



Фенотипы ХОБЛ, малые дыхательные пути и воспаление: в чем интрига

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет социально-экономическую проблему и является единственной болезнью, смертность от которой постоянно увеличивается. Представления об этиологии, патогенезе и естественном течении ХОБЛ расширяются, а вместе с этим совершенствуются и подходы к лечению. Рассмотрению наиболее оптимальной тактики ведения больных ХОБЛ с учетом новых знаний о заболевании был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания.



Профессор, д.м.н.
А.С. Белевский

В настоящее время спирометрия считается приоритетным стартовым исследованием, позволяющим выявлять обструкцию дыхательных путей и оценивать ее тяжесть. По словам Андрея Станиславовича БЕЛЕВСКОГО, заведующего кафедрой пульмонологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, главного пульмонолога Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессора, на первый взгляд определение с помощью спирометрии снижения соотношения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированной жизнен-

ХОБЛ как трудный диагноз

ной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 0,7, демонстрирующее обструктивный тип вентиляционных нарушений, делает диагностику хронической обструктивной болезни (ХОБЛ) простой. Между тем дальнейшее ведение пациентов с использованием базисной терапии может оказаться неэффективным, что потребует уточнения фенотипа заболевания и назначения фенотипспецифического лечения.

Клиническая картина зависит от фенотипа заболевания. В свою очередь фенотип определяет особенности клинических проявлений ХОБЛ и персонализированный подход к лечению.

У больных ХОБЛ наблюдаются внелегочные проявления заболевания, обусловленные системным эффектом хронического воспаления, свойственного ХОБЛ. Прежде всего это касается дисфункции периферических скелетных мышц, что требует снижения физических нагрузок. На фоне хронического персистирующего воспаления поражается эндотелий сосудов и развивается атеросклероз. Как следствие – возникновение сердечно-сосудистых событий, в ряде

случаев приводящих к летальному исходу.

У пациентов с ХОБЛ на клиническую картину заболевания влияют нервно-психические нарушения, например снижение памяти, депрессия. Пациент в состоянии депрессии не отличается приверженностью традиционному лечению и требует иных терапевтических подходов.

В силу того что специфические проявления отсутствуют, а критерием диагноза служит спирометрический показатель, ХОБЛ долгое время остается недиагностированной.

В исследовании D. Spyrtatos и соавт.¹ из 342 пациентов с симптомами и спирографическим подтверждением ХОБЛ у 180 пациентов заболевание не было ранее диагностировано. В датском исследовании 2017 г. с участием 3699 больных ХОБЛ 852 пациента имели недиагностированную бессимптомную форму заболевания, 2052 – недиагностированную ХОБЛ с симптомами. Только у 47 больных в отсутствие симптомов заболевания и 700 пациентов с симптомами заболевание было диагностировано².

¹ Spyrtatos D., Chloros D., Michalopoulou D., Sichelidis L. Estimating the extent and economic impact of under and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care // Chron. Respir. Dis. 2016. Vol. 13. № 3. P. 240–246.

² Colak Y., Afzal S., Nordestgaard B.G. et al. Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark: a prospective cohort study // Lancet Res. Med. 2017. Vol. 5. № 5. P. 426–434.



XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

Таким образом, гиподиагностика имеет место не только в отсутствие специфических проявлений заболевания, но и при наличии развернутой клинической картины ХОБЛ.

Безусловно, в рутинной клинической практике нередки случаи гипердиагностики и назначения бронхолитической терапии комбинированными препаратами пациентам без ХОБЛ. Тем не менее количество случаев гиподиагностики более чем в два раза превышает таковое гипердиагностики (77 против 30,4%)³.

Проблема гиподиагностики обусловлена также тем, что многие пациенты с ХОБЛ не ощущают себя больными, поскольку

на определенном этапе развития заболевания у них отсутствует одышка и они не попадают в поле зрения врача. В большинстве случаев ХОБЛ диагностируют на инвалидизирующих стадиях болезни.

Ключевым анамнестическим фактором, помогающим установить диагноз ХОБЛ, служит подтвержденный факт ингаляционного воздействия на органы дыхания патогенных агентов, прежде всего табачного дыма. Следует также учитывать, что больные ХОБЛ, в основном мужчины, – это, как правило, курильщики средних лет и старше.

Побуждение больного ХОБЛ к отказу от курения – один из фак-

Клиническая картина зависит от фенотипа заболевания. В свою очередь фенотип определяет особенности клинических проявлений ХОБЛ и персонифицированный подход к лечению

торов, благоприятно влияющих на качество и продолжительность жизни. Установлено, что ОФВ₁ курильщика в 52 года эквивалентен ОФВ₁ некурящего человека в 75 лет, а отказ от курения на любой стадии заболевания значительно улучшает прогноз пациента с диагнозом ХОБЛ⁴.

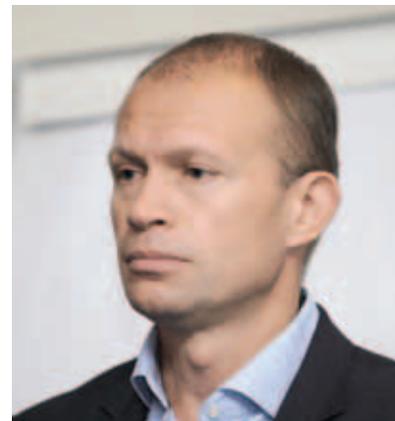
Открытые вопросы терапии ХОБЛ. Экспертное мнение

Согласно новому определению, представленному в рекомендациях GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) 2017 г., хроническая обструктивная болезнь легких – распространяющееся заболевание, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, связанным с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов. Как отметил Сергей Николаевич АВДЕЕВ, заместитель директора НИИ пульмонологии, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, более широкое понятие в виде

бронхиального и альвеолярного нарушения включает в себя и воспаление. Не случайно в рекомендациях GOLD-2017 подчеркивается роль хронического воспаления в развитии заболевания.

