

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИДА В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКИ**

Н.В. Шарова, К.С. Шуленин, Д. В. Черкашин, С.Л. Гришаев, Г.Г. Кутелев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,

г. Санкт-Петербург, Загородный пр., 47

Тел. 8(904) 557-23-38, e-mail: shulenink@mail.ru

Резюме. Цель исследования - оценить клинико-функциональную эффективность длительно действующего антихолинергического препарата гликопиррония бромида в дозе 50 мкг в сутки в составе комплексной 28-дневной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) стабильного течения в сравнении с тиотропием бромидом 5 мкг в условиях реальной клинической практики. Обследовано 116 пациентов стабильной ХОБЛ различной степени функциональных (GOLD I-IV) и клинических нарушений. На фоне приема гликопиррония достигнуты значимое ($n = 60$, $p < 0,05$) снижение выраженности одышки mMRC (Modified Medical Research Council) ($- 0,71 \pm 0,15$ балла) и показателей САТ (COPD Assessment Test) ($- 3,6 \pm 0,69$ балла), повышение толерантности к физическим нагрузкам (прирост (Δ) результатов 6-минутной шаговой пробы (6-МШП) на 85 ± 12 м), уменьшение степени выраженности обструкции (Δ пред- и постбронходилатационных значений объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), сопоставимые с таковыми у больных, принимавших тиотропий. Бронходилатационный эффект через 60 минут после первого использования гликопиррония значимо ($p < 0,01$) превышал бронходилатацию на тиотропии и устойчиво сохранялся на 28-ой день лечения. Δ ОФВ₁ на фоне терапии гликопирронием зависел от обратимости бронхиальной обструкции в острой пробе с гликопирронием и был наиболее выражен у пациентов, не получавших базисную терапию на постоянной основе, что позволяет рассматривать положительный бронходилатационный тест с гликопирронием в качестве дополнительного индивидуального критерия при отборе пациентов для назначения препарата на старте терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, одышка, бронхиальная обструкция, гликопиррония бромид, тиотропия бромид

**EFFICIENCY OF GLYCOPYRRONIUM BROMIDE IN THE COMPLEX
TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF A STABLE
COURSE AT THE REAL CLINICAL PRACTICE**

N.V. Sharova, K.S. Shulenin, D.V. Cherkashin, S.L. Grishaev, G.G. Kutelev

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Summary. Objective: The aim of the study was to evaluate the clinical and functional efficacy of the long - acting anticholinergic drug glycopyrronium bromide at a dose of 50 µg per day as part of the complex 28-day therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of a stable course in comparison with tiotropium bromide 5 µg in real clinical practice. Material and methods: 116 patients with stable COPD of varying degrees of functional (GOLD I-IV) and clinical disorders were examined. Against the background of using glycopyrronium is achieved a significant ($n = 60$, $p < 0.05$) decrease in the severity of dyspnea mMRC ($-0,71 \pm 0,15$ points) and CAT ($-3,6 \pm 0,69$ points), increased tolerance to physical stress, reducing the severity of obstruction, comparable with those in patients, using tiotropium. Obtained result: Bronchodilation effect in 60 minutes after the first use of glycopyrronium is significant ($p < 0.01$) it exceeded bronchodilation by tiotropium and remained stable on the 28th day of management. ΔFEV_1 during therapy with glycopyrronium was dependent on the reversibility of bronchial obstruction during the acute test with the glycopyrronium and was most pronounced in patients not receiving basic therapy on an ongoing basis that allows us to consider a positive bronchodilation test with the glycopyrronium as an individual criterion in the selection of patients for prescribing at the start of treatment of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, dyspnea, bronchial obstruction, glycopyrronium bromide, tiotropium bromide.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем современного здравоохранения. По данным исследования GARD в России распространенность ХОБЛ составляет 15,3% (у мужчин – 18,7%, у женщин – 11,2%, среди больных с респираторными симптомами – 21,8%) и существенно увеличивается с возрастом. ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире, характеризуется низким качеством жизни пациентов и высоким уровнем инвалидизации [1]. Важнейшей патогенетической характеристикой ХОБЛ является прогрессирующее и не полностью обратимое ограничение скорости воздушного потока, а основу базисной фармакотерапии при стабильном течении составляют длительно действующие бронходилататоры [2], приводящие не только к

достижению контроля над симптомами, но и к уменьшению риска развития обострений и летальности.

