

# Актуальні проблеми лікування пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень

13 квітня в м. Києві відбулася визначна подія у світі пульмонології – VI Науково-практична конференція «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень». Цей захід традиційно організувала ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» за безпосередньої участі Асоціації фізичної та пульмонології України. Хедлайнери конференції зазначають, що хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це питання, якому «тісно» в рамках загальнотерапевтичних конференцій, адже бронхообструктивні захворювання – це невичерпна тема. До того ж цей напрям пульмонології розвивається у край швидко, щороку виходять оновлені європейські рекомендації, на полицях аптек з'являються нові лікарські засоби, публікуються результати клінічних випробувань. На жаль, вирішеною проблему ХОЗЛ наразі назвати не можна. Саме тому щороку конференція, присвячена ХОЗЛ, викликає підвищений інтерес медичної спільноти, збирає десятки чудових фахівців, науковців та практикуючих лікарів. Цей рік не був виключенням: до уваги гостей конференції були представлені наукові доповіді високого рівня, були проведені симпозиуми, цікаві круглі столи і майстер-класи за участю провідних вітчизняних фахівців.

Доповідь завідувача кафедри фізичної та пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Миколи Миколайовича Островського була присвячена місцю фіксованої комбінації індакатерол/глікопирроній у нових рекомендаціях Глобальної стратегії з діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD – GOLD) 2017 року.



– Оновлені рекомендації GOLD-2017 характеризуються доволі суттєвими відмінностями порівняно з попередньою редакцією. Практично це означає задокументовану потребу врахування індивідуальних та клінічних особливостей пацієнта – фенотип ХОЗЛ (стать, вік, куріння, зовнішні фактори ризику, наявність гіперінфляції, швидкість падіння об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), супутня патологія, зниження толерантності до фізичних навантажень, надлишок чи дефіцит маси тіла, схильність до загострень, порушення газообміну), а відтак – і персоналізований підбір терапії для виконання завдань лікування ХОЗЛ.

GOLD-2017 пропонує новий більш персоналізований (індивідуальний) принцип оцінки належності до груп «квадратів» ABCD. Відтепер стратифікація пацієнтів за групами ABCD для подальшого вибору фармакотерапії ґрунтується на оцінці симптомів (за допомогою опитувальників CAT або mMRC) та історії загострень і не враховує дані спірометрії. Проте ці дані залишаються важливим аспектом діагностики, прогнозу та рішення щодо інших необхідних терапевтичних підходів. Розглянемо приклад оцінки належності конкретних пацієнтів до однієї з груп «квадратів».

Клінічний приклад оцінки

Розглянемо двох пацієнтів – обидва з ОФВ<sub>1</sub> <30% від належного та оцінкою за CAT – 18 балів. Один без загострень за минулий рік, другий мав 3 загострення минулого року. Згідно із попередньою класифікацією обидвох пацієнтів слід віднести до групи GOLD D. Проте, за новою класифікацією, пацієнт із трьома загостреннями буде віднесений до GOLD ступінь 4, група D. Індивідуальний підхід до фармакотерапії має вирішувати головну проблему – персистуючі загострення. Другого пацієнта, що без загострень, слід віднести до GOLD

ступінь 4, група B (табл.). У такого пацієнта, крім фармакотерапії та реабілітації, хірургічний метод лікування може бути важливим рішенням з урахуванням тяжкості симптомів та спірометричних показників.

Довгоочікуваним нововведенням GOLD-2017 став новий алгоритм фармакологічного лікування з можливістю ескалації або деескалації терапії на зразок бронхіальної астми.

GOLD-2017 також пропонує новий алгоритм терапії для пацієнтів кожної із груп ABCD. Розглянемо їх докладніше.

## Група А

Усім пацієнтам групи А мають бути призначені бронходилататори залежно від їхнього впливу на задишку. Це можуть бути як препарати короткої, так і тривалої дії. Зазначене лікування необхідно продовжувати, якщо спостерігається позитивний вплив на симптоми.

## Група В

Як ініціальну терапію слід обрати бронходилататор тривалої дії (БХТД). Немає доказів щодо переваг того чи іншого класу БХТД у зменшенні симптомів у цієї групи пацієнтів. Вибір між класами препаратів залежить від індивідуального сприйняття зменшення симптомів пацієнтом.

Пацієнтам із персистуючою задишкою на монотерапії рекомендований прийом двох бронходилататорів. У пацієнтів із тяжкою задишкою два бронходилататори можна розглядати як початкову терапію. Якщо додавання другого бронходилататора не привело до зменшення симптомів, слід повернутися до монотерапії. У рекомендаціях зазначається, що пацієнти групи В здебільшого мають коморбідність, що додає симптоматики, впливає на прогноз та потребує додаткового обстеження.

