции бронходилататора $<50\%$) и симптомами, перенесших по крайней мере одно средне-тяжелое или тяжелое обострение ХОБЛ в течение предыдущего года несмотря на лечение бронходилататорами $\pm$ ИГКС. Более 70% пациентов до включения в исследование получали комбинированную терапию ИГКС/ДДБА. Больных рандомизировали на три группы в соотношении 2:2:1 и в течение 52 недель проводили терапию БДП/ФФ/ГБ ($n=1078$), тиотропием ($n=1075$) или БДП/ФФ и тиотро-

Рис. 2. Динамика частоты обострений ХОБЛ и $ОФВ_1$ при лечении фиксированной и “свободной” комбинацией БДП/ФФ/ГБ и монотерапии тиотропием в исследовании TRINITY. * $p<0,0001$

пием ($n=538$). Третья группа была выделена для того, чтобы доказать по крайней мере сопоставимую эффективность фиксированной комбинации трех препаратов и “свободной” комбинации БДП/ФФ и ДДАХ. Первичной конечной точкой служила частота обострений ХОБЛ.

Частота средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ при тройной комбинированной терапии БДП/ФФ/ГБ достоверно снизилась по сравнению с таковой при лечении тиотропием на 20% ($p=0,0025$) и существенно не отличалась от частоты обострений при лечении БДП/ФФ и тиотропием. Достоверное улучшение результатов лечения при применении БДП/ФФ/ГБ было отмечено при анализе частоты как средне-тяжелых, так и тяжелых обострений ХОБЛ (снижение частоты на 16% и 32%, соответственно) (рис. 2). В выборке больных с числом эозинофилов в крови $\geq 2\%$ тройная

терапия БДП/ФФ/ГБ привела к снижению частоты обострений ХОБЛ на 30% по сравнению с тиотропием (отношение рисков 0,70, 95% ДИ 0,58-0,85), в то время как у пациентов с числом эозинофилов в крови $<2\%$ преимущество тройной терапии перед монотерапией тиотропием было менее значительным (отношение рисков 0,93, 95% ДИ 0,75-1,17). Фиксированная тройная комбинация превосходила свободную комбинацию трех препаратов по эффективности в профилактике обострений только в выборке пациентов, перенесших более одного обострения ХОБЛ в течение предыдущего года (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,51-1,00). Лечение БДП/ФФ/ГБ вызывало также значительное увеличение времени до первого средне-тяжелого и тяжелого обострения ХОБЛ по сравнению с монотерапией тиотропием (отношение рисков 0,70, 95% ДИ 0,52-0,95, $p=0,0208$).

При лечении фиксированной комбинацией БДП/ФФ/ГБ через 52 недели было выявлено достоверное увеличение ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора в среднем на 0,061 л по сравнению с монотерапией тиотропием ($p<0,0001$; рис. 2). Динамика степени бронхиальной обструкции не зависела от числа эозинофилов в крови. Как через 26 недель, так и 52 недели вероятность ответа на лечение (увеличение ОФВ₁ по крайней мере на 100 мл по сравнению с исходным) в группе пациентов, получавших БДП/ФФ/ГБ, была достоверно выше, чем в группе тиотропия (отношение шансов 1,61 и 1,62, соответственно; $p<0,0001$).

Сходные результаты были получены при анализе динамики качества жизни, которое оценивали с помощью суммарного индекса SGRQ. Фиксированная тройная комбинированная терапия сопровождалась достоверным улучшением этого показателя по сравнению с монотерапией тиотропием во всех точках исследования (за исключением недели 26). При этом доля пациентов, у которых наблюдалось клинически значимое снижение индекса SGRQ (≥ 4 баллов), при тройной терапии достоверно превышала таковую при монотерапии ДДАХ как через 26 недель ($p=0,0024$), так и 52 недели ($p=0,0019$). В то же время две схемы тройной терапии существенно не отличались друг от друга по бронходилатирующей эффективности и влиянию на качество жизни.

Частота нежелательных явлений (в основном легких или средне-тяжелых) была сопоставимой в трех группах. Как и в исследовании TRILOGY, пневмония на фоне тройной терапии развивалась редко (2%), а частота ее была сопоставимой с таковой в группах сравнения (1-2%).

Таким образом, результаты исследования TRINITY показали, что тройная комбинация двух бронходилататоров и ИГКС имеет достоверные преимущества перед монотерапией ДДАХ по эффективности в профилактике средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, бронходилатирующей активности и влиянию на качество жизни. Более значительного преимущества тройной терапии по эффективности в профилактике обострений можно ожидать у пациентов с числом эозинофилов в

Рис. 3. Динамика частоты обострений и ОФВ₁ при лечении БДП/ФФ/ГБ и ИНД/ГБ в исследовании TRIBUTE.* $p<0,05$

крови $\geq 2\%$. Кроме того, полученные данные свидетельствовали о том, что переход с монотерапии тиотропием на комбинацию трех препаратов не приводит к ухудшению безопасности лечения, в частности увеличению риска развития пневмонии.

