

Гликопиррония бромид в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения

Профессор О.Н. Титова

НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются результаты клинических исследований, посвященных длительно действующему антихолинергическому препарату – гликопиррония бромиду. В программе клинических исследований GLOW (Glycopyrronium bromide in COPD airWays) была продемонстрирована эффективность в снижении бронхиальной обструкции, уменьшении одышки и потребности в короткодействующих препаратах, улучшении качества жизни и снижении частоты среднетяжелых и тяжелых обострений у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Гликопирроний влиял на показатели гиперинфляции легких (увеличивал емкость вдоха, уменьшал остаточный объем), улучшая у пациентов переносимость физической нагрузки. Как в клинических исследованиях, так и в исследованиях в реальной клинической практике продемонстрирован высокий профиль безопасности гликопиррония, сходный с плацебо и тиотропием.

Также описываются особенности дозирующего порошкового ингалятора Бризхалер®, применяемого для ингаляции гликопиррония. Ингаляционное устройство Бризхалер® отличается низким сопротивлением, что позволяет создать необходимую для ингаляции скорость потока у пациентов независимо от возраста и степени тяжести обструктивных нарушений. Простота ингалятора обеспечивает наименьшее количество ошибок, которые влияют на доставленную дозу, и высокую приверженность к его использованию.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гликопиррония бромид, бронхиальная обструкция, ингаляции, одышка, Сибри Бризхалер.

Для цитирования: Титова О.Н. Гликопиррония бромид в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения // РМЖ. 2017. № 11. С. 808–814.

ABSTRACT

Glycopyrronium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with stable flow

Titova O.N.

Research Institute of Pulmonology of the First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov

Research Institute of Pulmonology of the First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov

This article discusses the results of clinical trials of the long-acting anticholinergic drug glycopyrronium bromide. The clinical trial program GLOW (Glycopyrronium bromide in COPD airWays) demonstrated its efficacy in reducing bronchial obstruction, reducing dyspnea and the need for short-acting drugs, improving quality of life, and reducing the incidence rate of moderate to severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Glycopyrronium influenced the hyperinflation rates (increased inspiratory capacity, decreased residual volume), improving the exercise tolerance in patients. Glycopyrronium demonstrated a high profile of safety similar to placebo and tiotropium both in clinical studies and in real clinical practice. The article also describes the features of dry powder inhaler device Breezhaler®, used for inhalation of glycopyrronium. The inhaler Breezhaler has low resistance, which allows to create the necessary flow rate irrespective of the age of the patients and severity of obstructive disorders. The simplicity of the inhaler provides the least amount of errors that affect the delivered dose, and a high commitment to its use.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, glycopyrronium bromide, bronchial obstruction, inhalation, dyspnea, Seebri Breezhaler.

For citation: Titova O.N. Glycopyrronium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with stable flow // RMJ. 2017. № 11. P. 808–814.

Бронхолитики длительного действия занимают центральное место в фармакологическом лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) стабильного течения [1]. Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), длительно действующие β_2 -агонисты и их комбинации являются препаратами выбора в современной базисной терапии этого заболевания. Тиотропия бромид длительное время был единственным ДДАХП и остается наиболее изученным лекарственным средством в своем классе. Но в последние годы в этом классе появились 2 других препарата: аклидиния бромид и гликопиррония бромид.

Гликопиррония бромид характеризуется наиболее быстрым началом действия, отличаясь при этом более длительным, чем у аклидиния бромида, эффектом и более быстрым временем достижения максимального бронходилатационного эффекта по сравнению с тиотропием (табл. 1) [2].

Фармакокинетика гликопиррония

Бронхоконстрикция в дыхательных путях обусловлена, главным образом, холинергическим тонусом парасимпатической системы. При стимуляции холинергических нервных волокон высвобождается ацетилхолин, который действует на мускариновые рецепторы. В легких присут-

ствуют 3 типа мускариновых рецепторов (M_1 , M_2 и M_3). В механизмы бронхоконстрикции вовлечены те M_3 -рецепторы, которые расположены в гладкомышечных клетках бронхов. Кроме того, M_3 -рецепторы располагаются в секреторных клетках бронхов, поэтому их стимуляция также обеспечивает секрецию бронхиальной слизи [3].

Гликопирроний обладает значительно более высокой селективностью к M_3 -холинорецепторам бронхов, чем к M_2 -холинорецепторам, поэтому оказывает гораздо меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему. Способность гликопиррония связываться с M_3 -рецепторами в 7,8 раза выше, его связи с M_2 -рецепторами. Кроме того, гликопирроний в 10 раз быстрее диссоциирует с M_2 -рецепторами, чем с M_1 и M_3 -рецепторами. Это обеспечивает благоприятный фармакологический профиль препарату, его безопасность, в т. ч. в отношении сердечно-сосудистой системы. При этом селективность гликопиррония по отношению к M_3 -рецепторам по сравнению с M_2 -рецепторами выше, чем у тиотропия бромида. Также было показано, что гликопирроний более быстро связывается с M_3 -рецепторами, чем другие ДДАХП, что обуславливает его более быстрое, чем у других ДДАХП, начало действия [4, 5].