Однако, несмотря на совершенствование алгоритмов медикаментозной терапии стабильной ХОБЛ различной степени тяжести [3, 4], перед клиницистами постоянно встают вопросы выбора конкретного бронхолитического препарата для инициализации лечения и поддержания клинического эффекта. Так как ведущий обратимый компонент бронхиальной обструкции при ХОБЛ зависит от парасимпатического тонуса, то предпочтение в выборе терапии первой линии отдается длительно действующим антихолинергическим препаратам (ДДАХП). В зависимости от степени выраженности ХОБЛ и ответа на проводимое лечение, включение ДДАХП в комплексную терапию может осуществляться как в режиме монотерапии, так и двойной бронходилатации с длительно действующими β_2 -адреномиметиками (ДДБА), а также, при необходимости, в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС).

До недавнего времени единственным распространенным и имеющим большую доказательную базу ДДАХП являлся тиотропия бромид (Т). В 2003 году в России был зарегистрирован и стал использоваться в клинической практике новый ДАХП – гликопиррония бромид (Гп), обладающий селективным действием в отношении М₃-холинорецепторов. О клинической эффективности препарата, его безопасности и положительной динамике функциональных сдвигов, свидетельствуют результаты серии клинических исследований у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, объединенных в программу GLOW 1-7 (Glycopyrronium bromide in COPD air Ways) [5-12]. По мнению авторов, на фоне терапии Гп у пациентов ХОБЛ уменьшается выраженность одышки, повышается толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни, улучшаются легочные функциональные показатели, что приводит к снижению частоты обострений заболевания.

Особенностью действия Гп является ранний бронхорасширяющий и дозозависимый эффект, обеспечивающий при однократном приеме 50 мкг 24-часовую бронходилатацию. В связи с этим достигается быстрое купирование утренних симптомов заболевания и повышение толерантности к физическим нагрузкам. В отечественной литературе имеются немногочисленные работы, оценивающие эффективность Гп в сравнении с Т у больных стабильной ХОБЛ в условиях реальной клинической практики [13-18].

Цель работы. Оценить клинико-функциональную эффективность длительно действующего антихолинергического препарата гликопиррония бромида («Сибри Бризхаллер», Novartis Pharma, Швейцария) в составе комплексной 28-дневной терапии

ХОБЛ стабильного течения в сравнении с тиотропием бромидом («Спирива Респимат», Boehringer Ingelheim International, Германия) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование было включено 116 пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 79 лет (средний возраст $68,4 \pm 7,2$ лет) ХОБЛ различной степени тяжести клинических и функциональных нарушений (GOLD I-IV, 2017) в стадии стабилизации. Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу (основную) вошли 66 пациентов, которым в комплексную терапию, соответствующую степени тяжести ХОБЛ, была включена утренняя ингаляция 50 мкг Гп. Вторую группу (группу сравнения) составили 50 пациентов, получавших в составе терапии однократную ингаляцию 5 мкг (2 вдоха по 2,5 мкг) Т в форме респимата. Все обследуемые существенно не различались по возрасту, стажу курения, наличию коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний (табл.1).

Таблица 1

Характеристика групп пациентов с ХОБЛ, включённых в исследование

Показатель	Группа 1 (n = 66)	Группа 2 (n = 50)
Возраст, лет	$70,7 \pm 9,1$	$65,1 \pm 5,2$
Стаж курения, лет	$30,27 \pm 3,11$	$32,02 \pm 1,85$
Активные курильщики, n	60	50
Экскуривщики (не курившие не < 6 месяцев), n	6	32
Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, n	52	46

Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания диагностированы в первой группе у 52 из 66 пациента (79%), во второй группе – у 46 из 50 больных (92%). Наиболее часто ХОБЛ сочеталась с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом, гипертонической болезнью, нарушениями ритма сердца, операциями на сердце и сосудах, легочной гипертензией и хроническим легочным сердцем, эпизодами ТЭЛА. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН 1-2 степени) при поступлении больных в стационар имели место у 44 больных основной группы и 40 больных группы сравнения. В комплексное лечение больных обеих групп входила необходимая кардиотропная терапия.

