10.21518/2079-701X-2016-15-11-16

С.Н. АВДЕЕВ, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва

НОВАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИХ АНТИХОЛИНЕРГИКА ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИДА И β_2-АГОНИСТА ИНДАКАТЕРОЛА: ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ХОБЛ

Терапия фиксированными комбинациями ДДБА/ДДАХП на основе индакатерола и гликопиррония бромида характеризуется высокой клинической эффективностью, по сравнению с монокомпонентами препарата, тиотропием и фиксированной комбинацией ДДБА/ИГКС. Результаты проведенных клинических исследований подтверждают фармакологическую концепцию о синергичном потенцировании бронхорасширяющего эффекта при использовании препаратов с разными механизмами действия, какими являются ДДБА и ДДАХП. Важно, что достижение дополнительного терапевтического эффекта возможно без повышения риска развития нежелательных явлений. Все это является основанием для заключения, что совместное назначение индакатерола и гликопиррония может привести к оптимизации и максимизации бронходилатации у многих пациентов ХОБЛ, у которых не достигается адекватного улучшения бронхиальной проходимости при использовании лишь одного бронходилататора. Комбинированная терапия индакатеролом и гликопирронием (препарат Ультибро® Бризхалер®, «Новартис Фарма») приводит к значительному улучшению клинических симптомов, легочной функции, качества жизни и снижению числа обострений у пациентов ХОБЛ.

Ключевые слова: *ХОБЛ, бронходилататоры, фиксированные комбинации, длительно действующие антихолинергические препараты, длительно действующие β_2-агонисты, индакатерол, гликопиррония бромид.*

S.N. AVDEEV, MD, Prof.
Scientific and Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

NEW FIXED COMBINATION OF LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC GLYCOPYRRONIUM BROMIDE AND β_2-AGONIST OF INDACATEROL: PROSPECTS OF COBD THERAPY

The therapy by fixed combinations, LABA/LAACD on the basis of indacaterol and glycopyrronium bromide is characterized by a high clinical efficacy compared to monocomponents of the product, tiotropium, and a fixed combination of LABA/iCGS. The results of the clinical studies confirm the pharmacological concept of synergistic potentiation of the bronchodilator effect by using medications with different mechanisms of action, which LABA and LAACD are. It is important that the achievement of additional therapeutic effect is possible without increasing the risk of adverse effects. All this is the basis for the conclusion that the joint indication of indacaterol and glycopyrrolate can lead to optimization and maximization of bronchodilatation of many COPD patients who didn't achieve adequate improvement of bronchial patency with the use of only one bronchodilator. Combination therapy with indacaterol and glycopyrronium (drug Ultipro® Brizhaler®, Novartis Pharma) results in significant improvement of clinical symptoms, pulmonary function, quality of life and decrease of exacerbations in patients with COPD.

Keywords*: COPD, bronchodilators, fixed combination s, long-acting anticholinergics, long-acting β2-agonists, indacaterol, glycopyrronium bromide.*

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. С точки зрения патогенеза в основе ХОБЛ лежит воспаление дыхательных путей, приводящее к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукция бронхиального секрета и деструкция легочной паренхимы [2]. Кроме того, для ХОБЛ характерны системные проявления, которые включают в себя снижение массы скелетных мышц и сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, сахарный диабет и депрессия [3].

В недавно опубликованном поперечном, популяционном, эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России и включавшем 7 164 человека (средний возраст 43,4 года, 57,2% – женщины), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а среди общей популяции – 15,3% [4].

Актуальность ХОБЛ среди всех глобальных медико-социальных проблем обусловлена не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в т. ч. среди трудоспособного населения [1]. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире [5], ежегодно от ХОБЛ умирает около

2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [1]. В период с 1990 по 2000 г. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта снизилась на 19,9 и 6,9%, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5% [6].

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ХОБЛ

Бронходилататоры являются препаратами первой линии для терапии ХОБЛ [1]. Наиболее эффективными среди бронходилататоров сегодня признаны длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) с длительностью эффекта до 24 ч, которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ, так как позволяют уменьшать симптомы заболевания и риск развития обострений ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся два класса препаратов с различными механизмами действия – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2-агонисты (ДДБА). ДДАХП ингибируют влияние ацетилхолина на мускариновые рецепторы, а ДДБА усиливают сигналинг циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) через стимуляцию β_2-адренергических рецепторов [1].

Относительно недавно несколькими фармацевтическими компаниями были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью одного ингалятора. В большинстве исследований, посвященных эффективности комбинаций ДДБА/ДДАХП, было продемонстрировано, что они превосходят эффективность монотерапии входящих в их состав бронходилататоров. Одним из новых комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХП является комбинированный препарат индакатерол/гликопирроний (Ультибро® Бризхалер®, «Новартис Фарма») [7]. Задачей настоящей статьи является обзор механизмов действия фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний, обсуждение клинических и функциональных эффектов препарата, а также его безопасности и переносимости.

