



Российский и европейский опыт терапии хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением скорости воздушного потока. Длительная поддерживающая бронходилатационная терапия при ХОБЛ способствует стойкому улучшению функциональных показателей больных, качества их жизни и уменьшению числа обострений заболевания. На симпозиуме компании «Новартис Фарма» прозвучали доклады ведущих отечественных и зарубежных экспертов по актуальным вопросам ведения пациентов с ХОБЛ с использованием современных фармакологических препаратов. Эксперты представили результаты собственных клинических наблюдений, проанализировали эффективность двойной бронходилатации.



Профессор, д.м.н.
С.Н. Авдеев

Главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук Сергей Николаевич АВДЕЕВ остановился на основных принципах современной терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). ХОБЛ считается глобальной проблемой мирового здравоохранения в силу высокой распространенности. В частности, в России

Три параметра успешной терапии ХОБЛ

ХОБЛ страдает 15,3% взрослого населения¹. ХОБЛ проявляется такими симптомами, как одышка, кашель, заложенность грудной клетки. Одышка – наиболее частый симптом, существенно снижающий качество жизни пациентов². При развитии обострений, которые являются характерной чертой ХОБЛ, больные нуждаются в антибиотикотерапии и системных глюкокортикостероидах (ГКС).

Согласно рекомендациям GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по ХОБЛ) 2018 г., основными целями лечения ХОБЛ являются уменьшение выраженности клинических симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки и состояния здоровья, повышение качества жизни, замедление прогрессирования заболевания, снижение риска обострений и смертности.

Докладчик назвал три важнейших клинических исхода терапии ХОБЛ: улучшение дыхательной функции, снижение выраженности симптомов заболевания, уменьшение частоты обострений.

Современный алгоритм лечения ХОБЛ включает в себя медикаментозные и немедикаментозные методы. Среди медикаментозных средств особую роль играют бронходилататоры длительного действия как в виде комбинаций, так и в монорежиме. Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА) и их комбинации составляют основу базисной терапии ХОБЛ.

В ряде исследований с участием больных ХОБЛ ДДАХП гликопирония бромид в монорежиме снижал выраженность одышки³.

Е. Kergwin и соавт. сравнивали эффективность и безопасность монотерапии длительно действующими

¹ Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974.

² Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M. et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 2. P. 264–272.

³ D'Urzo A., Ferguson G.T., van Noord J.A. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial // Respir. Res. 2011. Vol. 12. P. 156.



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

бронхолитиками (тиотропия бромид и гликопиррония бромид) у больных ХОБЛ. Результаты исследования продемонстрировали их сопоставимую эффективность в снижении частоты обострений⁴. Терапевтический эффект бронхолитиков длительного действия при ХОБЛ обусловлен прежде всего влиянием на тонус гладкой мускулатуры бронхов. Среди других эффектов – влияние на мукоцилиарный клиренс, продукцию мокроты. При использовании данных препаратов значительно снижается частота обострений ХОБЛ. Установлена четкая корреляция между увеличением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и снижением риска обострений ХОБЛ⁵.

Таким образом, на фоне терапии длительно действующими бронходилататорами, оказывающими бронхорасширяющий эффект, улучшается проходимость дыхательных путей и снижается риск развития обострения ХОБЛ.

У больных ХОБЛ используют бронходилататоры с разными механизмами действия. В отличие от монотерапии комбинация двух бронхолитиков способна повысить эффективность терапии. Сегодня на фармацевтическом рынке представлено несколько фиксированных комбинаций ДДАХП и ДДБА с доказанной эффективностью. Наибольшей доказательной базой обладает комбинация индакате-

рола и гликопиррония бромида. Разнонаправленные механизмы действия ДДБА и ДДАХП обеспечивают дополнительный бронхорасширяющий эффект. Речь идет об улучшении функциональных параметров, снижении выраженности симптомов и частоты обострений заболевания.

В клинических исследованиях эффективность комбинации ДДАХП и ДДБА индакатерола/гликопиррония бромида превышала таковую монотерапии и комбинации ДДБА и ингаляционных ГКС (ИГКС). Так, в исследовании ILLUMINATE комбинация индакатерола/гликопиррония бромида оказалась значительно эффективнее комбинации салметерола/флутиказона в отношении влияния на ОФВ₁. Кроме того, комбинация индакатерола/гликопиррония бромида имела преимущество перед комбинацией ДДБА/ИГКС в уменьшении одышки⁶.

В плацебоконтролируемом исследовании BLAZE сравнивали влияние комбинации индакатерола/гликопиррония бромида и тиотропия бромида на одышку у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Анализ данных показал, что выраженность одышки достоверно снижалась на фоне применения индакатерола/гликопиррония бромида по сравнению с тиотропия бромидом⁷. В исследовании CRYSTAL подтверждена эффективность двойной бронходилатационной терапии. При переключении с терапии

ДДБА/ИГКС на индакатерол/гликопиррония бромид у пациентов с ХОБЛ значительно улучшалась функция легких и уменьшалась выраженность одышки⁸.

Доказано влияние терапии комбинированными бронходилататорами на качество жизни больных ХОБЛ. В нескольких исследованиях помимо улучшения функциональных показателей комбинация индакатерола/гликопиррония бромида продемонстрировала значительное влияние на уровень качества жизни пациентов с ХОБЛ по сравнению с монотерапией и комбинацией ДДБА/ИГКС^{9,10}.

В рандомизированном исследовании FAVOR сравнивали фиксированную комбинацию индакатерол/гликопиррония бромид с монотерапией тиотропия бромидом в отношении влияния на функцию легких. В группе комбинированного препарата индакатерола/гликопиррония бромида пациентов, испытывавших облегчение симптомов, было значительно больше, чем в группе монотерапии тиотропия бромидом¹¹.

Профессор С.Н. Авдеев проанализировал влияние комбинированной бронхолитической терапии на риск обострения ХОБЛ. В исследовании SPARK изучено влияние комбинации индакатерола/гликопиррония бромида и монотерапии гликопиррония бромидом и тиотропия бромидом на число обострений ХОБЛ. Максимальное снижение общего числа обостре-

⁴ Kerwin E., Hébert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. № 5. P. 1106–1114.

⁵ Zider A.D., Wang X., Buhr R.G. et al. Reduced COPD exacerbation risk correlates with improved FEV1: a meta-regression analysis // Chest. 2017. Vol. 152. № 3. P. 494–501.

⁶ Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study // Lancet Respir Med. 2013. Vol. 1. № 1. P. 51–60.

⁷ Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. № 6. P. 1599–1609.

⁸ Vogelmeier C.F., Gaga M., Aalamian-Mattheis M. et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial // Respir. Res. 2017. Vol. 18. № 1. P. 140.

⁹ Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42. № 6. P. 1484–1494.

¹⁰ Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 23. P. 2222–2234.