При ингаляционном пути введения около половины (52%) ингаляционной дозы гликопиррония депонируется в легких, 4–7% проглатывается и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Депонированная в легких доля препарата сохраняется там более 3-х суток, медленно абсорбируясь в системный кровоток (период полувыведения составляет 80 ч, или около 3,5 сут). Именно это свойство гликопиррония обеспечивает стабильный пролонгированный бронходилатационный эффект, наблюдаемый при ингаляции 1 раз в сутки. Гликопирроний для базисной терапии ХОБЛ назначается 1 р./сут по 50 мкг ингаляционно через дозирующий порошок ингалятор Бризхалер® [6].

Программа исследований GLOW

Для оценки эффективности и безопасности гликопиррония, выполнен ряд клинических исследований, объединенных в программу GLOW (Glycopyrronium bromide in COPD airWays). Суммарные данные об этих клинических исследованиях представлены в таблице 2.

В исследовании GLOW 1 оценивали эффективность, безопасность и переносимость лечения гликопирронием в дозе 50 мкг, ингалируемой однократно в сутки в течение 26 нед, по сравнению с плацебо у 822 больных. В исследовании GLOW 2 оценивали эффективность и безопасность гликопиррония в той же дозе в течение 52 нед у 1066 больных по сравнению с плацебо и тиотропием в суточной дозе 18 мкг (который назначался открыто в качестве препарата активного сравнения) [7, 8]. В исследовании GLOW3 изучалось влияние гликопиррония на переносимость физической нагрузки больными среднетяжелой и тяжелой

ХОБЛ [9]. Исследование GLOW4 (сравнение гликопиррония и тиотропия) проводилось в течение 1 года и продемонстрировало высокую эффективность и безопасность гликопиррония у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ из Японии [10]. В исследовании GLOW5 гликопирроний сравнивался с тиотропием в слепом режиме с двойным плацебо-контролем, оценивались данные спирометрии, показатели качества жизни, одышка, уровень симптомов, потребность в короткодействующих бронходилататорах (КДБД) [11]. Целью исследования GLOW6 являлась оценка эффективности комбинированной терапии гликопирронием и индакатеролом по сравнению с монотерапией индакатеролом по тем же основным критериям, которые применялись в предыдущих исследованиях: объем форсированного выдоха за 1-ю минуту ($ОФВ_1$) в конце периода дозирования, выраженность одышки, качество жизни, потребность в применении КДБД и частота обострений. Было показано, что добавление гликопиррония к индакатеролу достоверно улучшает показатели спирометрии ($p < 0,01$) и уменьшает проявления одышки ($p < 0,05$) [12]. Исследование GLOW7 проводилось на популяции китайских пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ и продемонстрировало эффективность и достоверные преимущества гликопиррония по сравнению с плацебо в отношении показателей легочной функции, одышки и качества жизни при сходных показателях безопасности [13].

Бронхолитическое действие гликопиррония

ХОБЛ характеризуется, как правило, прогрессирующим бронхиальной обструкцией, что приводит к развитию гиперинфляции легких, которая является основным механиз-

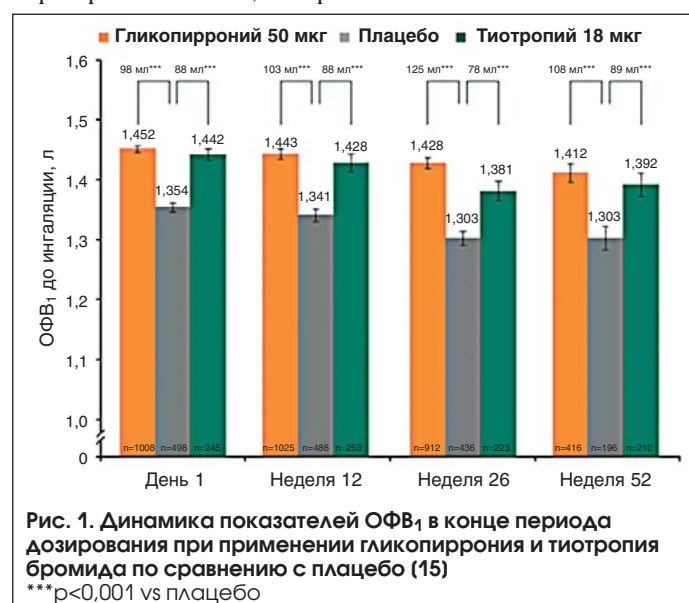


Таблица 1. Современные ДДАХП, зарегистрированные в Российской Федерации

Название препарата	Количество вещества в одной дозе	Режим дозирования (количество раз в сутки)	Начало действия	Максимальный бронходилатационный эффект	Длительность действия
Аclidиния бромид (Дженуэир®)	322 мкг	2 р./сут	10 мин	через 2 ч	12 ч
Гликопиррония бромид (Бризхалер®)	50 мкг	1 р./сут	5 мин	через 2 ч	24 ч
Тиотропия бромид (Респимат®)	2,5 мкг	2 дозы 1 р./сут	10 мин	через 3 ч	24 ч

