

РЕЗОЛЮЦІЯ
НАРАДИ ЕКСПЕРТІВ З ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ТА НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ ХОЗЛ»
16 квітня 2014 року, м. Київ

Нарада експертів відбулась під керівництвом головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «пульмонологія та фтизіатрія», академіка НАМН України, професора Фещенко Ю. І. за участю провідних спеціалістів з пульмонології Дзюблика О. Я. (Київ), Конопкіної Л. І. (Дніпропетровськ), Крахмалової О. О. (Харків), Моногарової Н. Є. (Донецьк), Мостового Ю. М. (Вінниця), Островського М. М. (Івано-Франківськ), Приступи Л. Н. (Суми), Смоляного О. П. (Одеса), Толох О. С. (Львів), Ходоша Е. М. (Харків), Яшиної Л. О. (Київ) та за підтримки представництва компанії «Новартис Фарма Сервісес АГ» в Україні.

Програма заходу охоплювала різноманітні актуальні питання по проблемі ХОЗЛ, такі як: сучасний стан діагностики, лікування та контролю ХОЗЛ в Україні, аналіз Національної угоди з лікування даної патології «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень» (наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.), проблеми раціональної фармакотерапії ХОЗЛ стабільного перебігу, а також були розглянуті дані клінічних досліджень нового М-холінолітика глікопіронію броміда.

ХОЗЛ — це поширене захворювання, яке можна попередити та лікувати; характеризується стійким, зазвичай, прогресуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів та асоціюється із підвищеною хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на дію шкідливих часток та газів. Тяжкість перебігу захворювання в окремих пацієнтів обумовлена його рецидивом та наявністю супутніх захворювань [1].

Згідно з наказом МОЗ України № 555, діагностика ХОЗЛ має бути комплексною та проводиться на підставі клінічної картини (наявність задишки, хронічного кашлю, мокротиння), вивчення анамнезу (передбачає оцінку факторів ризику, спадковості, частоти загострень) і даних спірометрії (співвідношення $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$ після прийому бронхолітика). На підставі даних комплексної оцінки ХОЗЛ виділяють чотири клінічні групи хворих:

- А — низька частота загострень, невелика кількість симптомів (GOLD 1 або GOLD 2 і / або ≤ 1 загострень на рік і $\text{mMRC} < 2$ або $\text{CAT} < 10$);
- В — низька частота загострень, велика кількість симптомів (GOLD 1 або GOLD 2 і / або ≤ 1 загострень на рік і $\text{mMRC} \geq 2$ або $\text{CAT} \geq 10$);
- С — висока частота загострень, не велика кількість симптомів (GOLD 3 або GOLD 4 і / або ≥ 2 загострень на рік і $\text{mMRC} < 2$ або $\text{CAT} < 10$);
- Д — висока частота загострень, велика кількість симптомів (GOLD 3 або GOLD 4 і / або ≥ 2 загострень на рік і $\text{mMRC} \geq 2$ або $\text{CAT} \geq 10$).

Згідно з наказом МОЗ України № 555 [1] та міжнародними рекомендаціями GOLD [2], інгаляційні бронхолітичні препарати тривалої дії займають центральне місце в фармакотерапії ХОЗЛ, покликані зменшити кількість та інтенсивність симпто-

мів, покращити прогноз та якість життя пацієнтів, а також зменшити ризик розвитку нових загострень.

Глікопіронію бромід — новий представник класу М-холінолітиків з тривалістю дії 24 години. Препарат зареєстрований на території України в 2013 році і призначений для підтримуючої терапії та контролю симптомів у пацієнтів із ХОЗЛ шляхом однієї інгаляції на добу [3]. Головною особливістю глікопіронію броміду є швидкість настання ефекту — вже через 5 хвилин після інгаляції. Швидкість дії препарату обумовлена швидким приєднанням до мускаринових рецепторів типу M_3 . Глікопіроній в 7,8 разів швидше приєднується до M_3 -рецепторів у порівнянні з тіотропієм [4]. Експерти зазначили, що швидкий початок дії глікопіронію на 5 хвилині дозволить ефективно контролювати ранкові симптоми у пацієнтів із ХОЗЛ та підвищити прихильність до призначеного лікування внаслідок суттєвого та швидкого збільшення ОФВ_1 .

