

Двойная бронходилатация при ХОЗЛ: эффективность и перспективы применения

19 октября в Киеве, в рамках XI Национального астма-конгресса (далее – Конгресс), состоялась научно-практическая конференция «Целевое применение современных возможностей диагностики и лечения в эффективном ведении бронхообструктивных заболеваний в общей специализированной медицинской практике». Ключевой частью мероприятия были доклады авторитетных профильных специалистов. Особое внимание в своих выступлениях спикеры уделили инновационным препаратам, используемым для базисной терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), в частности фиксированной комбинации длительно действующих β_2 -агониста индакатерола и М-холинолитика гликопиррония.

В рамках Конгресса состоялся симпозиум «Рациональность двойной бронходилатации с точки зрения современных рекомендаций и ежедневной клинической практики» при поддержке компании «Новартис», в портфеле продуктов которой современная фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний представлена препаратом Ульгибро Бризхайлер.



О возможностях и перспективах применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний, основанных на обширной доказательной базе, рассказала член-корреспондент НАМН Украины, ректор Днепротровской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева.

– Рекомендации GOLD-2017 года содержат изменения, касающиеся терапии первого выбора при ХОЗЛ, особенно для групп В, С и D. С этой целью предлагается новая лечебная опция: фиксированные комбинации β_2 -агонистов длительного действия (МХДД). В клинической практике эта опция используется относительно недавно, однако в большинстве исследований, где изучалась эффективность фиксированных комбинаций БАДД/МХДД, были получены результаты, доказывающие их безусловное превосходство по сравнению с терапией монокомпонентами, обладающими бронходилатационным действием.

Мировой фармацевтический рынок предлагает ряд фиксированных комбинаций БАДД/МХДД, которые можно применять совместно с помощью одного ингалятора: индакатерол/гликопирроний, умеклидиний/вилантерол, олодатерол/тиотропий, аклидиний/формотерол и формотерол/гликопирроний. Одной из наиболее обширных доказательных баз среди комбинаций БАДД/МХДД на сегодняшний день обладает индакатерол/гликопирроний (Ульгибро Бризхайлер).

Масштабная программа IGNITE (Indacaterol and Glycopyrronium Bromide Clinical Studies) включает 12 завершённых клинических исследований с участием >11 тыс. пациентов с ХОЗЛ. Во всех наблюдениях фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний использовалась в виде однодозного порошкового ингалятора Бризхайлер 1 р/сут.

По результатам независимых исследований, проведенных в рамках программы IGNITE, комбинация индакатерол/гликопирроний продемонстрировала достоверные преимущества по сравнению с плацебо и традиционной терапией монокомпонентами или комбинацией БАДД/ИГКС.

В исследованиях SHINE, SPARK, BLAZE было показано значительное повышение качества жизни пациентов вследствие облегчения симптомов одышки по сравнению с монотерапией тиотропием, применением комбинации сальметерол/флутиказон (ILLUMINATE, FLAME) и монокомпонентами тиотропием и формотеролом (QUANTIFY).

Исследование SHINE продемонстрировало, что применение фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний приводило к достоверному улучшению транзитного индекса одышки (TDI) по сравнению с плацебо и монотерапией бронхолитиками (тиотропий, гликопирроний, индакатерол) через

12 нед, а на фоне приема плацебо и тиотропия – через 26. Улучшение качества жизни пациентов (по сравнению с терапией плацебо и тиотропием), оцениваемое по шкале SGRQ, отмечалось на 26-й нед применения комбинации индакатерол/гликопирроний (E.D. Bateman et al., 2013).

Комбинация индакатерол/гликопирроний способствует значимому увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) по сравнению с монотерапией тиотропием (SHINE, SPARK, BRIGHT), применением комбинации сальметерол/флутиказон (ILLUMINATE, FLAME, LANTERN) и приемом тиотропия и формотерола (QUANTIFY).