Коментар: у значній кількості досліджень (Bateman et al., 2013; Vogelmeier et al., 2013; R. Buhl, C. Gessner, W. Schuermann et al., 2015) продемонстровано явні переваги комбінації індакатерол/глікопирроній в усуненні симптомів та профілактиці загострень ХОЗЛ. Так, індакатерол/глікопирроній більш виражено зменшує задишку порівняно з монотерапією (12-й тиждень) (Bateman et al., 2013). Також комбінація індакатерол/глікопирроній значуще зменшує задишку на 12-му і 26-му тижнях порівняно із сальметеролом/флутиказоном (Vogelmeier et al., 2013). R. Buhl, C. Gessner, W. Schuermann і співавт. (2015) довели, що індакатерол/глікопирроній забезпечує значуще зменшення задишки у більшій кількості пацієнтів порівняно з комбінацією тіотропій + формотерол.

## Група С

Пацієнти із персистуючими загостреннями можуть мати переваги від додавання другого бронхолітика або від прийому комбінації β-агоністів тривалої дії (БАТД) / інгаляційних кортикостероїдів (ІКС). Оскільки у деяких пацієнтів ІКС збільшують ризик розвитку пневмоній, то першим вибором є комбінація БАТД/М-холінолітики тривалої дії (МХТД). Стартова терапія має розпочинатися з монотерапії бронходилататором. У двох прямих порівняльних дослідженнях (C. Vogelmeier et al., 2014; M.L. Decramer et al., 2013) МХТД краще профілакував загострення, аніж БАТД. Отже, у цій групі рекомендовано розпочинати терапію з МХТД.

## Група D

Рекомендовано розпочинати терапію із комбінації БАТД/МХТД, оскільки:

- БАТД/МХТД пацієнти у дослідженнях оцінювали як більш ефективне лікування порівняно з монопрепаратами. Якщо для ініціальної терапії вибрано монобронходилататор, то віддають перевагу МХТД;
- БАТД/МХТД ефективніше профілакують загострення, ніж БАТД/ІКС, а також мають переваги за впливом на інші кінцеві точки в пацієнтів групи D;
- у пацієнтів групи D існує високий ризик розвитку пневмоній під час прийому ІКС.

У деяких пацієнтів як перший вибір можна розглядати ІКС/БАТД. Це стосується хворих з історією або ознаками, що вказують на наявність оверлап-синдрому АСОС. Високий рівень еозинофілів крові також може бути критерієм вибору призначення ІКС, проте це питання наразі перебуває у процесі обговорення.

У пацієнтів із загостреннями, незважаючи на терапію БАТД/МХТД, існують такі альтернативні шляхи.

Ескалація до БАТД/МХТД/ІКС. При цьому порівняння ефективності у профілактиці загострень БАТД/МХТД і БАТД/МХТД/ІКС наразі перебуває у процесі дослідження.

Переключення на БАТД/ІКС. Однак немає доказів, що переключення з БАТД/МХТД на БАТД/ІКС краще запобігатиме загостренню. Якщо терапія БАТД/ІКС не справила позитивного ефекту на симптоми/загострення, можна додати МХТД.

Якщо у пацієнта під час прийому БАТД/МХТД/ІКС загострення спостерігається й далі, слід розглянути:

- додавання рофлуміласту (у пацієнтів з ОФВ<sub>1</sub> <50% від належного та хронічним бронхітом, зокрема, у випадку мінімум однієї госпіталізації у зв'язку із загостренням за минулий рік);
- додавання макролідів (найкраще з існуючих доказових баз має азитроміцин; під час прийняття рішення також слід урахувати можливість розвитку антибіотикорезистентності);
- відміну ІКС (недостатня ефективність, підвищення ризику небажаних явищ (у тому числі пневмоній) та доказова база, що демонструє їх відміну без шкоди, підтримують цю рекомендацію).

Експерти GOLD-2017 як доказову базу використовували декілька нових і вкрай цікавих клінічних досліджень. Розглянемо деякі з них. Автори відомого дослідження LANTERN Zhong і співавт. (2015)

зазначають, що комбінація індакатерол/глікопирроній (Ультібро Бризхайлер) на 31% зменшує ризик загострень порівняно із сальметерол/флутиказоном у пацієнтів GOLD II, GOLD III та історією загострень в анамнезі. Ці автори також довели, що зазначена комбінація значно подовжує час до першого загострення (на 35%) порівняно із сальметерол/флутиказоном.

