

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БРОНХОДИЛАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В Г. КИШИНЕВЕ И Г. КУРСКЕ

DOI: 10.5281/zenodo.3364337

¹Член корреспондент АН Молдовы **Виктор ГИКАВЫЙ**²Доктор медицинских наук, профессор **Сергей ПОВЕТКИН**¹Кандидат медицинских наук, доцент **Елена КЛЮЕВА**²Доктор медицинских наук, профессор **Николае БАЧИНСКИ**¹Кандидат медицинских наук, доцент **Лилия ПОДГУРСКИ**²Кандидат медицинских наук, ассистент **Ирина ПОЛЬШАКОВА**¹Кандидат медицинских наук, доцент **Лучия ЦУРКАН**¹Ассистент **Марин КИАЛУ**¹ Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. Тестемицану, Молдова² Курский государственный медицинский университет, Россия

THE PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF BRONCHODILATORS USED IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHOPNEUMONIA IN CHISINAU AND KURSK

Summary. The pharmacoepidemiological study demonstrated that bronchodilator preparations were prescribed for the treatment of chronic obstructive bronchopneumopathy in accordance with national and international recommendations. Salbutamol or fenoterol was administered in case of disease exacerbations. While long-acting beta-2-adrenomimetics, M-colinoblocks and inhaled glucocorticoids were used in the treatment of stable forms of chronic obstructive pulmonary disease. Fixed combinations such as beta-2-adrenomimetics with long-lasting M-colinoblocks, long-lasting beta-2 adrenomimetics with inhaled glucocorticoids, beta-2-adrenomimetics with long-lasting M-colinoblocks with inhaled glucocorticoids were also used. These drugs were prescribed as original or generic preparations, depending on availability in the pharmaceutical market.

Keywords: pharmacoepidemiological study, bronchodilator, chronic obstructive bronchopneumopathy.

STUDIUL FARMACOEPIDEMIOLOGIC AL BRONHODILATATOARELOR UTILIZATE ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ÎN OR. CHIȘINĂU ȘI OR. KURSK

Rezumat. Studiul farmacoepidemiologic, efectuat în perioada februarie–septembrie 2018 în orașele Chișinău (Republica Moldova) și Kursk (Federația Rusă), a demonstrat că pentru tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice s-au prescris preparatele bronhodilatatoare în conformitate cu recomandările naționale și internaționale. În cazul exacerbărilor maladiei se administrau salbutamolul sau fenoterolul. În tratamentul formelor stabile ale bronhopneumopatiei obstructive cronice se utilizau în monoterapie beta-2-adrenomimeticele de durată lungă, M-colinoblocantele și glucocorticoizii inhalatorii. De asemenea, se utilizau și combinațiile fixe, precum: beta-2-adrenomimetice cu M-colinoblocante de durată lungă, beta-2-adrenomimetice de durată lungă cu glucocorticoizi inhalatori, beta-2-adrenomimetice cu M-colinoblocante de durată lungă cu glucocorticoizi inhalatori. Aceste medicamente erau prescrise sub formă de preparate originale sau generice, în funcție de disponibilitatea pe piața farmaceutică.

Cuvinte-cheie: studiu farmacoepidemiologic, bronhodilatatoare, bronhopneumopatia obstructivă cronică.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Распространенность заболевания в разных странах мира варьирует от 20% (Чили) до 6% (Мексика, Азия). В Республике Молдова в 2017 году с диагнозом ХОБЛ было зарегистрировано 138,9 случая на 10 000 взрослого населения. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в России, распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными сим-

птомами составила 21,8%, а среди лиц общей популяции – 15,3%. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-ей лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно умирают около 2,8 млн человек. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьирует: от 0,2 на 100 000 населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии, до 80 на 100 000 в Румынии. Согласно данным Европейского общества респираторных заболеваний, на ранних стадиях ХОБЛ диагностируется только в ¼ случаев [1; 2; 3; 4; 5; 6].