мом формирования одышки при физической нагрузке. Бронхолитическая терапия препаратами длительного действия обеспечивает фармакологическое стентирование бронхов, что приводит к снижению гиперинфляции и нормализации объемов легких, уменьшая легочную симптоматику и улучшая переносимость физической нагрузки. Ми-

нимальным клинически значимым приростом в отношении показателя ОФВ₁ является его увеличение на 100 мл [14]. Гликопирроний в исследованиях GLOW1 и GLOW2 значительно улучшал показатели спирометрии, демонстрируя, по сравнению с плацебо как статистически значимое улучшение ОФВ₁ в конце периода дозирования, так и клиниче-

Таблица 2. Программа клинических исследований гликопиррония GLOW

Название	Группа сравнения	Длительность, нед.	Количество пациентов	Конечные точки	Результаты
GLOW 1 [7]	Гликопирроний, плацебо	26	822	1. ОФВ ₁ в конце периода дозирования на 12 нед. 2. Транзиторный индекс одышки, качество жизни. 3. Влияние на обострения ХОБЛ	1. Гликопирроний обеспечивал устойчивую 24-часовую бронходилатацию на протяжении 26 нед. 2. Гликопирроний обеспечивал статистически более выраженную бронходилатацию по сравнению с плацебо. 3. Гликопирроний достоверно значимо улучшал качество жизни по сравнению с плацебо. 4. Гликопирроний достоверно значимо увеличивал время до развития первого среднетяжелого и тяжелого обострения ХОБЛ по сравнению с плацебо
GLOW 2 [8]	Гликопирроний, плацебо, тиотропий	52	1066	1. ОФВ ₁ в конце периода дозирования на 12 нед. 2. Транзиторный индекс одышки, качество жизни. 3. Влияние на обострения ХОБЛ	1. Гликопирроний обеспечивал устойчивую 24-часовую бронходилатацию на протяжении 52 нед. 2. Гликопирроний обеспечивал быструю (5 мин) бронходилатацию с первой дозы. 3. Гликопирроний достоверно значимо уменьшал одышку и улучшал качество жизни по сравнению с плацебо и был сопоставим с тиотропием. 4. Гликопирроний достоверно значимо удлинял время до первого среднетяжелого и тяжелого обострения ХОБЛ и был сопоставим с тиотропием
GLOW 3 [9]	Гликопирроний, плацебо	23	108	1. Переносимость физической нагрузки (велозергметрия). 2. Емкость вдоха. 3. Одышка по шкале Борга.	1. Гликопирроний достоверно значимо улучшал переносимость физ. нагрузки по сравнению с плацебо. 2. Гликопирроний достоверно значимо улучшал емкость вдоха по сравнению с плацебо. 3. Гликопирроний достоверно значимо уменьшал одышку по сравнению с плацебо
GLOW 4 [10]	Гликопирроний, открытый тиотропий	52	163	1. Безопасность. 2. Предбронходилатационный ОФВ ₁ в конце исследования, одышка, качество жизни, обострения ХОБЛ.	1. Переносимость гликопиррония была сопоставима с тиотропием, у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (Япония) 2. Гликопирроний и тиотропий продемонстрировали клинически значимое улучшение ОФВ ₁ в конце периода дозирования. 3. Гликопирроний уменьшал частоту обострений сопоставимо с тиотропием
GLOW 5 [11]	Гликопирроний, заслепленный тиотропий	12	657	1. Предбронходилатационный ОФВ ₁ в конце 12 недели. 2. Одышка, качество жизни. 3. Потребность в КДБД, частота обострений ХОБЛ, симптомы в конце 12 недели.	1. Гликопирроний продемонстрировал сопоставимое с тиотропием улучшение ОФВ ₁ на 12-й неделе терапии. 2. Гликопирроний продемонстрировал более быстрое начало действия по сравнению с тиотропием. 3. Гликопирроний продемонстрировал сопоставимое с тиотропием влияние на одышку, качество жизни, потребность в КДБД и частоту обострений ХОБЛ. 4. Гликопирроний продемонстрировал достоверно более выраженное, чем тиотропий, влияние на симптомы ХОБЛ
GLOW 6 [12]	Индакатерол + гликопирроний, индакатерол + плацебо	12	449	1. ОФВ ₁ в конце периода дозирования. 2. фЖЕЛ в конце периода дозирования. 3. Пиковая ОФВ ₁ . 4. Транзиторный индекс одышки	1. Индакатерол+гликопирроний обеспечивали значимое улучшение ОФВ ₁ в конце периода дозирования, по сравнению с индакатеролом. 2. Пиковая ОФВ ₁ и ОФВ ₁ через 30 мин – 4 ч была достоверно выше при приеме индакатерол+гликопирроний по сравнению с монотерапией индакатеролом. 3. Транзиторный индекс одышки при применении индакатерол+гликопирроний значительно уменьшился, по сравнению с режимом индакатерол+плацебо.
GLOW 7 [13]	Гликопирроний, плацебо	26	460	1. ОФВ ₁ в конце периода дозирования, качество жизни, влияние на одышку. 2. Оценка переносимости и безопасности гликопиррония	1. Гликопирроний превосходил плацебо по влиянию на ОФВ ₁ в конце периода дозирования, одышку, качество жизни. 2. Переносимость и безопасность были сопоставимы с плацебо