Воспаление в дыхательных путях и паренхиме при ХОБЛ представляет собой усиленный воспалительный ответ на ирританты и изначально локализуется в малых дыхательных путях (МДП). Именно с аккумуляции воспалительного экссудата в МДП начинается патологический процесс у пациентов с ХОБЛ.

По мере прогрессирования воспалительного процесса утяжеляется и течение заболевания⁵.



Профессор, д.м.н.
С.Н. Авдеев

У больных ХОБЛ воспаление присутствует как в центральных, так и периферических отделах дыхательных путей, что впервые было продемонстрировано еще в 1968 г.⁶ J.E. McDonough и соавт.⁷, проанализировав образцы легочной ткани при центрационной и па-

³ Casas Herrera A., Montes de Oca M., López Varela M.V. et al. COPD underdiagnosis and misdiagnosis in a high-risk primary care population in four Latin American countries. A key to enhance disease diagnosis: the PUMA Study // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 4. P. e0152266.

⁴ Soriano J.B., Zielinski J., Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9691. P. 721–732.

⁵ Barnes P.J. Small airways in COPD // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 26. P. 2635–2637.

⁶ Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease // N. Engl. J. Med. 1968. Vol. 278. № 25. P. 1355–1360.

⁷ McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M. et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 17. P. 1567–1575.



национарной эмфиземе с помощью новейшей микрокомпьютерной томографии, установили, что при центрационной эмфиземе число терминальных бронхиол минимально по сравнению с таковым при панаинарной эмфиземе. Сказанное позволяет предположить, что у пациентов с ХОБЛ на уровне МДП имеет место не просто воспаление, а полная деструкция терминальных бронхиол.

Воспаление приводит к деструкции эластического каркаса легочной паренхимы, альвеолы сливаются в один гомогенный мешок. В результате происходит динамический коллапс МДП⁸.

Результаты современных исследований показывают, что деструкция МДП впоследствии способна привести к развитию эмфиземы. Это подтверждается и данными ряда исследовательских работ с применением новейших методик, в частности параметрического картирования для анализа поражения МДП и эмфиземы у больных

ХОБЛ. В одном из исследований поражение МДП, наблюдавшееся у 10% пациентов с нулевой стадией GOLD, было более выражено по сравнению с эмфиземой по мере увеличения стадии заболевания⁹.

Е. Crisafulli и соавт.¹⁰ оценивали сопротивление периферических дыхательных путей у пациентов с разными функциональными стадиями GOLD (I–IV). Показано, что сопротивление дыхательных путей достоверно возрастает по мере увеличения стадии заболевания. Подтвержден также вклад поражения МДП в развитие симптомов ХОБЛ: высокий индекс симптомов (CAT (COPD Assessment Test) ≥ 10 баллов) имели 93% больных с поражением МДП и 7% пациентов, у которых оно отсутствовало. Следовательно, поражение МДП играет существенную роль в развитии симптомов, выявляемых при ХОБЛ.

Согласно GOLD-2017, фармакологическая терапия стабильной

ХОБЛ в группах А, В, С, D предполагает последовательное повышение или снижение объема терапии в соответствии с выраженностью симптомов и частотой обострений ХОБЛ. Базисную терапию составляют длительно действующие бронходилататоры (М-холиноблокаторы, бета-адренориметики). С утяжелением течения ХОБЛ у пациентов групп С и D к бронходилататорам добавляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

При выборе комбинации ИГКС и длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) особое внимание уделяется величине респираторной фракции. Исходя из этого предпочтение отдается экстрамелкодисперсным препаратам, наиболее известным представителем которых является препарат Фостер. Комбинированный препарат Фостер, содержащий беклометазона дипропионат и формотерол, характеризуется гомогенным распределением обоих компонентов во всех отделах бронхиального дерева. При использовании экстрамелкодисперсного аэрозоля доля лекарственного препарата, поступающая в мелкие бронхи, не зависит от степени бронхиальной обструкции. В открытом нерандомизированном исследовании участвовали восемь здоровых добровольцев, восемь больных бронхиальной астмой (БА) и восемь пациентов с ХОБЛ¹¹. После ингаляции беклометазона дипропионата и формотерола депонирование препаратов в легких составило 34% у здоровых добровольцев, 31% – у пациентов с БА, 33% – у больных ХОБЛ. Хорошее проникновение препарата Фостер

Воспаление в дыхательных путях и паренхиме при ХОБЛ представляет собой усиленный воспалительный ответ на раздражители и изначально локализуется в малых дыхательных путях. Именно с аккумуляции воспалительного экссудата в малых дыхательных путях начинается патологический процесс у пациентов с ХОБЛ. Воспаление приводит к деструкции эластического каркаса легочной паренхимы, альвеолы сливаются в один гомогенный мешок. Как следствие – динамический коллапс малых дыхательных путей

⁸ Mitzner W. Emphysema – a disease of small airways or lung parenchyma? // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 17. P. 1637–1639.

⁹ Bhatt S.P., Soler X., Wang X. et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016. Vol. 194. № 2. P. 178–184.

¹⁰ Crisafulli E., Pisi R., Aiello M. et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease // Respiration. 2017. Vol. 93. № 1. P. 32–41.

¹¹ De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv. 2010. Vol. 23. № 3. P. 137–148.



XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

в периферические отделы дыхательных путей обусловлено малым размером частиц аэрозоля и не зависит от легочной функции.

Р. Tzani и соавт.¹² сравнивали эффективность фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола и фиксированной комбинации флутиказона и салметерола у больных ХОБЛ в течение 12 недель. Результаты продемонстрировали преимущество экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола перед комбинацией флутиказона и салметерола в снижении гиперинфляции легких.