Пациенты обследовались до включения ДДАХП в комплексную терапию ХОБЛ и на 28 сутки лечения. У всех пациентов оценивались степень выраженности одышки по Modified Medical Research Coundiscale (mMRC), оценочный тест по ХОБЛ (COPD

Assessment Test - CAT) с помощью универсального вопросника CAT в баллах и результаты 6-минутной шаговой пробы (6-МШП). Исследовалась сатурация кислорода (SO_2) в покое и после 6-МШП.

Спирометрическое исследование до начала терапии включало стандартный бронходилатационный тест (сБДТ) с 400 мкг салбутамола. На следующий день пациенты основной группы ингалировали 50 мкг Гп, а пациенты контрольной группы - 5 мкг Т респимата. Повторная спирограмма оценивалась через 60 мин после приема препарата (время достижения максимального бронхорасширяющего эффекта) [19]. Спирометрия выполнялась на спирографе Flowscreen II (Jaeger, Германия) с записью кривой «поток-объем», расчетом форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, л), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, л), отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ%, пиковой объемной скорости выдоха (ПОС, л/мин), прироста ФЖЕЛ и ОФВ₁ [20].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica10 for Windows». Для сравнения групп по анализируемым показателям были использованы однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (для показателей, распределение которых близко к нормальному) и критерий Манна-Уитни (для показателей с распределением, отличным от нормального). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, однако, учитывая принцип Бонферрони, при оценке стремились к пороговым значениям $< 0,01$. Для оценки степени изменения показателей на фоне терапии ХОБЛ были параллельно использованы критерий Вилкоксона и парный критерий Стьюдента, которые показали хорошее согласие между собой. Взаимосвязь между исследуемыми показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена [21].

Результаты и обсуждение. Анализ выраженности клинических проявлений ХОБЛ, основанный на степени интенсивности одышки по mMRC, влиянии болезни на качество жизни (CAT) и частоте обострений заболевания, показал, что большинство пациентов обеих групп имели клинически выраженные симптомы заболевания. Это нашло отражение в преобладании среди обследованных больных групп В и D по GOLD (табл. 2) и совпадало с данными Архипова В.В. с соавторами [22].

Таблица 2

Выраженность клинических, функциональных проявлений и интегральная оценка ХОБЛ GOLD (2017 г.) у пациентов основной и контрольной группы до начала терапии

Показатель	Группа 1 (n=66)	Группа 2 (n=50)	Достоверность различий
Одышка по mMRC, баллы	2,54±0,05	2,21±0,12	P > 0,05
CAT-тест, баллы	21,01±2,12	19,60±2,82	P > 0,05
6-МШП, м	298±10	320±15	P > 0,05
Частота обострений ХОБЛ у пациентов:			
С частыми обострениями, n (%)	38 (58%)	27 (54%)	P > 0,05
С редкими обострениями, n (%)	28 (42%)	23 (46%)	P > 0,05
Степень выраженности функциональных нарушений ХОБЛ:			
I степень, n	3	1	P > 0,05
II степень, n	31	26	P > 0,05
III степень, n	28	21	P > 0,05
IV степень, n	4	2	P > 0,05
Классификация пациентов по GOLD:			
Степень А, n	6	4	P > 0,05
Степень В, n	38	32	P > 0,05
Степень С, n	6	6	P > 0,05
Степень D, n	16	8	P > 0,05

Выраженность одышки по системе mMRC оценивалась в основной группе в 2,54±0,05 балла и была несколько менее выраженной в контрольной группе (2,21±0,12 балла). Степень выраженности определялись частым сочетанием ХОБЛ с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Влияние ХОБЛ на качество жизни больных, оцененное по наличию клинических симптомов в вопроснике CAT, составило в среднем

21,00±2,12 баллов в первой группе и 19,60±2,82 баллов во второй группе, что соответствовало выраженной симптоматике (≥ 10 баллов). Расстояние, проходимое пациентами обеих групп в 6-МШП, также было сопоставимым (298±10 м и 320±15 м). Процент больных с частыми обострениями ХОБЛ в обеих группах существенно не различался.