Международные рекомендации по ХОБЛ (2015–2018) предполагают достижение начальных (устранение основных симптомов, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества жизни) и конечных точек (снижение риска развития обострения и прогрессирования заболевания, смерти больного) болезни. Фармакологической основой патогенетического лечения ХОБЛ является воздействие на тонус бронхов и воспалительный процесс. Первое направление достигается путем применения бронходилататоров: бета-2-адреномиметиков (БА), М-холиноблокаторов (М-ХБ), ингибиторов фосфодиэстеразы (метилксантины – МКС) и селективных ингибиторов фосфодиэстеразы – 4 (ИФДЭ-4). Второе направление предусматривает использование глюкокортикоидов (ГК) и, в первую очередь, ингаляционных (ИГК). Фармакотерапия ХОБЛ должна основываться на принципах персонализированной медицины, поэтому для эффективного контроля течения ХОБЛ прибегают к монотерапии или комбинациям бронходилататоров и ГК [3; 4; 7; 8; 9; 18].

Цель исследования: анализ структуры препаратов выписываемых для лечения ХОБЛ врачами г. Курска (Российская Федерация) и г. Кишинева (Республика Молдова).

Материалы и методы. Проводилось одномоментное описательное исследование в период с февраля по сентябрь 2018 года, в ходе которого было осуществлено анкетирование врачей лечебных учреждений г. Курска и г. Кишинева с целью анализа частоты назначения групп и препаратов, применяемых для патогенетической и симптоматической терапии больных ХОБЛ. Анкета, разработанная для исследования фармакоэпидемиологических аспектов использования указанных классов препаратов, состояла из общей (специальность – пульмонолог или терапевт, место работы – поликлиника или стационар, стаж работы) и специальной части (частота назначения основных групп (БА, М-ХБ, ИГК, МКС, ИФДЭ-4) и их представителей).

В анкетировании приняли участие 122 врача – 60 в г. Курске (49,2%) и 62 в г. Кишиневе (50,2%), из них 88 пульмонологов (72%) и 34 терапевта (28%). По стажу работы врачи распределились примерно одинаково: до 10 лет – 39 (32%), от 10 до 20 лет – 45 (37%) и от 20 до 40 лет – 38 (31%). В исследовании участвовали 55 врачей стационаров (45%) и 67 из поликлиник (55%). В специальной части анкеты врачи отмечали частоту назначения таких групп как бета-адреномиметики короткого (КДАМ) и длительного действия (ДДАМ), М-холиноблока-

торы короткого (КДХБ) и длительного действия (ДДХБ), ИГК, МКС и ИФДЭ-4.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики [11; 12]. Исследование выполнено в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между Курским государственным медицинским университетом Минздрава России и Государственным Университетом Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану Республики Молдова.

Результаты и их обсуждение. Анализ статуса врачей, участвовавших в анкетировании, показал, что в Курске преобладали пульмонологи – 85% (51), а терапевты составляли 15% (9), а в Кишиневе соответственно – 59,7% (37) и 40,3% (25) ($p < 0,01$). В г. Кишиневе наибольшее число врачей было со стажем от 20 до 40 лет (24 или 38,7%), затем до 10 лет (21 или 33,9%) и от 10 до 20 лет (17 или 27,4%). В г. Курске преобладали врачи со стажем от 10 до 20 лет (28 или 46,7%), далее до 10 лет (18 или 30%) и от 20 до 40 лет (14 или 23,3%). По месту работы в г. Кишиневе распределение было почти равномерным – 30 (48,4%) в стационарах и 32 (51,6%) в поликлиниках, тогда как в г. Курске преобладали врачи поликлиник – 35 (58,3%) и 25 (41,7%) были из стационаров.

Сравнительный анализ структуры врачебных назначений лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ, показал сопоставимость исследуемых параметров за исключением достоверно более частого использования ДДАМ+ИГК врачами Курска ($p < 0,01$) и ДДХБ ($p < 0,001$), ДДАМ+ДДХБ ($p < 0,01$), ИФДЭ-4 ($p < 0,01$) – докторами Кишинева.

Более углубленный анализ по группам и препаратам показал, что больным с ХОБЛ в г. Курске чаще ($p > 0,05$) чем пациентам г. Кишинева назначались КДАМ, что составляло 19,5% и 13,9% соответственно. Если курские врачи сальбутамол и фенотерол назначали в равной степени часто, то кишиневские доктора отдавали предпочтение сальбутамолу (86,87%, $p < 0,01$). В то же время кишиневские врачи немного чаще ($p > 0,05$) в процентном отношении выписывали ДДАМ, чем доктора г. Курска – 17,5% против 16,8%. Необходимо отметить, что молдавские врачи назначали все ДДАМ (вилантерол, индакатерол, салметерол, формотерол, олодатерол), тогда как курские доктора только формотерол и салметерол (таблица 1).