ски значимое превосходство уже через 12 нед. терапии, сохраняя эти показатели на протяжении всех 52 нед. терапии (рис. 1). ОФВ₁ до ингаляции в группе больных, получавших гликопирроний, через 26 и 52 нед. терапии составил 125 мл и 108 мл соответственно (т. е. более 100 мл), в группе больных на терапии тиотропием этот показатель составил 78 мл и 89 мл соответственно [15, 17].

Гликопирроний также продемонстрировал более быстрое, по сравнению с тиотропием, начало бронхолитического эффекта (рис. 2): в первый день терапии прирост ОФВ₁ через 5 мин в группе гликопиррония составил 87 мл, в группе тиотропия – 45 мл, через 15 мин эти показатели составили 143 мл и 78 мл соответственно ($p < 0,001$ для всех показателей).

При серийных спирографиях наблюдалось статистически значимое превосходство гликопиррония над тиотропием по ОФВ₁ через 5, 15, 30 мин, а также через 1 и 2 ч ($p < 0,05$) [8].

Терапия гликопирронием увеличивала емкость вдоха на 97–129 мл (по сравнению с плацебо) через 12–52 нед. терапии ($p \leq 0,01$ во всех точках), и эти данные были сопоставимы с аналогичными показателями в группе тиотропия [7, 8]. Остаточный объем через 3 нед. терапии уменьшался в группе гликопиррония по сравнению с плацебо на 490 мл ($p < 0,05$), что свидетельствовало о значительном уменьшении гиперинфляции легких [9].

Влияние гликопиррония на клинические показатели ХОБЛ

Большинство больных ХОБЛ, независимо от тяжести заболевания, имеют сходные симптомы: кашель, отделение мокроты, затруднение дыхания вплоть до развития выраженной одышки. В исследованиях показано, что выраженные симптомы значительно ухудшают прогноз заболевания, уменьшая выживаемость [18]. Наиболее частым симптомом ХОБЛ является одышка. Уменьшение выраженности одышки позволяет улучшить самочувствие пациента и повлиять на прогноз заболевания.

Гликопиррония бромид значительно уменьшал выраженность одышки: транзитный индекс одышки через 52 нед. терапии повысился по сравнению с плацебо на 1,04 балла ($p < 0,001$) [7]. Минимальное клинически значимое улучшение транзитного индекса одышки составляет 1 балл [14], т. е. уменьшение одышки на фоне терапии гли-

копирронием было не только статистически, но и клинически значимым. Кроме того, клинически значимого улучшения по показателям транзитного индекса одышки при лечении гликопирронием достигали достоверно большее количество пациентов, чем в группе плацебо ($p = 0,001$) [7]. При открытом сравнении гликопиррония с тиотропием оба препарата достоверно статистически значимо уменьшали одышку по отношению к плацебо через 12 нед. ($p < 0,01$ в обеих группах) и через 26 нед. терапии ($p < 0,05$ в обеих группах) [8], при слепом исследовании межгрупповых различий в отношении одышки не выявлено ($p = 0,385$) [11]. Уровень симптомов через 12 нед. терапии при слепом сравнении с тиотропием был достоверно ниже в группе гликопиррония (различие в 0,3 балла; $p = 0,035$) [11].

Лечение гликопирронием практически наполовину уменьшало потребность в КДБД по сравнению с плацебо в исследованиях GLOW1 ($p = 0,005$) и GLOW2 ($p < 0,05$), демонстрируя сопоставимые данные с тиотропием в исследованиях GLOW2 и GLOW5 [7, 8, 11].

Применение гликопиррония достоверно значимо улучшало качество жизни по сравнению с плацебо ($p = 0,004$) [7]. Этот показатель оценивался на основании респираторного опросника госпиталя Святого Георгия. Минимальным клинически значимым различием для этого опросника считается изменение на 4 балла [14]. Число больных, у которых качество жизни улучшилось более чем на 4 балла при лечении гликопирронием, было достоверно выше, чем в группе плацебо (56,8 и 46,3% соответственно, $p = 0,006$) [7]. В исследовании GLOW2 показано, что качество жизни достоверно улучшалось как в группе гликопиррония, так и в группе тиотропия по сравнению с группой плацебо, межгрупповые различия отсутствовали [8].