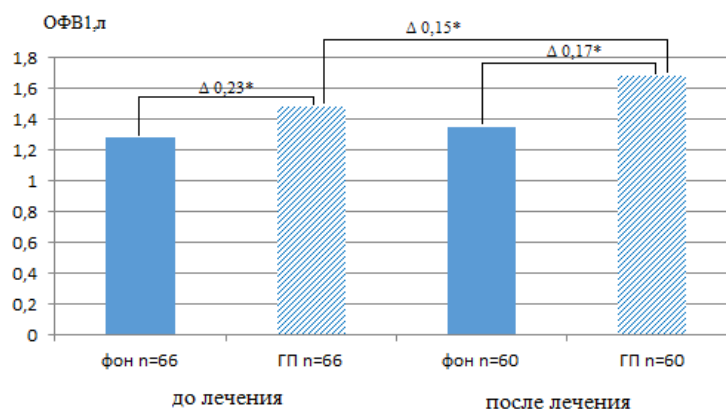
Респираторная терапия в основной группе состояла из использования по потребности коротко действующего комбинированного бронхолитика ипратропия бромид/фенотерола у 20 пациентов, у 22 больных - из приема Т, 4 больных получали фиксированную комбинацию пролонгированного β_2 -агониста и иГКС (формотерол/будесонид), 20 больных, имели тройную терапию - сочетание тиотропия и длительно действующего β_2 -агониста/иГКС (формотерол/будесонид). Распределение больных в зависимости от базисной терапии ХОБЛ в основной и контрольной группах существенно не различалось.

Исходные спирометрические показатели свидетельствовали о наличии у больных основной группы значительно выраженной бронхиальной обструкции при умеренно сниженной ФЖЕЛ. Предбронходилатационные значения ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ в обеих группах оказались сопоставимы. Проведенный до начала исследования сБДТ с 400 мкг салбутамола, выявил признаки обратимой обструкции у 16 из 60 пациентов основной группы (27% пациентов). При этом постбронходилатационный показатель ОФВ₁ в группе повысился с $1,29 \pm 0,51$ л/ $46,68 \pm 17,30\%$ до $1,41 \pm 0,32$ л/ $50,27 \pm 11,31\%$ (n=60, p = 0,001), прирост ОФВ₁ составил $0,19 \pm 0,09$ л/ $11,21 \pm 2,3\%$.

Через 60 минут после ингаляции первой дозы 50 мкг Гп количество больных с обратимой обструкцией («ответчиков») значимо увеличилось с 16 до 39 (59%). Сходные данные были получены в исследовании UPLIFT: прирост ОФВ₁ > 15% после пробы с коротко действующим антихолинергическим препаратом наблюдался у 66 % пациентов ХОБЛ [23]. Значение ОФВ₁ в группе значимо повысилось с $1,29 \pm 0,51$ л/ $46,68 \pm 17,30\%$ до $1,43 \pm 0,39$ л/ $52,0 \pm 17,9\%$ (n= 66, p = 0,001). Прирост ОФВ₁ после ингаляции первой дозы гликопиррония (рисунок 1) составил $0,23 \pm 0,18$ л/ $16,62 \pm 4,76\%$, что было выше, чем в сБДТ, однако, различия не достигали степени значимости (в литрах p = 0,24, в % p = 0,87). Полученные результаты подтверждают отчетливый ранний бронхолитический эффект Гп в течение часа после применения первой дозы препарата, сопоставимый с результатами сБДТ.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что бронхиальная обструкция при ХОБЛ, рассматриваемая, как мало обратимая в стандартном БДТ с β_2 -агонистом салбутамолом, при использовании антихолинергического препарата с быстрым

началом действия Гп, регистрируется значительно чаще и имеет достаточно выраженную степень вариативности [16]. Ранний бронхолитический эффект Гп свидетельствует о важной роли холинергического влияния в патогенезе бронхиальной обструкции при ХОБЛ, что делает обоснованным прием гликопиррония в качестве первой линии в лечении больных ХОБЛ.