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ КОМБИНАЦИИ ДДАХП И ДДБА

В нескольких лабораторных исследованиях было показано, что β_2-агонисты в режиме монотерапии и АХП в режиме монотерапии имеют линейный профиль бронходилатационного эффекта при низких концентрациях препаратов, за которым следует пологая кривая при высоких концентрациях препаратов [8, 9]. Ингаляционное введение бронхорасширяющих препаратов у пациентов с обструктивными заболеваниями легких характеризуется похожим профилем – при использовании высоких доз дальнейшего дополнительного бронходилатационного эффекта не наблюдается [10, 11]. В клинической практике это означает, что высокие дозы β_2-агонистов и АХП в режиме монотерапии не приводят к улучшению эффективности терапии, но могут привести к дополнительным нежелательным явлениям вследствие их системной абсорбции.

Клинические исследования при ХОБЛ позволили определить дозы длительно действующих бронходилататоров (как ДДБА, так и ДДАХП), обладающих оптимальным терапевтическим индексом [12, 13]. Дополнительный бронхорасширяющий эффект может быть достигнут при использовании комбинации β_2-агонистов и АХП благодаря их различным и комплементарным механизмам действия [14]. Данная концепция хорошо известна и уже давно успешно реализована для комбинаций короткодействующих β_2-агонистов и АХП, например, в виде комбинации фенотерола и ипратропия бромида (препарат Беродуал®). Что касается ДДБД, то во многих исследованиях были продемонстрированы дополнительные преимущества совместного назначения ДДБА и ДДАХП, назначаемых через раздельные ингаляторы, перед их монокомпонентами [15–25]. Величина дополнительного аддитивного эффекта на легочную функцию значительно варьировала между исследованиями, что было связано с различными временными интервалами проведения функциональных исследований, различными размерами выборок пациентов и др. Тем не менее почти все данные исследования свидетельствуют о клинической целесообразности двойной бронходилатационной терапии. Более того, было продемонстрировано, что повышение дозы ДДБА индакатерола от 300 до 600 мкг в сутки менее эффективно, чем использование комбинации индакатерола в дозе 300 мкг в сутки и ДДАХП гликопиррония [26].

Паттерны бронходилатационного ответа на один бронходилататор значительно варьируют между разными пациентами, и некоторые больные демонстрируют лучший ответ на один класс бронходилататоров по сравнению с другим. Более того, также хорошо известно, что величина ответа на один и тот же препарат может значительно различаться в разные дни [27]. Комбинированная терапия ДДБА и ДДАХП имеет потенциал максимизировать бронходилатационный эффект и также преодолеть вариабельность ответа на терапию одним из препаратов. В лабораторных исследованиях было показано, что совместное назначение ДДБА и ДДАХП может приводить к развитию синергичных эффектов вследствие различных механизмов. Например, β_2-агонисты могут активировать пресинаптические β_2-АР, что приводит к уменьшению высвобождения АцХ [14], кроме того, в гладкомышечных клетках дыхательных путей М3-рецепторы и β_2-АР могут оказывать взаимное влияние друг на друга [28]. Можно предположить, что использование фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХП может усилить вероятность синергичного взаимодействия препаратов вследствие их депозиции в одних и тех же зонах дыхательных путей.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНДАКАТЕРОЛ/ГЛИКОПИРРОНИЙ

К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база клинических исследований, продемонстрировавших эффективность фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний (ИНД/ГЛИ) у пациентов ХОБЛ [7]. Целью многосторонней программы клинических исследований IGNITE было сравнение ИНД/ГЛИ с монокомпонентами, а также традиционной терапией тиотропием или ДДБА/ИГКС по влиянию на симптомы,

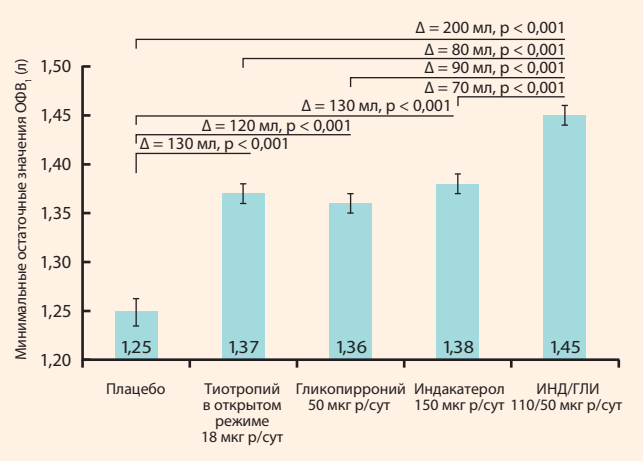
функцию легких и риск обострений. В программу были включены более 10 тыс. пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести. Во всех проведенных исследованиях ИНД/ГЛИ назначали при помощи дозированного порошкового ингалятора Бризхалер®, препарат назначался один раз в сутки, в одной капсуле содержалось 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония (доставленная доза, т. е. доза на уровне мундштука ингалятора составляла 85 и 43 мкг соответственно).