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали клиническую эффективность фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола (400/24 мкг/сут), фиксированной комбинации будесонида и формотерола (800/24 мкг/сут) и монотерапии формотеролом (24 мкг/сут) у 718 пациентов с тяжелой стабильной ХОБЛ¹³. Увеличению функции внешнего дыхания в большей степени

способствовала терапия беклометазоном/формотеролом по сравнению с фиксированной комбинацией будесонида/формотерола и монотерапией формотеролом. При всех вариантах лечения увеличивалась форсированная жизненная емкость легких. И только в группе беклометазона дипропионата/формотерола подобное увеличение достигало статистической достоверности, что могло быть обусловлено улучшением проходимости дыхательных путей за счет большего периферического распределения экстрамелкодисперсных частиц препарата.

В исследовании FORWARD¹⁴ с участием 1146 больных ХОБЛ годичная терапия фиксированной экстрамелкодисперсной комбинацией беклометазона дипропионата/формотерола оказалась эффективнее монотерапии формотеролом в отношении снижения частоты обострений. Анализ эффективности препаратов в группах пациентов с разным уровнем эозинофилов в крови показал минимальное число обострений на фоне терапии комбинацией беклометазона дипропионата/формотерола

Поражение малых дыхательных путей рассматривается как одна из составляющих развития хронической обструктивной болезни легких. Новые методики инструментальной диагностики и тактика лечения с использованием экстрамелкодисперсных фиксированных комбинаций позволяют улучшить прогноз пациентов с данным заболеванием

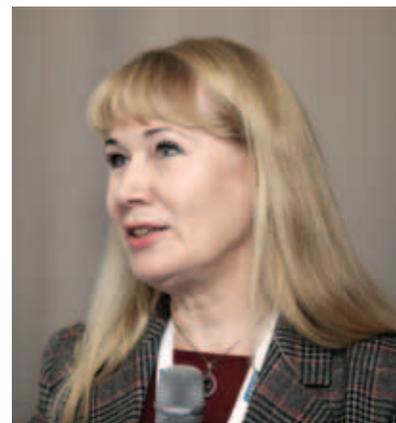
у пациентов с выраженной эозинофилией.

Завершая выступление, профессор С.Н. Авдеев отметил, что сегодня поражение МДП рассматривается как одна из составляющих развития ХОБЛ. Новые методики инструментальной диагностики и тактика лечения с использованием экстрамелкодисперсных фиксированных комбинаций позволяют улучшить прогноз пациентов с ХОБЛ.

Фенотипы ХОБЛ: научные подходы и практические приемы

Фенотип ХОБЛ – это определенный признак или совокупность признаков, характеризующих клинические симптомы и значимые исходы заболевания (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть). По словам Веры Афанасьевны НЕВЗОРОВОЙ, д.м.н., профессора, директора института

терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского медицинского университета Минздрава России, под фенотипом обычно понимают внешний вид или биохимические характеристики, формирующиеся через взаимодействие генотипа и среды обитания. При ХОБЛ, когда гены, лежащие в основе заболевания, неизвестны или мало изучены, фенотип становится



Профессор, д.м.н.
В.А. Невзорова

¹² Tzani P, Crisafulli E, Nicolini G. et al. Effects of beclomethasone/formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. Vol. 6. P. 503–509.

¹³ Calverley P.M., Kuna P., Monsó E. et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial // Respir. Med. 2010. Vol. 104. № 12. P. 1858–1868.

¹⁴ Siddiqui S.H., 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. Vol. 192. № 4. P. 523–525.



Биомаркер – это индикатор, позволяющий определить объем лечебного вмешательства в конкретном случае, обеспечивающий максимальное терапевтическое преимущество минимального риска лечения. Приходится констатировать, что большинство биомаркеров не определяется при стабильной ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией или без таковой. Отмечается лишь некоторое повышение интерлейкина 6 у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией

почти синонимом клинической подгруппы.

Последние годы пациентов с ХОБЛ подразделяют на группы в зависимости от фенотипа заболевания (эмфизематозный и бронхитический). Кроме того, выделяют смешанный тип заболевания (эмфизематозный + бронхитический), overlap-фенотип (сочетание ХОБЛ и БА), фенотип с частыми обострениями (более двух за прошедший год), ХОБЛ у женщин (выраженная гиперреактивность дыхательных путей, более выраженная одышка), ХОБЛ с сопутствующими и системными проявлениями. Изучается также роль эозинофилов в воспалительной реакции дыхательных путей. Установлено, что почти у 35% пациентов с тяжелой ХОБЛ имеет место эозинофилия крови ≥ 300 кл/мкл, что свидетельствует об эозинофильном воспалении¹⁵.

Согласно рекомендациям GOLD-2017, течение ХОБЛ и выбор терапии определяются выраженностью симптомов

и частотой обострений. В реальной практике 80% больных ХОБЛ характеризуются наличием коморбидных состояний или мультиморбидного фона, что делает актуальным поиск эндотипа для лечения хронических легочных заболеваний.

По мнению А. Agustí и соавт., ХОБЛ следует рассматривать как клинический синдром, требующий новой таксономической деконструкции. Для изучения данного вопроса необходимы клинические исследования в четко определенных подгруппах, идентифицированных с помощью проверенных биомаркеров конкретных эндотипов¹⁶.

Биомаркер – это индикатор, позволяющий определить объем лечебного вмешательства в конкретном случае, обеспечивающий максимальное терапевтическое преимущество и минимальный риск лечения¹⁷. К сожалению, большинство биомаркеров не определяется при стабильной ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией или без таковой. Отмечается лишь

некоторое повышение интерлейкина 6 в подгруппе больных ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями¹⁸.

D. Stolz и соавт.¹⁹ оценивали риск смертности в зависимости от наличия «прогностических» биомаркеров, таких как проадреномедуллин, пронатрийуретический предсердный пептид, проаргинин вазопрессин. Показано лишь значение этих трех биомаркеров в совокупности.

