

Лещенко И.В.^{1,2}, Антонов В.Н.³, Блинова Е.В.³, Игнатова Г.Л.³,
Медведский Е.А.², Трифанова Н.М.²

УДК 616.24-036.12:616
DOI 10.25694/URMJ.2018.10.39

Влияние на парадигму предупреждения обострений хронической обструктивной болезни легких фиксированной комбинации Тиотропий/Олодатерол

1 — ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург, 2 — ООО «Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург, 3 — ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Челябинск

Leshchenko I.V., Antonov V.N., Blinova E.V., Ignatova G.L., Medvedskiy E.A., Trifanova N.M.

Impact on the paradigm of preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Резюме

Течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется различной частотой и тяжестью обострений. Фиксированная комбинация тиотропиум/олодатерол (ТИО/ОЛО) доказала превосходство над тиотропиум (ТИО) по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ. Различия в пользу комбинации ТИО/ОЛО по сравнению с ТИО более выражены в отношении обострений, потребовавших назначения системных кортикостероидов (СКС), и одновременно СКС и антибиотиков. Лечение ТИО/ОЛО не отличалась от группы пациентов ТИО по частоте и спектру нежелательных явлений, в том числе сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a varying frequency and severity of exacerbations. The fixed combination of tiotropium / olodaterol (TIO/OLO) demonstrate a reduction of risk moderate and severe exacerbations compare to tiotropium (TIO) in patients with COPD. Ti-otropium-olodaterol reduced the rate of exacerbations treated with systemic corticosteroids (SCS) alone, and reduced the rate of exacerbations treated with SCS and antibiotics compared with tiotropium.. There was no difference in the number of adverse events including major ad-verse cardiac events between TIO/OLO and tiotropium groups.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease

Введение

Течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется различной частотой и тяжестью обострений. Нарастание респираторных симптомов, в частности, одышки в течение 4-7 дней приводит к обострению ХОБЛ [1]. Под обострением ХОБЛ понимается ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии. Частота обострений ХОБЛ - важный прогностический фактор, влияющий на качество жизни, связанного со здоровьем и определяющий тактику ведения пациентов со стабильной ХОБЛ. Обострение ХОБЛ является наиболее частой причиной обращения больных на прием к терапевту или специалисту, за неотложной медицинской помощью или госпитализаций. Известно, что частые обострения ХОБЛ приводят к длительному ухудшению показателей функ-

ции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти больных. Согласно результатам 3-летнего наблюдательного исследования «Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints» (ECLIPSE), частота и тяжесть обострений ХОБЛ увеличивается при нарастании тяжести заболевания. У 22 % больных со II стадией ХОБЛ, у 33% с III стадией и у 47% с IV стадией выявлены частые (≥ 2 раз в год) обострения [3]. Тяжелые и более частые обострения ХОБЛ оказывают независимое отрицательное влияние на риск смертности. У пациентов, перенесших только 1-2 обострения, требующих госпитализации было отмечено значимое снижение выживаемости по сравнению с группой пациентов без обострений

Таблица 1. Фиксированные комбинации двойных бронходилататоров, зарегистрированных в России

| ДДБА ¹ | ДДАХП ² | Торговое название | Дозы и кратность применения в сутки |
|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Олодатерол | Тивотропий | Спволто | 5 мкг/5 мкг 1 раз |
| Индакатерол | Гликопирроний | Ультибро | 50 мкг/100 мкг 1 раз |
| Вилантерол | Умеклидиний | Авро | 25 мкг/62,5 мкг 1 раз |
| Формотерол | Актидиний | Дуаклир | 12 мкг/400 мкг 2 раза |

Примечания: 1) ДДБА - длительнодействующие бета2-агонисты, 2) ДДАХП – длительнодействующие антихолинергические препараты;

в течение года (отношение рисков, 2,2; $P < 0,0002$) [4]. Обострения ХОБЛ являются гетерогенными событиями, вызванными комплексными взаимодействиями между организмом больного, респираторными вирусами, бактериями и внешними поллютантами, которые приводят к усилению воспалительной реакции [5]. Установлено снижение риска обострений ХОБЛ под действием лекарственных препаратов разных классов, однако, способность препаратов оказывать влияние на обострения может отличаться у пациентов различных групп [6, 7].