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование **ENLIGHTEN**, продолжавшееся 52 недели, были включены 339 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (постбронходилатационный ОФВ$_1$ составлял от 30 до 80% от должных значений) [29]. Препарат ИНД/ГЛИ продемонстрировал значительное превосходство перед плацебо по влиянию на функциональные показатели, в течение всего периода исследования минимальные и пиковые значения ОФВ$_1$ в группе комбинированной терапии были достоверно выше. Кроме того, терапия ИНД/ГЛИ сопровождалась выраженным уменьшением респираторных симптомов и снижением потребности в приеме короткодействующих бронходилататоров по потребности [29].

В исследовании **SHINE** 2 144 пациента со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (постбронходилатационный ОФВ$_1$ составлял от 30 до 80% от должных) были рандомизированы на 5 групп терапии: 1) ИНД/ГЛИ (475 пациентов); 2) индакатерол 150 мкг (477 пациентов); 3) гликопирроний 50 мкг (475 пациентов); 4) тиотропий 18 мкг (483 пациента); 5) плацебо (234 пациента) [30]. Исследование продолжалось 26 недель, все виды терапии пациенты принимали один раз в сутки либо с помощью ингалятора ХандиХалер (пациенты группы тиотропия), либо с помощью ингалятора Бризхалер® (все остальные группы). Среди больных ХОБЛ, включенных в исследование, превалировали мужчины (75,4%), и у большинства пациентов на протяжении одного года до включения в исследование не было обострений ХОБЛ (74,6%). До начала исследования все пять групп пациентов были сравнимы между собой по функциональным показателям. Согласно результатам исследования, терапия ИНД/ГЛИ на 26-й неделе приводила к достоверному улучшению минимального (добронходилатационного) и пикового ОФВ$_1$ (*рис. 1*) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) [30]. Кроме того, терапия ИНД/ГЛИ, по сравнению с плацебо, тиотропием и гликопирронием через 12 недель и по сравнению с плацебо и тиотропием через 26 недель, достоверно уменьшала выраженность одышки, оцененной с помощью шкалы transition dyspnea index (TDI). В конце исследования терапия ИНД/ГЛИ демонстрировала преимущество перед плацебо и тиотропием по улучшению качества жизни (оцененного с помощью шкалы SGRQ). Кроме того, по сравнению с четырьмя группами сравнения терапия ИНД/ГЛИ сопровождалась достоверным уменьшением потребности приема короткодействующих бронходилататоров.

Основной задачей двойного слепого рандомизированного исследования **SPARK**, проводившегося в 27 странах мира (362 исследовательских центра), являлось сравнение

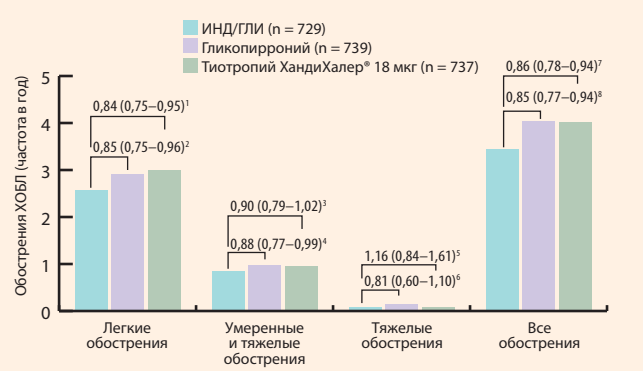
Рисунок 1. Увеличение минимального ОФВ$_1$ в конце периода дозирования на 26-й неделе [Bateman et al. Eur Respir J 2013]



влияния ИНД/ГЛИ, гликопиррония и тиотропия на число обострений ХОБЛ в течение 64 недель [31]. В исследование были включены 2 224 пациента с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ$_1$ менее 50% от должных и имевших как минимум одно обострение в течение года до включения в исследование. По сравнению с гликопирронием и тиотропием терапия ИНД/ГЛИ привела к снижению общего числа обострений ХОБЛ (от легких до тяжелых) на 15 и 14% соответственно (*рис. 2*) [31]. В недавнем метаанализе было также продемонстрировано, что ИНД/ГЛИ приводит к увеличению времени до следующего обострения на 35% [32]. Кроме того, исследование SPARK также продемонстрировало преимущество ИНД/ГЛИ перед гликопирронием и тиотропием по стойкому улучшению добронходилатационного ОФВ$_1$ и качеству жизни, оцененного с помощью шкалы SGRQ.