¹¹ Kardos P., Hagedorn-Peinz I. The impact of indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination versus tiotropium monotherapy on lung function and treatment preference: a randomized crossover study – the FAVOR study // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 13. P. 69–77.

пульмонология



ний ХОБЛ отмечалось на фоне терапии комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида¹². В исследовании FLAME сравнивали эффективность комбинаций индакатерола/гликопиррония бромида и салметерола/флутиказона. Комбинация индакатерола/гликопиррония бромида оказалась более эффективной в снижении числа всех обострений ХОБЛ. В отношении уменьшения среднегодового объема легких, средней тяжести и тяжелых обострений преимущество данной комбинации перед терапией салметеролом/флутиказоном составило 11%¹⁰. На основании данных исследования FLAME была проведена оценка взаимосвязи показателей клинически значимого улучшения и обострений ХОБЛ. Ранее клинически значимое улучшение – новая композитная точка, основанная на оценке клинически значимого улучшения функции легких и пациент-ориентированных результатов лечения (качества жизни по шкале госпиталя Святого Георгия (SGRQ), выраженности симптомов по шкале CAT – COPD Assessment Test, дневника пациента) на ранней стадии терапии. Достижение раннего клинически

значимого улучшения позволяет прогнозировать снижение риска будущих обострений ХОБЛ. По данным исследования FLAME, на четвертой неделе терапии пациентов, достигших раннего клинически значимого улучшения в группе индакатерола/гликопиррония бромида, было больше, чем в группе комбинации салметерола/флутиказона¹³. Таким образом, использование двойной бронходилатационной терапии позволяет предотвратить обострения, сократить частоту госпитализаций, а также снизить риск развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ по сравнению с терапией салметеролом/флутиказоном. Среди основных механизмов снижения числа обострений ХОБЛ при использовании комбинаций длительно действующих бронходилататоров выделяют уменьшение легочной гиперинфляции и продукции секрета, улучшение мукоцилиарного клиренса, снижение выраженности симптомов, противовоспалительные свойства препаратов. Больным ХОБЛ назначают не только двойную терапию ДДБА/ДДАХП, но и тройную терапию, включающую ДДБА, ДДАХП и ИГКС.

Последняя предполагает применение двух или трех разных ингаляционных устройств. Исследования в этой области продолжаются, и уже получены результаты сравнения эффективности двойных и тройных схем терапии пациентов с ХОБЛ. По данным недавно опубликованного рандомизированного клинического исследования SUNSET, у пациентов с ХОБЛ без частых обострений, находившихся на длительной тройной терапии (салметерол/флутиказон и тиотропия бромид), при переходе на терапию комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида не установлено различия в частоте обострений заболевания. Из сказанного следует, что в отношении снижения числа обострений двойная терапия, назначенная по показаниям, с использованием двух бронходилататоров так же эффективна, как тройная¹⁴. Таким образом, двойная бронходилатация с использованием комбинации ДДБА/ДДАХП позволяет добиться лучших показателей внешнего дыхания, приводит к значительному снижению частоты обострений, улучшению клинических симптомов и качества жизни.

Двойная бронходилатация – первые успехи в российской практике

Главный внештатный специалист пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой пульмонологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор Андрей Станиславович БЕЛЕВСКИЙ представил учас-

тникам симпозиума группу окружных врачей-пульмонологов Москвы, которые поделились практическим опытом ведения больных ХОБЛ. Врач-пульмонолог диагностического центра № 6 Северного административного округа г. Москвы Наталья Михайловна ШМЕЛЕВА рассмотрела одномоментную замену тройной терапии (тиотропия бромид + ИГКС/ДДБА) комби-

нацией индакатерола/гликопиррония бромида у пациента с преимущественно эмфизематозным фенотипом ХОБЛ и крайне тяжелой обструкцией. Пациент, 59 лет. Индекс курения – 80 пачка/лет. Диагноз: эмфизематозный фенотип ХОБЛ со стойкой крайне тяжелой обструкцией и выраженными симптомами. ХОБЛ диагностирована в октябре 2016 г. при госпитализации по поводу тяжелого обострения. Рекомендации при выписке: будесонид/формотерол, тиотропия

¹² Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study // Lancet Respir. Med. 2013. Vol. 1. № 3. P. 199–209.

¹³ Kostikas K., Aalamian-Mattheis M., Pagano V.A. et al. Early changes in eDiary COPD symptoms predict clinically relevant treatment response at 12 weeks: analysis from the CRYSTAL study // COPD. 2018. Vol. 15. № 2. P. 185–191.

¹⁴ Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. Vol. 198. № 3. P. 329–339.



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

бромид, короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА) «по требованию». На протяжении десяти месяцев течение заболевания стабильное, обострений нет. Одышка по шкале mMRC (Medical Research Council Scale) – 2 балла, САТ – 18 баллов. В августе 2017 г. пациента одновременно перевели на терапию индакатеролом/гликопиррония бромидом (Ультибро® Бризхалер®) в дозе 110/50 мкг/сут и КДБА «по требованию». Больной получает терапию свыше года. Обострений ХОБЛ и прогрессирования одышки не наблюдается. Переключение с тройной терапии (тиотропия бромид + ИГКС/ДДБА) на двойную фиксированную комбинацию индакатерола/гликопиррония бромида не привело к потере легочной функции и прогрессированию заболевания. За весь период амбулаторного наблюдения у пациента не зафиксировано признаков активного воспаления и эозинофилии крови, что могло быть мишенью для ИГКС. После выписки из стационара предполагается успешное ведение больного на основе базисной терапии ДДБА/ДДАХП.

Обсуждение клинических случаев продолжила врач-пульмонолог городской поликлиники № 180 Северо-Западного административного округа г. Москвы Людмила Ивановна КОРНЕВА. Она изложила историю болезни пациента с эмфизематозным типом ХОБЛ. Пациент, 55 лет. Индекс курения – 15 пачка/лет. Диагноз: эмфизематозный тип ХОБЛ со среднетяжелой бронхиальной обструкцией, невыраженными симптомами, частыми обострениями. ХОБЛ диагностирована в 2012 г. Сопутствующие заболевания – сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь второй стадии, артериальная гипертензия второй степени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, фиксированная грыжа пищевого отверстия диафрагмы. Индекс массы тела (ИМТ) – 32 кг/м². Пациента беспокоят эпизодический кашель, по утрам – приступо-



На фото (слева направо): Н.М. Шмелева, Л.И. Корнева, Е.А. Шишканова, А.А. Матвеев, М.С. Кеворкова, А.С. Белевский

