

Л. А. Яшина

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛИКОПИРОНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЗЛ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Основными препаратами в лечении ХОЗЛ, эффективность которых доказана большим количеством крупных международных многоцентровых исследований, остаются бронхолитики длительного действия – бета2-агонисты и холинолитики. Они применяются в лечении всех групп пациентов с ХОЗЛ, как в монотерапии, так и в двойных и тройных комбинациях с препаратами других групп.

В последние годы на международном рынке появился новый бронхолитик длительного действия, с однократным применением в сутки, относящийся к группе холинолитиков – гликопирония бромид. Его высокая клиническая эффективность и безопасность при средней степени тяжести и тяжелом ХОЗЛ были доказаны на большой когорте пациентов (порядка 2 тысяч) тремя основными рандомизированными многоцентровыми исследованиями – GLOW1, 2 и 3. В этих исследованиях изучалась дозировка гликопирония 50 мкг 1 раз в день утром на фоне базисной терапии — продолжения приема ИКС в стабильной дозировке (той, которая была у пациентов до начала исследования в монотерапии или в составе комбинированной терапии (ИКС и ДДБА).

В исследовании GLOW1 и 3 оценивалась эффективность и переносимость гликопирония в сравнении с плацебо. В исследовании GLOW 2 препаратами сравнения были плацебо и тиотропиума бромид.

В исследованиях GLOW 1 и 2 изучалось влияние препаратов на бронхиальную проходимость (ОФВ₁) – учитывалось усредненное значение ОФВ₁ через 23 часа 15 мин и через 23 часа 45 мин после предыдущей ингаляции исследуемого препарата, на основной симптом ХОЗЛ – одышку, на потребность в «скоромощном» препарате, на качество жизни пациентов, связанное с ХОЗЛ, на время до наступления первого (с момента приема препарата) средней степени тяжести или тяжелого обострения ХОЗЛ.

Было показано, что бронхолитический эффект гликопирония наступает быстро (серийные на протяжении 24 часов измерения ОФВ₁, проведенные в подгруппе пациентов, подтвердили достоверно более высокие показатели ОФВ₁ во всех временных точках при приеме гликопирония (относительно плацебо), с началом действия уже на 5-й минуте, как при первом приеме препарата, так и на 12-й и 26-й неделе исследования), эффект держится долго (сохраняется не менее 24-х часов, что особенно важно для пациентов, у которых симптомы ХОЗЛ проявляются в большей мере в утренние часы), не уменьшаясь на протяжении длительного времени уже после первого дня приема препарата, достоверно ($p < 0,001$) относительно плацебо увеличивая ОФВ₁, измеренный утром, почти через сутки после дозирования — на ($105 \pm 10,9$) мл, и этот эффект сохранялся, постепенно нарастая: через 12 недель он составил ($108 \pm 14,8$) мл, через 26 недель – ($113 \pm 16,5$) мл (GLOW1).

Добавление гликопирония к стандартной базисной терапии существенно улучшало клинические симптомы ХОЗЛ, приводя к более выраженному, клинически (на ≥ 1 пункт) и статистически ($p < 0,001$) значимому уменьшению транзитного индекса одышки (оценка проводилась через полгода лечения), причем количество пациентов, достигших клинически значимого улучшения на фоне приема гликопирония было в 1,7 раза больше, чем в группе сравнения; уменьшилась потребность в симптоматической терапии – приеме «скоромощного» препарата — при приеме гликопирония количество его вдохов было достоверно, на 0,46 вдоха в сутки, меньше, чем в группе плацебо.

Улучшение функции внешнего дыхания и уменьшение одышки отразилось на качестве жизни пациентов, связанном с ХОЗЛ. Процент пациентов, которые отмечали клинически значимое улучшение качества жизни (по опроснику госп. Св. Георгия – уменьшение счета на ≥ 4 балла) был также достоверно выше при приеме гликопирония, чем в группе плацебо (56,8 % против 46 %, $p = 0,006$).

Достоверно ($p = 0,022$), относительно плацебо, снизился также риск развития тяжелых, требующих госпитализации обострений. В основной группе госпитализировано было 1,7 % пациентов, в группе плацебо – в 3 раза больше (4,2 %).

Было доказано, что при приеме гликопирония также достоверно снижался риск обострений ХОЗЛ: время до первого умеренного или тяжелого обострения было на 31 % меньше при приеме препарата, чем в группе плацебо, $p = 0,023$. На протяжении 26 недель исследования одно или более умеренных или тяжелых обострений отметили 17,5 % пациентов, тогда как в группе сравнения обострения случились у 24,2 % больных.

Препарат хорошо переносился пациентами, нежелательные проявления (обычные, характерные для препаратов с антимускариновым действием) были не часты.

В более продолжительном (на протяжении 1 года) исследовании GLOW2 гликопироний сравнивался уже не только с плацебо, но и с тиотропием, давно известным и хорошо зарекомендовавшим себя длительного действия антихолинэргическим препаратом. Изучались те же показатели, что и в первом исследовании. Гликопироний, плацебо или тиотропиум назначались, как и в предыдущем исследовании, на фоне приема стабильной дозы ИКС.

Бронхолитический эффект гликопирония (измеренный через сутки после приема 50 мкг препарата) на протяжении всего периода исследования, как после первого дня лечения, так и через полгода и год был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем при приеме плацебо и был сравним с увеличением ОФВ₁ при приеме тиотропия.