Дані дослідження SPARK (Wedzicha et al., 2013) дають змогу зробити висновок про те, що комбінація індакатеролу з глікопирронієм зменшує ризик загострень порівняно з тіотропієм. Схожими сучасними порівняльними дослідженнями, що дають докази фіксованої переваги комбінації індакатеролу з глікопирронієм (Ультібро Бризхайлер), є також FLAME (J.A. Wedzicha, D. Banerji, K.R. Chapman et al., 2016), ILLUMINATE (D.A. Mahler et al., 2014), BLAZE (C.F. Vogelmeier et al., 2013).

Отже, Ультібро Бризхайлер – це доведена терапія для пацієнтів із ХОЗЛ різних груп. Згідно із GOLD-2017 Ультібро Бризхайлер є препаратом вибору в таких груп хворих:

- в уперше виявлених пацієнтів GOLD B із вираженими симптомами;
- у пацієнтів GOLD B, які приймають монотерапію БАТД або МХТД і в яких все одно спостерігається виражена задишка;
- у пацієнтів GOLD C із персистуючими загостреннями, незважаючи на прийом МХТД;
- у пацієнтів GOLD D як стартова терапія;
- у пацієнтів, які приймають БАТД/ІКС, з наявністю виражених симптомів і відсутністю показань до інгаляційних кортикостероїдів.

Наступний виступ продовжив тему ефективної терапії ХОЗЛ за допомогою сучасних фіксованих комбінацій. Темою доповіді старшого наукового співробітника ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» (м. Київ) Ярослава Олександровича Дзюблика була «Доведена ефективність Ультібро Бризхайлер у профілактиці загострень ХОЗЛ. Перспективи, відкриті дослідженнями FLAME».



– Не викликає сумнівів той факт, що основною рушійною силою прогресування ХОЗЛ є його загострення. Відповідно до міжнародних рекомендацій GOLD загострення ХОЗЛ – це гостра подія, що характеризується погіршенням

респіраторних симптомів, які виходять за межі звичайного ступеня їх вираженості, що призводить до необхідності зміни терапії пацієнта. Наявність в анамнезі загострення ХОЗЛ є найбільш достовірним предиктором подальших загострень, і це зафіксовано в оновлених рекомендаціях GOLD-2017. Проте обмеження повітряного потоку у хворого також пов'язане зі збільшенням ризику загострень, тобто чим гіршою є функція легень, тим частіше треба очікувати загострень. У відомому дослідженні UPLIFT (2012) було показано, що одне загострення ХОЗЛ подвоює швидкість падіння функції легень протягом наступних 1-2 років із 28 мл на рік до 48-59 мл на рік. Загострення ХОЗЛ справляють істотний негативний вплив на якість життя пацієнтів. Окрім того, кількість загострень обов'язково враховують під час визначення клінічної групи пацієнта і, відповідно, під час вибору базисної терапії. Однак існують деякі клінічні проблеми, пов'язані як із визначенням загострення, так і з його реєстрацією. У ході низки досліджень було

Таблиця. GOLD-2017: приклад оцінки належності до груп ABCD

	Пацієнт 1	Пацієнт 2
ОФВ <sub>1</sub>	<30%	<30%
CAT	18 балів	18 балів
Історія загострень за рік	0	3
Група за попередньою класифікацією GOLD	GOLD D	GOLD D
Група за новою класифікацією GOLD-2017	GOLD ступінь 4; група B	GOLD ступінь 4; група D



продемонстровано, що близько 50% епізодів погіршення симптомів, які можуть бути загостреннями, залишаються незадокументованими. Це пов'язано з:

- обмеженим доступом пацієнтів до кваліфікованої медичної допомоги;
- острахом значних витрат;
- самолікуванням;
- недостатніми знаннями лікарів;
- відсутністю або незадовільним станом медичної документації пацієнтів.

Наразі основу базисної терапії хворих на ХОЗЛ становлять протизапальні препарати і бронхолітики. Останні роки фахівці дедалі більше віддають перевагу призначенням БХТД та їх комбінацій, у тому числі у пацієнтів із високим ризиком загострень. З точки зору фармакодинаміки можливі такі механізми запобігання загостренню під час використання БХТД (J.A. Wedzicha et al., 2012):

- механічні (зниження гіперінфляції та опору повітряному потоку, збільшення ємності вдишу), пов'язані з впливом препаратів на тонус бронхів;
- біологічні (зменшення продукції мекротинна, пряма або непряма протизапальна дія, протівірусна активність).

