

Я. А. Дзюблик

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ
С РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ ОБОСТРЕНИЙ**

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

Обострение хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является ключевым фактором, ускоряющим прогрессирование болезни. Консенсусный документ GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) определяет обострение ХОЗЛ как острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящим за пределы обычной степени их выраженности, которое приводит к изменению терапии пациента (назначению системного глюкокортикостероида (ГКС) и/или антибиотика). Наличие в анамнезе обострения ХОЗЛ является наилучшим предиктором последующих обострений. Считается, что ограничение воздушного потока у больного связано с увеличением риска обострений, то есть чем хуже функция легких, тем чаще возникают обострения.

И наоборот, при ретроспективном анализе данных, собранных в известном исследовании UPLIFT (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) было показано, что одно обострение ХОЗЛ удваивает скорость падения функции легких на протяжении последующих 1–2 лет с 28 мл до 48–59 мл в год. В данном исследовании обострения регистрировали при усилении/появлении одного и более респираторного симптома длительностью свыше 3 дней, требовавшего назначения антибиотика/системного ГКС. Популяция исследования состояла из 462 пациентов.

Кроме того, обострения ХОЗЛ оказывают существенное отрицательное влияние на качество жизни пациентов. Убедительным подтверждением тому служат результаты исследования *PERCEIVE*, которое основывалось на данных случайного телефонного опроса 83592 домохозяйств в 6 странах. Произведен опрос 1100 больных ХОЗЛ. Более половины пациентов после перенесенного обострения были вынуждены изменить свой привычный образ жизни.

Частота обострений ХОЗЛ (включая и те обострения, что требуют госпитализации пациента), вместе со степенью обструктивных нарушений вентиляции и оценкой симптомов в баллах, лежит в основе принятого сейчас деления пациентов на клинические группы — А, В, С, D. Для групп А/В характерно наличие одного обострения, риск последующих обострений низкий; для групп С/D — более двух обострений или одного и более тяжелого, требующего госпитализации, риск последующих обострений высокий.

Данная классификация используется в так называемом квадрантном способе выбора стратегии терапии. Значение данного инструмента определено результатами многочисленных клинических исследований. Продолжают накапливаться новые данные, которые непрерывно оцениваются экспертами рабочей группы

GOLD. Обращает на себя внимание отсутствие противовоспалительных препаратов в рекомендациях по лечению пациентов клинических групп А и В — предпочтение отдано исключительно бронхолитикам.

Однако, как и в случае с другими клиническими рекомендациями, практикующие врачи зачастую им не следуют. В особенности это касается использования глюкокортикостероидов у пациентов с невысоким риском неблагоприятного течения ХОЗЛ. Так, по данным мультинационального кросс-секционного исследования на основании данных реальной клинической практики (*Adelphi Respiratory Disease Specific Program*), проведенного во Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании и США среди 1508 пациентов было установлено, что частота назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в клинических группах А и В превышала 30 %.

В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных проблеме пневмоний, связанных с приемом ИГКС у больных ХОЗЛ. Считается, что иммуносупрессивный эффект ИГКС при длительном использовании может проявляться увеличением частоты инфекций нижних дыхательных путей. В журнале *Thorax* в 2013 г. были опубликованы результаты канадского исследования, выполненного Suissa и соавт. На основании изучения баз данных страховых компаний была создана группа из 163 514 пациентов ХОЗЛ, среди которых у 20 344 пациентов была диагностирована тяжелая внебольничная пневмония (ВП). Авторы заключили, что прием ИГКС на 69 % увеличивает риск заболевания тяжелой ВП. Причем после отмены ИГКС этот риск постепенно снижается. Похожие тренды были выявлены и в ряде других исследований (*TORCH*, *INSPIRE*). Кроме того, авторы данного исследования отмечают, что частота ВП зависит также от молекулы ИГКС: у липофильного препарата с более высокой степенью активности флутиказона риск развития ВП был выше, чем у будесонида. Но необходимо понимать, что подобные исследования имеют значительные ограничения, а их результаты — низкую степень доказательности (уровень С-D), что во многом обусловлено отсутствием рандомизации, стратификации, контрольной группы и прочими факторами.