TRIBUTE. В двойном слепом, рандомизированном исследовании TRIBUTE были сопоставлены эффективность и безопасность терапии БДП/ФФ/ГБ и фиксированной двойной терапии индакатеролом (ИНД)/ГБ у 1532 пациентов с ХОБЛ тяжелого или очень тяжелого течения, перенесших по крайней мере одно средне-тяжелое или тяжелое обострение в течение предыдущего года несмотря на ингаляционную терапию [27]. Комбинация ИНД/ГБ была выбрана в качестве препарата сравнения, так как в предыдущих исследованиях она по эффективности превосходила монотерапию ДДАХ или комбинированную терапию ИГКС/ДДА [28,29]. Длительность исследования составила 52 недели.

Скорректированная частота средне-тяжелых и тяжелых обострений в группах БДП/ФФ/ГБ и ИНД/ГБ равнялась 0,50 и 0,59 на пациента в год, соответственно. Снижение частоты обострений при тройной терапии составило 15% (отношение рисков 0,848, 95% ДИ 0,723-0,995; $p=0,043$). Тройная терапия привела к снижению частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений на 13% и 21%, соответственно, хотя разница между группами не достигла статистической значимости (рис.

Рис. 4. Тактика лечения больных, не ответивших на начальную терапию, в зависимости от преобладающих проявлений. Если целью терапии является контроль как симптомов, так и обострений, то необходимо использовать алгоритм лечения пациентов с частыми обострениями. Данные рекомендации не зависят от группы пациентов (А, В, С, D), выделенной исходно. *если число зоонофиллов в крови составляет ≥ 300 в мкл или ≥ 100 в мкл + ≥ 2 средне-тяжелых обострений/1 госпитализации, **деэскалация терапии (отмена ИГКС) возможна в случае развития пневмонии или при отсутствии ответа на ИГКС

3). Наиболее выраженное снижение частоты обострений (на 25%) было отмечено у пациентов с хроническим бронхитом, в то время как у пациентов с преобладающей эмфиземой или эмфиземой/бронхитом тройная терапия не имела существенных преимуществ перед ИНД/ГБ. Кроме того, лечение БДП/ФФ/ГБ вызывало достоверное снижение частоты обострений (на 19%) у пациентов с числом эозинофилов в крови $\geq 2\%$.

В обеих группах после недели 12 было отмечено снижение ОФВ₁, однако негативная динамика этого показателя была менее выраженной на фоне тройной терапии. Кроме того, терапия БДП/ФФ/ГБ привела к достоверному улучшению среднего индекса SGRQ при всех визитах, хотя доля пациентов, у которых отмечалось клинически значимое улучшение качества жизни, достоверно не отличалась между двумя группами.

Частота нежелательных явлений, которые в основном были легкими или средне-тяжелыми, оказалась сопоставимой в двух группах. Частота пневмонии также была одинаковой (4%).

Таким образом, в исследовании TRIBUTE тройная терапия БДП/ФФ/ГБ вызывала достоверное снижение частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с двойной терапией ДДАХ/ДДБА и не сопровождалась увеличением риска нежелательных явлений, в том числе пневмонии. Полученные данные свидетельствуют о том, что присоединение ИГКС к терапии двумя ингаляционными бронходилататорами позволяет улучшить результаты лечения у пациентов с тяжелой или очень тяжелой ХОБЛ, особенно при наличии хронического бронхита или повышенного числа эозинофилов в крови ($\geq 2\%$).

Мета-анализ. Y. Zheng и соавт. провели мета-анализ 21 рандомизированного контролируемого исследования длительностью от 8 до 52 недель, в которых сравнивали эффективность и безопасность тройной терапии и дру-

гих схем терапии у больных с ХОБЛ [30]. Тройная терапия двумя бронходилататорами и ИГКС привела к достоверному снижению частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с монотерапией ДДАХ (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,60-0,95), комбинированной терапией ДДАХ/ДДБА (относительный риск 0,78, 95% ДИ 0,70-0,88) и ИГКС/ДДБА (относительный риск 0,77, 95% ДИ 0,66-0,91). Кроме того, тройная терапия по сравнению с другими схемами терапии вызывала достоверное уменьшение степени бронхиальной обструкции и улучшение качества жизни. Достоверной разницы смертности между группами сравнения выявлено не было. Профиль безопасности тройной терапии был благоприятным. Риск пневмонии при тройной терапии увеличился в клинических исследованиях, в которых ее сравнивали с комбинированной терапией ДДАХ и ДДБА (относительный риск 1,53, 95% ДИ 1,25-1,87), в то время как в других исследованиях риск развития пневмонии был сопоставимым в группах сравнения.