Согласно Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-2018 и клинических рекомендаций Российского респираторного общества (РРО) по ХОБЛ стартовой терапией для больных с выраженными симптомами, а также у больных ХОБЛ с сохранившимися симптомами на фоне монотерапии длительнодействующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП) или длительнодействующими бета2-агонистами (ДДБА) являются комбинация ДДАХП/ДДБА [2, 8]. Фиксированные комбинации двойных бронходилататоров (ДДАХП/ДДБА), зарегистрированных в России представлены в таблице 1.

Потенциально раннее начало применения фиксированных комбинаций ДДАХП/ДДБА у больных ХОБЛ может привести к быстрому улучшению симптомов заболевания. Быстрое облегчение симптомов даст уверенность лечащему врачу и пациенту в эффективности лекарственного препарата и может стать ключевым фактором в соблюдении пациентами режима применения назначенной комбинации ДДАХП/ДДБА, что, вероятно, улучшит комплаинс, который обычно очень низкий у пациентов с ХОБЛ, оказывающий отрицательное влияние на результат лечения.

Сравнительная оценка влияния различных фиксированных комбинаций ДДАХП/ДДБА на развитие обострений ХОБЛ до настоящего времени в печати не представлена. Однако, исходя из опубликованных данных, нет оснований говорить об эквивалентности всех фиксированных комбинаций ДДАХП/ДДБА. В тоже время статистически значимое различие против препаратов сравнения (отдельных препаратов, входящих в фиксированную комбинацию ДДАХП/ДДБА) может помочь установить превосходство одного вида лечения над другим по предупреждению обострений ХОБЛ.

Заслуживает внимания, что ни одна из фиксированных комбинаций ДДАХП/ДДБА, кроме комбинации тивотропий/олодатерол (ТИО/ОЛО) Респимат не доказала превосходства над тивотропием (ТИО) Респимат по

влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (исследование DINAGITO [9]). Одними из отличительных особенностей дизайна исследования DINAGITO явились отсутствие вводного (run-in) периода, разрешенная предшествующая терапия и терапия на протяжении исследования, что увеличивало применимость полученных результатов в реальной клинической практике. В исследовании DYNAGITO кардиоваскулярными критериями исключения были только инфаркт миокарда в предшествующие 6 мес и жизнеугрожающие аритмии. Кроме того, среди критериев включения не было нижней границы ОФВ1, и в результате 2/3 всех пациентов имели тяжелую бронхиальную обструкцию (ОФВ1 < 50% от должного). У 88% всех пациентов отмечены выраженные симптомы (САТ 10 баллов и более), а 44% пациентов имели частые и/или тяжелые обострения. Итого, 52-х недельное исследование DINAGITO (n=7880 больных) показало достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 7% в результате лечения ТИО/ОЛО по сравнению с ТИО (ОШ 0,93; 99%ДИ [0,85-1,02], $p=0,0498$). Стоит отметить, что при использовании ковариационного анализа различия между ТИО и ТИО/ОЛО составили от 9 до 11% с уровнем $p < 0,01$ [9]. Среди обострений, диагностированных у больных, лечившихся ТИО/ОЛО, по сравнению с характером обострений у пациентов на фоне терапии ТИО было показано снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений, требующих назначения системных кортикостероидов (СКС) на 20% ($p=0,0068$), а также обострений, требующих назначения одновременно СКС и антибиотиков на 9% ($p=0,0447$) [9]. Частота и характер обострений в течение года среди больных ХОБЛ на фоне терапии ТИО и ТИО/ОЛО представлена в таблице 2 [9].

Достоверное снижение частоты обострений ХОБЛ, требующих применения СКС или СКС и антибиотиков в результате терапии ТИО/ОЛО по сравнению с монотерапией ТИО имеет принципиальное и практическое значение. В исследованиях Calverley P.M.A. и соавт. показано, что риск госпитализаций и последующих смертельных исходов выше среди пациентов, которым назначались СКС или СКС и антибиотики по сравнению с больными, получавшими только антибиотики (рисунок 1).