Из КДХБ врачи обоих городов назначали ипратропий. Врачи г. Кишинева выписывали ДДХБ почти в 2,5 раза чаще, используя аклидиний,

Структура (%) назначений различных классов препаратов и их представителей, применяемых при ХОБЛ врачами г. Курска и г. Кишинева

Группа препаратов	Международное непатентованное название препаратов	г. Курск	г. Кишинев	р
КДАМ		19,5	13,9	нд
	Салбутамол	51,06	86,87	**
	Фенотерол	48,94	13,13	**
ДДАМ		16,8	17,5	нд
	Вилантерол	0	20,51	***
	Индакатерол	0	15,38	**
	Салметерол	40,74	28,21	нд
	Формотерол	59,26	7,69	***
	Олодатерол	0	28,21	***
КДХБ		7	3,6	нд
	Ипратропий	100	100	
ДДХБ		7,5	17,5	***
	Аклидиний	0	25,64	***
	Гликопироний	5,55	28,21	*
	Тиотропий	94,45	20,51	***
	Умеклидиний	0	25,64	***
ИГК		13,9	12,1	нд
	Беклометазон	22,39	25,93	нд
	Будесонид	59,7	11,11	***
	Мометазон	2,99	33,33	***
	Флутиказон	13,43	29,63	нд
	Циклесонид	1,49	0	нд
ДДАМ+ДДХБ		4,4	10,7	**
	Гликопироний+индакатерол	0	29,0	*
	Тиотропий+олодатерол	76,19	25,0	**
ДДАМ+ИГК	Умеклидиний+вилантерол	23,81	46,0	нд
		26,8	16,6	**
	Беклометазон+формотерол	23,26	24,32	нд
	Будесонид+формотерол	34,88	13,51	*
	Флутиказон+салметерол	30,23	24,32	нд
	Флутиказон+вилантерол	11,63	37,85	***
МКС		3,5	4,5	нд
	Теофиллин	100	70	*
	Аминофиллин	0	30	*
ИФДЭ-4		0,6	3	**
	Рофлумиласт	100	100	

Примечание. Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

гликопироний, тиотропий и умеклидиний, тогда как курские врачи отдавали предпочтение гликопиронию и тиотропию, причем последний выписывался в 94,45% случаев (таблица 1).

Ингаляционные глюкокортикоиды назначались несколько чаще ($p > 0,05$) врачами г. Курска. Необходимо отметить, что в обоих городах докто-

ра выписывали весь спектр ИГК, за исключением циклесонида врачами г. Кишинева. Курские врачи чаще назначали будесонид (59,7%, $p < 0,001$), тогда как кишиневские – мометазон (33,33%, $p < 0,001$), флутиказон (29,63%, $p > 0,05$) (таблица 1).

Анализ назначений комбинированных препаратов ДДАМ+ДДХБ показал, что доктора

г. Кишинева выписывали их 2,5 раза чаще чем врачи г. Курска. Среди сочетаний ДДАМ+ДДХБ курские врачи отдавали предпочтение комбинации тиотропий+олодатерол (76,19%, $p<0,01$), тогда как кишиневские доктора – умеклидиний+вилантерол (46%, $p>0,05$) и гликопироний+индакатерол (29%, $p<0,05$) (таблица 1). В ходе исследования существенную ($p<0,01$) разницу во врачебных назначениях отметили в отношении комбинированных препаратов ДДАМ+ИГК – 6,8% в г. Курске против 16,6% в г. Кишиневе. Курские врачи выписывали почти с одинаковой частотой будесонид+формотерол – 34,88%, флутиказон+салметерол – 30,29%, беклометазон+формотерол – 23,26%, тогда как кишиневские доктора – флутиказон+вилантерол – 37,85%, беклометазон + формотерол и флутиказон+салметерол – по 24,32% (таблица 1).

Доля МКС во врачебных назначениях докторов обоих городов была незначительной (таблица 1). Врачи г. Курска выписывали только теofilлин, а доктора г. Кишинева – теofilлин и аминофиллин. Включение в список препаратов, применяемых при ХОБЛ, рофлумиласта, селективного ИФДЭ-4 типа, указывает на стремление врачей использовать новые средства, особенно в сложных клинических ситуациях.