Место тройной терапии в рекомендациях GOLD 2019 года

В рекомендациях GOLD 2019 года выделен специальный раздел, посвященный тройной терапии, в котором указано, что она позволяет улучшить функцию легких и исходы, регистрируемые пациентами, в частности снизить риск обострений, по сравнению с монотерапией ДДАХ или комбинированной терапией ДДБА/ДДАХ [10]. Возможные алгоритмы перехода на тройную терапию при неэффективности терапии двумя препаратами изображены на рис. 4.

Заключение

В рекомендациях GOLD 2019 года пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением ХОБЛ и высоким риском обострений, не отвечающим на лечение двумя

длительно действующими бронходилататорами или бронходилататором в комбинации с ИГКС, предлагается назначать тройную терапию ДДАХ, ДДБА и ИГКС. Результаты рандомизированных клинических исследований и их мета-анализа показали, что тройная терапия приводит к достоверному снижению частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, степени бронхиальной обструкции и улучшению качества жизни по сравнению со всеми другими схемами терапии. Более выраженного снижения частоты обострений при присоединении ИГКС к двум длительно действующим бронходилататорам, по-видимому, можно ожидать у пациентов с числом эозинофилов в крови $\geq 2\%$. Перспективным представляется применение фиксированных комбинированных препаратов, таких как экстрамелкодисперсный БДП/ФФ/ГБ, эффективность которого была доказана в нескольких крупных контролируемых исследованиях (TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE). Включение ИГКС в схему терапии может ассоциироваться с увеличением риска развития пневмонии, хотя при применении БДП/ФФ/ГБ не было отмечено повышения частоты этого нежелательного явления, в том числе по сравнению с комбинированной терапией ДДАХ/ДДБА или монотерапией ДДАХ.

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
- Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Global Health* 2015;5(2):020415.
- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. <http://www.who.int/healthinfo/globalburdendisease/projections/en/>.
- American Thoracic Society Foundation. The Global Burden of Lung Disease. 2014. <http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php>.
- Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *CEOR* 2013;5:235-45.
- Hilleman D, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;118(5):1278-85.
- Teo W, Tan WS, Chong W, et al. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17(1):120-6.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
- Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации, 2016.
- Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *Eur Respir J* 2018;52(5). pii: 1801261.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-38.
- Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(9):965-74.
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.
- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(4):523-5.
- Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, 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;5(12):956-67.
- Cheng SL. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2775-84.
- Brusselle G, Pavord ID, Landis S, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med* 2018;138:21-31.
- Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:653-61.
- Моисеев С.В. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме. *Клин фармакол тер* 2012;21(5):5-10.
- Княжеская Н.П., Черняк А.В. Бронхиальная астма и малые дыхательные пути. Роль экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации в противовоспалительной терапии. *Consilium Medicum, Болезни органов дыхания*, 2011:22-27.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364(12):1093-103.
- Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(7):524-33.
- 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;388:963-73.
- 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;389:1919-29.
- 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.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
- Zheng Y, Zhu J, Liu Y, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4388.

Triple therapy with two long acting bronchodilators and inhaled corticosteroid in COPD

M.V. Lebedeva, M.Yu. Brovko, S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases,
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Triple therapy with an inhaled corticosteroid, a long-acting β_2 -agonist, and a long-acting muscarinic antagonist should be given to patients with severe or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and a high risk of exacerbations who do not respond to treatment with two long-acting bronchodilators or bronchodilator plus an inhaled corticosteroid. Randomized clinical trials have shown that triple therapy reduces the risk of moderately severe to severe exacerbations and improves bronchial obstruction and quality of life of patients as compared with the other regimens of treatment. Several large scale clinical trials (TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE) have established the efficacy and safety of a single inhaled corticosteroid/long-acting muscarinic antagonist/long-acting β_2 -agonist inhaler combining extra fine formulations of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide in patients with severe and very severe COPD.

Key words. *COPD, triple therapy, inhaled corticosteroids, long-acting muscarinic antagonist, long-acting β_2 -agonist.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev, Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. clinchpharm@mtu-net.ru.

To cite: Lebedeva MV, Brovko MYu, Moiseev SV. Triple therapy with two long acting bronchodilators and inhaled corticosteroid in COPD. *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(1):50-56. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-50-56.