Учитывая, что смертность от обострений ХОЗЛ превышает таковую при инфаркте миокарда, возможность профилактики обострений с помощью терапии комбинацией индакатерол/гликопирроний приобретает для пациентов необычайно важное значение. В сравнительном исследовании FLAME изучалась эффективность комбинации индакатерол/гликопирроний в отношении снижения частоты обострений ХОЗЛ (75% пациентов относились к группе D). Результаты исследования показали достоверное ($p=0,0003$) снижение числа обострений по сравнению с использованием комбинации сальметерол/флутиказон на 11% (J.A. Wedzicha et al., 2016).

Как показало рандомизированное исследование LANTERN, у пациентов высокого риска (II и III стадии заболевания согласно классификации GOLD с частыми обострениями в анамнезе) при лечении комбинацией индакатерол/гликопирроний на 31% снижается риск и на 35% продлевается время до наступления среднетяжелых и тяжелых обострений по сравнению с комбинацией сальметерол/флутиказон (N. Zhong et al., 2015).

Исходя из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Риск обострений является ключевым оценочным критерием в обновленных Рекомендациях GOLD-2017.
2. Для большинства пациентов с выраженной симптоматикой независимо от риска обострений (группы В и D) в качестве препаратов первого выбора GOLD-2017 рекомендуют комбинацию двух бронходилататоров (БАДД/МХДД).
3. Результаты исследований SPARK и FLAME четко демонстрируют преимущества комбинации индакатерол/гликопирроний в профилактике обострений по сравнению с БАДД/ИГКС.



Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профпатологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Николай Николаевич Островский в своем выступлении подробно остановился на том,

какое место занимает фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний в обновленных Рекомендациях GOLD-2017.

– Главным изменением в обновленных Рекомендациях Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОЗЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease) стал персонализированный подход к пациенту. А именно учет индивидуальных и клинических особенностей больного –

фенотип ХОЗЛ: пол, возраст, отношение к курению, внешние факторы риска, наличие гиперинфляции, скорость падения ОФВ₁, сопутствующая патология, снижение толерантности к физическим нагрузкам, избыток или дефицит массы тела, склонность к обострениям, нарушения газообмена. Такой подход, соответственно, предполагает и персонализированный подбор терапии для выполнения задач, связанных с лечением ХОЗЛ.

Рекомендации GOLD-2017, по сравнению с прошлой версией, предлагают:

- обновление определения ХОЗЛ;
- более персонализированный (индивидуальный) принцип оценки принадлежности к группам ABCD;
- новый алгоритм фармакологического лечения с возможностью эскалации или дэскалации терапии.

Определение ХОЗЛ в обновленных Рекомендациях GOLD существенно отличается от такового в предыдущей версии документа (табл. 1).

Так как обновленное определение ХОЗЛ учитывает поражение всего бронхиального дерева, необходимо подбирать терапию, которая будет воздействовать на рецепторы бронхов всех калибров и альвеол. Что касается стратификации пациентов по группам, оценка GOLD-2016 базировалась на степени ограничения воздушного потока, симптомах, а также истории обострений. GOLD-2017 предлагает индивидуальный принцип отнесения пациентов к группам «квадратов» ABCD, основанный только на оценке выраженности симптомов и истории обострений и не учитывающий данные спирометрии. Симптомы оцениваются с помощью опросников CAT или mMRC. Пример того, как определяется принадлежность того или иного пациента к группам ABCD, представлен в таблице 2.

За прошедший год у одного пациента обострений не было, у другого произошло 3 эпизода обострения. При этом оба пациента имеют ОФВ₁ <30% от должного. Согласно предыдущей классификации обоих пациентов следует отнести к группе GOLD D. Однако по новой классификации пациент с тремя обострениями будет отнесен к GOLD степень 4, группа D. Индивидуальный подход к фармакотерапии должен решать главную проблему – персистирующие обострения. Пациента без обострений следует отнести к GOLD степень 4, группа В. У такого пациента, помимо фармакотерапии и реабилитации, важным решением, с учетом тяжести симптомов и показателей спирометрии, может быть хирургический метод лечения.