Влияние гликопиррония на физическую выносливость изучалось в исследовании GLOW3, дизайн которого был специально разработан для изучения этих показателей. Уже в первый день терапии гликопирроний повышал переносимость физической нагрузки на 43,1 с (10%) по сравнению с плацебо. Через 3 нед. терапии время переносимости физической нагрузки увеличилось по сравнению с плацебо на 88,9 с (21%). В этом же исследовании измеряли инспираторную емкость легких и остаточный объем на фоне терапии гликопирронием. В первый день терапии инспираторная емкость по сравнению с плацебо повысилась на 230 мл ($p < 0,001$), а через 3 нед. – на 200 мл ($p < 0,001$). Остаточный объем в первый день терапии уменьшился по сравнению с плацебо на 440 мл ($p < 0,05$), через 3 нед. – на 500 мл ($p < 0,05$) [9]. Увеличение инспираторной емкости легких и уменьшение остаточного объема означает уменьшение динамической гиперинфляции легких, вследствие чего у пациента с ХОБЛ увеличивается переносимость физической нагрузки.

Влияние гликопиррония на обострения ХОБЛ

Со временем при прогрессировании ХОБЛ обострения возникают чаще и отличаются более тяжелым течением [18]. Частые обострения – признак прогрессирования заболевания, что приводит к уменьшению выживаемости пациентов [19]. Профилактика обострений – одна из основных задач поддерживающей терапии ХОБЛ. Значительное снижение риска развития среднетяжелых и тяжелых обострений при лечении гликопирронием по сравнению с плацебо было продемонстрировано в исследованиях длительностью 26 и 52 нед. (снижение на 31% ($p = 0,023$) и 34%

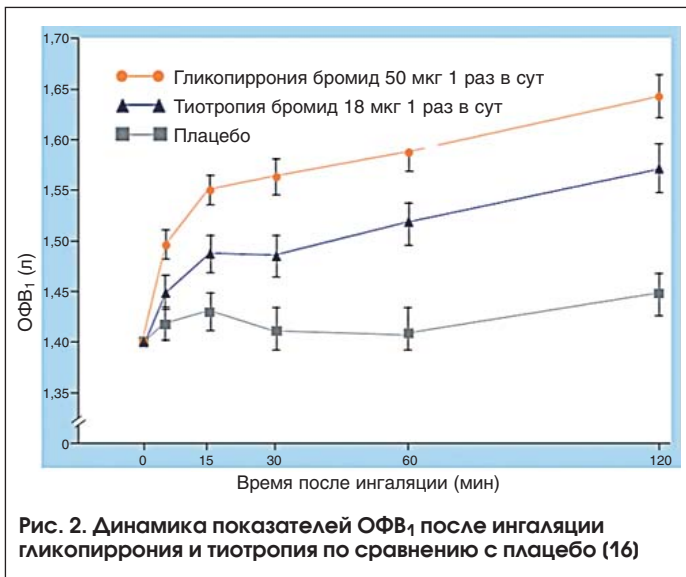


Рис. 2. Динамика показателей ОФВ₁ после ингаляции гликопиррония и тиотропия по сравнению с плацебо (16)

($p=0,001$) соответственно [7, 8]. Гликопирроний значительно снижал процент госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в сравнении с плацебо (1,7 и 4,2% соответственно, OR 0,34; $p=0,024$) [7]. Данные по снижению риска развития обострений при лечении в группах гликопиррония и тиотропия не различались, оба препарата достоверно уменьшали (на 34% ($p=0,001$) и 39% ($p=0,001$) соответственно) по сравнению с плацебо риск развития среднетяжелых и тяжелых обострений [8]. Гликопирроний и тиотропий были сопоставимы как по влиянию на те обострения, которые требовали назначения системных кортикостероидов (гликопирроний по отношению к плацебо: OR 0,61, $p=0,006$; тиотропий по отношению к плацебо: OR 0,62, $p=0,021$), так и по влиянию на обострения, требовавшие назначения антибактериальных препаратов (гликопирроний по отношению к плацебо: OR 0,69, $p=0,026$; тиотропий по отношению к плацебо: OR 0,65, $p=0,026$) [8].

Безопасность гликопиррония

Гликопирроний продемонстрировал хорошую переносимость как в в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях в реальной клинической практике. Частота нежелательных явлений в группе гликопиррония, тиотропия и плацебо была сопоставима. Нежелательные явления наблюдались в группе гликопиррония у 58,44% пациентов, в группе тиотропия – у 56,36%, в группе плацебо – у 63,63% пациентов [20]. Нежелательные явления, специфичные для антихолинергических препаратов, наблюдались при лечении гликопирронием менее чем в 2% случаев [16].

Серьезные нежелательные явления в группе гликопиррония выявлены с меньшей частотой, чем в группах тиотропия и плацебо, и составили 8,2, 15 и 8,6% соответственно. Из них серьезные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой, наблюдались при лечении гликопирронием, тиотропием и плацебо в 1,3, 0,7 и 1,6% случаев соответственно. Гликопирроний обладает высоким профилем кардиобезопасности, сопоставимым с тиотропием и плацебо. Одно и более нежелательных явлений, связанных с сердечно-сосудистой системой, наблюдались в группах гликопиррония, тиотропия и плацебо у 0,4, 1,1 и 0,2% пациентов соответственно. Нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, внезапная смерть при приеме гликопиррония были зафиксированы у 0,1% пациентов и менее [16]. Совокупный анализ безопасности гликопиррония, включавший в себя 5 клинических исследований (GLOW1, GLOW2, SHINE, GLOW5 и GLOW7) и более 4 тыс. пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, показал, что в группах гликопиррония, тиотропия и плацебо умерло 0,23, 0,46 и 0,54% больных соответственно [20]. В исследованиях GLOW3, GLOW5 и GLOW6 летальных исходов не было [9, 11, 12].