* достоверность различий: $p < 0,01$

Рис. 1. Динамика прироста ОФВ₁ через час после ингаляции 50 мкг Гп у больных основной группы до и после лечения Гп

В группе больных, принимавших препарат Т, базисные значения ОФВ₁ были несколько выше, чем в основной группе: ОФВ₁ = $1,50 \pm 0,57$ л / $57,54 \pm 20,20\%$). Через 60 мин после первой ингаляции Т имело место незначительное увеличение количества больных с обратимой бронхиальной обструкцией (с 12/24% в сБДТ до 15/30%) и повышение ОФВ₁ ($1,70 \pm 0,73$ л, $p = 0,06$ и $61,79 \pm 21,03\%$, $p = 0,07$). Прирост постбронходиатационного ОФВ₁ на Т был значимо ниже, чем на Гп ($0,14 \pm 0,21$ л / $4,41 \pm 7,61\%$ и $0,23 \pm 0,18$ л / $16,62 \pm 4,76\%$ соответственно, $p < 0,05$). Полученные данные подтверждают сведения авторов о том, что бронходилатирующий эффект Гп, развившийся в течение часа после приема первой дозы препарата, значительно превосходил таковой на Т [24, 25].

Из 66 больных первой группы завершили исследование 60 больных. Среди выбывших из исследования больных у одного больного развился острый инфаркт миокарда, у 1 больного обострилось течение ХОБЛ, потребовавшее смены терапии (назначение антибиотиков и системных ГКС), 4 больных не явились на контрольное обследование.

Данные анкетирования пациентов основной группы выявили на 28 день лечения значимое снижение выраженности одышки по mMRC на $0,71 \pm 0,15$ балла ($n = 60$, $p < 0,05$),

что особенно важно для больных ХОБЛ с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Полученный результат был сопоставим с таковым на фоне курсового приема Т - $0,67 \pm 0,12$ балла ($p > 0,05$). Показатели САТ, отражающие интегральную характеристику клинических симптомов у больных ХОБЛ, снизились за время лечения Гп на $3,6 \pm 0,69$ балла, в группе сравнения эта цифра составила $4,30 \pm 0,54$ балла, существенных различий выявлено не было. По мнению Коп S.S. с соавт. [26], снижение значений теста САТ более чем на 2 балла является наиболее надежным показателем минимального клинически значимого различия в процессе лечения. Кроме того имело место сопоставимое повышение толерантности к физической нагрузке у больных обеих групп. В основной группе отмечен прирост результатов 6-МШП на 85 ± 12 м ($n = 60$, $p < 0,05$), в группе сравнения – на 68 ± 12 м ($n = 49$, $p < 0,05$), что превышало клинически значимое значение в 54 м. Сатурация кислорода в покое и после 6-МШП, составила в основной группе в среднем $95,1 \pm 1,2\%$ и $94,2 \pm 0,8\%$, в группе сравнения - $95,5 \pm 1,4\%$ в покое и $95,1 \pm 1,2\%$.

Таким образом, клинически важные показатели выраженности одышки, САТ-теста и 6-МШП претерпели статистически значимые сходные положительные сдвиги в процессе 28-дневного курса комплексного лечения с включением обоих ДДАХП - Гп и Т. Полученные данные свидетельствуют о снижении выраженности клинических симптомов заболевания, повышении качества жизни, улучшении функциональных легочных показателей в обеих группах больных ХОБЛ. Результаты проведенного исследования подтверждают мнение зарубежных авторов о том, что Гп и Т имеют сопоставимую клиническую эффективность в процессе лечения у больных стабильной ХОБЛ с минимальными различиями в показателях [27].

