

Двойная бронходилатация в профилактике обострений хронического обструктивного заболевания легких. Перспективы, открытые исследованием FLAME

Я. А. Дзюблик

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
ул. Н. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03680; тел./факс: + 38 (044) 275-20-04; e-mail: dzublik@yahoo.com

Не вызывает сомнений тот факт, что основной движущей силой прогрессирования хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является его обострение. Согласно международным рекомендациям GOLD, обострение ХОЗЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящим за пределы обычной степени их выраженности, которое приводит к изменению терапии пациента. Наличие в анамнезе обострения ХОЗЛ является наиболее достоверным предиктором последующих обострений. Ограничение воздушного потока у больного связано с увеличением риска обострений, то есть чем хуже функция легких, тем чаще бывают обострения.

В известном исследовании UPLIFT было показано, что одно обострение ХОЗЛ удваивает скорость падения функции легких на протяжении последующих 1–2 лет с 28 мл в год до 48–59 мл в год. Обострения ХОЗЛ оказывают существенное отрицательное влияние на качество жизни пациентов. Кроме того, количество обострений обязательно учитывается при определении клинической группы пациента и, соответственно, при выборе базисной терапии.

Однако существуют некоторые клинические проблемы, связанные как с определением обострения, так и с его регистрацией. Ряд исследований показывает, что около 50 % эпизодов ухудшения симптомов, которые могут быть обострениями, остаются незадокументированными. Это связано с:

- ограниченным доступом пациентов к квалифицированной медицинской помощи;
- боязнью значительных расходов;
- самолечением;
- недостаточными знаниями врачей;
- отсутствием или неудовлетворительным состоянием медицинской документации пациентов.

Основу базисной терапии больных ХОЗЛ сегодня составляют противовоспалительные препараты и бронхолитики. В последние годы специалисты все больше отдают предпочтение назначению бронхолитиков длительного действия и их комбинациям, в том числе и у пациентов с высоким риском обострений.

С точки зрения фармакодинамики возможны следующие механизмы предупреждения обострения при использовании бронхолитиков длительного действия:

- механические (снижение гиперинфляции и сопротивления воздушному потоку, увеличение емкости вдоха), связанные с влиянием препаратов на тонус бронхов;
- биологические (уменьшение продукции мокроты, прямое или не прямое противовоспалительное действие, противовирусная активность).

С учетом столь разнообразных положительных свойств бронхолитиков длительного действия, с одной стороны, и доказанного увеличения частоты инфекционных осложнений, связанных с использованием ингаляционных кортикостероидов – с другой, применение комбинации бета-агониста и холинолитика длительного действия выглядит чрезвычайно перспективным. Для изучения эффективности влияния двойной бронхолитической терапии на частоту обострений ХОЗЛ было проведено исследование FLAME, вошедшее в программу клинических исследований препарата Ультибро Бризхайлер.

Его результаты опубликованы в июне 2016 г. В 52-недельном двойном слепом с двойной имитацией рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании оценивали эффективность двух комбинированных препаратов – индакатерол/гликопирроний в дозе 110/50 мкг один раз в сутки и сальметерол/флутиказон в дозе 50/500 мкг дважды в сутки. С июля 2013 г. по сентябрь 2015 г. в исследование включено 3300 пациентов в 356 центрах в 43 странах мира.

В течение вводного 4-недельного периода больные получали ингаляционно тиотропий в дозе 18 мкг один раз в сутки. Затем в соотношении 1:1 пациенты были рандомизированы в две группы для проведения терапии либо индакатеролом/гликопирронием, либо сальметеролом/флутиказоном. Регистрировали все обострения заболевания (ухудшение симптомов длительностью от 2 и более дней по данным электронного дневника), показатели функции дыхания, а также оценивали качество жизни по опросникам.

В исследование включали пациентов старше 40 лет, индекс одышки по шкале MRC 2 балла и более, $ОФВ_1$ 25–60 % должного, соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ 0,7 и менее, в истории не менее одного обострения, требовавшего назначения антибиотика и/или системного кортикостероида. Обе группы пациентов были прекрасно сбалансированы по целому ряду важных характеристик. Обращает на себя внимание преобладание тяжелых больных (клиническая группа D).

В конце 52-й недели лечения в группе сальметерол/флутиказон зарегистрировано 4969 обострений, а в группе индакатерол/гликопирроний – 4531, то есть на 11 % меньше. Частота среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов, принимавших индакатерол/гликопирроний, была на 17 % меньше, чем в группе сравнения. Комбинация индакатерол/гликопирроний оказалась эффективнее комбинации сальметерол/флутиказон на 13 % и по снижению частоты тяжелых обострений, при этом все различия между группами были статистически достоверны.

Еще одним не менее важным показателем является время до наступления первого обострения с момента включения пациента в исследование. Было установлено, что индакатерол/гликопирроний продлевает время до первого обострения в сравнении с сальметеролом/флутиказоном. При этом риск развития всех обострений был ниже на 16 %, а среднетяжелых и тяжелых – на 22 и 19 % соответственно.

В настоящее время ученые считают, что наиболее обоснованным использованием ингаляционных кортикостероидов является у пациентов с увеличенным содержанием эозинофилов в периферической крови и мокроте. Поэтому интересным открытием исследования FLAME стало то, что уменьшение частоты всех обострений в группе индакатерол/гликопирроний не зависело от исходного уровня эозинофилов в крови (< 2 или ≥ 2 %). При анализе влияния проводимой терапии на функцию легких было установлено, что на 52-й неделе исследования показатель $ОФВ_1$ достоверно увеличился у больных, получавших двойной бронхолитик индакатерол/гликопирроний.

Необходимо отметить, что исследование показало более высокую эффективность индакатерола/

гликопиррония в различных возрастных, половых, расовых, и прочих подгруппах. Убедительные доказательства преимущества индакатерола/гликопиррония над сальметеролом/флутиказоном получены также среди пациентов с различной степенью тяжести заболевания, частотой обострений в анамнезе, различными режимами базисной терапии до включения в исследование.

При анализе профиля нежелательных явлений, зарегистрированных в исследовании, обращает на себя внимание достоверно большая частота инфекционных событий в группе пациентов, принимавших сальметерол/флутиказон: частота пневмоний была достоверно выше. Этот факт согласуется с уже накопленными данными и связан с фармакодинамическими эффектами ингаляционного кортикостероида флутиказона.

Таким образом, в исследовании FLAME доказано, что:

- индакатерол/гликопирроний уменьшает частоту обострений ХОЗЛ в сравнении с сальметеролом/флутиказоном;
- индакатерол/гликопирроний продлевает время до наступления первого обострения в сравнении с сальметеролом/флутиказоном;
- уменьшение частоты обострений в группе индакатерол/гликопирроний в сравнении с группой сальметерол/флутиказон наблюдалось независимо от исходного уровня эозинофилов в крови;
- индакатерол/гликопирроний более значимо увеличивает показатель $ОФВ_1$ в сравнении с сальметеролом/флутиказоном;
- оба препарата имеют сопоставимый профиль безопасности, но в группе индакатерол/гликопирроний отмечалось достоверно меньше пневмоний.

Безусловно, исследование FLAME одно из первых предоставляет научные доказательства преимущества комбинации двух бронхолитиков над комбинацией бронхолитик/кортикостероид в базисной терапии пациентов с ХОЗЛ с высоким риском обострений. Тем не менее, для пересмотра места ингаляционных кортикостероидов в действующих схемах терапии ХОЗЛ необходимо проведение дополнительных исследований, а также накопление данных из реальной клинической практики использования двойных бронхолитиков.