Таким образом, в эру персонализированной медицины окончательно роль биомаркеров не определена. При стабильном течении ХОБЛ она минимальна. При обострениях заболевания связь с выживаемостью пациентов прослеживается при повышении уровня коцептина и снижении уровня аденомедуллина. Согласно национальным клиническим рекомендациям, диагноз ХОБЛ предполагает оценку степени тяжести, выраженности клинических симптомов, частоты обострений, фенотипа (по возможности), осложнений и сопутствующих заболеваний.

Эффективность лечения зависит в том числе от адекватного выбора ингалятора для обеспечения хорошей координации вдоха пациента с активацией ингалятора. ИГКС в составе двойной ДДБА/ИГКС или тройной (антихолинергические препараты длительного действия (ДДАХП)/ДДБА/ИГКС) терапии назначают, если: ✓ на фоне проводимой терапии бронхолитиками длительного действия возникают повторные обострения (два и более в течение года либо одно тяжелое, повлекшее за собой госпитализацию пациента);

¹⁵ Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2006. Vol. 1. № 1. P. 39–47.

¹⁶ Agustí A., Celli B., Faner R. What does endotyping mean for treatment in chronic obstructive pulmonary disease? // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10098. P. 980–987.

¹⁷ Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 23. P. 2229–2234.

¹⁸ Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 187. № 7. P. 728–735.

¹⁹ Stolz D., Meyer A., Rakic J. et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 44. № 6. P. 1557–1570.



XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

✓ имеются указания на наличие у пациента БА;
 ✓ повышено содержание эозинофилов в крови или мокроте. Фенотипспецифическая терапия предусматривает использование рофлумиласта, N-ацетилцистеина и карбоцистеина при бронхитическом фенотипе ХОБЛ и частых обострениях либо макролидов – при бронхоэктазах и частых гнойных обострениях. Фенотипспецифическая терапия также подразумевает назначение ИГКС или комбинации ИГКС/ДДБА в тех случаях, когда, по мнению врача или исходя из анамнестических и клинических особенностей пациента, такая терапия гарантирует дополнительный успех. Установлено, что депозиция экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата/формотерола в периферических путях составляет 1/3 легочной депозиции¹¹. Наличие у больного ХОБЛ бронхоэктазов увеличивает длительность обострений и частоту летальных исходов и может потребовать более длительной и более агрессивной антибактериальной терапии. При этом применение ИГКС не рекомендуется. По мнению профессора В.А. Невзоровой, можно исполь-

зовать гипертонический раствор хлорида натрия в сочетании с гиалуроновой кислотой. В исследовании POPE изучали фенотипы пациентов с ХОБЛ, проживавших в Центральной и Восточной Европе, с курением в анамнезе²⁰. С апреля 2014 г. по июль 2015 г. были проанализированы данные 3745 амбулаторных пациентов лечебных учреждений из 11 стран, в том числе из восьми российских центров. Результаты исследования позволили выделить следующие фенотипы ХОБЛ: ХОБЛ с редкими обострениями, астма/ХОБЛ overlap-синдром, фенотип с частыми обострениями хронического бронхита и фенотип с частыми обострениями без хронического бронхита.

Согласно полученным данным, в нашей стране максимальное число пациентов имели фенотип с обострениями хронического бронхита и сопутствующей патологией, среди которой преобладали сердечно-сосудистые заболевания. Анализ особенностей фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких показал, что предпочтение отдавалось тройной комбинации ДДАХП/ДДБА/ИГКС, а также двойным комбинациям ДДАХП/ДДБА и ДДБА/ИГКС.

ХОБЛ может иметь различные клинические проявления или фенотипы. Точных биомаркеров, позволяющих индивидуализировать терапию ХОБЛ в каждом конкретном случае, не существует. Тем не менее знание клинических проявлений ХОБЛ, изложенных в международных и отечественных рекомендациях, позволяет практическому врачу анализировать клинические сценарии развития ХОБЛ и оптимизировать лечение

Резюмируя сказанное, профессор В.А. Невзорова отметила, что ХОБЛ может иметь различные клинические проявления или фенотипы. Точных биомаркеров, позволяющих индивидуализировать терапию ХОБЛ в каждом конкретном случае, не существует. Тем не менее знание клинических проявлений ХОБЛ, изложенных в международных и отечественных рекомендациях, позволяет практическому врачу анализировать клинические сценарии развития ХОБЛ и оптимизировать лечение.

Бронхолитическая и противовоспалительная терапия: как найти баланс

По мнению Светланы Ивановны ОВЧАРЕНКО, д.м.н., профессора кафедры факультетской терапии № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, диагностические и терапевтические подходы, представленные в GOLD-2015, в свое время позволили практическому врачу более

четко классифицировать пациентов с ХОБЛ исходя из частоты симптомов (шкалы mMRC или SAT), риска обострений (более двух или одно с госпитализацией) и выраженности ОФВ₁ (ниже или выше 50% должного значения), а также назначать препараты первого выбора, альтернативные или другие лекарственные средства в зависимости от ва-



Профессор, д.м.н.
С.И. Овчаренко

²⁰ Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 49. № 5.



пульмонология

риантов течения ХОБЛ (низкий/высокий риск).

Долгое время обсуждалась роль ИГКС в терапии ХОБЛ. В исследованиях было показано, что ГКС воздействуют на системное воспаление, снижая уровень С-реактивного белка в плазме в четыре раза, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 43% и число обострений на 16%, но не влияют на ОФВ₁²¹⁻²³. В связи с этим ГКС предпочтительно использовать в комбинации с ДДБА, которые не предотвращают прогрессирование ХОБЛ, но значительно увеличивают ОФВ₁, улучшают качество жизни и снижают риск обострений до 44%^{24, 25}. Это нашло отражение в современных рекомендациях GOLD, в которых сказано, что у пациентов с высоким риском и частыми обострениями к длительно действующим бронходилататорам добавляют ИГКС. Сегодня в арсенале врачей имеется большой выбор комбинаций ИГКС/ДДБА для терапии ХОБЛ, в частности препарат Фостер (беклометазона дипропионат и формотерол), созданный с использованием технологии «Модулит». Снижение дозы беклометазона более чем в два раза обусловлено тем, что благодаря экстрамалому размеру лекарственных частиц больший процент ингаляционной дозы препарата достигает целевых отделов дыхательных путей.