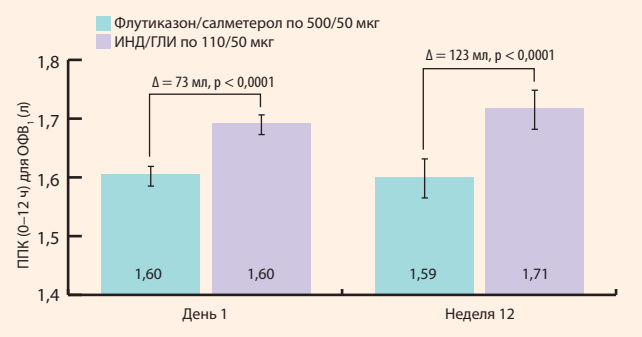
Основной задачей мультицентрового двойного слепого рандомизированного исследования **ILLUMINATE** явилось сравнение эффективности ИНД/ГЛИ и комбинированного

Рисунок 2. Комбинация индакатерола и гликопиррония значимо снижает риск обострений в сравнении с монотерапией ДДАХП [Wedzicha et al. Lancet Respir Med 2013]



Значения p выражают снижение частоты возникновения обострений (95% ДИ, p – значение). [1] p = 0,0052. [2] p = 0,0072. [3] p = 0,096. [4] p = 0,038. [5] p = 0,36. [6] p = 0,18. [7] p = 0,0017. [8] p = 0,0012.

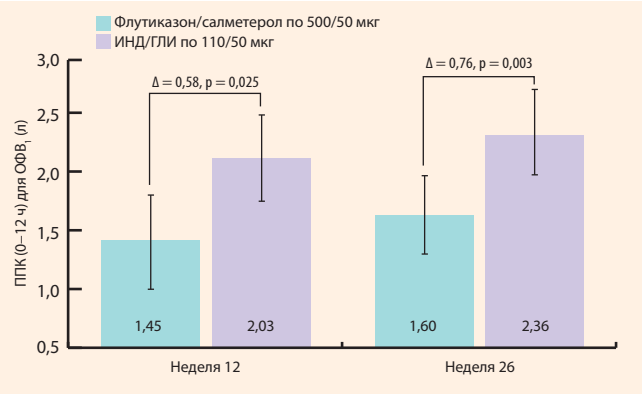
Рисунок 3. Увеличение AUC (0–12 ч) ОФВ$_1$ в 1-й день и на 12-й неделе [Vogelmeier et al. Lancet Respir Med 2013]



препарата ДДБА/ИГКС (салметерол 50 мкг/флутиказона пропионат 500 мкг, который назначали 2 р/сут) [33]. Исследование продолжалось 26 недель, в него были включены 523 пациента со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (постбронходилатационный ОФВ$_1$ от 40 до 80% должных, все бывшие или актуальные курильщики, без анамнеза обострений в предшествующий год). По сравнению с салметеролом/флутиказоном терапия ИНД/ГЛИ оказалась значительно эффективнее по влиянию на ОФВ$_1$ (*рис. 3*), причем различие было заметно уже в первый день исследования и было более выражено через 12 и 26 недель [33]. ИНД/ГЛИ также продемонстрировал преимущество перед комбинацией ДДБА/ИКС по влиянию на снижение приема короткодействующих бронходилататоров и уменьшению одышки (по шкале TDI) (*рис. 4*). Не было отмечено существенных различий между препаратами сравнения по влиянию на качество жизни (оценка по шкале SGRQ) [33].

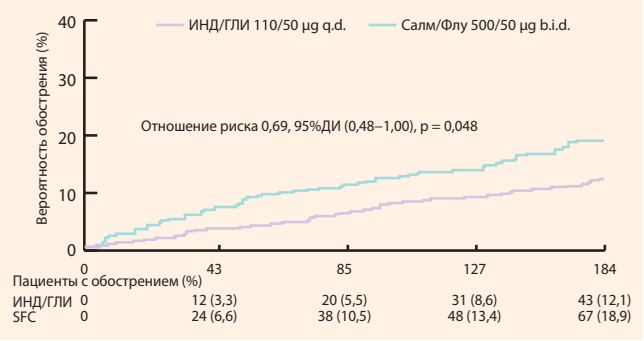
В двойном слепом рандомизированном исследовании **LANTERN** в течение 26 недель проводилось сравнение терапии ИНД/ГЛИ и салметерола/флутиказона по влиянию на число обострений у 774 пациентов ХОБЛ (постбронходилатационный ОФВ$_1$ от 30 до 80% от должных) [34]. К концу исследования терапия ИНД/ГЛИ продемонстрировала преимущество перед препаратом сравнения по приросту минимального ОФВ$_1$. Кроме того, на фоне приема ИНД/ГЛИ, по сравнению с терапией салметеролом/флутиказоном, было

Рисунок 4. Улучшение показателей диспноэ (TDI) на 12-й и 26-й неделях [Vogelmeier et al. Lancet Respir Med 2013]



отмечено достоверное уменьшение числа среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31% (*рис. 5*). Число нежелательных явлений (НЯ) было существенно ниже в группе ИНД/ГЛИ, и особенно большие различия были отмечены по числу случаев развития внебольничных пневмоний (0,8% – в группе ИНД/ГЛИ и 2,7% – в группе сравнения).