образный с затруднением дыхания, небольшим отделением слизистой мокроты, одышка при повышенной физической нагрузке. С 2015 по 2017 г. на фоне лечения салметеролом/флутиказоном отмечались обострения ХОБЛ до трех раз в год. От госпитализации больной отказывался. Компьютерная томография (КТ) показала эмфизему легких, участок фиброза в язычковых сегментах. В начале наблюдения ОФV₁ – 65% должного значения, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 73%, ОФV₁/ФЖЕЛ – 65%. Опросник САТ – 10 баллов, mMRC – 1 балл. Общий анализ крови: эозинофильное воспаление отсутствует. В связи с повышенным ИМТ, частыми обострениями ХОБЛ помимо медикаментозных методов в схему лечения включили физическую реабилитацию и низкокалорийную диету. Были назначены лозартан 50 мг один раз в день, метформин 850 мкг/сут. Ранее больной принимал салметерол/флутиказон 50/500 мкг два раза в сутки, дозу которого постепенно снижали каждые четыре недели – сначала до 50/250 мкг два раза в сутки, затем до 50/100 мкг два раза в сутки. Состояние пациента оставалось стабильным, клинические симптомы не выражены, жалобы отсутствовали. Вместо комбинации ДДБА/ИГКС больно-

му назначили препарат Ультибро® Бризхалер® 110/50 мкг один раз в день и ИГКС флутиказон 250 мкг один раз в день. Спустя еще четыре недели на основании положительных результатов лечения флутиказон был отменен. Пациент продолжил терапию комбинированным препаратом Ультибро® Бризхалер® один раз в день. Пациента наблюдали в течение девяти месяцев. Переключение с ИГКС/ДДБА на индакатерол/гликопиррония бромид с постепенным снижением дозы ИГКС у больного с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, среднетяжелой обструкцией, выраженными симптомами и частыми обострениями на фоне коморбидных заболеваний не привело к ухудшению легочной функции и позволило избежать излишней ГКС-нагрузки. Обострений ХОБЛ не наблюдалось, стабилизировалось течение сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. Таким образом, в данном случае терапия комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида стала эффективной и безопасной альтернативой ИГКС/ДДБА.

Ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-терапевт Городской клинической больницы (ГКБ) им. Д.Д. Плетнева Марина Семеновна КЕВОРКОВА прокомментировала две клини-

пульмонология



ческие ситуации перевода больных ХОБЛ с терапии ДДБА/ИГКС и ДДБА/ИГКС + тиотропия бромид на двойную бронходилатацию.

Пациент, 76 лет. Индекс курения – 50 пачка/лет. Диагноз: преимущественно бронхитический тип ХОБЛ со среднетяжелым нарушением бронхиальной проходимости, выраженными клиническими симптомами и частыми обострениями. Сопутствующие заболевания: абдоминальное ожирение третьей степени, синдром ожирения – гиповентиляции. ХОБЛ диагностирована десять лет назад. Базисная терапия салметерол/флутиказон 50/250 мкг два раза в день нерегулярно. Неоднократные госпитализации по поводу обострений, в том числе в течение года.

Госпитализирован с тяжелым обострением ХОБЛ в отделение реанимации ГКБ № 57 Москвы. Проведена искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с последующим переводом на неинвазивную вентиляцию легких. Выполнены кислородотерапия (2–4 л/мин), антибактериальная терапия, небулайзерная ингаляционная терапия с КДБА. Состояние стабилизировалось, больного перевели в отделение пульмонологии.

При обследовании у пациента выявлена гиперкапническая дыхательная недостаточность. ФЖЕЛ – 87,3%, ОФВ₁ – 64,2%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 55,5%.

Анализ крови: отсутствие эозинофильного воспаления.

После купирования обострения пациенту назначили двойную бронходилатацию индакатеролом/гликопиррония бромидом. Несмотря на отсутствие активной физической реабилитации, низкую комплаентность пациента, возобновление курения, в течение шести месяцев базисной терапии препаратом Ультибро® Бризхалер® 110/50 мкг обострений ХОБЛ не зафиксировано. Кроме того, отмечались положительная динамика легочной функции и увеличение толерантности к физической нагрузке.

Пациент, 46 лет. Стаж курения отсутствует. Диагноз: дефицит альфа-1-антитрипсина с клиническими проявлениями в виде панацинарной эмфиземы легких. ХОБЛ с крайне тяжелым нарушением бронхиальной проходимости, выраженными клиническими симптомами. В настоящее время пациент постоянно получает заместительную терапию ингибитором альфа-1-протеиназы (Респикам®). Одышка имеет место при минимальной физической нагрузке, в том числе при разговоре. Несмотря на молодой возраст, у больного развились хроническая дыхательная недостаточность по гипоксемическому типу, легочная гипертензия, ассоциированная с гипоксемией.

Из истории болезни: с 2010 г. по данным компьютерной томографии, – эмфизема легких. Назначена терапия ИГКС/ДДБА по поводу эмфизематозного фенотипа ХОБЛ тяжелого течения. С 2012 г. после перенесенной пневмонии – прогрессирующее снижение функции легких. Только при повторном обследовании диагностирована альфа-1-антитрипсиновая недостаточность. С марта 2017 г. применялась заместительная терапия, терапия ХОБЛ – тиотропия бромид 18 мкг/сут и ИГКС/ДДБА. Госпитализирован в пульмонологическое отделение ГКБ № 57 по поводу усиления одышки (mMRC – 4 балла).

Пациент переведен на двойную терапию индакатеролом/гликопиррония бромидом 110/50 мкг. Комбинация индакатерола/гликопиррония бромидом может служить безопасной альтернативой терапии ИГКС/ДДБА у пациента с ХОБЛ с крайне тяжелой бронхиальной обструкцией на фоне дефицита альфа-1-антитрипсина с явлениями панацинарной эмфиземы легких.

Разумеется, о значимом приросте легочной функции в данном случае говорить не приходится, поскольку эмфизема прогрессирует. Тем не менее у пациента на фоне

применения индакатерола/гликопиррония бромидом легочная функция стабилизировалась.

Представление клинических наблюдений продолжил доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Александр Александрович МАТВЕЕВ.

Пациент, 58 лет. Индекс курения – 30 пачка/лет. Диагноз: ХОБЛ со средней тяжестью бронхиальной обструкции, выраженными симптомами, высоким риском обострений после перенесенной внебольничной пневмонии. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь второй стадии, артериальная гипертензия третьей степени, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. 13 августа 2018 г. больной госпитализирован в ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана (Москва) по скорой медицинской помощи в отделение реанимации с внебольничной пневмонией, острой дыхательной недостаточностью, гипертоническим кризом. С 2010 г. – малопродуктивный кашель по утрам, в течение последнего года – одышка. Лечение не проводилось. В стационаре после большого диагностического поиска верифицированы пневмония и ХОБЛ. КТ грудной клетки показала фиброзные изменения и центрилобулярную эмфизему, характерную для ХОБЛ. Проведена эзофагогастроуденоскопия. Выявлены хронический гастрит, эрозивный эзофагит, недостаточность кардии. Пациент получил терапию в стационаре: цефтриаксон, левофлоксацин, фенотерол/ипратропия бромид (небулайзер), формотерол, амброксол, каптоприл, омега-3, антациды.