Серийные измерения ОФВ₁ также подтвердили быстрое начало действия (через 5 мин) гликопирония, достоверно отличающееся от плацебо ($< 0,001$) и тиотропия ($p < 0,01$). Причем прирост ОФВ₁ через 5 и 15 минут после ингаляции

гликопирония был в 2 раза большим, чем при ингаляции плацебо (87 мл против 45 мл на 5-й минуте, и 143 мл против 78-ми на 15-й) и сохранялся не менее 24 часов.

Емкость вдоха, показатель, косвенно указывающий на гиперинфляцию легких, также улучшалась при приеме гликопирония, причем, эффект был сравним с эффектом тиотропия, и достоверно возрастал относительно плацебо ($p < 0,001$).

Одышку (по шкале ТИО) гликопироний уменьшал в не меньшей степени, чем тиотропий. Процент пациентов, у которых через полгода было отмечено клинически значимое уменьшение одышки, в группах, принимавших гликопироний и тиотропий был достоверно выше, чем при приеме плацебо. И гликопироний, и тиотропий способствовали уменьшению потребности в «скорпомощном» препарате.

Гликопироний и тиотропий достоверно, относительно плацебо, улучшали качество жизни пациентов, примерно в одинаковой мере. По окончании исследования 54,3 % пациентов, принимавших гликопироний и 59,4 % пациентов, принимавших тиотропий, достигли клинически значимого улучшения качества жизни. Причем статистическая разница относительно плацебо отмечалась уже начиная с 12-й недели лечения.

Влияние обоих холинолитиков на обострения ХОЗЛ также было сопоставимым. Гликопироний отсрочивал время до начала первого средней тяжести или тяжелого обострения ХОЗЛ на 34 % (достоверно относительно плацебо), что сопоставимо с эффектом тиотропия (на 39 %), уменьшал также и количество обострений.

Оба, и гликопироний, и тиотропий, снижали количество умеренных обострений, требующих назначения системных кортикостероидов и антибиотиков, примерно в одинаковой степени, и достоверно относительно плацебо.

Третье исследование, GLOW 3, было направлено на изучение влияния гликопирония на не менее важный, а у некоторых пациентов и особенно тревожащий их симптомокомплекс — переносимость физической нагрузки. Одной из ведущих причин плохой переносимости нагрузок является динамическая гиперинфляция легких во время физического напряжения, приводящая к несоответствию между усилием вдоха и вентиляционной результативностью. К легочной гиперинфляции приводит уменьшение емкости вдоха и увеличение остаточного объема легких, в частности, во время физической нагрузки, что и приводит к одышке и сниженным функциональным возможностям.

Именно слабость, плохая физическая выносливость ограничивает повседневную активность пациентов с ХОЗЛ, боль-

ные вынуждены вести малоподвижный образ жизни. Это снижает качество их жизни, вызывая депрессию и другие сопутствующие заболевания. Поэтому улучшение физической выносливости, уменьшение легочной гиперинфляции, одышки – не менее важная терапевтическая задача.

Первичной конечной точкой в исследовании GLOW 3 было оценить влияние гликопирония (в сравнении с плацебо) на переносимость физических нагрузок. Пациентам проводился тест на велоэргометре при субмаксимальной нагрузке. Оценивалась продолжительность теста, измерялась емкость вдоха (в покое и на максимуме нагрузки), показатели спирометрии и бодиплетизмографии. Одышка по шкале Борга и дискомфорт в ногах оценивались во время нагрузки.

Результаты этого исследования доказали, что гликопироний достоверно ($p < 0,001$) увеличивал время переносимости физической нагрузки – разница по времени продолжительности теста уже в первый день приема препарата составила 43,1 секунду, а через 3 недели увеличилась вдвое — до 88,9 секунд.

Емкость вдоха, как в покое, так и при нагрузке, также увеличивалась, начиная с первого дня приема препарата. Такая положительная динамика наблюдалась и при оценке других показателей ФВД – увеличивался ОФВ₁, уменьшались признаки гипервдутия легких – уменьшался остаточный объем легких, функциональная остаточная емкость, бронхиальное сопротивление, достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с плацебо.

Снижение гиперинфляции легких приводило к достоверному уменьшению одышки, как при оценке по шкале Борга, так и по транзитной шкале одышки

В плане кардиобезопасности гликопироний не отличался от плацебо по влиянию на АД и частоту сердечных сокращений.

Таким образом, было доказано, что гликопироний улучшает бронхиальную проходимость (увеличивая ОФВ₁), снижает статическую и динамическую гиперинфляцию (увеличивает емкость вдоха). У пациентов с ХОЗЛ очень часты жалобы на снижение утренней активности, именно по утрам у них более выражены одышка. Быстрое начало действия – через 5 минут уже после приема первой дозы препарата, сохраняющееся не менее 24 часов, наблюдаемое на протяжении года – весомый аргумент в пользу гликопирония, который может значительно повысить приверженность пациентов к терапии.

Гликопироний повышает переносимость физических нагрузок, снижает потребность в «скорпомощных» препаратах, уменьшает количество и тяжесть обострений ХОЗЛ, связанных с ним госпитализаций, улучшает качество жизни этих пациентов.