

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИДА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Трушина Е.Ю.¹, Костина Е.М.¹

¹ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, e-mail: giuv@sura.ru, info@piuv.ru

Приведен клинический опыт применения гликопиррония бромид в комплексной тройной терапии у больных с overlap-синдромом - сочетанием хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Проведено наблюдение и обследование 27 больных с сочетанным диагнозом «хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма». Больные получали фиксированную комбинацию формотерола фумарата дигидрата и будесонида в суточной дозе 24/800 мкг и гликопиррония бромид в суточной дозе 50 мкг. Гликопиррония бромид является одним из современных длительно действующих антихолинергических препаратов, обладающих селективным действием в отношении М3-холинорецепторов с быстрым началом действия. Тройная противовоспалительная и бронхолитическая терапия способствовала уменьшению одышки, повышению толерантности к физической нагрузке, клинически значимому улучшению качества жизни, уменьшению числа обострений, в том числе тяжелых. Отмечена положительная динамика функции легких. Тройная комбинированная терапия является оптимальной у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, overlap-синдром, гликопиррония бромид, качество жизни.

CLINICAL EXPERIENCE OF THERAPY WITH GLYCOPYRRONIUM BROMIDE OF PATIENTS WITH THE COMBINATION OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND BRONCHIAL ASTHMA

Trushina E.Yu.¹, Kostina E.M.¹

¹Penza Medical Refresher Institute – Branch of Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Russian Ministry of Health, Penza, e-mail: giuv@sura.ru, info@piuv.ru

Clinical experience of therapy with Glycopyrronium Bromide in complex therapy of patients with an overlap-syndrome - a combination of a chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma is given. Observation and examination of 27 patients with the combined diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma is conducted. Patients received the fixed combination of a Formoterol Fumarate Dihydrate and Budesonide in the totally daily dose 24/800 ug and Glycopyrronium in the totally daily dose 50 ug. Glycopyrronium Bromide is a one of the newest long-acting anticholinergic drugs, having selective action against M3-cholinergic receptors and rapid onset of action. Combined anti-inflammatory and bronchodilator therapy contributes to decrease of shortness of breath, to increase tolerance to physical activities, to clinically significant quality of life increase, to decrease of quantity of exacerbations including severe ones. Positive dynamics of lung function has been noted. Combined therapy is optimal for patients with combination of a chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, overlap-syndrome, Glycopyrronium Bromide, quality of life.

Overlap-синдром (перекрёстный синдром) проявляется сочетанием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА). Представляет интерес с научной и практической точки зрения. Этот термин официально представлен в 2014 году в Международных рекомендательных документах по диагностике и лечению БА и ХОБЛ – GINA (The Global Initiative for Asthma) и GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [11; 12]. Синдром перекрёста характеризуется общим патофункциональным признаком - ограничение проходимости бронхов. У некоторой когорты больных

присутствуют клинические, функциональные и лабораторные симптомы, присущие как ХОБЛ, так и БА. Точных эпидемиологических данных по overlap-синдрому нет. Отдельные авторы приводят от 12,1 до 55,2% среди больных ХОБЛ и от 13,3 до 61% среди пациентов с БА [14]. Наличие признаков обеих нозологических форм вызывает трудности в диагностике и определении лечебной тактики. Отмечается, что пациентам с сочетанием ХОБЛ и БА присущи общие признаки, такие как низкие величины функции внешнего дыхания, частые обострения заболевания, высокая смертность [4].

Существует несколько точек зрения экспертов в выборе критериев для постановки диагноза. Испанское общество пульмонологов и торакальных хирургов сделало попытки выделения критериев сочетания ХОБЛ и БА [3]. Эксперты предлагают для подтверждения диагноза смешанного фенотипа ХОБЛ-БА использовать основные и второстепенные критерии. Основные критерии включают: явно положительный результат оценки реакции на бронхорасширяющее средство, то есть увеличение объема форсированного выдоха в секунду более 15% и 400 мл по сравнению с исходным значением, эозинофилию в мокроте, БА в анамнезе. Второстепенные критерии - это высокий уровень общего иммуноглобулина Е, атопия в анамнезе, более двух случаев положительного результата оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение объема форсированного выдоха в секунду более 12% и более 200 мл по сравнению с исходным значением). Для подтверждения диагноза перекрестного синдрома ХОБЛ-БА необходимо наличие двух основных или одного основного и двух второстепенных диагностических критериев. Научные комитеты GINA и GOLD [10] предложили алгоритм, позволяющий заподозрить overlap-синдром. Клиницисту необходимо выделить признаки, наиболее характерные для ХОБЛ или БА, затем сравнить количество признаков, свидетельствующих в пользу БА или ХОБЛ. Если количество признаков, характерных для БА и ХОБЛ, совпадают, то можно идентифицировать смешанный фенотип ХОБЛ и БА [4]. По нашему мнению, первоначально имеет место БА, затем действие провоцирующих, повреждающих факторов, таких как длительный стаж курения, хронические инфекции дыхательных путей, способствуют присоединению ХОБЛ [6].