ОФВ₁ – 66%, ФЖЕЛ – 93%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 56%. Опросник САТ – 18 баллов, mMRC – 1 балл. Эозинофилия отсутствует.

Дальнейшая тактика лечения пациента предусматривала назначение двойной бронходилатации комбинированным препаратом индакатерол/гликопиррония бро-



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

мид. На фоне шестинедельной терапии индакатеролом/гликопиррония бромидом отмечались улучшение симптомов, повышение толерантности к физическим нагрузкам, клинически значимое улучшение показателей спирометрии. Кроме того, высокая приверженность пациента ингаляционной базисной терапии позволяет надеяться на хорошие перспективы лечения ХОБЛ.

Врач-пульмонолог ГКБ № 214 (Москва) Елена Анатольевна ШИШКАНОВА рассказала о стартовой терапии при смешанном фенотипе ХОБЛ.

Пациент, 60 лет. Бывший курильщик, индекс курения – 30 пачка/лет. Диагноз: смешанный фенотип ХОБЛ с тяжелой степенью бронхообструкции, выраженными клиническими симптомами и высоким риском обострений. Дыхательная недостаточность второй степени, хроническое легочное сердце. ХОБЛ диагностирована более

пяти лет назад. Лечение КДБА «по требованию», ежедневно 6–8 раз в сутки. Больной страдает частыми инфекционными обострениями, при этом принимает антибиотики, получает ингаляции ипратропия бромида/фенотерола и будесонида. Обратился за помощью к пульмонологу 5 июня 2018 г. после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ. При выписке из стационара рекомендованы ингаляции фенотерола/ипратропия бромида, аспирин, верошпирон, антагонисты кальция. По данным КТ грудной клетки, в верхних и средних участках внутридольковая и парасептальная эмфизема, легочная ткань с участками пневмофиброза, стенки сегментарных бронхов утолщены. ОФВ₁ – 32%, ФЖЕЛ – 66%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 42%. По данным электрокардиограммы, синусовый ритм 80 уд/мин, одиночная наджелудочковая экстрасистолия, блокада правой ножки пучка Гиса.

Пациенту рекомендована стартовая терапия ХОБЛ индакатеролом/гликопиррония бромидом 110/50 мкг/сут. Пациент получал терапию в течение трех с половиной месяцев. На фоне базисной терапии комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида зарегистрирован выраженный клинический эффект в виде улучшения одышки, переносимости физических нагрузок, а также снижения потребности в КДБА. Терапия признана эффективной. Она будет продолжена.

Подводя итог, А.С. Белевский подчеркнул необходимость индивидуального подхода к терапии ХОБЛ с учетом коморбидной патологии и фенотипа ХОБЛ. Своевременное назначение комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХП позволяет оптимизировать бронходилатацию у пациентов с ХОБЛ, снизить риск развития обострений и повысить приверженность лечению.

Опыт ведения пациентов с ХОБЛ в Санкт-Петербурге

Как отметила главный пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор Ольга Николаевна ТИТОВА, ХОБЛ – одна из наиболее значимых причин нарушения дыхания и одно из наиболее распространенных заболеваний в мире. Согласно данным глобального исследования BOLD, ХОБЛ со среднетяжелым и тяжелым течением встречается у 10,1% лиц старше 40 лет¹⁵. По данным популяционного эпидемиологического исследования

GARD, распространенность ХОБЛ среди пациентов Российской Федерации с респираторными симптомами достигает 21,8%, среди лиц общей популяции – 15,3%¹⁶.

Заболеваемость ХОБЛ в России неуклонно растет. За последние десятилетия прирост составил 16,5%. ХОБЛ остается одной из основных причин смертности наряду с инфекциями нижних дыхательных путей, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. По последним данным, смертность от ХОБЛ в России составляет 21,5 на 100 тыс. населения. При этом в регионах показатели смертности неодинаковы и зависят от реализации социальных программ



Профессор, д.м.н.
О.Н. Титова

поддержки, профилактики и лечения больных ХОБЛ.

Несмотря на высокую распространенность ХОБЛ, уровень диагностики заболевания в России остается низким. В отличие от европейских стран в нашей стране доля пациентов

¹⁵ Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9589. P. 741–750.

¹⁶ Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974.



с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания существенно выше. Алгоритмы лечения ХОБЛ не всегда соответствуют международным и федеральным рекомендациям. Так, около 14% больных ХОБЛ принимают КДБА¹⁷. Подобный подход к лечению не обеспечивает снижение симптомов, риска обострений, прогрессирования, смертности. Согласно рекомендациям GOLD, ни один из входящих в настоящее время в базисную терапию ХОБЛ препарат (ДДБА, ДДАХП, ИГКС) не обладает стойкой способностью уменьшать смертность от ХОБЛ. Отсутствуют доказательства, что существующие алгоритмы лечения пациентов с ХОБЛ влияют на скорость ежегодного снижения функции легких. Сказанное подтверждается результатами ряда исследований. Так, в исследовании UPLIFT показано, что терапия тиотропия бромидом не замедляет прогрессирующее снижение ОФВ₁ при ХОБЛ¹⁸. В то же время в исследовании SUMMIT терапия ИГКС/ДДБА у больных ХОБЛ замедляла скорость снижения ОФВ₁ лишь на 8 мл¹⁹. Доказано, что отказ от курения достоверно повышает выживаемость пациентов с ХОБЛ²⁰. Кроме того, при использовании методов респираторной подде-

ржки, длительной кислородной терапии смертность от ХОБЛ снижается. Кислородотерапия в сочетании с неинвазивной вентиляцией легких повышает выживаемость больных ХОБЛ²¹.

Докладчик отметила, что положительных результатов медикаментозного лечения ХОБЛ можно ожидать только при улучшении функции легких, уменьшении симптомов и частоты обострений. Тем более что эти показатели относительно взаимосвязаны. Увеличение ОФВ₁ способствует уменьшению симптомов, увеличению толерантности к физической нагрузке, повышению качества жизни. Например, увеличение ОФВ₁ на 100 мл снижает риск обострений ХОБЛ на 21%⁵. Обострения приводят к снижению функции легких, нарастающую одышку, ухудшают качество жизни пациентов с ХОБЛ и увеличивают риск смерти²².

Недавний ретроспективный анализ историй болезни 123 госпитализированных пациентов с ХОБЛ выявил взаимосвязь между недостаточным уровнем инспираторного потока и увеличением повторных госпитализаций²³. Тяжелое обострение в большинстве случаев сопряжено с развитием жизнеугрожающих состояний и требует госпитализации. При

этом 50-процентная выживаемость больных ХОБЛ после первого тяжелого обострения составляет всего 3,6 года. При обострениях, требующих лечения в отделениях интенсивной терапии, смертность достигает 11–24%. В течение шести месяцев после выписки из стационара примерно в 50% случаев неизбежна как минимум еще одна госпитализация²⁴.