Рисунок 5. Анализ времени до первого среднего или тяжелого обострения ХОБЛ за 26 недель терапии [Zhong et al. ERJ 2014]

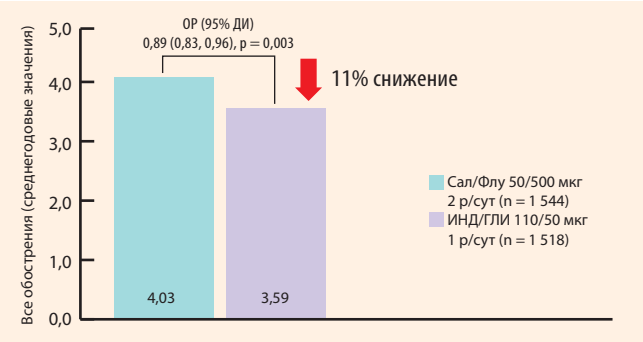


В рандомизированном перекрестном исследовании **BRIGHT** оценивалось влияние терапии ИНД/ГЛИ на переносимость физических нагрузок, легочные объемы и динамическую легочную гиперинфляцию у 85 пациентов ХОБЛ [35]. Исследование проводилось в течение 3 недель, эффективность ИНД/ГЛИ сравнивали с терапией тиотропием и плацебо. По сравнению с плацебо и тиотропием ИНД/ГЛИ оказался более эффективным по снижению легочной гиперинфляции в покое и во время нагрузки. ИНД/ГЛИ и тиотропий, по сравнению с плацебо, достоверно увеличивали время выполнения физической нагрузки [35].

В мультицентровом двойном слепом перекрестном исследовании **BLAZE**, включавшем 247 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, проводилось сравнение влияния ИНД/ГЛИ, плацебо и тиотропия на одышку [36]. Изменение одышки оценивали с помощью компьютеризированной версии шкалы TDI через 6 недель каждым видом терапии. Выраженность одышки, оцененная по шкале TDI, оказалась достоверно меньше при терапии ИНД/ГЛИ по сравнению с плацебо и тиотропием. Кроме того, в группе ИНД/ГЛИ отмечено достоверное уменьшение потребности короткодействующих бронходилататоров [36].

В исследовании **FLAME** проводилось сравнение эффективности ИНД/ГЛИ и САЛ/ФЛУ в отношении снижения риска обострений ХОБЛ, всего в исследование было включено 3 362 пациента ХОБЛ с выраженной одышкой (≥ 2 баллов по шкале MRC) и с анамнезом обострений в течение последнего года [37]. Исследование FLAME продемонстрировало, что комбинация ИНД/ГЛИ является более эффективной, чем комбинация САЛ/ФЛУ, по способности уменьшения числа всех обострений (различие составило 11%, p = 0,0003) (*рис. 6*), а также среднетяжелых и тяжелых обострений (различие – 17%, p < 0,001). Несмотря на то что различие по частоте тяжелых обострений достоверно не отличалось между группами терапии из-за небольшого числа

Рисунок 6. Индакатерол/гликопирроний превосходит салметерол/флутиказон по снижению среднегодового уровня всех обострений ХОБЛ (легких, средней тяжести и тяжелых) [Wedzicha et al. New Engl J Med 2016]



данных событий, время до 1-го тяжелого обострения было существенно длиннее в группе ИНД/ГЛИ по сравнению с группой САЛ/ФЛУ (снижение риска на 19%, p = 0,046) [37].

Также в нескольких исследованиях было показано, что в дополнение к высокой эффективности по влиянию на клинические и функциональные показатели ИНД/ГЛИ демонстрирует привлекательный терапевтический профиль, который характеризуется очень быстрым началом бронходилатационного эффекта, который проявляется уже через 5 мин после первой ингаляции препарата [29, 30, 33, 36]. Данная особенность ИНД/ГЛИ представляется очень важной, так как его прием дает возможность немедленного облегчения симптомов, что имеет большее значение для многих пациентов ХОБЛ в утреннее время после пробуждения. В целом эффективность ИНД/ГЛИ сравнима с комбинированным назначением монокомпонентов в раздельных ингаляционных устройствах [38]. В исследовании **BEACON**, включавшем 193 пациента ХОБЛ, было показано, что терапия ИНД/ГЛИ и комбинация раздельных препаратов индакатерола и гликопиррония приводит к сходному улучшению ОФВ$_1$, уменьшению симптомов и потребности приема короткодействующих бронходилататоров [39].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНДАКАТЕРОЛ/ГЛИКОПИРРОНИЙ (ИНД/ГЛИ)

