

Практическая целесообразность двойной бронходилатационной терапии хронического обструктивного заболевания легких

Л. А. Яшина

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
ул. Н. Амосова, 10, Киев, 03680, тел.: +38 (044) 275-05-68, e-mail: diagnost@ifp.kiev.ua

Согласно современным рекомендациям, основанным на данных рандомизированных клинических исследований, бронхолитики являются краеугольным камнем в базисной терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) (GOLD пересмотра 2015, Приказ МЗ Украины № 555 от 27 июня 2013 г.). Они рекомендуются как в монотерапии, так и в комбинации в качестве первого или второго выбора при всех (А, В, С, D согласно современной классификации GOLD) классификационных группах заболевания. Доказано преимущество применения длительного действия бронхолитиков (М-холинолитиков и/или β_2 -агонистов). Однако, по данным метаанализа (Price, 2014), только 1/3 пациентов с ХОЗЛ группы А и 4,1 % пациентов группы В назначается терапия первого или второго выбора согласно существующим рекомендациям.

Базисная терапия ХОЗЛ, включающая ингаляционные кортикостероиды (ИКС), показана при выраженном нарушении бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) < 50 % должных) и анамнезе частых обострений (GOLD пересмотра 2015, Приказ МЗ Украины № 555 от 27 июня 2013 г.). Вместе с тем, многонациональное исследование, основанное на данных, полученных в реальной клинической практике, выявило чрезмерное использование ИКС у больных ХОЗЛ с легкой и умеренной степенью нарушений бронхиальной проходимости (ОФВ₁ > 50 % должных) и редкими обострениями в анамнезе. Так,

33 % больных группы А и 38 % группы В использовали ИКС в качестве моно- и комбинированной терапии ХОЗЛ (Small, 2012; Higgins, 2012).

Была проведена серия исследований, направленных на изучение сравнительной эффективности лечения ХОЗЛ с включением ИКС или бронхолитиков длительного действия. Так, в рандомизированном исследовании INSTEAD у пациентов с умеренным ХОЗЛ (стадия II согласно классификации GOLD 2010 г.) и отсутствием обострений за последний год переключение в лечение с ИКС/длительного действия β_2 -агонист (ДДБА) (флютиказон 500 мкг/сальметерол 50 мкг, 2 раза в сутки) на ДДБА (индакатерол 150 мкг 1 раз в сутки) не оказывало клинически значимого воздействия на бронхиальную проходимость и не повышало риск обострений (Rossi, ERJ, 2014).

Целью рандомизированного исследования WISDOM было изучение необходимости постоянного применения ИКС (флютиказон) в дополнение к терапии двумя бронхолитиками длительного действия (тиотропий + сальметерол), влияние постепенной отмены ИКС у пациентов с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ (ОФВ₁ < 50 % должных). Первичная конечная точка исследования – время до первого умеренного или тяжелого обострения – составила 110 дней при приеме ИКС и 107 дней в группе с отменой ИКС, таким образом, отличий не было выявлено. Отношение рисков частоты обострений между группами составило 1,06 и было статистически недостоверно. То есть отмена ИКС не имела влияния на связанные

с обострениями риска. Снижение $ОФВ_1$ в ответ на отмену ИКС к концу исследования было достоверным, но не клинически значимым.

Доказана целесообразность применения, высокая эффективность и безопасность двойной бронходилатации у больных ХОЗЛ групп В, С, D при сочетании ДДБА и длительного действия холинолитика (ДДХЛ) (индакатерол 150 мкг/гликопирроний 50 мкг) в одном доставочном устройстве (препарат Ультибра Бризхайлер). По данным 26-недельного исследования SHINE, комбинированный препарат индакатерол/гликопирроний уменьшает одышку по сравнению с другими видами активного лечения и плацебо. У больных ХОЗЛ группы В с одним или более обострением в анамнезе и использованием ИКС исходно применение комбинированного бронхолитика привело к достижению максимальных значений $ОФВ_1$ и функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у наибольшего количества пациентов с показателями бронхиальной проходимости, превосходящими клинически значимые величины. Именно за счет оптимизации паттерна вентиляционной функции легких достигнуто уменьшение базисного симптома ХОЗЛ – одышки.

В 64-недельном исследовании SPARK больных ХОЗЛ (группы А, В, С, D) (Wedzicha, 2013) пребронходилатационный $ОФВ_1$ в группе принимавших индакатерол/гликопирроний был выше по сравнению с таковым у пациентов на лечении гликопирронием или тиотропием во всех временных точках ($p < 0,001$). Лечение комбинацией индакатерол/тиотропий

сопровождалось достоверным снижением скоропомощных ингаляций сальбутамола по требованию по сравнению с монотерапией ДДХЛ ($\Delta = - 0,81$, $p < 0,001$ по сравнению с гликопирронием и $\Delta = - 0,76$, $p < 0,001$ в сравнении с тиотропием). Комбинированная терапия в виде одного лекарственного препарата привела к уменьшению риска всех обострений с достоверным 12 % снижением риска средней тяжести и тяжелых обострений ХОЗЛ по сравнению с монотерапией гликопирронием.

Недавно опубликованные данные исследования LANTERN (Zong et al., Int J COPD, 2015) демонстрируют способность комбинированной терапии индакатерол/гликопирроний достоверно снижать риск обострений у пациентов с $ОФВ_1$ 30–80 % от должного и историей обострений в анамнезе на 31 % в сравнении с комбинацией сальметерол/флутиказон 50/500 мкг 2 раза в сутки. Также индакатерол/гликопирроний позволил на 35 % продлить время до первого обострения в сравнении с сальметеролом/флутиказоном. В результате всего комплекса положительных влияний индакатерола/гликопиррония достигнуты существенно более высокие показатели качества жизни пациентов относительно таковых при применении препаратов сравнения во всех временных точках исследования.

В программе IGNITE, включающей данные завершенных исследований с участием более 5900 пациентов, продемонстрирован благоприятный профиль безопасности индакатерола/гликопиррония, сопоставимый с плацебо и монокомпонентами.