С учетом вышеизложенного необходимо обратить внимание на результаты рандомизированного многоцентрового клинического исследования *INSTEAD*, в котором изучалась возможность замены сальметерола/флутиказона на индакатерол у пациентов ХОЗЛ клинической группы В. Его результаты опубликованы в Европейском респираторном журнале в 2014 г. Протокол исследования предусматривал включение пациентов с показателем объема форсированного выдоха за первую с (ОФВ₁) в пределах 50–80 % должной величины. После

рандомизації в течение 26 недель одна группа больных получала сальметерол/флутиказон в дозе 50/500 мг 2 раза в день, другая — индакатерол в дозе 150 мкг 1 раз в день. В конце исследования между группами отсутствовали различия по величине транзиторного индекса одышки, показателю качества жизни, а также частоте использования бронхолитиков короткого действия. Было установлено, что после 12 недель терапии по показателю утреннего ОФВ₁ индакатерол не уступал препарату сравнения, то есть разница между величиной ОФВ₁ была достоверно меньше, чем пороговая величина, принятая за 0,06 л. В группе пациентов, получавших индакатерол у 82,3 % больных за период исследования не было отмечено ни одного обострения, тогда как в группе сравнения данный показатель составил 78,7 %. Риск обострения (время до наступления первого обострения) ХОЗЛ составлял 0,8; однако различия между группами не были достоверны. Таким образом, в исследовании *INSTEAD* было показано, что пациенты с нетяжелым течением ХОЗЛ без обострений в предыдущем году могут быть переведены с сальметерола/флутиказона на индакатерол без потери эффективности.

В результате многочисленных клинических исследований, а также благодаря эволюции взглядов на терапию пациентов ХОЗЛ, практически одновременно несколькими фармакологическими компаниями были созданы комбинированные ингаляционные препараты, содержащие адреномиметик и холинолитик длительного действия, так называемая LABA/LAMA комбинация. Не является исключением и фармацевтическая компания NOVARTIS, выпустившая свою комбинацию индакатерола 110 мкг и гликопиррония 50 мкг для приема 1 раз в сутки. В процессе проведения пререгистрационного пакета исследований препарат носил кодовое название QVA 149. В исследовании *ILLUMINATE* проводилась сравнительная оценка эффективности QVA 149 и сальметерола/флутиказона в дозе 50/500 2 раза в день. Длительность исследования — 26 недель. Обследовали 522 пациента с ХОЗЛ с величиной показателя ОФВ₁ 40–80 % должного. Средний возраст пациентов составил 63 года. Было показано, что риск обострений был ниже в группе QVA 149, однако отличия между группами не были статистически достоверны.

Что же касается пациентов с более тяжелым течением ХОЗЛ (степень вентиляционных нарушений III–IV по GOLD) и более частыми обострениями, то в исследовании *SPARK* длительностью 64 недели, в которое было включено 2224 пациента, показано, что при использовании QVA 149 риск обострений ХОЗЛ был достоверно ниже в сравнении с гликопирронием и тиотропием в виде монопрепаратов. При оценке ОФВ₁ в контрольных

точках исследования определялось достоверное увеличение данного показателя, при этом величина ОФВ₁ была статистически достоверно выше в группе комбинированного препарата по сравнению с монопрепаратами.

Еще одним убедительным свидетельством эффективности бронходилататоров в терапии пациентов с ХОЗЛ служат результаты исследования *LANTERN*. Проводилась сравнительная оценка эффективности терапии QVA 149 и сальметерола/флутиказона в дозе 50/500 мкг 2 раза в день. Под наблюдением в течение 26-недельного периода терапии находилось 744 пациента. Установлено, что частота среднетяжелых и тяжелых обострений в группе QVA 149 была на 31 % ниже, чем группе сравнения. Индакатерол/гликопирроний значительно — на 35 % — увеличивал время до наступления первого обострения по сравнению с сальметеролом/флутиказоном. После 26 недель лечения по показателю ОФВ₁ QVA 149 не только не уступал сальметеролу/флутиказону, но и превосходил его: среднее увеличение показателя в основной группе составило 75 мл, различия достоверны.

Говоря об эффективности какого-либо препарата нельзя забывать о безопасности пациента. Сегодня в любом клиническом исследовании весомый акцент делается на изучении безопасности препарата и составлении профиля его нежелательных явлений. Безусловно, поскольку оба компонента QVA 149 — и индакатерол, и гликопирроний, доступные на рынке в виде монопрепаратов, обладают высокой безопасностью, следует ожидать хорошей переносимости и от комбинированного препарата. Тем не менее, безопасность QVA 149 оценивалась отдельно в ряде исследований. Так в многоцентровом исследовании *SHINE* частота возникновения серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и инфекций у QVA149 была сопоставима с группой плацебо. Великолепная переносимость QVA 149 подтверждена при использовании его у более чем 11 тысяч пациентов с ХОЗЛ.

Таким образом, двойная бронходилатационная терапия индакатеролом/гликопирронием обеспечивает дополнительный эффект по сравнению с монокомпонентами при отсутствии увеличения риска нежелательных явлений. Местом данного препарата в схеме фармакотерапии больных ХОЗЛ являются практически все клинические группы, за исключением группы А. Однако оптимальным показанием для использования нового препарата компании NOVARTIS является ХОЗЛ у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями вентиляции (величина показателя ОФВ₁ от 80 до 30 %) и не высокой частотой обострений.