По данным многочисленных исследований, ИНД/ГЛИ хорошо переносится пациентами и имеет благоприятный профиль безопасности, сравнимый с монокомпонентами [30]. В объединенном анализе данных безопасности терапии ИНД/ГЛИ в течение 6 мес., основанных на исследованиях SHINE, ILLUMINATE, ENLIGHTEN и ARISE (n = 3 153), было показано, что пропорция пациентов ХОБЛ, получавших терапию ИНД/ГЛИ и переносивших кардиоваскулярные и цереброваскулярные события, была сходной с таковой у пациентов, получавших терапию тиотропием (1,8 и 1,7% соответственно), и ниже, чем у пациентов, получавших терапию плацебо (2,6%) [40]. Пропорция пациентов, у которых на фоне терапии ИНД/ГЛИ были отмечены серьезные кардиоваскулярные и цереброваскулярные события, была 0,6%, что сравнимо или даже ниже по сравнению с больными, получавшими другие виды активной терапии [40].

В другом совокупном анализе, основанном на данных 14 клинических исследований (включавших в общей сложности 11 404 пациента ХОБЛ), было проведено сравнение безопасности терапии ИНД/ГЛИ с терапией индакатеролом, гликопирронием, тиотропием и плацебо [41]. Было показано, что нежелательные эффекты ИНД/ГЛИ не отличаются от плацебо (риск летального исхода – 0,93 (95% ДИ 0,34–2,54); сердечно-сосудистых событий – 0,60 (95% ДИ 0,29–1,24); пневмонии – 1,10 (95% ДИ 0,54–2,25); обострений ХОБЛ – 0,60 (95% ДИ 0,40–0,91) и мерцательной аритмии – 1,03 (95% ДИ 0,49–2,18). Терапия монопрепаратами также оказалась безопасной у пациентов ХОБЛ.

В целом однократное назначение ИНД/ГЛИ хорошо воспринимается пациентами ХОБЛ [7]. Дополнительным привлекательным фактором для больных при приеме фиксированной комбинации ИНД/ГЛИ является ингаляционное устройство доставки. Ингалятор Бризхалер® характеризуется низким сопротивлением воздушному потоку, что позволяет осуществлять активацию устройства даже при невысоком инспираторном усилии [42]. Данная особенность делает доступным использование Бризхалер® даже пациентам с тяжелыми формами ХОБЛ, которые и являются в первую очередь кандидатами для назначения комбинированной терапии ДДБА/ДДАХП. Действительно, у пациентов ХОБЛ величина пикового инспираторного потока (PIF) постепенно снижается по мере прогрессирования заболевания. Однако, так как Бризхалер® может быть активирован при относительно низком инспираторном потоке, его использование возможно практически у всех категорий пациентов ХОБЛ, даже у наиболее тяжелых больных. Кроме того, Бризхалер® характеризуется дополнительными преимуществами, позволяющими контролировать высвобождение препарата с помощью слухового, вкусового и визуального восприятия, что позволяет пациенту быть уверенным в правильном выполнении ингаляционного маневра. Все данные преимущества, а также однократное использование в течение суток гарантируют высокую степень комплаенса пациента ХОБЛ к проводимой терапии [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе изложенных выше данных можно сделать выводы, что терапия фиксированной комбинацией ДДБА/ДДАХП – индакатерол плюс гликопирроний (Ультибро® Бризхалер®) – характеризуется высокой клинической эффективностью по сравнению с традиционной терапией ХОБЛ – монокомпонентами препарата, тиотропием, а также фиксированной комбинацией ДДБА/ИГКС (салметерол/флутиказон). Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают фармакологическую концепцию о синергичном потенцировании бронхорасширяющего эффекта при использовании препаратов с разными механизмами действия, какими являются ДДБА и ДДАХП. Важно, что достижение дополнительного терапевтического эффекта возможно без повышения риска развития нежелательных явлений. Все это является основанием для