Следовательно, с клинической точки зрения обострения ХОБЛ целесообразно рассматривать как фактор прогрессирования заболевания.

В исследовании SPIROMICS анализировали частоту обострений у 1843 пациентов с ХОБЛ. 1105 из них наблюдались в динамике в течение трех лет²⁵. В ходе трехлетнего наблюдения у 49% пациентов с ХОБЛ отмечалось как минимум одно обострение заболевания за три года, у 51% пациентов обострений не зафиксировано. Ежегодные обострения зарегистрированы у 7% пациентов. Только у 2% ежегодно имели место два и более обострения ХОБЛ. У 41% больных ХОБЛ ежегодная частота обострений была нестабильной год от года. Исследователи сделали вывод, что на частоту обострений ХОБЛ можно влиять, назначая эффективную медикаментозную базисную терапию.

¹⁷ Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопиррония бромид при лечении хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. 2016. № 4. С. 44–51.

¹⁸ Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1543–1554.

¹⁹ Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10030. P. 1817–1826.

²⁰ Bai J.W., Chen X.X., Liu S. et al. Smoking cessation affects the natural history of COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 12. P. 3323–3328.

²¹ Murphy P.B., Rehal S., Arbane G. et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial // JAMA. 2017. Vol. 317. № 21. P. 2177–2186.

²² Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22. № 6. P. 931–936.

²³ Loh C.H., Peters S.P., Lovings T.M., Ohar J.A. Suboptimal inspiratory flow rates are associated with chronic obstructive pulmonary disease and all-cause readmissions // Ann. Am. Thorac. Soc. 2017. Vol. 14. № 8. P. 1305–1311.

²⁴ Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. Vol. 154. № 4. P. 959–967.

²⁵ Han M.K., Quibrera P.M., Carretta E.E. et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort // Lancet Respir. Med. 2017. Vol. 5. № 8. P. 619–626.



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

Данные многочисленных исследований подтвердили влияние базисной терапии ХОБЛ на частоту обострений. Препараты любой фармакологической группы (ДДБА, ДДАХП, ИГКС) и их комбинации определенным образом отражаются на частоте обострений ХОБЛ. Однако двойная бронходилатация признана терапией первого выбора у большинства пациентов с ХОБЛ. Преимущества двойной бронходилатации в отношении влияния на обострения ХОБЛ основаны на доказательной базе комбинации индакатерола/гликопиррония бромида. Индакатерол/гликопиррония бромид (Ультибро® Бризхалер®) имеет преимущества перед тиотропия бромидом и комбинацией салметерола/флутиказона в отношении не только увеличения ОФВ₁, но также влияния на одышку и частоту обострений ХОБЛ.

Профессор О.Н. Титова подробно изложила принципы ведения пациентов с ХОБЛ в Санкт-Петербурге. Она отметила, что в Закон Санкт-Петербурга от 22 ноября 2011 г. № 728-132 «Социальный кодекс Санкт-Петербурга» в 2015 г. внесена дополнительная поправка о лечении и лекарственном обеспечении всех больных ХОБЛ. Таким образом, существует реальная возможность предоставления жителям Санкт-Петербурга, страдающим ХОБЛ, современных препаратов двойной бронходилатации.

На базе поликлинических отделений ГКБ № 2, Покровской больницы и поликлиники № 14 Санкт-Петербурга проведены клинические наблюдения, целью которых стала оценка эффективности двойной бронходилатации. Пациенты со среднетяжелым течением ХОБЛ находились под наблюдением три месяца. Пациенты первой группы получали индакатерол/гликопиррония бромид, пациенты второй – тиотропия бромид/олодатерол,

пациенты с редкими обострениями (менее одного в год), вошедшие в третью группу, – монотерапию ДДАХП. Анализ результатов лечения показал, что пациенты со средней степенью тяжести, которые получали комбинацию индакатерола/гликопиррония бромида (Ультибро® Бризхалер®), демонстрировали лучшие показатели в снижении выраженности симптомов по САТ (-7,4 балла) по сравнению с другими группами (-4,2 и -3,4 балла соответственно). Кроме того, в группе индакатерола/гликопиррония бромида отмечалась наилучшая динамика функциональных показателей легких. Так, через три месяца терапии прирост показателя ОФВ₁ составил 350 мл.

У 44 пациентов с ХОБЛ проводилось динамическое наблюдение в течение года. В ходе наблюдения на фоне терапии комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида зафиксировано снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений.

Двойная бронходилатация в условиях реальной клинической практики продемонстрировала эффективность и безопасность. В группе пациентов, получавших комбинацию индакатерола/гликопиррония бромида (Ультибро® Бризхалер®), положительная динамика в отношении легочной функции, симптомов и переносимости физической нагрузки, снижения частоты обострений была более выраженной.

В Санкт-Петербурге для обследования и лечения пациентов с патологией органов дыхания при Введенской больнице создан Городской пульмонологический центр. Для пациентов разработана схема маршрутизации, учитывающая возможность взаимодействия между Городским пульмонологическим центром, где они обслуживаются, и амбулаторными и стационарными учреждениями, и предусматривающая проведение динамического наблюдения. По правилам,

внесенным в социальный кодекс Санкт-Петербурга, пациенты с ХОБЛ с хронической дыхательной недостаточностью третьей степени обеспечиваются концентраторами кислорода.

На базе НИИ пульмонологии им. И.П. Павлова и Введенской больницы проведено клиническое наблюдение: у 106 больных ХОБЛ с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью оценивали эффективность двойной бронходилатации. Практически у всех пациентов наблюдались осложнения, связанные с длительным приемом ИГКС (катаракта, остеопороз и другие сопутствующие заболевания). Все больные имели тяжелое и крайне тяжелое течение болезни третьей-четвертой степени, выраженные симптомы, низкую переносимость физической нагрузки, два и более обострения за прошедший год. У большинства отмечались признаки гипоксемии. Больные были разделены на три группы. Первую составили больные ХОБЛ с гипоксемией, которые получали длительную кислородную терапию, вторую – пациенты с гипоксемией, не получавшие длительной кислородной терапии, третью – больные с нормоксемией. Каждая группа была разделена на две подгруппы. В одной подгруппе пациенты получали индакатерол/гликопиррония бромид (Ультибро® Бризхалер®), в другой – тиотропия бромид/олодатерол.

Результаты этого клинического наблюдения подтвердили эффективность и безопасность двойной бронходилатационной терапии, являющейся основой медикаментозного лечения ХОБЛ, не только в клинических исследованиях, но и в условиях реальной клинической практики. У больных со среднетяжелым течением ХОБЛ фиксированная комбинация индакатерола/гликопиррония бромида продемонстрировала тенденцию к более высокой эф-

пульмонология



фективности в улучшении функции легких, уменьшении симптомов и частоты обострений по сравнению с комбинацией тиотропия бромид/олодате́рола. У пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ и выраженной

гипоксемией комбинации индакатерола/гликопиррония бромид и олодате́рола/тиотропия бромид показали схожие результаты. Вместе с тем применение длительной кислородотерапии способствовало не только улучшению

клинического течения заболевания и вентиляционной функции легких, но и уменьшению показателя интенсивности системного воспаления, дыхательной недостаточности и систолического давления в легочной артерии.