Ингаляционное устройство Бризхалер®

Гликопирроний выпускается в капсулах для ингаляций, содержимое которых вдыхается пациентом через ингаляционное устройство Бризхалер®, которое относится к порошковому капсульным ингаляторам с низким сопротивлением. Низкое сопротивление позволяет создать необходимую для ингаляции скорость потока у пациентов, независимо от возраста и степени тяжести обструктивных нарушений. Недавнее исследование показало, что даже па-

циенты с крайне тяжелой обструкцией, а также пациенты старших возрастных групп, при использовании Бризхалера, за счет его низкого сопротивления, способны создать достаточный инспираторный поток на вдохе [21]. Другим важным свойством Бризхалера являются его простота и наглядность, которые обеспечивают полный контроль ингаляции. Пациент слышит, как вращается капсула в Бризхалере, чувствует сладковатый привкус во время ингаляции и видит пустую капсулу в ингаляторе после ингаляции. Тройной контроль ингаляции (слуховой, вкусовой, визуальный) помогает пациенту и врачу убедиться в правильном выполнении ингаляции [22]. Данные по контролю ингаляции в разных ингаляционных устройствах представлены в таблице 3.

Именно простота и легкость в использовании ингалятора способствуют меньшему количеству ошибок при ингаляции и обеспечивают более высокую приверженность длительной базисной терапии. Недавно было проведено исследование в реальной клинической практике, которое показало, что более 50% пациентов допускали ошибки при пользовании ингалятором. В данном исследовании оценка правильности ингаляционного маневра изучалась у 2935 пациентов с ХОБЛ. Было показано, что при использовании Бризхалера меньше всего пациентов допускали критические ошибки (15,4%). При применении дозирующего аэрозольного ингалятора и Респимата критические ошибки допускали 43,8% и 46,9% больных соответственно (рис. 3). Критической ошибкой называется та ошибка при использовании ингалятора, которая влияет на доставленную дозу. В результате регулярных ошибок при ингаляции пациенты систематически не получают достаточную дозу препарата для поддерживающей терапии. Наличие, как минимум, одной критической ошибки при пользовании ингалятором (OR 1,86; $p<0,0297$) коррелировало с более высокой частотой тяжелых обострений за последние 3 мес. [23]. Таким образом, совершенно очевидно, что не-

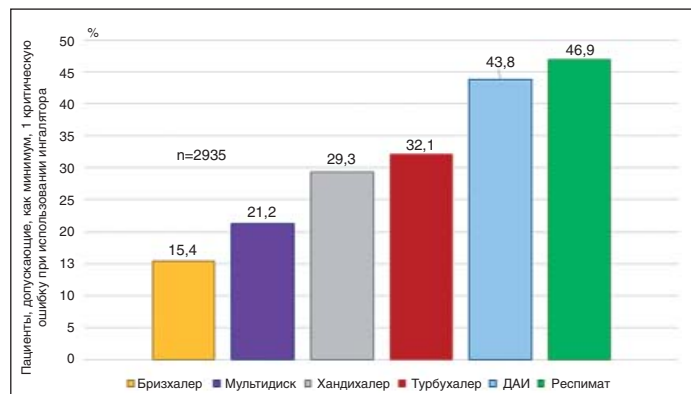


Рис. 3. Число пациентов с ХОБЛ, допускающих критические ошибки при использовании различных ингаляторов (23)

Таблица 3. Возможности контроля ингаляции в различных дозирующих ингаляционных устройствах (22)

Контроль ингаляции	Бризхалер®	ХандиХалер®	Респимат®	Дженуэйр®
Звуковой	да	нет	нет	да
Вкусовой	да	да	нет	нет
Визуальный	да	нет	да	да

с 2016 года
включен в ЖНВЛП*

- М-холинолитик с 24-часовым эффектом
- Быстрое начало действия

Каждый вдох – борьба для пациентов с ХОБЛ

ПОМОГИ ВЕРНУТЬ ДЫХАНИЕ



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СИБРИ® БРИЗХАЛЕР® / SEEBRI® BREEZHALER®

Примечание для врача. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению. Гликопиррония бромид, капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг.