Алгоритм фармакологического лечения с возможностью эскалации или дэскалации терапии по примеру бронхиальной астмы стал должным нововведением GOLD-2017. Смена подходов к лечению ХОЗЛ помогает более индивидуализированно достигать основных целей:

- облегчения симптомов;
- повышения толерантности к физическим нагрузкам;
- улучшения качества жизни;
- предупреждения прогрессирования заболевания;
- профилактики и лечения обострений;
- снижения уровня смертности.

Для каждой из групп ABCD предлагается новый алгоритм терапии.

Группа А. Всем больным этой группы должны назначаться бронходилататоры в зависимости от их влияния на одышку. Это могут быть препараты как короткого, так и длительного

действия. Назначенное лечение необходимо продолжать, если наблюдается позитивное влияние на симптомы.

Группа В. Большинство пациентов этой группы – коморбидные, что дополняет и усиливает симптоматику, влияет на прогноз и требует дальнейшего обследования.

В качестве инициальной терапии следует выбрать бронходилататор длительного действия (БХДД). Доказательства относительно преимуществ того или иного класса БХДД в уменьшении симптомов у этой группы пациентов отсутствуют. Выбор между классами препаратов продиктован индивидуальным восприятием пациента и способностью облегчать симптомы.

Больным с персистирующей одышкой, получающим монотерапию, рекомендован прием двух бронходилататоров. У пациентов с тяжелой одышкой 2 бронходилататора могут рассматриваться в качестве начальной терапии. Если добавление второго бронходилататора не привело к уменьшению симптомов, следует вернуться к монотерапии.

Группа С. В двух прямых сравнительных исследованиях (C. Vogelmeier et al., 2014; M.L. Decramer et al., 2013) МХДД лучше предупреждал обострения, чем БАДД. Следовательно, в этой группе рекомендовано начинать терапию с МХДД. Лечение должно начинаться с монотерапии бронходилататором. Пациенты с персистирующими обострениями могут получить преимущества от добавления второго бронхолитика или от комбинации БАДД/ИГКС (ингаляционные глюкокортикостероиды). Поскольку ИГКС у некоторых пациентов увеличивает риск развития пневмонии, препаратами первого выбора является комбинация БАДД/МХДД.

Группа D. Рекомендовано начать лечение с комбинации БАДД/МХДД, поскольку:

- БАДД/МХДД пациенты оценивали как более эффективное лечение по сравнению с монопрепаратами. Если для инициальной терапии выбран монобронходилататор, предпочтение отдают МХДД;
- БАДД/МХДД успешнее предупреждает обострения, чем БАДД/ИГКС, а также имеют преимущество в отношении влияния на конечные точки у пациентов группы D;
- прием ИГКС у пациентов группы D ассоциируется с высоким риском развития пневмоний;
- у некоторых пациентов в качестве первого выбора можно рассматривать комбинацию БАДД/ИГКС (больные с историей или признаками, указывающими на наличие оверлап-синдрома ACOS). Высокий уровень эозинофилов крови также может быть критерием выбора назначения ИГКС, однако этот вопрос остается пока дискуссионным.

У пациентов с обострениями, несмотря на лечение БАДД/МХДД, существуют альтернативные пути терапии:

- эскалация до БАДД/МХДД/ИГКС. При этом в настоящее время проводятся исследования, в которых сравнивается эффективность в профилактике обострений БАДД/МХДД и БАДД/МХДД/ИГКС;
- переключение на БАДД/ИГКС. Но доказательства преимущества указанной комбинации в предупреждении обострений в сравнении с БАДД/МХДД отсутствуют. Если терапия БАДД/ИГКС оказалась неэффективной, можно добавить МХДД.

Если у пациента на фоне приема БАДД/МХДД/ИГКС и далее отмечается обострение, необходимо в схему терапии включить либо рофлумиласт (у пациентов с ОФВ₁ ≤50% от должного и хроническим бронхитом, в частности в случае минимум одной госпитализации в связи с обострением за прошедший год), либо макридил (больным, которые в прошлом курили).