Бронходилататоры остаются основным звеном в лечении больных ХОБЛ, которые используются по мере необходимости для купирования приступов, профилактики и систематического лечения симптомов. Они способны повысить устойчивость к физическим нагрузкам, уменьшить количество обострений и госпитализаций. Выбор бронходилататоров зависит от доступности препаратов, индивидуальной реакции пациента и проявлений нежелательных эффектов. Комбинация бронходилататоров разных групп может улучшить клиническую эффективность и снизить риск побочных реакций по сравнению с увеличением дозы отдельного препарата [4; 6; 7; 8; 12; 13; 14; 18].

Доступность бронходилататоров и ИГК в Российской Федерации (РФ) и Республике Молдова (РМ) можно оценивать по препаратам зарегистрированным в этих странах (таблица 2). Анализ показал, что врачи обоих городов располагают достаточным выбором как КДАМ, так и ДДАМ. Для больных с ХОБЛ в обоих городах доступны КДХБ (ипратропий) и ДДХБ (аклидиний, гликопироний, умеклидиний, тиотропий). Следует отметить, что и в РФ, и в РМ зарегистрированы оригинальные препараты, а российские врачи располагают большим числом генериков, что может опреде-

лять более широкий выбор для больных с ХОБЛ и индивидуальную приверженность к тому или иному препарату [14; 15].

Эффективность применения бронходилататоров у больных ХОБЛ обусловлена фармакодинамическими эффектами, которые можно распределить на: прямые (бронхиальные) и непрямые. Расслабление гладкой мускулатуры бронхов (мелких и средних за счет действия на бета-2-адренорецепторы и крупных и средних бронхов благодаря блокаде М-холинорецепторов) определяет повышение объема форсированного выдоха за секунду, уменьшение «воздушных ловушек». Непрямые бронходилатирующие эффекты зависят от группы препаратов: бета-2-адреномиметики – блокада высвобождения гистамина и провоспалительных медиаторов из эпителиальных клеток, мастоцитов, эозинофилов, нейтрофилов; цитопротекция слизистой бронхов; стимуляция мукоцилиарного транспорта, повышение продукции сурфактанта, уменьшение адгезии микроорганизмов к слизистой и др.; М-ХБ: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов. Клинические эффекты проявляются уменьшением одышки (снижение сопротивления дыхательных путей), повышением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты обострений, улучшением качества сна (предотвращение ночного бронхоспазма) и качества жизни [4; 5].

Бета-2-адреномиметики. В рамках фармакотерапии ХОБЛ применяются бета-2-адреномиметики короткого (4–6 ч.), среднего (10–12 ч.) и длительного (24 ч.) действия. Если препараты короткого действия назначаются по потребности, то средне- и длительно действующие – больным со стабильным течением заболевания [4; 5].

Длительно действующие бета-2-адреномиметики. Арсенал ДДАМ, состоящий из препаратов 12-часового действия – салметерола, кленбутерола и формотерола, в последние годы пополнился бронходилататорами с 24-часовой активностью – индакатеролом, олодатеролом и вилантеролом. Бронхорасширяющий эффект препаратов не зависит от выраженности бронхиальной обструкции. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что ДДАМ достоверно улучшают функцию легких, уменьшают выраженность симптомов, повышают толерантность к физическим нагрузкам и, что особенно важно, снижают частоту обострений ХОБЛ [3; 4; 12].

Эффективность новых ДДАМ имеет солидную доказательную базу. Индакатерол, по степени влияния на легочную функцию, значительно превос-