Динамика спирометрических показателей после курса лечения у пациентов, получавших Гп, выявила повышение предбронходилатационных показателей ОФВ₁ в сравнении с базисными значениями с $1,29 \pm 0,50$ л/ $46,68 \pm 17,30\%$ до $1,34 \pm 0,57$ л/ $50,61 \pm 17,31\%$ (Δ ОФВ₁ составил $0,12 \pm 0,07$ л). Достоверность различий оказалась статистически незначимой, однако Δ ОФВ₁ превышало 100 мл, что можно расценивать как минимальный клинический эффект препарата [28]. Отсутствие статистически значимого увеличения предбронходилатационных показателей после лечения может быть связано с недостаточным бронходилатирующим эффектом Гп к концу 24-го часа после ингаляции. Косвенным подтверждением этому могут быть сведения о значимом снижении обструктивных нарушений и положительных результатах лечения больных ХОБЛ, полученные другими авторами, при использовании препарата 2 раза в сутки [25]. Ограниченный размер выборки больных не дает возможности сделать окончательные выводы и требует дальнейшего изучения этого вопроса.

У пациентов основной группы на 28-й день исследования сохранялся ранний бронходилатационный эффект: было отмечено статистически значимое повышение постбронходилатационных значений ОФВ₁ после ингаляции гликопиррония с $1,34 \pm 0,57$ л/ $50,61 \pm 17,30\%$ до $1,68 \pm 0,61$ л/ $58,91 \pm 19,78\%$ ($p = \text{л}/\% - 0,001/0,011$), прирост ОФВ₁ при этом составил $\Delta 0,15 \pm 0,19$ л. У 49 пациентов контрольной группы к концу 28-дневного курса терапии Т также выявлено отчетливое повышение предбронходилатационных значений ОФВ₁ в сравнении с исходными с $1,50 \pm 0,73$ л/ $55,04 \pm 20,20\%$ до $1,86 \pm 0,83$ л/ $66,10 \pm 24,10\%$, Δ ОФВ₁ составил $0,14 \pm 0,21$ л / $8,4 \pm 10,2\%$. Постбронходилатационные значения ОФВ₁ повысились с $1,70 \pm 0,73$ л / $61,79 \pm 21,03\%$ до $2,19 \pm 0,78$ л/ $67,09 \pm 16,11\%$, постбронходилатационный Δ ОФВ₁ составил $0,20 \pm 0,15$ л/ $6,41 \pm 4,71\%$. Достоверность различий показателей ОФВ₁ достигла статистической значимости для абсолютных значений: $p = 0,03$, и составила 0,06 для %, $n = 49$.

Сравнение основной и контрольной групп по приросту постбронходилатационных значений ОФВ₁ не выявило статистических различий ($p = 0,17$ в литрах и $p = 0,87$ в %.), что позволяет говорить о сопоставимом бронхолитическом эффекте обоих ДДАХП к 28 дню терапии. Δ ОФВ₁ в конце курса лечения Гп зависел от степени обратимости бронхиальной обструкции в острой пробе с гликопирронием до начала терапии. Исходное количество больных с обратимой обструкцией в острой пробе с Гп («ответчиков») составляло – 39. После лечения Гп Δ ОФВ₁ был значимо выше у «ответчиков» в сравнении с больными с необратимой обструкцией: $0,22 \pm 0,18$ л ($n = 39$), против $0,04 \pm 0,36$ л ($n = 27$); $17,21 \pm 15,21\%$ и $4,00 \pm 12,21\%$ соответственно, ($n = 27$, $p = 0,01$). Эти результаты согласуются с данными Kerwin E.M. с соавт. и Rogliani P. с соавт., полученными при применении другого ДДАХП - аклидиния бромида. Авторы отмечали, что выраженность бронхиальной обструкции достоверно уменьшается при наличии обратимой обструкции [9, 28].