заключения, что совместное назначение индакатерола и гликопиррония может привести к оптимизации и максимизации бронходилатации у многих пациентов ХОБЛ, у которых не достигается адекватного улучшения бронхиальной проходимости при использовании лишь одного бронходилататора. Комбинированная терапия приводит к значительному улучшению клинических симптомов, легочной функции и качества жизни. Комбинация ИНД/ГЛИ превосходит эффективность комбинации САЛ/ФЛУ по способности снижения частоты обострений ХОБЛ даже у пациентов с обострениями в анамнезе. В дополнение к этому стабилизация дыхательных путей и обеспечение стойкого долгосрочного улучшения бронхиальной проходимости (фармакологическое «стентирование» дыхательных путей), возможно, является основной причиной уменьшения риска развития обострений ХОБЛ, а также может привести к замедлению прогрессирования заболевания и снижению летальности больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2016. Available from http://www.goldcopd.org/
2. Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest,* 2013, 143: 1436-43.
3. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet,* 2012, 379: 1341-51.
4. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*, 2014, 9: 963-974.
5. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*, 2012, 61: 1-51.
6. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveillance Summaries,* 2002, 51(SS06): 1-16.
7. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*, 2014, 146: 309-317.
8. Ball DI, Brittain RT, Coleman RA, Denyer LH, Jack D, Johnson M, Lunts LH, Nials AT, Sheldrick KE, Skidmore IF. Salmeterol, a novel, long-acting beta 2-adrenoceptor agonist: characterization of pharmacological activity in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol,* 1991, 104: 665-71.
9. Casarosa P, Bouyssou T, Germeyer S, Schnapp A, Gantner F, Pieper M. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330: 660-8.
10. Borrill ZL, Houghton CM, Woodcock AA, Vestbo J, Singh D. Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *Br J Clin Pharmacol,* 2005, 59: 379-84.
11. Renard D, Looby M, Kramer B, Lawrence D, Morris D, Stanski DR. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir Res*, 2011, 12: 54.
12. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A, Kornmann O, Perry S, Jack D, Owen R, Higgins M. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med*, 2008, 102: 1033-44.
13. Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, Jarreta D, Garcia Gil E. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25: 248-53.
14. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev*, 2012, 64: 450-504.
15. Hanania NA, Boota A, Kerwin E, Tomlinson L, Denis-Mize K. Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide: Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Drugs,* 2009, 69: 1205-16.
16. Tashkin DP, Littner M, Andrews CP, Tomlinson L, Rinehart M, Denis-Mize K. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir Med*, 2008, 102: 479-87.
17. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD*, 2009, 6: 17-25.
18. Terzano C, Petroianni A, Conti V, Ceccarelli D, Graziani E, Sanduzzi A, D'Avelli S. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir Med*, 2008, 102: 1701-7.
19. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, Cornelissen PJ. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*, 2006, 129: 509-17.
20. Mahler D, D'Urzo A, Peckitt C, Lassen C, Kramer B, Filcek S. Combining once-daily bronchodilators in COPD: indacaterol plus tiotropium versus tiotropium alone. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: A1591.
21. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al, Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research C. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med,* 2007, 146: 545-55.
22. Tashkin DP, Donohue JF, Mahler DA, Huang H, Goodwin E, Schaefer K, Hanrahan JP, Andrews WT. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir Med*, 2009, 103: 516-24.
23. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, Mueller A, Cornelissen PJ. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2005, 26: 214-22.
24. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, Cornelissen PJ. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med,* 2010, 104: 995-1004.
25. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med*, 2008, 102: 1511-20.
26. van Noord JA, Buhl R, Laforce C, Martin C, Jones F, Dolker M, Overend T. ИНД/ГЛИ demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2010, 65: 1086-91.
27. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2003, 58: 659-64.
28. Cazzola M, Segreti A, Matera MG. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 1201-8.
29. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med*, 2013, 107: 1558-1567.
30. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J,* 2013, 42: 1484-1494.
31. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Fowler Taylor A, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*, 2013, 1: 199-209.
32. Banerji D, Fedele MJ, Chen H, Kim HJ. Dual bronchodilation with QVA149reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology*, 2013, 18(Suppl 4): 1-81.
33. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*, 2013, 1: 51-60.
34. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang C, Thach C, Patalano F, Banerji D. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J COPD*, 2015, 10: 1015-26.
35. Beeh K-M, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, Banerji D. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med*, 2014, 108: 584-592.
36. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, Chen H, Gallagher N, Kulich K, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J*, 2014, 43: 1599-1609.
37. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier C. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2222-34.
38. Dahl R, Gallagher N, Green Y, Bryant H, Chen H, D'Andrea P, Alagappan V, Banerji D. QVA149 provides a rapid onset of action which is sustained throughout treatment in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2013, 42(Suppl 57): 3385.
39. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J COPD*, 2013, 8: 501-508.
40. Ferguson G, Barnes N, Mehta R. Cardio- and cerebro-vascular safety profile of QVA149 in patients with COPD: a pooled analysis [Abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(1): A1488.
41. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R, Schubert-Tennigkeit A, Chen H, D'Andrea P, Fogel R, Banerji D. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med,* 2014, 108: 1498-1507.
42. Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, Walter B, Ziegler D, Dalvi M, Dederichs J, Rietveld I. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26: 2527-2533.
43. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, Sikkerna-Ortiz J, Gardner DD, Wilkins RL. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J COPD*, 2008, 3: 371-384.