**Бронходилататоры зарегистрированные
в Российской Федерации и Республике Молдова**

Российская Федерация		Республика Молдова	
Международное название	Синонимы	Международное название	Синонимы
Бета-2-адреномиметики		Бета-2-адреномиметики	
Сальбутамол	Сальбутамол, Сальбутамол-Фармстандарт, Сорбитал, Вертакорт, Сальбутамол АВ, Сальбутамол-МХФП, Сальбутамол-Тева, Саламол Стери-Не, Вентолин, Асталин, Сальтос Сальгим, Цибутол циклокапс, Саламол Эко Легкое Дыхание	Сальбутамол	Сальбутамол, Сальбутамол-ВР, Вентолин, Вертакорт, Небутамол
Фенотерол	Фенотэйр, Беротек, Беротек-Н, Фенотерол-натив, Фенотерол-фэронатив	Фенотерол	Беротек
Формотерол	Формотерол-натив, Формотерол Изихайлер, Атимокс, Форадил, Окис эурбухалер	Формотерол	Форалес
Салметерол	Салметерол		
Олодатерол	Стриверди Респимат		
Индакатерол	Онбрез бризхалер	Индакатерол	Онбрез брезхалер
Кленбутерол	Кленбутерол Софарма, Кленбутерол	Кленбутерол	
М-холиноблокаторы		М-холиноблокаторы	
Ипратропия бромид	Ипратропиум Эйр, Ипратропиум-натив, Ипратропиум-аэронатив, Ипратропиум Стери-Неб, Атровент, Атровент Н	Ипратропия бромид	Ипрантент
Аклидиния бромид	Бретарис Джелу-эйр	Аклидиния бромид	Бретарис
Гликопиррония бромид	Сибри Бризхалер	Гликопиррония бромид	Сибри Бризхалер
Тиотропия бромид	Спирива, Спирива Респимат, Тиотропиум-натив	Тиотропия бромид	Спирива
Умеклидиния бромид	Инкруз Эллипта	Умеклидиния бромид	Инкруз Эллипта

ходит формотерол и салметерол, а также обладает противовоспалительным эффектом и повышает чувствительность к бета-2-адреномиметикам короткого действия. Олодатерол, благодаря короткому латентному периоду действия, противовоспалительному и антифибротическому эффекту, подтвердил в рандомизированных исследованиях эффективность и безопасность длительного применения при тяжелой ХОБЛ. Вилантерол показал

высокую селективность в отношении бета-2-адренорецепторов, быстрое начало и 24-часовую длительность действия, при однократном применении у больных ХОБЛ уже через 6 мин существенно увеличивал ОФВ₁ [3; 4; 12].

М-холиноблокаторы. Анализ полученных нами результатов показал, что и в РФ и в РМ зарегистрированы оригинальные и генерические ингаляционные М-ХБ, а российские врачи располагают

большим числом генериков, что может определять более широкий выбор для больных с ХОБЛ и индивидуальную приверженность [14; 15].

Согласно существующим данным, активность парасимпатической нервной системы является доминирующим обратимым компонентом обструкции дыхательных путей при ХОБЛ. Ингаляционные М-ХБ расширяют бронхи большого и среднего калибра, блокируют освобождение медиаторов из мастоцитов, предупреждают при длительном применении гипертрофию гладкой мускулатуры и гиперплазию желез, могут потенцировать действие БА и практически не снижают бронхиальную секрецию и мукоцилиарный транспорт. Ипратропий взаимодействует с M_1 , M_2 , M_3 -холинорецепторами, но проявляет действие только в течение 4-6 ч. Короткое и медленное начало действия препарата потребовало поиска новых М-ХБ более длительного действия. Первым из таких был тиотропий, который взаимодействовал с M_1 , M_2 , M_3 -холинорецепторами, но при этом быстро диссоциировал с M_2 и медленно с M_1 , и M_3 -холинорецепторами, что уменьшало частоту нежелательных сердечно-сосудистых эффектов. В отношении тиотропия накоплено большое количество доказательных данных, согласно которым препарат улучшает показатели вентиляционной функции легких, снижает выраженность симптомов заболевания, значительно, чем ДДАМ, уменьшает частоту обострений и частоту госпитализаций, улучшает качество жизни и уве-

личивает эффективность легочной реабилитации у больных ХОБЛ. В последние годы на фармацевтическом рынке появились новые представители ДДХБ: гликопирония бромид, аклидиния бромид и умеклидиния бромид. Отличительной чертой новых препаратов стало более быстрое развитие бронхолитического эффекта, селективность в отношении M_3 -холинорецепторов и хороший профиль безопасности [4; 12; 16].

Данные приведенные в таблице 3 показывают, что курские врачи располагают большим арсеналом оригинальных и генерических ИГК, чем кишиневские доктора, хотя последние указали, что назначали и беклометазон, и мометазон (препараты которые не зарегистрированы в Республике Молдова) [14; 15].

Ингаляционные глюкокортикоиды являются основой лечения ХОБЛ у пациентов с частыми обострениями. Первоначальные исследования, при использовании ИГК в качестве монотерапии показали улучшение симптомов и уменьшение обострений, но не оказывали существенного влияния на скорость снижения функции легких при ХОБЛ. Ингаляционные кортикостероиды могут быть особенно полезны у больных с признаками эозинофильного бронхиального воспаления, бронхиальной астмы в анамнезе или ее сочетания с ХОБЛ. Необходимо оценивать профиль безопасности ИГК у пациентов с ХОБЛ, учитывая возраст, наличие сопутствующих заболеваний и предшествующего использования системных кортикостероидов.