Базисное лечение БА в первую очередь включает ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), а ХОБЛ – бронхолитики (длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β 2-агонисты (ДДБА). Более оптимально терапия overlap-синдрома должна включать препараты, воздействующие на патогенетические механизмы как ХОБЛ, так и БА, и представлять собой сочетание ИГКС с комбинированной бронходилатационной терапией [7]. Возможно применение тройной

терапии (ИГКС и ДДБА, и ДДАХП) у больных с тяжелым течением ХОБЛ и у больных с БА, не отвечающих на комбинированную терапию ИГКС и ДДБА [13].

Недостаточно освещенным является вопрос о выборе конкретного ДДАХП. Хорошо известным и изученным является тиотропия бромид. У больных с недостаточно контролируемой БА, несмотря на терапию ИГКС и ДДБА, добавление к терапии ДДАХП позволяет значительно уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и снизить риск развития тяжелых обострений астмы [2]. Одним из современных ДДАХП является гликопиррония бромид. Бронходилатационный эффект препарата осуществляется за счет блокирования М-холинорецепторов респираторного тракта. Гликопиррония бромид обладает селективным действием в отношении М3-холинорецепторов, оказывая минимальное побочное действие на сердечно-сосудистую систему (тахикардия, аритмия) [9]. Также еще одной особенностью препарата является быстрое начало действия [8]. Длительный период полувыведения обеспечивает продолжительный бронходилатационный эффект и назначение ингалятора один раз в сутки. Такой режим дозирования способствует хорошей комплаентности в лечении. Исследование GLOW (GLycopyrronium bromide in COPD airWays) показало, что гликопиррония бромид улучшает легочную функцию, уменьшает выраженность симптомов заболевания, повышает переносимость больными физической нагрузки, снижает частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и улучшает качество жизни больных [1]. Комбинацию ИГКС, ДДБА и ДДАХП необходимо рассматривать в качестве терапии-выбора у больных с фенотипом сочетания ХОБЛ и БА [5].

Цель исследования

Оценить эффективность гликопиррония бромида в составе тройной терапии у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 27 пациентов (5 женщин, 22 мужчины) с сочетанным диагнозом ХОБЛ и БА. Критерии включения: больные с сочетанием ХОБЛ и БА, возраст 40-65 лет, длительный стаж курения, индекс курящего (ИК) более 10 пачка/лет, среднетяжелое и тяжелое, неконтролируемое течение заболевания на фоне высоких доз ИГКС. Все пациенты, включенные в исследование, получали фиксированную комбинацию формотерола фумарата дигидрата и будесонида в суточной дозе 24/800 мкг. 1-я группа (комбинация препаратов ИГКС+ДДБА+ДДАХП) – пациенты (n=17), которые в дополнение к базисной терапии получали гликопиррония бромид (Сибри Бризхалер) в суточной дозе 50 мкг один раз в сутки в течение 6 месяцев (регистрационный номер ЛП-002244 от 23.09.2013). 2-я группа (комбинация препаратов ИГКС+ДДБА), группа сравнения (n=10), получала только двойную терапию. Диагнозы БА и ХОБЛ были установлены в соответствии с международными