GOLD-2017 рекомендует для пациентов групп В, С и D двойную бронходилатацию с помощью комбинации БАДД/МХДД. В большом количестве клинических исследований фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний (Ульгибро Бризхайлер) продемонстрировала целый ряд преимуществ в устранении симптомов и предупреждении обострений. Так, по данным Bateman и соавт. (2013), индакатерол/гликопирроний более выраженно, по сравнению

Таблица 1. Определение ХОЗЛ по GOLD-2016/2017

GOLD-2016	GOLD-2017
ХОЗЛ – заболевание, которое можно предупредить и лечить; характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и ассоциируется с повышенным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей в результате воздействия вредных частиц или газов	ХОЗЛ – распространенное заболевание, которое можно предупредить и лечить; характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока в результате аномалий дыхательных путей и/или альвеол, вызванных, как правило, значительным воздействием вредных частиц или газов

Таблица 2. Стратификация пациентов по группам ABCD

	1-й пациент	2-й пациент
ОФВ ₁ , %	≤30	≤30
CAT, баллы	18	18
История обострений	0	3
Группа по предыдущей классификации GOLD-2016	GOLD D	GOLD D
Группа по новой классификации GOLD-2017	GOLD, степень 4, группа В	GOLD, степень 4, группа D

с монотерапией, уменьшает одышку на 12-й неделе. Уменьшение одышки на 12-й и 26-й неделе (по сравнению с комбинацией сальметерол/флутиказон) обнаружили в ходе своего исследования Vogelmeier et al. (2013). Также было доказано, что большее количество пациентов отмечает значимое облегчение симптомов одышки во время приема комбинации индакатерол/гликопирроний по сравнению с комбинацией тиотропий + формотерол (R. Buhl, C. Gessner, W. Schuermann et al., 2015). В известном исследовании LANTERN было доказано, что у пациентов со стадиями GOLD II и III индакатерол/гликопирроний на 31% уменьшает риск обострения и на 35% удлиняет время до наступления обострения в сравнении с комбинацией сальметерол/флутиказон (Zhong et al., 2015). Важным преимуществом препарата Ультибро Бризхайлер также является быстрое начало действия.

Таким образом, согласно Рекомендациям GOLD-2017 Ультибро Бризхайлер является препаратом выбора:

- у впервые выявленных пациентов группы GOLD B с выраженными симптомами;
- пациентов группы GOLD B, которые, несмотря на монотерапию БАДД или МХДД, продолжают страдать выраженной одышкой;
- пациентов группы GOLD C с персистирующими обострениями, несмотря на прием МХДД;
- пациентов группы GOLD D в качестве стартовой терапии;
- пациентов, принимающих БАДД/ИГКС, с наличием выраженных симптомов и отсутствием показаний к ИГКС.



Вопросу перспектив применения современной фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний (Ультибро Бризхайлер) в профилактике обострений ХОЗЛ уделил внимание в своем докладе ведущий научный сотрудник ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Ярослав Александрович Дзюблик.

— Согласно GOLD-2017 основным фактором прогрессирования ХОЗЛ является обострение. Наличие в анамнезе одного обострения служит предиктором дальнейшего развития заболевания, ухудшения состояния и снижения качества жизни пациента. Было установлено, что при частых обострениях на протяжении четырех лет больной ХОЗЛ утрачивает не менее 25% ОФВ₁. Также было доказано, что среднетяжелое или тяжелое обострение ХОЗЛ в 2 раза повышает риск инфаркта миокарда в течение 5 дней после события и в 1,5 раза — инсульта через 49 дней (G.C. Donaldson et al., 2010). Учитывая эти факторы, значение применения современной терапии ХОЗЛ у больных с высоким риском обострений трудно переоценить.

Таким пациентам обновленные Рекомендации GOLD-2017 в качестве базисной терапии ХОЗЛ предлагают двойную бронходилатацию с использованием современных фиксированных комбинаций БАДД/МХДД (индакатерол/гликопирроний). Этот выбор фармакотерапии подтвержден большим количеством многолетних независимых исследований.