Профессор
Йенс Шрайбер

Главный пульмонолог клиники Университета Отто фон Герике (Магдебург, Германия), профессор Йенс ШРАЙБЕР поделился опытом применения комбинированных бронходилататоров в Германии. По его словам, каждый четвертый человек в течение жизни рискует заболеть ХОБЛ. В связи с увеличением старения населения в ближайшие десятилетия количество больных ХОБЛ будет неуклонно расти²⁶.

Хроническая обструкция при ХОБЛ является определяющим фактором развития заболевания. Для уменьшения бронхиальной обструкции пациентам с ХОБЛ проводят интенсивную бронходилатационную терапию. Бронходилататоры считаются препаратами первой линии при ХОБЛ. В ряде случаев возникает вопрос о выборе оптимальной схемы – двойной бронходилатации или комбинации с ИГКС. Как

Четыре года с двойной бронходилатацией: опыт Германии

показывают данные многочисленных исследований, на фоне двойной бронходилатации у пациентов с ХОБЛ отмечается улучшение легочной функции, уменьшаются симптомы ХОБЛ.

В исследовании FLAME двойная бронходилатация комбинацией индакатерола/гликопиррония бромид более эффективно снижала количество обострений у больных ХОБЛ по сравнению с комбинацией салметерола/флутиказона. Ученые провели анализ объединенных результатов исследований LANTERN и ILLUMINATE и сравнили эффективность комбинаций индакатерола/гликопиррония бромид и салметерола/флутиказона в зависимости от уровня исходной эозинофилии²⁷. Терапия комбинацией индакатерола/гликопиррония бромид продемонстрировала преимущество перед препаратом сравнения в группе пациентов с обострениями ХОБЛ без исходной эозинофилии.

В Германии создан общенациональный регистр ХОБЛ, в то же время инициировано проспективное неинтервенционное исследование DACCORD²⁸ продолжительностью два года с дополнительным пролонгированием на два года. В регистр вносились данные наблюдений в отношении 12 000 пациентов из 534 центров. Оценка подгрупп стала возможной благодаря большому количеству включенных в регистр пациентов с ХОБЛ.

Критерии включения в регистр DACCORD:

- возраст пациентов с ХОБЛ ≥ 40 лет;
- диагноз ХОБЛ, подтвержденный клинически и на основании показателей функции легких;
- предстоящее изменение/начало поддерживающей терапии ХОБЛ;
- соответствие критериям включения в программу ведения ХОБЛ.

В регистр не включали пациентов с бронхиальной астмой и больных, участвовавших в других рандомизированных исследованиях. Главная цель регистра DACCORD – описание и оптимизация терапии ХОБЛ по конечным точкам, значимым для пациента.

Исследование сосредоточено на результатах лечения пациентов в условиях реальной клинической практики. Последующий анализ предполагает оценку обострений и функции легких.

Пациентов разделили на две когорты. Одна часть пациентов первой когорты получала терапию на основе гликопиррония бромид, другая – иную терапию ХОБЛ. Одна подгруппа второй когорты получала фиксированную комбинацию ДДБА/ДДАХП индакатерола/гликопиррония бромид как базисную терапию, другая – иную терапию ХОБЛ без фиксированных комбинаций бронходилататоров.

Следует отметить, что рекомендации GOLD в 2017 г. претер-

²⁶ Gershon A.S., Warner L., Cascagnette P. et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9795. P. 991–996.

²⁷ Wedzicha J.A., Price D., Mezzi K. et al. QVA149 compared with salmeterol/fluticasone on exacerbations and its correlation with baseline blood eosinophils: a pooled analysis of LANTERN and ILLUMINATE // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. Suppl. 59. Abstr. PA1005.

²⁸ Worth H., Buhl R., Crieé C.P. et al. The 'real-life' COPD patient in Germany: the DACCORD study // Respir. Med. 2016. Vol. 111. P. 64–71.



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

пели ряд изменений. В частности, поправки коснулись оценки обострений и стратегии лечения ХОБЛ. В соответствии с современными рекомендациями по лечению ХОБЛ, ведущую роль при диагностике заболевания играют показатели функции легких.

Кроме того, при подготовке рекомендаций учитывался риск обострений и симптомов, но не степень обструкции. В рекомендациях изложен усовершенствованный принцип оценки принадлежности к группам А, В, С, D. Для клинической практики эти изменения означают снижение количества пациентов, относящихся к группе D (высокий риск обострений, много симптомов). В отсутствие эозинофильного воспаления таким пациентам рекомендовано начинать терапию с комбинации ДДБА/ДДАХП как более безопасной и эффективной в профилактике обострений по сравнению с комбинацией ДДБА/ИГКС.

В настоящее время отмечается неправомерное увеличение назначений ИГКС пациентам с ХОБЛ, особенно группы D. Кроме того, по данным регистра DACCORD, ИГКС назначают большинству пациентов без риска развития обострений (А, В по GOLD), в том числе в схеме тройной терапии (ДДБА+ ДДАХП+ ИГКС).

Как показывают результаты исследований, комбинация длительно действующих бета-2-агонистов и длительно действующих антихолинергических препаратов эффективна в качестве базисной терапии хронической обструктивной болезни легких

В наблюдательном исследовании DACCORD при анализе эффективности базисной терапии ХОБЛ через два года получены данные, подтверждающие, что отмена ИГКС при ХОБЛ снижает частоту обострений и улучшает состояние здоровья более чем у 60% пациентов с данным заболеванием.

Анализ данных, касающихся второй когорты пациентов, показал, что на фоне двойной бронходилатации фиксированной комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида отмена ИГКС у больных ХОБЛ снижала частоту ежегодных обострений.

Докладчик привел данные анализа подгрупп с разной предшествующей терапией ХОБЛ. Перед исследователями стояла задача – оценить состояние здоровья и частоту обострений ХОБЛ после изменения

терапии. Эффективность терапии изучали в подгруппах без предшествующего лечения, монотерапии ДДБА или ДДАХП, ДДБА/ИГКС, тройной терапии (ДДБА/ДДАХП/ИГКС). Продемонстрирована низкая частота обострений ХОБЛ после замены терапии фиксированной комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида во всех подгруппах. Клинически значимое улучшение результатов САТ-теста наблюдалось после перехода на терапию индакатеролом/гликопиррония бромидом²⁹. Завершая выступление, профессор Йенс Шрайбер подчеркнул роль немедикаментозных методов лечения ХОБЛ. Он также отметил, что данные исследований подтверждают эффективность комбинации ДДБА/ДДАХП в качестве базисной терапии ХОБЛ.