На сьогоднішній день ефективність та безпечність глікопіронію була вивчена в декількох клінічних дослідженнях, які були об'єднані в єдину програму під назвою GLOW. Вищевказані дослідження мали схожі критерії включення: пацієнти після 40 років зі стажем паління 10 пачко-років та вихідними показниками ОФВ_1 після прийому бронхолітика від $< 80\%$ до $\geq 30\%$ від належного, а також із співвідношенням $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$.

В дослідженні GLOW2 первинною кінцевою точкою було збільшення ОФВ_1 на 12 тижні лікування. Глікопіроній збільшив цей показник на 97 мл ($P = 0,001$), в той час як пацієнти з групи порівняння, які отримували тіотропій в дозі 18 мкг, досягли збільшення ОФВ_1 на 83 мл ($P = 0,001$) порівняно з плацебо [5]. Також глікопіроній значно зменшив вираженість задишки та покращив показник TDI (транзиторний індекс задишки) на 2,13 бала порівняно з плацебо ($P = 0,002$). Клінічно значиме покращення показника TDI складає 1 бал. Пацієнти в обох групах глікопіронія та тіотропія зазначили покращання якості життя за допомогою опитувальника Св. Георгія (РОСГ), покращання склало 3,32 бала для глікопіронія ($P = 0,001$) та 2,84 ($P = 0,014$) для тіотропія [5]. Також прийом глікопіронія асоціювався зі зниженням ризику виникнення середньотяжкого та тяжкого загострення ХОЗЛ на 34 % порівняно з плацебо ($P = 0,001$), а також супроводжувався зменшенням потреби в бронхолітиках короткої дії (сальбутамол) для купування симптомів ($P = 0,039$) [5].

Підсумовуючи вищевикладені дані учасники наради зробили висновок, що глікопіроній в дозі 50 мкг 1 раз на добу забезпечує суттєву, тривалу та ефективну бронходилатацію, зменшує ступінь проявів задишки, покращує якість життя пацієнтів та зменшує потребу в додаткових інгаляціях короткодіючих препаратів, тому може бути рекомендований як препарат першої лінії для базової підтримуючої терапії ХОЗЛ.

У дослідженні GLOW3 вивчалась здатність глікопіронію покращити толерантність до фізичних навантажень та збільшити тривалість виконання фізичних вправ пацієнтом. Після першої інгаляції в 1-й день дослідження збільшився час виконання фізичного навантаження на 10 %, що складає 43,1 с на 21

день цей показник досяг збільшення на 21% и склав 88,9 с ($P = 0,001$). Також у пацієнтів, які приймали глікопіроній, збільшилась ємність вдиху на 260 мл ($P = 0,001$) до і на 220 ($P = 0,001$) мл після виконання фізичного навантаження. Експерти зазначили, що отримані дані в дослідженні GLOW3 свідчить про клінічно значиме зменшення гіперінфляції легень починаючи з ранкових годин, тому призначення глікопіронію дозволить пацієнтам вести більш активний спосіб життя з ранку та не обмежувати свою щоденну активність.

Особливу увагу експерти приділили профілю безпеки глікопіронію, оскільки більшість пацієнтів із ХОЗЛ — люди похилого віку та часто мають супутню патологію. За даними клінічного дослідження GLOW2 загальна частота небажаних явищ в групі глікопіронію була співставимою з групами плацебо та тіотропія [7]. Зміна показників ЕКГ була зареєстрована у 4,4 % пацієнтів, які приймали глікопіроній, в порівнянні з 6 % у групі плацебо. На даний момент за 2 роки застосування глікопіронію у світовій клінічній практиці не було відмічено випадків серйозних побічних ефектів з боку серцево-судинної системи на фоні прийому глікопіронію броміду. Враховуючи ці дані глікопіронію бромід в дозі 50 мкг є високоефективним засобом з високим профілем безпеки та може бути рекомендованим для лікування більшої частини пацієнтів із ХОЗЛ. Глікопіронію бромід слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із закритокутовою глаукомою або із затримкою сечі, при порушенні функції нирок тяжкого ступеня (оцінена швидкість клубочкової фільтрації нижче 30 мл/хв/1,73 м²) та з важкими порушеннями серцевого ритму.