рекомендательными документами GINA 2014 и GOLD 2014 [9; 10]. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением объема форсированного выдоха в секунду ($ОФВ_1$, %, л), модифицированного индекса Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %) проводили на спирографе MicroLab (Англия), в соответствии с требованиями ATS (American Thoracic Society – Американское торакальное общество). Использованы опросники: Asthma Control Test (ACT), Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT), модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета оценки одышки (mMRC), исходный индекс одышки (BDI), включающий следующие виды жизнедеятельности (функциональные нарушения, сложность деятельности, степень усилий) и транзиторный индекс одышки (TDI), описывающий изменения видов жизнедеятельности на фоне терапии (GINA 2014, GOLD 2014), до включения в исследование и через 6 месяцев наблюдения.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6 на персональном компьютере. Данные представлены в виде медианы (Me). Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническое течение у наблюдаемых больных с сочетанием ХОБЛ и БА характеризовалось: неоднократными острыми и обострениями хронических инфекций нижних дыхательных путей, требующих назначения антибактериальной терапии, частыми обострениями основной патологии с применением пероральных глюкокортикостероидов, низким уровнем $ОФВ_1$, приводящими к госпитализации [5]. Астма имела неконтролируемое течение. Все пациенты получали высокие дозы ИГКС. Средний ИК составил 40,00 пачка/лет. ХОБЛ и БА оказывали значительное влияние на качество жизни пациентов по опросникам BDI, ACT и CAT.

Проведена клиническая, функциональная оценка эффективности тройной комбинации препаратов на течение overlap-синдрома. Степень одышки, по данным mMRC-опросника, уменьшилась с 3,00 до 1,50 баллов ($p \leq 0,05$). В группе сравнения значимых различий до наблюдения (3,00 балла) и через 6 месяцев (3,00 балла) не выявлено ($p \geq 0,05$).

Средний балл по шкале ТВІ повысился с 1,50 до 1,97 на фоне терапии ($p \leq 0,05$), что в 3,5 раза выше в сравнении с показателем во второй группе. Это касалось как функциональных нарушений, так и сложности деятельности, степени усилий. В группе сравнения до наблюдения и через 6 месяцев значимых различий по изучаемым параметрам выявлено не было (табл. 1). На фоне тройной терапии больные с сочетанием ХОБЛ и БА стали проходить большее расстояние и легче переносить физическую нагрузку.

Таблица 1

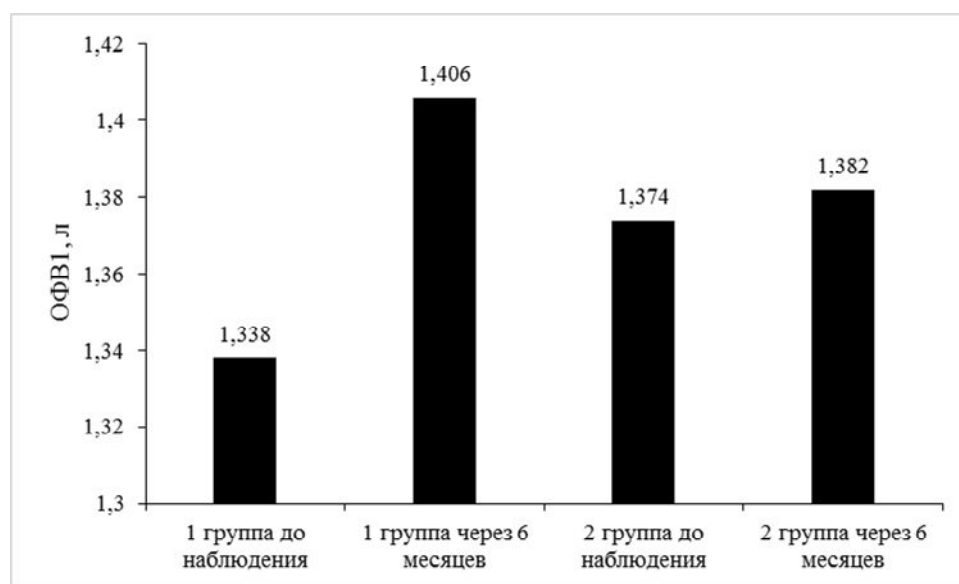
Показатели ТВІ при различных комбинациях терапии у больных с сочетанием ХОБЛ и БА

Показатели ТВІ (в баллах)	1-я группа (ИГКС+ДДБА+ДДАХП) (n=17) Ме		2-я группа (ИГКС+ДДБА) (n=10) Ме	
	до наблюдения	через 6 месяцев	до наблюдения	через 6 месяцев
Изменения степени усилений	1,47	1,78*	1,51	1,58
Изменения сложности деятельности	1,34	1,68*	1,37	1,41
Изменения функциональных нарушений	1,89	2,46*	1,95	2,1

Примечание:

* - достоверность различий до наблюдения и через 6 месяцев

Результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что включение гликопиррония бромид в терапию больных с сочетанной респираторной патологией сопровождалось значительным улучшением показателей ФВД по сравнению с аналогичными в группе сравнения ($p \leq 0,05$). ОФВ₁ увеличился в 1,5 раза в течение 6 месяцев наблюдения и на 68,00 мл по сравнению с пациентами, получающими терапию только ИГКС и ДДБА (рис.).