ГКС воздействуют на системное воспаление, снижая уровень С-реактивного белка в плазме, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и обострений, но не влияют на ОФВ₁. В связи с этим ГКС предпочтительно использовать в комбинации с ДДБА, которые не предотвращают прогрессирование ХОБЛ, но значительно увеличивают ОФВ₁, улучшают качество жизни и снижают риск обострений

Эффективность терапии ХОБЛ длительно действующими бронхолитиками сопоставима с эффективностью комбинации ИГКС/ДДБА в отношении снижения симптомов заболевания и частоты обострений, улучшения функции внешнего дыхания. Чему отдать предпочтение? В соответствии с рекомендациями ACOS (Asthma – COPD Overlap Syndrome) 2014 г., пациентам при наличии симптомов астмы или сочетании астмы и ХОБЛ назначают ИГКС в комбинации с ДДБА. В связи с этим особого внимания заслуживает поиск маркеров ответа на ИГКС. Установлено, что доля эозинофилов в периферической крови служит потенциальным предиктором ответа на терапию ИГКС у пациентов с ХОБЛ²⁶. Таким образом, эозинофилия может использоваться для

стратификации пациентов при выборе тактики снижения риска обострений.

Сводный анализ исследований LANTERN и ILLUMINATE показал²⁷, что комбинация индакатерола и гликопиррония снижает риск обострений у пациентов с уровнем эозинофилов в периферической крови 0–150 и 150–300 кл/мм². В то же время комбинация салметерола и флутиказона достоверно эффективнее снижает риск обострений у пациентов с уровнем эозинофилов > 300 кл/мм².

Ретроспективный анализ исследования FORWARD продемонстрировал наиболее значимое снижение обострений (68%) у пациентов с эозинофилией 6% на фоне терапии фиксированной комбинацией беклометазона дипропионата/формотерола²⁸.

²¹ Ställberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10. ID11.

²² Löfdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B. et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 6. P. 1115–1119.

²³ Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21. № 1. P. 74–81.

²⁴ Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 15. P. 1543–1554.

²⁵ Tashkin D.P., Fabbri L.M. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents // *Respir. Res.* 2010. Vol. 11. ID149.

²⁶ Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. 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. Vol. 3. № 6. P. 435–442.

²⁷ Wedzicha J.A., Zhong N., Ichinose M. et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in Asian patients with COPD at a high risk of exacerbations: results from the FLAME study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 339–349.

²⁸ Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016. Vol. 26. ID16030.



XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

Совместно разработанный С.И. Овчаренко и К.А. Зыковым пробный алгоритм лечения больных ХОБЛ стабильного течения для практических врачей при $ОФВ_1 \geq 50\%$ и $САТ < 10$ баллов предусматривает использование монотерапии пролонгированными М-холинолитиками или ДДБА. Рекомендуется также применять опросник САТ, который предоставляет целостную оценку статуса здоровья пациента с ХОБЛ²⁹. При изменении любого параметра ($САТ > 10$ баллов или $ОФВ_1 < 50\%$ должного значения) назначается двойная комбинация пролонгированным М-холинолитиком и ДДБА с возможным добавлением теофиллина. Если, по мнению врача, эффективность недостаточна и имеют место частые обострения, пациента направляют к пульмонологу для выявления типа воспаления. При обнаружении эозинофильного воспаления назначают ИГКС, при нейтрофильном типе – рофлумиласт, макролиды, мукоактивные препараты. При малоклеточном типе можно увеличить бронходилатационную терапию²⁹.

Согласно данным литературы, комбинация ИГКС и ДДБА назначается больным ХОБЛ стабильного течения:

- с частыми предшествующими обострениями и выраженной бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 50\%$ должного значения);
- уровнем эозинофилов в мокроте более 3% и/или уровнем эозинофилов в крови > 300 кл/мм²;
- обратимой бронхиальной обструкцией (положительная бронходилатационная проба);
- сочетанием БА и ХОБЛ;

- системной воспалительной реакцией (повышение уровня С-реактивного белка и отсутствие бактериальной инфекции);

- неэффективностью терапии ДДБА и ДДАХП.

В настоящее время базисную терапию ХОБЛ составляют бронходилататоры длительного действия, применяемые на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов. Именно с такого бронхолитика, согласно GOLD-2017, начинается терапия пациентов группы А с незначительными симптомами и практически отсутствующими обострениями и пациентов группы В с более выраженной симптоматикой, которым при сохраняющихся симптомах рекомендована комбинация ДДБА с длительно действующими антихолинергическими препаратами. По мнению профессора С.И. Овчаренко, не следует спешить с назначением пациентам группы В стартовой комбинации терапии. Лечение целесообразно начинать с монотерапии длительно действующим бронхолитиком.

Пациенты групп С и D характеризуются высоким риском обострений. В свое время основным критерием отнесения пациента к группе высокого риска (группы С и D) служил $ОФВ_1 < 50\%$ должного значения. Согласно GOLD-2017, алгоритм ведения пациентов группы С предусматривает при частых обострениях переход с ДДАХП на комбинацию ДДАХП и ДДБА или ДДБА и ИГКС.

Доказано, что добавление ИГКС как к монотерапии ДДБА, так

и двойной терапии ДДБА/ДДАХП снижает риск обострений на 28–29%²⁸. Однако широкое использование ИГКС, хотя они рекомендованы только пациентам с частыми обострениями при ХОБЛ, повышает риск развития сопутствующей патологии, в частности пневмонии, остеопороза, катаракты. В исследовании TORCH показано, что на фоне применения салметерола возрастает риск развития пневмонии³⁰. В исследовании INSPIRE вероятность ее развития была выше в группе комбинированной терапии салметеролом/флутиказоном³¹.