Преимущества комбинации индакатерол/гликопирроний были продемонстрированы в фундаментальном исследовании FLAME (2016), ставшем частью большой программы исследований препарата Ультибро Бризхайлер. Изначально конечной целью исследования было сравнение эффективности комбинаций индакатерол/гликопирроний и сальметерол/флутиказон в снижении частоты всех обострений ХОЗЛ. Полученные результаты оказались еще более обнадеживающими, поскольку комбинация индакатерол/гликопирроний продемонстрировала целый ряд дополнительных преимуществ, чрезвычайно перспективных в терапии ХОЗЛ.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании FLAME на протяжении 52 нед оценивалась эффективность комбинаций индакатерол/гликопирроний в дозе 110/50 мкг 1 р/сут и сальметерол/флутиказон в дозе 50/500 мкг 2 р/сут у 3362 пациентов из 40 стран. В течение 4 нед пациенты принимали тиотропий 18 мкг 1 р/сут. Со временем пациенты были рандомизированы на 2 группы: для терапии индакатерол/гликопирронием и для приема сальметерол/флутиказона.

Критериями включения в исследование FLAME были:

- возраст >40 лет;
- постбронходилатационный ОФВ₁ ≥25 и ≤60% от должного;
- оценка выраженности симптомов по шкале mMRC — ≥2 балла;
- ≥1 задокументированного обострения ХОЗЛ, требующего назначения антибиотиков и/или системных ГКС на протяжении 1 года до рандомизации.

По критериям GOLD-2014 75% пациентов относились к группе D. Регистрировались все обострения ХОЗЛ (ухудшение симптомов в течение ≥2 дней), показатели функции дыхания. Качество жизни оценивалось по стандартным опросникам. В конце 52-й недели результаты исследования FLAME показали, что:

- индакатерол/гликопирроний уменьшает частоту обострений ХОЗЛ в сравнении

с сальметерол/флутиказоном (на 11% меньше общего числа случаев, на 17% — среднетяжелых и тяжелых, на 13% — тяжелых);

- индакатерол/гликопирроний продлевает время до первого обострения у пациентов с высоким риском (всех случаев обострений — на 16%, среднетяжелых — на 22%, тяжелых — на 19%);
- индакатерол/гликопирроний более значительно увеличивает показатель ОФВ₁;
- уменьшение частоты обострений в группе индакатерол/гликопирроний наблюдалось независимо от исходного уровня эозинофилов в крови;
- оба препарата имеют сопоставимый профиль безопасности, однако в группе индакатерол/гликопирроний зафиксировано достоверно меньшее число случаев развития пневмонии.

Таким образом, исследование FLAME убедительно продемонстрировало преимущества

препарата Ультибро Бризхайлер в профилактике обострений ХОЗЛ. Открытые указанным исследованием перспективы существенно расширяют возможности адекватной бронходилатационной терапии у пациентов высокого риска.

Основной задачей фармакотерапии при ХОЗЛ является минимизация риска обострений, замедление прогрессирования заболевания и снижение уровня смертности пациентов. Новая фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний (Ультибро Бризхайлер) успешно снижает частоту обострений, обеспечивает длительную стабилизацию дыхательных путей, стойкое улучшение бронхиальной проходимости. Такое фармакологическое «стентирование» существенно повышает качество жизни больных ХОЗЛ.

Подготовила **Наталья Позднякова**



1 РАЗ В СУТКИ¹

УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР

ОТКРЫВАЕТ НОВУЮ ГЛАВУ В ЛЕЧЕНИИ ХОЗЛ²⁻⁶

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

- уменьшения симптомов
- снижения частоты обострений¹

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 гликопиррония.
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 Ультибро 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, Ультибро 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, гликопирроний 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 горла, 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 Ультибро 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. Vogelmeier 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.

ОДИН РАЗ В СУТКИ
ультибро бризхайлер
индакатерола малеат/гликопиррония бромид
порошок для ингаляций

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

ID code: 602782/ULT/01/17/15000