Принимая во внимание результаты исследования INSPIRE, показавшие преимущество ИКС/ДДБА по сравнению с ТИО по снижению частоты обострений ХОБЛ, требующих назначения СКС, и результаты DINAGITO, в котором, доказано, что ТИО/ОЛО по сравнению с ТИО достоверно снижает частоту обострений, потребовавших

Таблица 2. Частота и характер обострений в течение года среди больных ХОБЛ на фоне терапии ТИО и ТИО/ОЛО

| Обострения и терапия | ТИО ¹ 5 мг | ТИО/ОЛО ² 5/5 мкг | ОШ ³ | 95% ДИ ⁴ | p |
|--|--------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------|---------------|
| Обострения средней и тяжелой степени | 0,97 | 0,90 | 0,93 | 0,85, 1,02 | 0,0498 |
| Обострения средней и тяжелой степени, требующих назначения только АБ ⁵ | 0,25 | 0,27 | 1,07 | 0,96, 1,20 | 0,21 |
| Обострения средней и тяжелой степени, требующих назначения только СКС ⁶ | 0,17 | 0,14 | 0,80 | 0,68, 0,94 | 0,0068 |
| Обострения средней и тяжелой степени, требующих назначения АБ и СКС | 0,53 | 0,48 | 0,91 | 0,83, 1,00 | 0,045 |

Примечания: 1ТИО – тиотропиум, 2ТИО/ОЛО – тиотропиум/олодатерол, 3ОШ – отношение шансов, 4ДИ – доверительный интервал, 5АБ – антибиотики, 6СКС – системные кортикостероиды

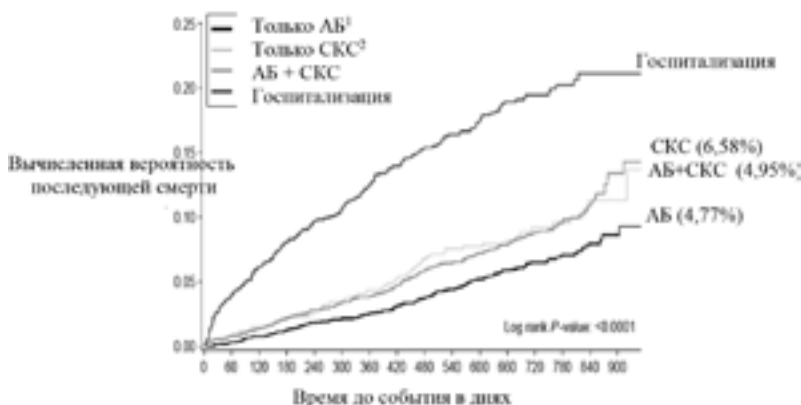


Рисунок 1. Вероятность госпитализаций и последующих смертельных исходов среди пациентов с обострением ХОБЛ на фоне лечения антибиотиками, СКС и СКС и антибиотика [10]

Примечания: 1АБ – антибиотики, 2СКС – системные кортикостероиды

СКС, можно полагать, что применение ТИО/ОЛО в ряде случаев позволит избежать назначения ИКС/ДДБА больным ХОБЛ и, тем самым, предотвратить развитие пневмонии [9, 11].

В исследовании DYNAGITO, максимально приближенного к реальной клинической практике, среди больных, находившихся на лечении ТИО/ОЛО частота нежелательных явлений (НЯ), в том числе и сердечно-

сосудистых среди всех пациентов и среди больных с ранее диагностированной сердечно-сосудистой патологией была сопоставима с таковыми среди больных, лечившихся ТИО (таблица 3) [9].