В результате проведенного корреляционного анализа впервые установлена устойчивая статистически умеренно выраженная связь ($p = 0,045$) между Δ ОФВ₁ л в острой пробе с гликопирронием до начала терапии и Δ ОФВ₁ л после лечения. Получено уравнение предсказания Δ ОФВ₁ на фоне лечения гликопирронием от Δ ОФВ₁ в острой пробе: прирост ОФВ₁ % = $0,5 \times (\text{прирост ОФВ}_1 \% \text{ в пробе с гликопирронием}) + 4,6$. Коэффициент корреляции Пирсона равен 0,54, что соответствует наличию прямой умеренно выраженной связи. Выявленные статистические различия $p < 0,05$, но $> 0,01$, заставляют продолжать клинические исследования в этом направлении. Стоит отметить, что положительный результат бронхолитического теста с Гп позволяет оценивать индивидуальную чувствительность больного к данному препарату и рассматривать его качестве дополнительного критерия для назначения больным ХОБЛ.

Также нами была прослежена связь Δ ОФВ₁ на фоне лечения у больных основной группы с характером проводимой терапии. Больные, принимавшие Гп, были разделены на 3 подгруппы. Первая подгруппа (n = 20) – больные, не получавшие до начала исследования ДДБЛ («наивные» больные); вторая подгруппа (n = 16) – больные, получавшие монотерапию Т, которые были переведены на прием Гп. Третью подгруппу (n = 20) составили пациенты, у которых переключение на Гп произошло в составе «тройной» терапии (иГКС/ДДБА/ДДА).

Наибольший Δ ОФВ₁ в абсолютных значениях был отмечен у «наивных» больных ХОБЛ: Δ ОФВ₁ = 0,31±0,19 л; n = 20, что было значимо выше в сравнении с третьей подгруппой (Δ ОФВ₁ = 0,06 ±0,14 л; n=20, p < 0,01) и незначимо в сравнении со второй подгруппой (Δ ОФВ₁ = 0,26 ±0,14 л; n = 16; p > 0,05). В первой подгруппе параллельно с повышением ОФВ₁ отмечалось увеличение Δ ФЖЕЛ, которое составило 0,31±0,28 л против 0,16±0,40 л в третьей подгруппе соответственно (p < 0,05). Полученные результаты свидетельствуют о том, что стартовое назначение Гп в качестве монотерапии у «наивных» больных приводит к значимому уменьшению степени бронхиальной обструкции и гиперинфляции [29].

Выводы

1. На фоне комплексной терапии ХОБЛ стабильного течения с включением 50 мкг Гп достигнуто значимое (p < 0,05) снижение выраженности одышки mMRC (на 0,71±0,15 балла) и показателей САТ (на 3,6±0,69 балла), повышение толерантности к физическим нагрузкам (прирост результатов 6-МШП на 85±12 м), уменьшение степени выраженности обструкции (по данным прироста пред- и постбронходилатационных значений ОФВ₁), сопоставимые с таковыми у больных, принимавших Т.
2. Ранний бронходилатационный эффект через 60 минут после первого использования Гп значимо (p < 0,01) превышал бронходилатацию после использования Т и устойчиво сохранялся после 28-дневного курса лечения.
3. Прирост пред- и постбронходилатационных значений ОФВ₁ у пациентов ХОБЛ после 28-дневной комплексной терапии с включением Гп зависел от обратимости бронхиальной обструкции в острой пробе с Гп и был наиболее выражен у пациентов, не получавших постоянную базисную терапию ДДАХП.
4. Впервые выявленная умеренная корреляционная положительная взаимосвязь между приростом ОФВ₁ в острой пробе с гликопирронием и приростом ОФВ₁ к 28-ому дню терапии этим препаратом позволяет рассматривать положительный БДТ с Гп в качестве дополнительного индивидуального критерия при отборе пациентов для назначения препарата уже на старте терапии ХОБЛ.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2017). Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd> (accessed 23 march 2017).
1. Архипов В.В. Клиническая фармакология антихолинергических препаратов / В.В. Архипов // Практическая пульмонология – 2014. – №2. – С.32-39.
2. Айсанов З.Р. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов и [др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13-20.
3. Казанцев В.А. Двойная бронходилатация в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения / В.А Казанцев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 56, №4. – С.228-234.
4. D'Urzo A. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial / A.D'Urzo [et al.] // Respir. Res. – 2011. – Vol. 12, № 156. – P. 2-13.
5. D'Urzo A. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies / A. D'Urzo [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2014. – Vol. 30, №3. – P.493-508.
6. Jones P.W. Minimal Clinically Important Differences in Pharmacological Trials / P.W. Jones [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – Vol. 189. – P. 250-255.
7. Chapman K.R. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily longacting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study / K.R. Chapman [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2014. – Vol. 14. – P. 4-15.
8. Kerwin E. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study / E. Kerwin [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40. – P. 1106-1114.
9. Vincken W. Efficacy and safety of co administration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study / W. Vincken [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – Vol. 9. – P. 215-228.