Динамика ОФВ₁ при различных комбинациях терапии у больных с сочетанием ХОБЛ и БА

Оценка АСТ-теста показала, что улучшился контроль течения астмы при включении гликопиррония бромид в лечение. Уменьшилась тяжесть и выраженность симптомов ХОБЛ, по результатам опросника САТ, через 6 месяцев, что свидетельствовало о положительном влиянии тройной терапии у больных с сочетанием ХОБЛ и БА (табл. 2). Значимых

изменений результатов опросников АСТ и САТ в группе сравнения выявлено не было ($p \geq 0,05$).

Таблица 2

Оценка выраженности симптомов и их влияние на течение заболевания при различных комбинациях терапии у больных с сочетанием ХОБЛ и БА

Вид опросника	1-я группа (ИГКС+ДДБА+ДДАХП) (n=17) Me		2-я группа (ИГКС+ДДБА) (n=10) Me	
	до наблюдения	через 6 месяцев	до наблюдения	через 6 месяцев
АСТ (баллы)	18,00	24,00*	18,00	20,03
САТ (баллы)	15,00	10,00*	17,00	15,00

Примечание:

* - достоверность различий до наблюдения и через 6 месяцев

Помимо функциональных показателей, у пациентов наблюдалось уменьшение частоты приема короткодействующих бронхолитиков на фоне тройной терапии. За время наблюдения уменьшилось число обострений и госпитализаций в связи с тяжелыми обострениями. Все пациенты 1-й группы отмечали быстрый эффект от терапии. При приеме гликопиррония бромида у 8 больных наблюдались нежелательные побочные эффекты, такие как сухость во рту, першение в горле, осиплость голоса, у 2 человек – сухой кашель при вдыхании препарата, купирующийся самостоятельно. Перечисленные побочные эффекты носили кратковременный характер и не потребовали отмены препарата. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Для достижения оптимального эффекта в лечении предлагаемая терапия, несомненно, должна быть длительной. Планируется продолжить наблюдение за больными групп с разными режимами терапии для оценки отдаленных результатов и оценки качества жизни пациентов.

Выводы

Включение гликопиррония бромида в комплексную терапию больных с сочетанным диагнозом ХОБЛ и БА показало значительную клиническую и функциональную эффективность препарата. Тройная комбинированная терапия (ИГКС, ДДБА, ДДАХП) является оптимальной у пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА. Гликопиррония бромид можно рекомендовать в качестве препарата выбора ДДАХП у больных с сочетанием ХОБЛ и БА. Кроме того, однократный прием препарата улучшает приверженность пациентов к лечению.

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю. Гликопиррония бромид – новый длительно действующий антихолинергический препарат для терапии ХОБЛ // Медицинский совет. – 2014. – № 16. – С. 6-11.
2. Авдеев С.Н. Эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 18. – С. 16-26.
3. Архипов В.В., Прозорова В.К., Архипова Д.Е. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 87-94.
4. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 12-19.
5. Визель А.А., Визель И.Ю. ХОБЛ: перспективы бронхолитической терапии // Вестник семейной медицины. – 2014. – № 1. – С. 30-34.
6. Костина Е.М., Трушина Е.Ю., Молотилев Б.А. и др. Сравнительный анализ клинических, функциональных показателей у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием // Врач-аспирант. – 2016. – № 2,1 (75). – С. 133-139.
7. Урясьев О.М., Фалетрова С.В., Коршунова Л.В. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 3. – С. 394-400.
8. Arievidh H., Overend T., Renard D. et. al. A novel model-based approach for dose determination of glycopyrronium bromide in COPD // BMC Pulm. Med. – 2012. – № 12. – P. 74.
9. Buhl R., Banerji D., Buhl R. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2012. – № 7. – P. 729-741.
10. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Updated 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>, <http://www.goldcopd.org> (дата обращения: 10.03.17).
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. Updated 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.org> (дата обращения: 10.03.17).
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention (GOLD). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and

Blood Institute. Updated 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.goldcopd.org> (дата обращения: 10.03.17).

13. Lee S.W., Kim H.J., Yoo K.H. et al. Long-acting anticholinergic agents in patients with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – № 18 (12). – P. 1421-1430.

14. Tho N.V., Park H.Y., Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): diagnostic challenge // *Respirology.* – 2016. - № 21 (3). – P. 410.