Показания. Поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проводимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду или любому другим компонентам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Одновременный прием с ингаляционными лекарственными средствами, содержащими другие м-холиноблокаторы. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Способ применения и дозы. Только для ингаляционного применения! Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, который следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства для ингаляций Бризхалер®, которое входит в комплект упаковки. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением. Рекомендуемая доза препарата Сибри® Бризхалер® составляет 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска приема препарата, дозу следует принять как можно раньше. Следует проинструктировать о недопустимости применения более чем 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата Сибри® Бризхалер® пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании ингалятора. При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. **Режим дозирования у особых групп пациентов.** Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, у пациентов с нарушением функции печени, пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести. Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Сибри® Бризхалер® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м²), в том числе с терминальной стадией почечной

недостаточности, требующей проведения гемодиализа. С осторожностью, Сибри® Бризхалер® не рекомендован для купирования острых эпизодов бронхоспазма. Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции, препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм. Как и в случаях другой ингаляционной терапии, применение препарата Сибри® Бризхалер® может приводить к парадоксальному бронхоспазму, что может представлять угрозу для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма, применение препарата Сибри® Бризхалер® должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия. М-холиноблокирующий эффект. Как и другие М-холиноблокирующие лекарственные средства, препарат Сибри® Бризхалер® должен с осторожностью применяться у пациентов с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи. **Нарушения функции почек.** У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек, требующей проведения гемодиализа, препарат Сибри® Бризхалер® должен применяться только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат Сибри® Бризхалер® может применяться во время беременности только в случае, если предполагаемая польза применения для пациентки превышает потенциальный риск для плода. Применение препарата Сибри® Бризхалер® при грудном вскармливании должно рассматриваться только в случае, если польза для матери превышает любой потенциальный риск для младенца. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Одновременное применение гликопиррония бромид и ингаляционного индакатерола, агониста бета2-адренорецепторов, не влияет на фармакокинетику обоих препаратов. Исследования in vitro показали, что препарат Сибри® Бризхалер®, вероятно, не влияет на метаболизм других лекарственных средств. В клинической практике не отмечено клинических проявлений лекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата Сибри® Бризхалер® с другими лекарственными средствами, широко применяемыми для

лечения ХОБЛ. Ингибирование или индукция метаболизма гликопиррония бромидом не приводит к значимым изменениям системной экспозиции препарата. **Побочные эффекты.** Часто (1–10%): сухость слизистой оболочки полости рта, бессонница, гастроэнтерит, головная боль, инфекция мочевыводящих путей, назофарингит. Нечасто (0,1–1%): диспепсия, зубной кариес, боль в конечностях, скелетно-мышечная боль в области грудной клетки, носная сыпь, усталость, астения, застойные явления в придаточных пазухах носа, продуктивный кашель, першение в горле, носовое кровотечение, ринит, цистит, гипергликемия, дизурия, задержка мочи, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, гипестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, парадоксальный бронхоспазм, гиперчувствительность, кожный зуд, дисфония. В клиническом исследовании длительностью 12 месяцев были выявлены следующие дополнительные нежелательные явления, которые встречались более часто при применении препарата Сибри® Бризхалер® по сравнению с плацебо: назофарингит (9,0% против 5,6%), рвота (1,3% против 0,7%), мышечная боль (1,1% против 0,7%), боль в области шеи (1,3% против 0,7%), сахарный диабет (0,8% против 0%). **Особые группы пациентов.** У пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет частота развития инфекций мочевыводящих путей и головной боли при применении препарата Сибри® Бризхалер® была выше, чем в группе плацебо (3,0% против 1,5% и 2,3% против 0% соответственно).

Форма выпуска. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг. По 6 капсул в блистер ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 5 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению и устройством для ингаляций (бризхалер) в картонную пачку. Мультипачковка. 3 пачки по 5 блистеров вместе с устройством для ингаляций (бризхалер), 4 пачки по 4 блистера вместе с устройством для ингаляций (бризхалер) или 25 пачек по 1 блистеру вместе с устройством для ингаляций (бризхалер). «Новartis Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новartis Фарма Штейн АГ», Швейцария.

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

D'Urzo et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial Respiratory Research 2011, 12: 156.
D'Urzo et al. Once-daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies Curr Med Res Opin. 2013 Oct 24 [Epub ahead of print].
Kerwin et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study Eur Respir J 2012; 40: 1106–1114.
* pravo.gov.ru; rg.ru

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

правильное использование ингалятора способствует ухудшению прогноза заболевания. Обучение правильному использованию ингалятора и контроль техники ингаляции способствуют более эффективному лечению, снижению частоты обострений, что значительно улучшает течение заболевания и его прогноз.

Другим немаловажным фактором является количество лекарственного вещества, которое осаждается в легких. В современных дозирующих устройствах, которые появились в последнее время, легочная депозиция длительно действующих холинолитиков достаточно высока и составляет 30–40% (табл. 4). Депозиция гликопиррония через Бризхалер® составляет 39% [25], практически такая же депозиция (около 40%) у тиотропия, доставляемого через Респимат® [24].