Больше чем бронходилатация

По словам профессора кафедры пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Заурбека Рамазановича АЙСАНОВА, широкий спектр действия бронходилататоров в отношении предотвращения обострений ХОБЛ обусловлен различными механизмами, в частности подавлением продукции слизи, прямым и непря-

мым воздействием на воспаление, увеличением воздушного потока, объема максимального вдоха, снижением гипервентиляции легких. Многие из этих механизмов не считаются классически бронходилатационными. Кроме того, мишенями бронходилатации служат воспаление, ремоделирование и обострение. В развитии обострений ХОБЛ задействованы эндогенные и эк-



пульмонология

Профессор, д.м.н. З.Р. Айсанов

²⁹ Worth H., Buhl R., Criée C.P. et al. GOLD 2017 treatment pathways in 'real life': An analysis of the DACCORD observational study // Respir. Med. 2017. Vol. 131. P. 77–84.



зогенные факторы. Как правило, обострение ХОБЛ развивается по одному сценарию и не зависит от этиологических факторов. В основе обострений ХОБЛ лежит дальнейшее усиление процесса воспаления, присутствующего и в стабильном состоянии. Воспаление дыхательных путей приводит к морфологическим изменениям легких – бронхоконстрикции, отеку слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи, что в совокупности ограничивает проходимость дыхательных путей, усугубляется бронхиальная обструкция, нарастает гипервоздушность легких. Таким образом, обострения проявляются различной степенью усиления местного и системного воспаления, бронхиальной обструкции.

Ремоделирование дыхательных путей при ХОБЛ связано с аномальной реакцией эпителия. Бронхоконстрикция ведет к физиологической компрессии дыхательных путей, компрессия эпителиальных клеток – к их активации через механотрансдуктивные механизмы, высвобождение фактора роста из эпителиальных клеток – к ремоделированию тканей.

В основе ухудшения симптоматики при обострениях ХОБЛ лежат механизмы усиления гипервоздушности. Установлено, что гиперинфляция легких вызывает перерастяжение альвеолярной стенки и повреждение эластического каркаса легкого. Перерастяжение альвеолярной стенки приводит к высвобождению

провоспалительных цитокинов. Поэтому при обострении ХОБЛ необходимо применять бронходилатационные препараты, которые положительно влияют на компоненты легочной гипервоздушности и воспаление, снижая степень тяжести обострения.

Кроме того, доказан дополнительный не нейрональный эффект двойной терапии бронходилататорами индакатеролом и гликопиррония бромидом в замедлении развития легочного фиброза при ХОБЛ. Комбинация индакатерола и гликопиррония бромидом влияет на механизм блокирования фиброзного ответа, который развивается у больных ХОБЛ³⁰.

Профессор З.Р. Айсанов напомнил, что у большинства пациентов с ХОБЛ имеется несколько сопутствующих заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, у 24,9% пациентов с ХОБЛ выявляют не менее четырех коморбидных заболеваний, у 17,8% больных – пять сопутствующих заболеваний. Часто у больных ХОБЛ развивается кардиальная патология – дислипидемия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз³¹. Это обусловлено рядом общих триггеров. Состояние легких, гиперинфляция, бронхиальная обструкция неизбежно сказываются на механизмах, влияющих на кровоснабжение сердца. По мере развития ХОБЛ резерв перфузии снижается, что способствует ишемии миокарда³². Одной из основных причин смерти при

ХОБЛ является сердечно-сосудистая патология³³.

Развитие гипервоздушности легких у больных ХОБЛ приводит к нарушению функции миокарда. Так, бронхиальная обструкция и легочная гиперинфляция при ХОБЛ ухудшают диастолическое наполнение левого желудочка. По мере того как уменьшается легочная функция, время раннего наполнения также сокращается. При увеличении степени обструкции у пациента остается меньше времени для того, чтобы сделать промежуток между выдохами, а именно вдох является фактором, влияющим на механику легких и сердца. Диаметр левого желудочка зависит от объема внутригрудного воздуха, степени гипервоздушности³⁴.

Как известно, маркерами гиперинфляции и независимыми предикторами смертности при ХОБЛ являются увеличение остаточного объема и сниженная инспираторная емкость легких. При изучении особенностей развития легочного «малого сердца» при ХОБЛ была показана взаимосвязь между выраженностью эмфиземы легких и диастолическим объемом правого желудочка. Чем сильнее выражена эмфизема, тем меньше диастолическое наполнение правого желудочка³⁵.

Комбинации длительно действующих бронходилататоров оказывают дополнительный эффект на гиперинфляцию и соответственно функцию миокарда. В двойном слепом рандомизированном перекрестном плацебоконтролируемом исследовании CLAIM впер-

³⁰ Namba Y, Togo S, Tulafu M. et al. Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes // *Respir. Res.* 2017. Vol. 18. № 1. P. 46.

³¹ Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 7. P. 728–735.

³² Nakamori S., Onishi K., Ishida M. et al. Myocardial perfusion reserve is impaired in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison to current smokers // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 180–188.

³³ McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee // *Thorax.* 2007. Vol. 62. № 5. P. 411–415.

³⁴ Alter P., Watz H., Kahnert K. et al. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling // *Respir. Med.* 2018. Vol. 137. P. 14–22.

³⁵ Kawut S.M., Poor H.D., Parikh M.A. et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64. № 19. P. 2000–2009.

ПРОСТАЯ АРИФМЕТИКА ТЕРАПИИ ХОБЛ

2 + 3 = 5 МИНУТ

КОМПОНЕНТА

ДЕЙСТВИЯ

НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ⁶

Индакатерол

Гликопиррония бромид

Уменьшение обострений^{#, 4, 5}

Улучшение функции легких^{*, 1, 2}

Уменьшение симптомов^{***, 2, 3}



Реклама

[#] Увеличивает ОФВ₁ на 200 мл по сравнению с плацебо¹, на 80 мл по сравнению с титропием¹, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном¹. ^{**} Достоверное уменьшение одышки на 125% по сравнению с титропием (изменение по шкале TDI через 6 недель в группе Ультибро[®] составило 0,88 балла, в группе титропия – 0,39 балла. Различия между группами – 0,49 балла (p = 0,021), что составляет 125% по отношению к показателю TDI в группе титропия), на 48% по сравнению с флутиказоном/салметеролом (изменение по шкале TDI через 26 недель терапии в группе Ультибро[®] составило 2,36 балла, в группе салметерола/флутиказона – 1,60 балла. Различия между группами – 0,76 балла (p < 0,0031), что составляет 48% по отношению к показателю TDI в группе салметерола/флутиказона). ⁴ Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с титропием¹, на 11% по сравнению с салметеролом/флутиказоном¹.