Флутиказона пропионат увеличивает риск развития пневмонии по сравнению с другими ИГКС. В группе флутиказона зарегистрировано обострений ХОБЛ на 10% больше, чем в группах других ИГКС³².

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как болезнь малых дыхательных путей, поэтому с точки зрения практической медицины целесообразно применять ИГКС с экстрамалыми частицами (например, беклометазона дипропионат), поскольку экстрамелкодисперсные аэрозоли (< 2 мкм) способны достигать дистальных отделов дыхательных путей.

Как уже отмечалось, благодаря экстрамалым частицам, достигающим дистальных отделов дыхательных путей, дозу беклометазона дипропионата, входящего в состав комбинированного препарата Фостер, удалось уменьшить в 2,5 раза. В ходе последних исследований доказано, что развитие пневмонии на фоне применения ИГКС дозозависимо

Пульмонология

²⁹ Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения // Медицинский совет. 2015. № 17. С. 24–31.

³⁰ Halpin D.M., Gray J., Edwards S.J. et al. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65. № 7. P. 764–774.

³¹ Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 177. № 1. P. 19–26.

³² Morjaria J.B., Rigby A., Morice A.H. et al. Inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia and COPD exacerbations in the UPLIFT Study // Lung. 2017. Vol. 195. № 3. P. 281–288.



и экстрамелкодисперсные ИГКС снижают риск пневмонии в два раза³³. Препарат Фостер создает самые высокие концентрации ГКС в крупных и малых дыхательных путях благодаря экстрамелкодисперсным частицам.

В исследовании FUTURE фиксированная комбинация беклометазона дипропионата/формотерола обеспечивала достоверно большие изменения ОФВ₁ по сравнению с высокими дозами комбинации флутиказона/салметерола. При этом было показано, что препарат беклометазон/формотерол эквивалентен высокой дозе флутиказона/салметерола при уменьшении одышки. Только фиксированная комбинация беклометазона/формотерола обеспечивает клинически значимое улучшение качества жизни³⁴.

Результаты исследования обоснованности применения ИГКС у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ (ОРТИМО) показали³⁵, что отмена ИГКС может быть безопасной у больных ХОБЛ с низким риском обострений. В подтверждение сказанного профессор С.И. Овчаренко привела клинический случай.

Больной И., 62 года, индекс курьщика – 45 пачко-лет. Диагноз: ХОБЛ (десять лет), ОФВ₁ – 42%, САТ – 15, МРС – 3, перенес одно обострение, не потребовавшее госпитализации. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (принимает Арифон ретард и верапамил) и сахарный диабет 2-го типа (контролирует метформином).

Терапия салметеролом/флутиказоном 25/250 мкг с использованием дозированного аэрозольного ингалятора (два вдоха утром, один вдох вечером) не способствовала уменьшению одышки.

На первом этапе лечения больному снизили дозу салметерола/флутиказона (по одному вдоху утром и вечером) и добавили тиотропия бромид 18 мкг (один вдох днем). На втором этапе (через месяц) уменьшили дозу салметерола/флутиказона (один вдох вечером). На третьем к терапии добавили индакатерол 150 мкг утром. Наконец, четвертый этап (через месяц) предусматривал отмену салметерола/флутиказона и добавление (перед сном) теофиллина.

Спустя три месяца от начала терапии самочувствие пациента оставалось относительно удовлетворительным, одышка стала меньше беспокоить, ОФВ₁ – 44% должного значения.

Поэтапная отмена ИГКС на фоне терапии салметеролом и тиотропия бромидом не приводит к увеличению частоты обострений ХОБЛ, хотя и связана со значительным снижением функции легких³⁶.

ИГКС широко используются при ХОБЛ. Однако польза не всегда оправдывает риск, поэтому следует избегать назначения ИГКС пациентам с выраженной эмфиземой, сниженным индексом массы тела и пожилым лицам. Назначение ИГКС пациентам с ХОБЛ не соответствует современным рекомендациям и, как показывает практика, зачастую не соответствует показаниям.

Согласно GOLD-2017, показаниями для назначения комбинации ИГКС/ДДБА служат наличие overlap-синдрома (БА и ХОБЛ), высокое содержание эозинофилов в крови, обострения ХОБЛ на фоне терапии, не содержащей ИГКС.

В Федеральных рекомендациях по ведению больных ХОБЛ

2017 г. сделан акцент на отказе от курения, обучении пациентов технике ингаляций, использовании бронхолитиков короткого действия, вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции, увеличении физической нагрузки, терапии сопутствующей патологии и оценке необходимости длительной кислородотерапии.

При недостаточном эффекте (сохранении симптомов) пациентов с легкими симптомами переводят с монотерапии ДДАХП или ДДБА на двойную бронходилатацию, при наличии повторных обострений – на комбинацию ИГКС/ДДБА. С двойной бронходилатации начинается стартовая терапия у пациентов с выраженными симптомами, которым при повторных обострениях назначается тройная терапия ДДАХП/ДДБА/ИГКС.

Завершая выступление, профессор С.И. Овчаренко сформулировала основные выводы:

- значительная часть пациентов с ХОБЛ нуждается в комбинированной терапии;
- комбинация ДДБА/ДДАХП показана больным ХОБЛ всех групп;
- комбинация ИГКС/ДДБА показана пациентам с высоким уровнем эозинофилов в крови и мокроте, частыми обострениями или сопутствующей БА, а также тем, у кого польза от применения ИГКС очевидна;
- доза ИГКС должна быть минимизирована;
- для снижения дозы ИГКС и увеличения эффективности терапии возможно применение экстрамелкодисперсных препаратов;
- в ряде случаев целесообразна тройная терапия в виде комбинации ИГКС/ДДБА + ДДАХП.

³³ 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. Vol. 12. № 6. P. e0178112.

³⁴ Singh D., Nicolini G., Bindi E. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD // BMC Pulm. Med. 2014. Vol. 14. ID43.