З урахуванням різноманітних позитивних властивостей БАТД, з одного боку, і доведеного збільшення частоти інфекційних ускладнень, пов'язаних із використанням ІКС, з іншого, застосування комбінації β-агоніста й МХТД вбачається надзвичайно перспективним. Для вивчення ефективності впливу подвійної бронхолітичної терапії на частоту загострень ХОЗЛ було проведено дослідження FLAME (2016), яке увійшло до програми клінічних досліджень препарату Ультібро Бризхайлер. У 52-тижневому подвійному сліпому рандомізованому контрольованому багатоцентровому дослідженні оцінювали ефективність двох комбінованих препаратів – індакатерол/глікопирроній у дозі 110/50 мкг 1 раз на добу і сальметерол/флутиказон у дозі 50/500 мкг 2 рази на добу (рис.). В дослідження було залучено 3362 пацієнти із 43 країн. Упродовж 4 тиж хворі отримували інгаляційно тіотропій у дозі 18 мкг 1 раз на добу. Згодом у співвідношенні 1:1 пацієнти були рандомізовані у дві групи для проведення терапії або індакатеролом/глікопирронієм, або сальметеролом/флутиказоном. Реєстрували всі загострення захворювання (погіршення симптомів тривалістю від двох і більше днів за даними електронного щоденника), показники функції дихання, а також оцінювали якість життя згідно із стандартними опитувальниками. У дослідження включали пацієнтів старше 40 років, індекс задишки за шкалою MRC 2 бали і більше, ОФВ<sub>1</sub> 25-60% від належного, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 0,7 і менше, в історії не менш як 1 загострення, яке потребувало призначення антибіотика і/або системного кортикостероїда. 75% пацієнтів, що були залучені в дослідження FLAME, належали до групи GOLD D.

Наприкінці 52-го тижня лікування в групі індакатерол/глікопирроній зареєстровано на 11% менше загострень, ніж в групі сальметерол/флутиказон. Частота середньо- і тяжких загострень у пацієнтів, що приймали індакатерол/глікопирроній, була на 17% менше, ніж у групі порівняння. Комбінація індакатерол/глікопирроній виявилася ефективнішою за комбінацію сальметерол/флутиказон на 13% і за зниженням частоти тяжких загострень. Ще одним не менш важливим показником є час до настання першого загострення з моменту включення пацієнта в дослідження. Було встановлено, що індакатерол/глікопирроній подовжує час до першого загострення порівняно із сальметеролом/флутиказоном. При цьому ризик розвитку всіх загострень був нижчим на 16%, а середньо- і тяжких – на 22 і 19% відповідно.

Загалом у дослідженні FLAME було доведено, що:

- індакатерол/глікопирроній зменшує частоту загострень ХОЗЛ порівняно із сальметеролом/флутиказоном;
- індакатерол/глікопирроній подовжує час до настання першого загострення порівняно із сальметеролом/флутиказоном;

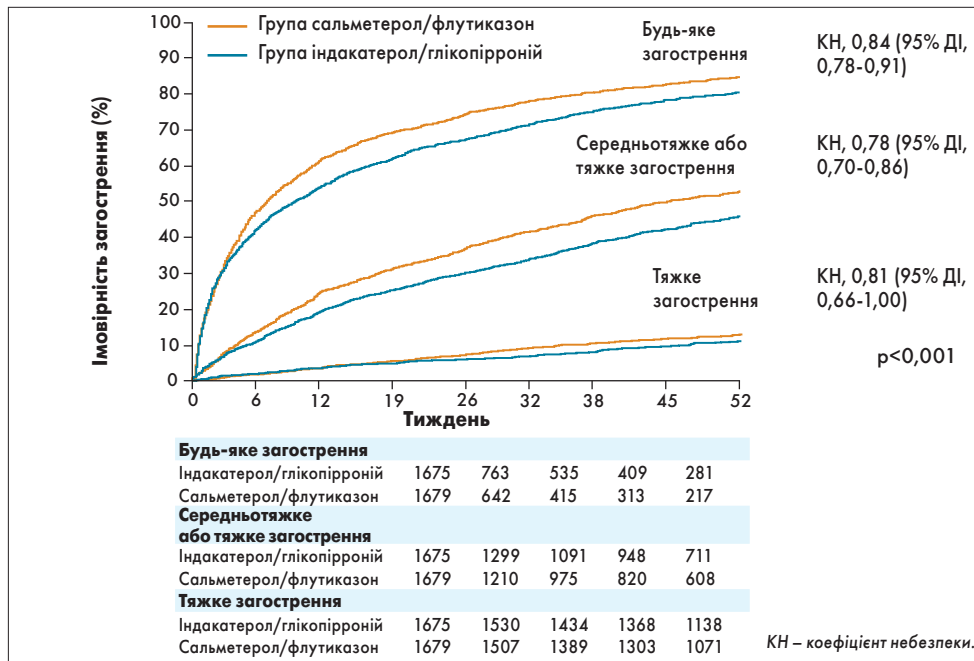


Рис. Час до першого загострення: дослідження FLAME (2016)