О ЧЕМ ДУМАЕТ ВАШ ПАЦИЕНТ

УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®

СИЛА ДВУХ КОМПОНЕНТОВ

открой новую главу терапии ХОБЛ

↓88%

Эффективно снижает одышку[1]

1 год

Обеспечивает стойкий бронходилатационный эффект[2]

+16 дней

Увеличивает повседневную активность[1]

Снижает частоту обострений[2]

Высокий профиль безопасности[2,3]

ИЗВЕСТНЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ МОНОКОМПОНЕНТЫ[3]

595493/ULT/A4/08.16/30000

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ Ультибро® Бризхалер®: Гликопиррония бромид + индакатерол.
Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг+110 мкг.
Регистрационный номер: ЛП-003386

Показания
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 одновременный прием с лекарственными препаратами, содержащими другие бета2-адреномиметики длительного действия или м-холиноблокаторы длительного действия.

Способ применения и дозы
Рекомендуемая доза препарата Ультибро® Бризхалер® составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки.
При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать.
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 почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведение гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® должен применяться в рекомендуемой дозе 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 препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени не изучалось.
Применение у пациентов старше 75 лет.
Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥75 лет.

Способ применения
Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно быстрее. Пациенты должны быть проинструктированы не принимать более 1 дозы препарата в сутки. При назначении препарата Ультибро® Бризхалер® пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании устройства для ингаляций.

Предосторожности
•Препарат Ультибро® Бризхалер® не следует применять одновременно с другими длительно действующими агонистами бета-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинорецепторов. • Бронхиальная астма: не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета$_2$-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанной с бронхиальной астмой. •Препарат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. •Гиперчувствительность: в случае развития реакций гиперчувствительности, препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. •Парадоксальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма, препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. •Антихолинергические эффекты, обусловленные гликопирронием: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. •Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета2-адреномиметиков: подобно другим бета2-адреномиметикам, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматикой, изменениями на ЭКГ. •Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией); у пациентов с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета2-адреномиметиков. •Пациенты с тяжелым нарушением функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведение гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. •Гипокалиемия при применении бета2-адреномиметиков: бета2-адреномиметики могут вызывать значимую гипокалиемию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ, гипокалиемия может потенцироваться гипоксией и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушений ритма сердца. •Гипергликемия при применении бета2-адреномиметиков: отмечены клинически значимые изменения концентрации глюкозы в крови (4,1%) при применении в рекомендуемой дозе по сравнению с плацебо (2,3%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом.
Пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациенток 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 или другие исследования у животных не выявили фактического или потенциального отрицательного влияния препарата на фертильность у самцов и самок.
Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего 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 возможным взаимодействиям 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 моноаминооксидазы, 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, глюкокортикостероидами или некалийсберегающими диуретиками может усиливать возможный гипокалиемический эффект бета2-адреномиметиков. •Ингибирование ключевых факторов клиренса индакатерола, CYP3A4 и P-гликопротеина, не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. •Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинергические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендовано. •Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с циметидином или другими ингибиторами переноса органических катионов.

Побочное действие
Побочные реакции при применении препарата Ультибро® Бризхалер®
•Нечастые (≥0,1 <1%) и потенциально серьезные: глаукома, гиперчувствительность, сахарный диабет и гипергликемия, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. •Очень частые (≥10%): инфекции верхних дыхательных путей. •Частые (≥1%, <10%): назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, синусит, ринит, головокружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, включая раздражение глотки, диспепсия, кариес зубов, мышечно-скелетная боль, лихорадка, боль в груди. •Нечастые (≥0,1% <1%): бессонница, парестезия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, сухость во рту, кожный зуд/сыпь, спазм мышц, миалгия, обструкция мочевого пузыря, включая задержку мочи, периферические отеки, повышенная утомляемость. •Частота неизвестна: ангионевротический отек. •О некоторых серьёзных нежелательных явлениях, включая гиперчувствительность и ишемическую болезнь сердца, было сообщено как о побочных лекарственных реакциях для препарата Ультибро® Бризхалер® (0,1% по сравнению с 0,0% для плацебо и 0,4% по сравнению с 0,3% для плацебо, соответственно).
•У пожилых пациентов: инфекции мочевыводящих путей.
Дополнительные побочные реакции при применении гликопиррония бромида или индакатерола в монотерапии
•С неизвестной частотой и потенциально серьезные: парадоксальный бронхоспазм. •С неизвестной частотой: гастроэнтерит, боль в конечностях.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Реклама

1. Адаптировано из: Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study Eur Respir J. 2013;42:1484-1494. По сравнению с группой тиотропия. **2.** 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; 1: 199-209. **3.** Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Drugs. 2014 Mar; 74(4): 465-88.

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

NOVARTIS

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

ОДИН РАЗ В СУТКИ
ультибро®
бризхалер®
гликопиррония бромид /индакатерол