Таблица 3

Ингаляционные глюкокортикоиды зарегистрированные в Российской Федерации и Республике Молдова

Российская Федерация		Республика Молдова	
Международное название	Синонимы	Международное название	Синонимы
Ингаляционные глюкокортикоиды		Ингаляционные глюкокортикоиды	
Беклометазон	Беклометазон, Бозон, Беклометазон-аэронатив, Беклометазон ДС, Кленил, Беклазон Эко, Беклоспир, Беклазон Эко Легкое Дыхание, Кленил УДВ		
Будесонид	Будесонид-натив, Будизэйр, Будесонид Изихейлер, Пульмикорт, Пульмибуд, Новопульмон Е Новолайзер, Буденит Стери-Неб	Будесонид	Буденит Стери-Неб, Будектон
Мометазон	Асманекс Твистхейлер		
Флутиказон	Фликсотид	Флутиказон	Фликсотайд Небуфлузон
Циклесонид	Альвеско		

Следует помнить, что ИГК при ХОБЛ эффективны далеко не у всех пациентов. Результаты некоторых исследований показали, что больные с различными фенотипами ХОБЛ неодинаково отвечают на терапию ИГК или ИГК/ДДАМ. Терапия данными препаратами не приводит к каким-либо существенным функциональным или клиническим изменениям у больных с преимущественно эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. Кроме того, терапия ИГК, особенно при длительном назначении высоких доз, сопряжена с достаточно широким спектром местных и системных нежелательных явлений: кандидоз полости рта, катаракта, глаукома, остеопороз и переломы костей, сахарный диабет, реактивация туберкулеза, подавление коры надпочечников. В последние годы в число нежелательных явлений терапии ИГК пациентов ХОБЛ также включено повышение риска развития пневмонии, особенно у лиц более старшего возраста и тяжелым течением заболевания [4; 5; 7; 12; 17].

Фиксированные комбинации ДДАМ/ДДХБ.

Монотерапия стабильной ХОБЛ препаратами ДДАМ или ДДХБ, часто оказывается недостаточной для значительной части больных, что определяет необходимость комбинированного применения бронходилататоров. Преимущества комбинированной терапии ДДАМ и ДДХБ можно объяснить несколькими факторами: а) воздействием на оба механизма бронходилатации; б) синергизмом компонентов на пре- и постсинаптическом уровне; в) отсутствием влияния циркадной активности симпатической и парасимпатической нервных систем на выраженность бронхолитического эффекта, положительным влиянием на мукоцилиарный транспорт и отсутствие тахифилаксии. Бета-2-адреномиметики вызывают бронходилатацию посредством релаксации гладкомышечных клеток бронхов независимо от характера констриктивных стимулов, выступая в качестве функциональных антагонистов бронхоконстрикции, а М-ХБ дополняют и потенцируют этот функциональный антагонизм.

Комбинированное применение ДДАМ и ДДХБ позволяет увеличить степень бронходилатации с меньшим или сопоставимым риском побочных эффектов по сравнению с терапией препаратами одного класса, используемым в более высоких дозах. Однако применение различных средств доставки бронходилататоров снижает комплаентность пациентов и эффективность терапии ХОБЛ, что обуславливает целесообразность использования фармакокинетически сопоставимых препаратов в виде фиксированных комбинаций.

В настоящее время в РФ и РМ зарегистрированы фиксированные комбинированные препараты ДДАМ/ДДХБ: вилантерол/умеклидиний, олодатерол/тиотропий, индакатерол/гликопирроний и формотерол/аклидиний. Эффективность их применения при ХОБЛ обусловлена улучшением функции дыхания, снижением риска обострений по сравнению с таковыми при терапии отдельными компонентами [3; 4; 5; 7; 8; 13; 14; 15].