1 Bateman D et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484–1494. **2** Voglmeier C, Bateman E, Palante J et al. Efficacy and safety of once-daily INO1001 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, parallel group study. *Supplementary. Lancet Respir Med* 2013; 1: 51–60. **3** Адаптировано из Mahler D. A et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnea in COPD: BLAZE study. *Eur Respir J* 2014 Jun; 43(6): 1599–609. **4** Wedzicha J. A et al. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study. *Lancet Respir Med* 2013 May; 1(3): 199–209. **5** Wedzicha J. A et al. FLAME: Indacaterol versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016 Jun; 9: 374 (23): 2222–34. **6** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] (капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг на дозу). Регистрационное удостоверение ЛП - 003386 (Изменение №1) от 30.03.2017.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. УЛЬТИБРО[®] БРИЗХАЛЕР[®]. Гликопиррония бромид + индакатерол. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг. Регистрационный номер: ЛП-003386. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду, индакатеролу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или M-холинэстеразы длительного действия. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗА.** Рекомендуемая доза препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. Применение у пациентов с нарушением функции почек. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБП, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро[®] Бризхалер[®] следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Применение у пациентов с нарушением функции печени. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение дозы препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] чаще вызвало клинически значимое изменение концентрации глюкозы в крови (4,9%) по сравнению с плацебо (2,7%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. Пациентам с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только

если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка. Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин. Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлять процесс родов вследствие расслабляющего действия на гладкую мускулатуру матки. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] основана на данных по возможному взаимодействию каждого из его компонентов. Препарат Ультибро[®] Бризхалер[®] не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. Одновременное лечение производными метилксантина, глюкокортикоидами или некальцийсвязывающими диуретиками может усиливать возможный гипотензивный эффект бета-2-адреномиметиков. Ингибирование ключевых факторов клиренса индакатерола, СУРАА и Р-гликопротеина не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинэргические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендуется. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с шиметидином или другими ингибиторами ферментов органических катионов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Побочные реакции при применении препарата. Частые (≥ 1%, < 10%) и потенциально серьезные: пневмония и сахарный диабет, гиперчувствительность. Неместные (≥ 0,1, < 1%) и потенциально серьезные: глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. Очень частые (≥ 10%): инфекция верхних дыхательных путей. Частые (≥ 1%, < 10%): назфарингит, инфекция мочевого пузыря, синусит, ринит, головокружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, першение в горле, диспепсия, кариез зубов, обструкция мочевого пузыря, задержка мочи, лихорадка, боль в грудной клетке. Неместные (≥ 0,1%, < 1%): бессонница, глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, парадоксальный бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроинтестинальный зуд, светочувствительная сыпь, мышечная слабость, боль в конечностях, миалгия, периферические отеки, усталость. Редкие (≥ 0,01%, < 0,1%): парестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, дисфония.

ООО «Новartis Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ. ИЗОБРАЖЕНИЕ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИЗОБРАЖЕНИЕМ РЕАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ.



Терапия фиксированной комбинацией индакатерола и гликопиррония бромида характеризуется высокой клинической эффективностью, значимым бронходилатирующим эффектом у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

вые продемонстрировано влияние двойной бронходилатации на кардиальную функцию у пациентов с гиперинфляцией на примере комбинации индакатерола/гликопиррония бромида (Ультибро® Бризхалер®). В исследовании оценивали конечный диастолический объем желудочков, а также механизмы корреляции между легочной гиперинфляцией и функцией сердца³⁶. На фоне двухнедельного использования комбинации индакатерола/гликопиррония бромида достоверно улучшилась сократительная функция левого желудочка и уменьшился остаточный объем легких по сравнению

с плацебо, улучшились легочные спирометрические показатели, а остаточный объем сократился на 750 мл. Результаты исследования показали, что индуцированная комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида легочная дефляция нормализует конечные диастолические объемы левого и правого желудочков и улучшает сердечную деятельность у пациентов с ХОБЛ с признаками легочной гиперинфляции. Кроме того, согласно обновленным данным исследования CLAIM, комбинация индакатерола/гликопиррония бромида достоверно улучшает общий легочный микрососудистый кровоток на 11% по сравнению с плацебо. При проведении магнитно-резонансной томографии с гиперполяризованным гелием получены уникальные данные, подтверждающие улучшение легочной вентиляции на фоне терапии препаратом Ультибро® Бризхалер®.

Докладчик подчеркнул, что сравнению комбинаций индакатерола/гликопиррония бромида и ИГКС/ДДБА, ДДАХП/ИГКС/ДДБА в отношении влияния на обострения ХОБЛ посвящен ряд исследова-

ний. Так, результаты субанализа исследования FLAME показали преимущество комбинации индакатерола/гликопиррония бромида перед комбинацией салметерола/флутиказона в уменьшении числа среднетяжелых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ независимо от исходной базисной терапии, при различных уровнях эозинофилии и риске обострений ХОБЛ³⁷.

На основании изложенного можно сделать вывод, что терапия фиксированной комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида характеризуется высокой клинической эффективностью, демонстрирует значимый бронходилатирующий эффект у больных ХОБЛ. Особое значение имеют дополнительные эффекты терапии двойной комбинации индакатерола/гликопиррония бромида, такие как влияние на воспаление и ремоделирование тканей. Важен также выбор комбинированных бронходилататоров с широким терапевтическим эффектом для лечения больных ХОБЛ с коморбидными заболеваниями, что позволяет оптимизировать подходы к лечению.

Заключение

Использование комбинированных длительно действующих бронходилататоров различных фармакологических групп в качестве базисной терапии является оптимальным методом лечения пациентов с ХОБЛ. Ингаляционный комбинированный препарат длительного действия Ультибро® Бризхалер® («Новартис Фарма») содержит фиксированную комбинацию индакатерола и гликопиррония бромида. Индакатерол и глико-

пиррония бромид вызывают ослабление гладкой мускулатуры бронхов, взаимно усиливая бронходилатирующий эффект друг друга за счет разных механизмов действия. После ингаляции препарат оказывает быстрое и продолжительное 24-часовое бронходилатирующее действие.

Ультибро® Бризхалер® является препаратом выбора для базисной терапии ХОБЛ. В клинических исследованиях и реальной практике доказано, что применение

комбинации индакатерола/гликопиррония бромида способствует улучшению легочной функции и симптомов, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ. На фоне терапии препаратом Ультибро® Бризхалер® уменьшается частота обострений ХОБЛ, повышается качество жизни больных.

Ультибро® Бризхалер® 110/50 мкг входит в международные и российские клинические рекомендации, а с 1 января 2018 г. включен в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов. ☺

³⁶ Hohlfeld J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial // *Lancet Respir. Med.* 2018. Vol. 6. № 5. P. 368–378.

³⁷ Vogelmeier C.F., Chapman K.R., Miravittles M. et al. Exacerbation heterogeneity in COPD: subgroup analyses from the FLAME study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 1125–1134.