³⁵ Rossi A., Guerriero M., Corrado A. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO) // Respir. Res. 2014. Vol. 15. ID77.

³⁶ Magnussen H., Watz H., Kirsten A. et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale // Respir. Med. 2014. Vol. 108. № 4. P. 593–599.



XXVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

Комбинированная терапия ХОБЛ: вчера, сегодня, завтра

Как отметил Игорь Викторович ЛЕЩЕНКО, д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральской государственной медицинской академии, ведение пациентов с ХОБЛ связано с рядом проблемных моментов, широко обсуждаемых медицинским сообществом. Предметом дискуссии нередко становятся вопросы выбора лекарственной терапии.

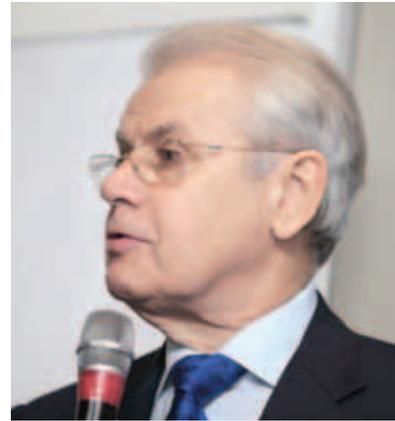
Совсем недавно основным методом комбинированной терапии ХОБЛ считалось использование короткодействующих бета-2-агонистов с М-холинолитиками (КДБА/КДАХП) и ДДБА/ИГКС. Сегодня в качестве комбинированной терапии ХОБЛ применяются длительно действующие бронхолитики – ДДБА/ДДАХП или ДДБА/ИГКС и ДДАХП. В ближайшем будущем не исключено использование тройной фиксированной комбинации ДДБА/ДДАХП/ИГКС и двойной фиксированной комбинации ДДБА/ДДАХП.

Действительно, комбинация КДБА/КДАХП долгое время использовалась и продолжает использоваться для оказания неотложной помощи больным при обострении ХОБЛ.

Более широкое применение получили фиксированные комбинации ИГКС и ДДБА. Это связано с тем, что в основе развития ХОБЛ лежит воспаление. Чем тяжелее течение заболевания, тем выше уровень маркеров воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа).

Комбинация ИГКС/ДДБА обладает противовоспалительной активностью, которая может лежать в основе клинической эффективности комбинированной терапии. Как показали результаты исследования TORCH³⁷, снижение ОФВ₁ на фоне терапии двойной комбинацией флутиказона/салметерола было минимальным по сравнению с остальными препаратами и плацебо, за исключением отказа от курения. Отказ от курения – самый эффективный способ предотвращения снижения ОФВ₁.

Сегодня фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХП признаны универсальными в лечении ХОБЛ. Согласно клиническим рекомендациям по ХОБЛ, применение фиксированных комбинаций ДДАХП/ДДБА позволяет не только отложить назначение ИГКС больным ХОБЛ, но и в ряде случаев заменить терапию ИГКС/ДДБА комбинирован-



Профессор, д.м.н.
И.В. Лещенко

ными бронхолитиками с различными точками приложения.

Каким больным ХОБЛ целесообразно назначать ИГКС?

В исследовании S. Cheng и соавт. получены неоднозначные результаты эффективности терапии ИГКС у больных ХОБЛ в зависимости от аллергического фенотипа³⁸. Так, статистически достоверное преимущество ИГКС по приросту ОФВ₁ и ФЖЕЛ, снижению симптомов и частоты обострений отмечалось у пациентов с высоким уровнем эозинофилов и IgE, что указывало на сочетание у них ХОБЛ и БА. В группах только с высоким уровнем эозинофилии или только с высоким IgE преимущество ИГКС не установлено.

Какой алгоритм лечения применяется у больных ХОБЛ в настоящее время?

В испанском исследовании с участием 647 пациентов 59,5% больных с частыми обострениями получали тройную терапию ДДАХП + ИГКС/ДДБА, 21,4% – двойную терапию ИГКС/ДДБА и только 4,8% – ДДАХП/ДДБА. 31,9% больных ХОБЛ с нечастыми обострениями получали двойную терапию ДДАХП/ДДБА, 28,7% – ДДАХП + ИГКС/ДДБА³⁹. Это говорит о том,

Применение фиксированных комбинаций ДДАХП/ДДБА позволяет не только отложить назначение ИГКС больным ХОБЛ, но и в ряде случаев заменить терапию ИГКС/ДДБА комбинированными бронхолитиками с различными точками приложения. Ближайшее будущее в профилактике обострений ХОБЛ у пациентов высокого риска связано с терапией тройными фиксированными комбинациями ДДБА/ИГКС/ДДАХП, значимо повышающими ОФВ₁ и улучшающими качество жизни

³⁷ McDonough C., Blanchard A.R. TORCH study results: pharmacotherapy reduces lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Hosp. Pract. (1995). 2010. Vol. 38. № 2. P. 92–93.

³⁸ Cheng S.L., Wang H.H., Lin C.H. Effect of allergic phenotype on treatment response to inhaled bronchodilators with or without inhaled corticosteroids in patients with COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 12. P. 2231–2238.

³⁹ Calle Rubio M., Casamor R., Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 12. P. 2373–2383.



что ИГКС в большинстве случаев входят в состав комбинированной терапии больных с разными фенотипами заболевания.

Тройную комбинацию назначают пациентам с бронхитическим и эмфизематозным вариантом ХОБЛ, частыми обострениями, низким $ОФВ_1$ и т.д. По словам профессора И.В. Лещенко, это свидетельствует о том, что на прием к практическим врачам приходят в основном пациенты с тяжелым течением ХОБЛ.