10. Авдеев С.Н. Гликопиррония бромид: клиническая эффективность и безопасность при ХОБЛ (обзор клинических исследований) / С.Н. Авдеев, С.Ю. Чикина // Медицинский Совет. – 2015. – №16. – С. 12-19.
11. Титова О.Н. Гликопиррония бромид в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения / О.Н. Титова // РМЖ. – 2017. – №11. – С. 808-814.
12. Негода С.В. Современные возможности терапии ХОБЛ в России: от клинических рекомендаций к реальной практик / С.В. Негода [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №2. – С.24-32.
13. Загидуллин Н.Ш. Влияние комбинированной терапии индакатеролом и гликопиррония бромидом на состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Ш. Загидуллин, Р.Х. Зулкарнеев, Ю.Ф. Сафина // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, №6. – С. 747-752.
14. Трофименко И.Н. Бронхопротективный эффект гликопиррония бромида / И.Н. Трофименко // Медицинский совет. – 2017. – № 8. – С. 8-12.
15. Трушина Е.Ю. Клинический опыт применения гликопиррония бромида у больных с сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3.
16. Вакурова Н.В. Оценка эффективности аклидиния бромида у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Вакурова, Т.А. Азовская // Наука и инновации в медицине. – 2017. – Т.2, №6. – С. 26-29.
17. Шарова Н.В. «Спирива Респимат» в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких/ Н.В. Шарова, Г.Г. Кутелев, Д.В. Черкашин // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. – 2015. – Т.51, №3. – С. 67-71.
18. Шарова Н.В. Значение показателей модифицированного бронходилатационного теста с гликопирронием для выявления обратимости бронхиальной обструкции у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Шарова [и др.] // Клиническая медицина. – 2018. – Т.96, №2. – С.158-164.
19. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – №6. – С. 11-24.
20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., МедиаСфера. – 2002. – 312 с.

21. Архипов В.В. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристика и подходы к лечению/ В.В. Архипов [и др.] // Практическая пульмонология. – 2016. – №3. – С. 20-25.
22. Hanania N.A. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial / N.A. Hanania [et al.] // Respir.Res. – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 1-11.
23. Авдеев С.Н. Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов // Пульмонология. – 2016. – Т.26, №5. – С 604-609.
24. Marin J.M. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and Pulmonary function in the morning) / J.M. Marin [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 1425-1434.
25. Kon S.S. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis / S.S. Kon [et al.] // Lancet Respir Med. – 2014. – № 2. – P.195-203/
26. La Force C. Efficacy and safety of twice-daily glycopyrrolate in patients with stable, symptomatic COPD with moderate-to-severe airflow limitation: the GEM1 study / C. La Force [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – № 8. – P. 233-243.
27. Rogliani P. Pharmacological assessment of the onset of action of aclidinium and glycopyrronium versus tiotropium in COPD patients and human isolated bronchi / P. Rogliani [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 761. – P.383-390.
28. Vogelmeier C.F. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open label randomised trial Respiratory Research / C.F. Vogelmeier [et al.] // Respiratory research. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P.2-9.