Приведенные в таблице 4 данные показывают, что врачи в г. Курске располагают большим арсеналом оригинальных и генерических комбинированных препаратов ДДАМ и ДДХБ, чем кишиневские доктора. Фиксированные комбинации ДДАМ и ДДХБ следует рассматривать как препараты первой линии для большинства больных с симптоматическим течением ХОБЛ, для больных высокого риска независимо от клинического фенотипа, что определяется тяжелой/крайне тяжелой бронхиальной обструкцией, либо выраженной одышкой или, по крайней мере, двумя эпизодами нетяжелого обострения или потребовавшим госпитализации одним эпизодом тяжелого обострения за истекший год, а также комбинацией указанных факторов [3; 4; 13].

Проведены многочисленные исследования по оценке эффективности и безопасности фиксированных комбинаций ДДАМ/ДДХБ в сравнении с ДДАМ, ДДХБ и ИГК+ДДАМ, которые показали, что фиксированные комбинации бронходилататоров превосходят по величине прироста ОФВ₁, влиянию на выраженность одышки (транзиторный индекс одышки), критериям качества жизни, частоте ситуационного применения бронходилататоров короткого действия, по влиянию на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [4; 7].

Ингаляционные глюкокортикоиды+длительнодействующие бета-адреномиметики при ХОБЛ. На рынке Российской Федерации и Республики Молдова присутствуют фиксированные комбинации ИГК с адреномиметиками среднего и длительного действия [14; 15].

Научным обоснованием для использования комбинации ИГК / ДДАМ служит комплементарное взаимодействие компонентов: ИГК повышают экспрессию гена бета-2-рецептора и уменьшают вероятность развития его десенситизации и тахифилаксии, а ДДАМ повышают чувствительность глюкокортикоидных рецепторов. На основании многочисленных исследований накоплены доказательства преимущества эффективности ИГК/ДДАМ по сравнению с монотерапией отдельными

Таблица 4

**Комбинированные препараты для лечения ХОБЛ
зарегистрированные в Российской Федерации и Республике Молдова**

Российская Федерация		Республика Молдова	
Международное название	Синонимы	Международное название	Синонимы
Бета-2-АМ+М-ХБ		Бета-2-АМ+М-ХБ	
Сальбутамол+Ипратропия бромид	Ипрамол Стери-Неб		
Фенотерол+Ипратропия бромид	Беродуал, Беродуал Н, Инспиракс, Астмасол-СОЛОФарм, Фенипра, Ипратерод-фэронатив, Ипратерол-натив	Фенотерол+Ипратропий бромид	Беродуал
Формотерол+Аклидиния бромид	Дуаклир Дженуэйр	Формотерол+аклидиния бромид	Бримика дженуаир
Вилантерол+Умеклидиния бромид	Аноро Эллипта	Вилантерол+Умеклидиния бромид	Аноро Эллипта
Индакатерол+Гликопиррония бромид	Ультибро бризхалер	Индакатерол+Гликопиррония бромид	Удтибро бризхайлер
Олодатерол+Тиотропия бромид	Спиолто респимат		
Бета-2-АМ+ИГК		Бета-2-АМ+ИГК	
Салметерол+Флутиказон	Респисальф Эйр Респисальф, Серофло, Эрфлюсал, Серетид, Серофло Мультихалер, Сальтиказон-фэронатив, Сальтикахон-натив, Серетид Мультидиск	Салметерол+Флутиказон	Серетид Мультидиск Пефсал
Вилантерол+Флутиказона фураат	Релвар Эллипта	Вилантерол+Флутиказон	Релвар Эллипта
Формотерол+Будесонид	ДуоРесп Спиромакс, Формисонид-натив, Симбикорт Турбухалер, Зенхейл, Форадил Комби		
Формотерол+Беклометазон	Фостер		
Формотерол+Мометазон	Зенлейл		

ми компонентами у пациентов с ХОБЛ. В первую очередь это касается достоверного уменьшения частоты обострений и увеличения продолжительности периода до следующего обострения ХОБЛ, уменьшения выраженности симптомов заболевания, улучшения показателей легочной функции и качества жизни пациентов. Комбинированная терапия ИГК/ДДАМ в настоящее время рекомендуется для пациентов с обострением в анамнезе, несмотря на лечение только бронходилататорами длительного действия, повторные обострения,

преимущественно неинфекционные (при сочетании с бронхиальной астмой или при эозинофильном типе воспаления). Лечение ИГК играет роль в двойной и тройной терапии ХОБЛ, чтобы уменьшить частоту обострений и улучшить симптомы. Тщательная оценка фенотипов ХОБЛ, связанных с факторами риска и сопутствующими заболеваниями, может помочь в индивидуализации лечения при максимальном увеличении соотношения пользы и риска при лечении ХОБЛ, содержащем ИГК [4; 5; 7; 13; 16 17].