В заключении отмечаем, что 26 марта в Москве рабочей группой в составе С.Н. Авдеева, З.Р. Айсанова, В.В. Архипова, А.С. Белевского, И.В. Лещенко, С.И. Овчаренко, А.И. Синапольникова разработано заключение на тему:

Таблица 3. Сравнительная характеристика нежелательных явлений у больных ХОБЛ, лечившихся ТИО/ОЛО и ТИО [9]

| | ТИО 5 мг ¹ | ТИО/ОЛО ² 5/5 мг ² | Всего |
|--|-----------------------|---|-------------------------|
| n (%) | n=3941 (100,0) | n=3939 (100,0) | |
| Серьезные НЯ ³ , n (%) | 810 (20,6) | 729 (18,5) | 1539 (19,5) |
| НЯ, относящиеся к препарату, по мнению исследователя | 197 (5,0) | 157 (4,0) | 354 (4,5) |
| Другие значимые НЯ, n (%) | 165 (4,2) | 104 (2,6) | 269 (3,4) |
| НЯ, приведшие к прекращению лечения, n (%) | 302 (7,7) | 219 (5,6) | 521 (6,6) |
| MACE ⁴ | ТИО 5 мг | ТИО/ОЛО 5/5 мг ² | ОШ ТИО/ОЛО vs ТИО |
| MACE, n (%) | 85 (2,2) | 78 (2,0) | 0,89 |
| MACE у пациентов с ранее диагностированной сердечно-сосудистой патологией, n (%) | 54 (4,8) | 38 (3,2) | 0,65 |

Примечания: 1ТИО – тиотропиум, 2ТИО/ОЛО – тиотропиум/олодатерол, 3НЯ - нежелательные явления, 4MACE – инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть

«Возможности ингаляционной терапии в предупреждении обострений ХОБЛ», которые было принято на Совете экспертов Межрегиональной общественной организации РРО под председательством проф. С.Н. Авдеева и проф. А.С. Белевского [12]. Выводы данной статьи представлены с учетом заключения Совета экспертов РРО.

Выводы

1. Фиксированная комбинация ТИО/ОЛО доказала превосходство над ТИО по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ.

2. Различия в пользу комбинации ТИО/ОЛО по сравнению с ТИО более выражены в отношении обострений, потребовавших назначения СКС, и одновременно СКС и антибиотиков, что может позволить избежать назначения ИКС/ДДБА больным ХОБЛ и, тем самым, возможно, предотвратить развитие пневмонии.

3. Эффективная бронходилатационная терапия ТИО/ОЛО, обеспечивающая одновременное облегчение одышки и профилактику обострений, должна быть назначена всем пациентам с ХОБЛ, а дальнейшая эскала-

ция терапии у пациента с частыми обострениями должна быть индивидуальной в зависимости от фенотипа ХОБЛ.

4. В исследовании DYNAGITO, максимально приближенного к реальной клинической практике, группа больных, находившаяся на лечении ТИО/ОЛО не отличалась от группы пациентов ТИО по частоте и спектру НЯ, в том числе сердечно-сосудистых, что свидетельствует о высокой степени безопасности ТИО/ОЛО и способствует приверженности к лечению. ■

Леценко И.В., Антонов В.Н., Блинова Е.В., Игнатова Г.Л., Медведский Е.А., Трифанова Н.М., ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург, ООО «Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург, ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Челябинск Автор, ответственный за переписку — Леценко Игорь Викторович, 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29 (ООО «Медицинское объединение «Новая больница»), e-mail: leshchenkoiv@mail.ru, тел. +7 (343) 246-44-75.

Литература:

1. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2018. www.goldcopd.org
3. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
4. Soler-Cataluña JJ, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60: 925-931.
5. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786–796.
6. Miravittles M., D'Urzo A., Singh D., Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respiratory Research* 2016; 17: 112.
7. Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluña J.J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch. Bronconeumol* 2012; 48: 86–98.
8. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27(1):13-20.
9. Calverley P.M., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; doi:10.1016/S2213-2600(18)30102-4.
10. Calverley P.M.A., Anzueto A.R., Dusser D. et al. Treatment of exacerbations as a predictor of subsequent outcomes in patients with COPD. *Inter. J. COPD* 2018; 13: 1297-1308.
11. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19-26.
12. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р. и др. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений ХОБЛ. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества. *Пульмонология* 2018; 3: 368-380.