Окрему увагу необхідно звернути на доставковий пристрій для виконання інгаляцій глікопіронію — Бризхайлер. Даний інгалятор має низький рівень опору повітряному потоку, що дає можливість повноцінно виконати інгаляцію пацієнтам з різним ступенем зниження ОФВ₁ — від легкого до тяжкого. При цьому частота невірних виконаних інгаляцій склала лише < 0,03 %. В клінічному дослідженні INDEED, в якому порівнювались два інгалятори Бризхайлер та Хендіхалер, 61 % пацієнтів віддали перевагу пристрою Бризхайлер та визнали його простим та зручним у використанні [6]. Додатковою перевагою інгалятора Бризхайлер є потрійний контроль правильно виконаної інгаляції. Пацієнт чує звук обертання капсули під час виконання інгаляції, бачить порожню капсулу, та відчуває смак після прийому препарату. Таким чином, Бризхайлер — це

сучасний, зручний та простий у використанні інгаляційний пристрій, який дає можливість успішно виконати інгаляцію навіть пацієнтам з низьким рівнем ОФВ₁ ($\geq 30\%$).

Проаналізувавши дані клінічних досліджень глікопіронію броміду та врахувавши рекомендації щодо фармакотерапії ХОЗЛ згідно наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 експерти одноголосно зробили наступні висновки.

1. Глікопіронію бромід має швидкий початок дії на 5 хвилини після інгаляції, тому є препаратом вибору № 1 для пацієнтів з ранковими симптомами ХОЗЛ, оскільки дає змогу швидко й ефективно збільшити ОФВ₁ та відновити ранкову активність. Швидкий початок дії глікопіронію та швидке полегшення симптомів після першої інгаляції допоможе збільшити комплаєнс та прихильність пацієнтів до призначень лікаря та покращити результати лікування ХОЗЛ.
2. Використання глікопіронію в дозі 50 мкг 1 раз на добу забезпечує суттєву та тривалу 24-годинну бронходилатацию, зменшення ступеню проявів задишки, покращання якості життя пацієнтів та зменшення потреби в додаткових інгаляціях короткодіючих препаратів, забезпечуючи ефективний контроль симптомів ХОЗЛ.
3. Глікопіроній має доведений профіль безпеки тому може бути рекомендованим для лікування більшої частини пацієнтів із ХОЗЛ, в тому числі й пацієнтам з супутньою патологією.
4. Глікопіронію бромід суттєво та клінічно значимо зменшує гіперінфляцію легень, що дозволяє пацієнтам вести більш активний спосіб життя та уникнути появи основного симптому ХОЗЛ — задишки.
5. Інгаляційний пристрій Бризхайлер який використовується для доставки глікопіронію броміду — це сучасний, зручний та простий у використанні інгаляційний пристрій, який забезпечує ефективне виконання інгаляції навіть пацієнтами з низьким рівнем ОФВ₁ та пацієнтами похилого віку.

Підсумовуючи результати роботи наради, експерти відзначили, що поява нового М-холінолітика тривалої дії зі швидким початком ефекту глікопіронію броміду, призначеного для базисної терапії ХОЗЛ, дозволить істотно розширити можливість у лікуванні даної складної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень».
2. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013 [Ел.ресурс]. Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/guidelines-gold-summary-2013.html>
3. Інструкція про застосування медичного препарату Сибрі Бризхайлер, реєстраційне посвідчення UA/13192/01/01.
4. Molimard, M. Once-daily glycopyrronium via the Breezhaler device for the treatment of COPD: pharmacological and clinical profile [Text] / M. Molimard, P. D'Andrea // Expert Review of Clinical Pharmacology. — 2013. — Vol. 6. — № 5. — P. 503–517.
5. D'Urzo, A. Role of once-daily glycopyrronium bromide (NVA237) in the management of COPD [Text] / A. D'Urzo // Therapeutics and Clinical Risk Management. — 2013. — Vol. 9. — P. 341–353.
6. Chapman, K. R. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD [Text] / K. R. Chapman // International Journal of COPD. — 2011. — Vol. 6. — P. 353–363.
7. Kerwin, E. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study [Text] / E. Kerwin // Eur. Respir. J. — 2012. — Vol. 40. — P. 1106–1114.