Но пожалуй, самым важным в постоянной поддерживающей терапии ХОБЛ является приверженность терапии, т. к. пациент, не принимающий базисные препараты регулярно, не получает терапевтического эффекта, что ухудшает течение и прогноз болезни. Поэтому каждому пациенту необходимо подбирать оптимальный ингалятор, которым бы он успешно пользовался на протяжении длительного времени. При этом должны учитываться индивидуальные предпочтения пациента и простота использования ингалятора, т. к. это влияет на приверженность длительной ингаляционной терапии. Удовлетворенность от ингалятора и предпочтения пациентов изучались в недавно опубликованном исследовании, которое проводилось в Испании. Показатели удовлетворенности и предпочтения Бризхалеру и Респимату оценивались с помощью специального опросника (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – PASAPQ), состоявшего из 14 вопросов. Было показано, что общая удовлетворенность при использовании Бризхалера и Респимата была высокой и не различалась в группах пациентов, получавших тот или иной ингалятор. Средний балл по опроснику PASAPQ в группах пациентов, пользовавшихся Бризхалером и Респиматом, составлял 79,9 и 80,7 балла соответственно (различие 0,8 балла, $p=0,67$) [27].

В другом недавно проведенном исследовании REAL, в которое вошли 764 пациента из 9 стран (Германия, Нидерланды, Франция, Италия, США, Великобритания, Канада, Бразилия, Япония), выявлено, что применению Бризхалера сопутствовала самая высокая приверженность пациентов: среди 764 пациентов с ХОБЛ, приверженность при применении Бризхалера, Респимата, Эллипты и Джентуэйра составляла 90, 70, 65 и 58% соответственно [28]. Такая высокая приверженность, вероятно, объясняется комфортностью вдоха через ингалятор с низким сопротивлением, простотой и полным контролем ингаляции, удовлетворенностью и уверенностью пациента в том, что использована вся доза препарата.

Таблица 4. Депозиция длительно действующих холинолитиков в современных дозирующих устройствах

Дозирующее устройство	Бризхалер®	ХандиХалер®	Респимат®	Дженуэйр®
Молекула	Гликопиррония бромид	Тиотропия бромид	Тиотропия бромид	Аклидиния бромид
Легочная депозиция	39% [25]	22% [25]	Около 40% [24]	30,1% [26]

Заключение

Согласно современным рекомендациям по лечению ХОБЛ всем пациентам с выраженными симптомами и/или частыми обострениями показаны длительно действующие антихолинергические препараты и длительно действующие β₂-агонисты, которые могут назначаться в виде монотерапии или в комбинации друг с другом. Гликопиррония бромид (группа ДДАХП) одобрен к применению в Российской Федерации в сентябре 2013 г. под торговым названием Сибри® Бризхалер® в дозе 50 мкг 1 р./сут. Для изучения эффективности и безопасности гликопиррония бромид проведены 7 клинических исследований III фазы (программа клинических исследований GLOW), которая включала 3725 пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Клинические исследования показали способность гликопиррония действовать в течении 24 ч, развивая эффект бронходилатации уже через 5 мин, что чрезвычайно важно для пациентов, т. к. позволяет принимать препарат 1 р./сут и ощущать быстрый бронхорасширяющий эффект с первого дня терапии.

Исследования подтвердили эффективность гликопиррония по сравнению с плацебо в улучшении легочной функции, при этом показатели ОФВ₁ через 26 и 52 нед., в отличие от тиотропия, достигали не только статистической, но и клинической значимости. Уменьшение одышки, улучшение качества жизни и снижение потребности в применении КДБД было сопоставимо с действием тиотропия. Гликопирроний влиял на показатели легочной гиперинфляции (увеличивал емкость вдоха, уменьшал остаточный объем) и улучшал переносимость физической нагрузки по сравнению с плацебо. Кроме того, гликопирроний достоверно значимо снижал частоту обострений по сравнению с плацебо и был сопоставим в этом отношении с тиотропием.

Гликопирроний продемонстрировал профиль безопасности, сходный с плацебо и тиотропием, как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях в реальной клинической практике.

Ингаляционное устройство Бризхалер® отличается низким сопротивлением, что позволяет создать необходимую для ингаляции скорость потока, независимо от усилия пациента и степени тяжести обструктивных нарушений. Гликопирроний, ингалируемый через Бризхалер®, обладает высокой легочной депозицией, сопоставимой с депозицией тиотропия через Респимат®. Полный контроль ингаляции (звуковой, вкусовой и визуальный) позволяет пациенту и врачу быть уверенными, что препарат попал в бронхи. Техническая простота ингалятора избавляет пациента от ошибок, повышает его приверженность использованию Бризхалера, что обеспечит терапевтический эффект.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2017 report is available on www.goldcopd.com.
2. Montuschi P., Malerba M., Macis G. et al. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease // Drug Discovery Today. 2016. Vol. 21(11). P. 1820–1827.
3. Alagha K., Palot A. et al., Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases // Ther Adv Chronic Dis. 2014. Vol. 5(2). P. 85–98.
4. Sykes D.A., Dowling M.R., Leighton-Davies J. et al. The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. Vol. 343. P. 520–528.
5. Gavalda A., Miralpeix M., Ramos I. et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile // J Pharmacol. Exp. Ther. 2009. Vol. 331. P. 740–751.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>