В настоящее время широко обсуждается использование применения в терапии ХОБЛ тройной комбинации ДДАМ/ДДХБ/ИГК в одном ингаляторе или ДДАМ/ДДХБ и отдельно ИГК, ДДАМ/ИГК и отдельно ДДХБ. Последние исследования показали, что тройная терапия представляет собой наиболее мощное фармакологическое лечение, предназначенное для пациентов с ХОБЛ с умеренным или очень серьезным ограничением воздушного потока, особенно с анамнезом обострения, недостаточной эффективностью ДДАМ/ИГК или в случае сохраняющихся обострений и признаков эозинофильного воспаления при терапии ДДАМ/ДДХБ. По сравнению с ДДХБ, ИГК/ДДАМ или ДДАМ/ДДХБ тройная терапия не только уменьшает частоту использования средств неотложной терапии, но и улучшает функцию легких, качество жизни, снижает риск обострений и повышает выживаемость больных [6; 9; 12; 13; 16].

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы: врачи в обоих городах руководствуются международными и национальными рекомендациями и использовали имеющийся арсенал препаратов для лечения ХОБЛ; структура врачебных назначений лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ, была сопоставима между городами за исключением достоверно ($p < 0,01$) более частого использования ДДАМ+ИГК курскими врачами, а ДДХБ ($p < 0,001$), ДДАМ+ДДХБ ($p < 0,01$), ИФДЭ-4 ($p < 0,01$) – докторами г. Кишинева; при обострении ХОБЛ врачи г. Курска в равной степени назначали сальбутамол и фенотерол, а доктора г. Кишинева отдавали предпочтение сальбутамолу; врачи г. Курска из группы ДДАМ назначали сальметерол и формотерол, а доктора г. Кишинев помимо этих препаратов еще и индакатерол, вилантерол и олодатерол; из группы ДДХБ курские врачи использовали в основном тиотропий и в меньшей степени гликопирроний, тогда как молдавские доктора назначали еще аклидиний и умеклидиний; врачи в обоих городах выписывали весь имеющийся спектр ИГК, но если больным г. Курска чаще рекомендовали будесонид и беклометазон, то в г. Кишиневе почти в равной степени – мометазон, флутиказон и беклометазон; молдавские врачи чаще назначали комбинированные ДДАМ+ДДХБ, тогда как курские доктора – ДДАМ+ИГК; врачи в обоих городах имеют в арсенале оригинальные и генерические препараты, хотя курские доктора располагают более широким арсеналом воспроизведенных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Bronhopneumopatia obstructivă cronică. Protocol clinic național, 2019, 69 p.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М., 2018. 89с. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/908>
3. Miravittles M. et al. Optimal Bronchodilation for COPD Patients: Are All Long-Acting β 2-Agonist/Long-Acting Muscarinic Antagonists the Same? *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018 Jul; 81(3): 198-215.
4. Синопальников А.И., Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г. Новые возможности фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет*, 2018; № 15, 28-37.
5. Визель А.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких. Современные подходы к терапии. *Медицинский совет*, 2016, № 15, с. 6-10.
6. Ariel A. et al. Inhaled therapies in patients with moderate COPD in clinical practice: current thinking. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 45-56.
7. Авдеев С.Н. и др. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикоидов. *Заключение Совета экспертов. Пульмонология*. 2016; 26(1): 65-72.
8. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives Dave Singh. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 May; 79(5): 695-708.
9. Vanfleteren L. et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 3971-3981.
10. Боровиков В.П., Боровиков И.П. *STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. М.: Филинг. 1998; 608 с.
11. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика. 1999, 429 с.
12. Montuschi P. et al. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov Today*. 2014 Dec; 19(12):1928-35.
13. Колонтарева Ю. М., Барабанова Е. Н. Комбинированные бронхолитики в терапии ХОБЛ. *Лечащий врач*, 2016, 12; 85-90.
14. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. 2019.
15. *Nomenclatorul de stat al medicamentelor*. Ch., 2019.
16. Айсанов З.Р. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27(1):13-20.
17. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Aug 27; 13:2587-2601.
18. Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease. *A Guide for Health Care Professionals*. 2019. 49 p.