Ближайшее будущее в профилактике обострений ХОБЛ, несомненно, связано с терапией фиксированными комбинациями ДДБА/ИГКС/ДДАХП. Согласно электронному консенсусу бельгийских пульмонологов и европейских экспертов, алгоритм терапии у больных ХОБЛ ($ОФВ_1 < 50\%$ должного значения) с двумя обострениями средней тяжести или одним тяжелым предусматривает назначение тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХП или двойной комбинации ДДБА/ДДАХП⁴⁰.

Большинство исследований тройных фиксированных комбинаций при ХОБЛ, в частности TRIBUTE, TRIDENT, TRILOGY, TRINITY, посвящены оценке эффективности терапии беклометазона дипропионатом 200 мкг/формотеролом 6 мкг/гликопирронием 12,5 мкг два раза в сутки. В исследовании TRILOGY сравнивали эффективность фиксированной тройной комбинации беклометазона дипропионата/формотерола/гликопиррония и фиксированной двойной комбинации беклометазона дипропионата/формотерола у больных ХОБЛ с $ОФВ_1 < 50\%$, одним и более обострениями за предыдущий год. Показано, что добавление гликопиррония к комбинации беклометазона дипропионата/формотерола значительно улучшает $ОФВ_1$

и качество жизни у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ⁴¹. В исследовании TRINITY сравнивали эффективность фиксированной тройной комбинации беклометазона дипропионата/формотерола/гликопиррония и свободной комбинации беклометазона/формотерола и тиотропия бромида у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ ($ОФВ_1 < 50\%$ должного значения, более одного обострения за предыдущий год). Согласно полученным данным, эффективность терапии фиксированной тройной комби-

нацией беклометазона дипропионата/формотерола/гликопиррония превосходила таковую свободной тройной комбинации⁴².

«Фиксированная тройная комбинация – это ближайшее завтра терапии ХОБЛ. Внедрение тройной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата/формотерола/гликопиррония в реальную практику повысит эффективность профилактики обострений у больных с высоким риском обострений заболевания», – подчеркнул профессор И.В. Лещенко в заключение.

Заключение

В последние годы представления медицинского сообщества о хронической обструктивной болезни легких существенно изменились во многом благодаря появлению новой классификации заболевания, выделению различных фенотипов, а также осознанию того, что поражение МДП – одна из составляющих развития ХОБЛ. Такие изменения не могли не повлиять и на тактику лечения ХОБЛ, сделав предпочтительным выбор препаратов с экстрамалыми размерами лекарственных частиц, проникающих в дистальные отделы дыхательных путей. Экстремалкодисперсный комбинированный препарат Фостер, представляющий собой фиксированную комбинацию беклометазона дипропионата и формотерола, характеризуется гомогенным распределением обоих компонентов во всех отделах бронхиального дерева. Благодаря экстрамалым размерам лекарственных частиц больший процент ингаляционной дозы достигает дистальных отделов дыхательных путей. Это позволило уменьшить дозу беклометазона дипропионата в препа-

рате в 2,5 раза по сравнению с традиционным.

Терапия больных тяжелой стабильной ХОБЛ препаратом Фостер способствует достоверному и клинически значимому улучшению $ОФВ_1$ и повышению ФЖЕЛ за счет улучшения проходимости мелких дыхательных путей в результате более эффективного периферического распределения экстремалкодисперсного аэрозоля. Фиксированную двойную комбинацию беклометазона дипропионата/формотерола при ХОБЛ целесообразно назначать пациентам с высоким уровнем эозинофилов в крови и мокроте, частыми обострениями или сопутствующей БА. Ближайшее будущее в профилактике обострений ХОБЛ у пациентов высокого риска связано с терапией тройными фиксированными комбинациями ДДБА/ИГКС/ДДАХП. Доказано, что фиксированная тройная комбинация беклометазона дипропионата/формотерола/гликопиррония значимо повышает $ОФВ_1$ и качество жизни больных ХОБЛ с $ОФВ_1 < 50\%$ должного значения, одним и более обострениями за предыдущий год.

⁴⁰ Ninane V., Corhay J.L., Germonpré P. et al. Inhaled treatment of COPD: a Delphi consensus statement // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 12. P. 793–801.

⁴¹ 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 (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10048. P. 963–973.

⁴² Scuri M., Spinola M., Vezzoli S. et al. Efficacy of CHF5993, a novel triple extrafine combination treatment in COPD patients at high risk of exacerbations: a sub-group analysis of the TRINITY Study // Am. J. Res. Crit. Care Med. 2017. Vol. 195. A7710.

 Chiesi



Реклама

Адрес: 000 «Чизеи Фармацевтикалс»
127015, Москва ул. Вятская, д. 27 стр. 13
Тел.: (495) 967-12-12, Факс: (495) 967-9211

1. Pavesi M, W. Devaldez A, Viti C, et al. Lung deposition of 500/100mcg BFC/BMI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012; 25(3): 157-68. 2. Passaro M, Expert R, Jorard M, et al. 2008; 2(6): 166-3. Адаев С.Н., Айсенов Э.В., Асганов И.В., Белюсский А.С., Гелле И.А., Илюков М.В., Кыдырова Н.В., Менашев И.М., Овчаренко С.И., Степняк И.Э., Фасрахан Э.С., Шенниев Е.И. Современная рекомендация по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли мультиклеточных инноваций в диагностике. *Пульмонология и аллергология*. 2013. № 2. С. 20-36. 4. Tezzano G., Scarpato P., et al. 2013. A real prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *J Respir Med*. 2012; 12(12)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Фостер®

лучшая эффективность
при меньшей стероидной нагрузке^{1,2}

Достигает

всех отделов
бронхиального дерева¹

Лечит

бронхиальную астму и ХОБЛ
более эффективно даже
у сложных категорий
пациентов^{2,3}

Превосходит

другие фиксированные
комбинации ИКГС и ДДБА^{2,4}

В ОНЛС
с 2018 года



Состав:

Беклометазона дипропионат — 100 мкг,
формотерола фумарат — 6 мкг



ФОСТЕР
Достигает. Лечит. Превосходит