- зменшення частоти загострень у групі індакатерол/глікопирроній порівняно з групою сальметерол/флутиказон спостерігалось незалежно від вихідного рівня еозинофілів у крові;
- індакатерол/глікопирроній більш значуще збільшує показник ОФВ<sub>1</sub> порівняно із сальметеролом/флутиказоном;
- обидва препарати мають порівнянний профіль безпеки, проте в групі індакатерол/глікопирроній спостерігалось достовірно менше пневмоній.

Отже, FLAME стало дослідженням, у якому переконливо продемонстровано перевагу Ультібро Бризхайлер у запобіганні загостренню порівняно із сальметеролом/флутиказоном у пацієнтів з ≥1 загостренням за попередній рік.

Результати новітніх досліджень, положення європейських рекомендацій і власний досвід – ось три «кити», які роблять конференції на зразок цієї необхідними в роботі кожного практикуючого лікаря-пульмонолога.

Підготувала **Олександра Меркулова**

1 РАЗ В СУТКИ!

# УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР

ОТКРЫВАЕТ НОВУЮ ГЛАВУ В ЛЕЧЕНИИ ХОЗЛ<sup>2-6</sup>

## УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР, 1 раз в сутки, показан для поддерживающей бронходилатационной терапии у взрослых пациентов с ХОЗЛ для:

- уменьшения симптомов
- снижения частоты обострений<sup>1</sup>

**УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР**  
**Важное примечание:** перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.  
**Лекарственная форма:** порошок для ингаляций, твердые капсулы, содержащие 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликотирония.  
**Показания:** поддерживающая бронхолитическая терапия для облегчения симптомов и снижения частоты обострений у взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).  
**Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу, к лактозе или к любому из вспомогательных веществ.  
**Дозирование:** рекомендованная доза – ингаляция содержимого одной капсулы с помощью ингалятора Ультібро Бризхайлер один раз в сутки.  
**Особые группы пациентов:** пациентам пожилого возраста, а так же пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек и печени, коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек или при терминальной стадии, требующей гемодиализа, Ультібро Бризхайлер следует применять только, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Препарат не предназначен для применения у детей.  
**Предупреждения/меры предосторожности:** не следует применять в качестве неотложной терапии. Как и при применении любой другой ингаляционной терапии, может возникнуть парадоксальный бронхоспазм. Следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи, как и другие антихолинэргические средства.  
**Беременность и кормление грудью:** данные о применении препарата беременными женщинами отсутствуют. Неизвестно экскретируются ли в грудное молоко индакатерол, гликотироний или их метаболиты.  
**Взаимодействия:** совместное применение с другими антихолинэргическими препаратами не изучено, поэтому не рекомендуется.  
**Нежелательные явления:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, часто (≥1/100 до <1/10) – инфекции мочевыводящих путей, обморок, кашель, орофарингеальная боль, включая раздражение гортани, диспепсия, кариес, скелетно-мышечная боль, гипертермия, боль в груди; нечасто (≥1/1000 до <1/100) – глаукома, сердцебиение, носовые кровотечения, обструкция мочевого пузыря и задержка мочи.  
**Регистрационное свидетельство** №UA/14569/01/01 от 20.08.2015.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ультібро Бризхайлер, регистрационное свидетельство №UA/14569/01/01 от 20.08.2015.
2. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:199-2094;
3. Volgelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:51-60;
4. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. [ERS abstract 700090]. Eur Respir J. 2014;43(suppl 58);
5. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, et al. Thorax. 2015;70(4):311-319
6. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Eur Respir J. 2013;42(6):1484-1494;

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено.

Представительство компании  
«Новартис Фарма Сервисес АГ» в Украине:  
Украина, 04073, пр-т. Степана Бандери, 28-А (буква Г);  
Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

**ОДИН РАЗ В СУТКИ**  
**ультібро**  
**бризхайлер**  
индакатерола малаат/глікотиронія бромід  
порошок для інгаляцій

ID code 738680/ULT/04/17/15000