



# Место двойных бронхолитиков в терапии ХОБЛ

*Илькович Ю.М., к.м.н.  
Медицинский научный эксперт GSK*

# ХОБЛ занимает первое место среди заболеваний органов дыхания в РФ



Структура распространенности болезней органов дыхания



≈ 1 млн. пациентов в РФ <sup>1</sup>

30% трудопотерь <sup>1</sup>

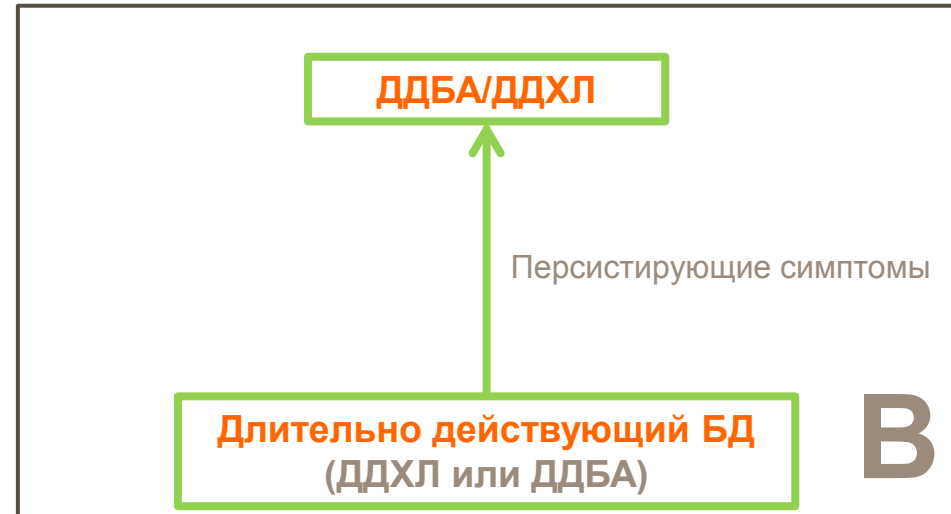
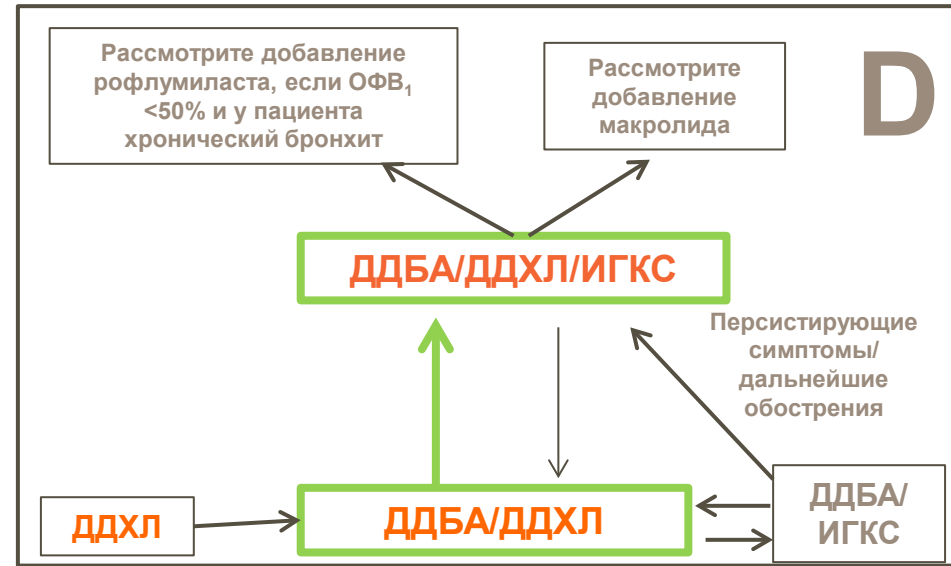
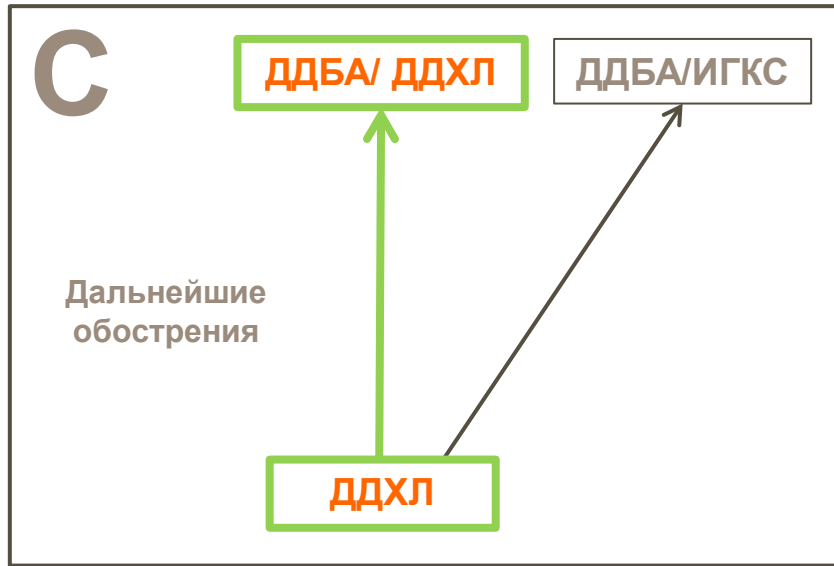
57,38 случаев инвалидизации на 10 000 населения <sup>1</sup>

Профессиональная ХОБЛ – около 10–19 % всех случаев ХОБЛ и 31% ХОБЛ некурящих <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Хабриев Р.У., Аринина Е.Е., Рашид М.А. Эпидемиологическое бремя хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в РФ. Современная организация лекарственного обеспечения (СОЛО) №4. 2015, с.18-31

<sup>2</sup> Клинические рекомендации Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, 2017

# Бронходилататоры - препараты выбора для лечения стабильной ХОБЛ



- ✓ Присутствуют во всех группах степени тяжести ХОБЛ начиная с В (B-D)
- ✓ В виде монопрепарата БД или комбинированного бронхолитика
- ✓ Возможны step up и step down терапия

ДДБА: β2 агонист длительного действия; ДД-ХЛ: антагонист мускариновых холинорецепторов длительного действия; БД – бронходилататор

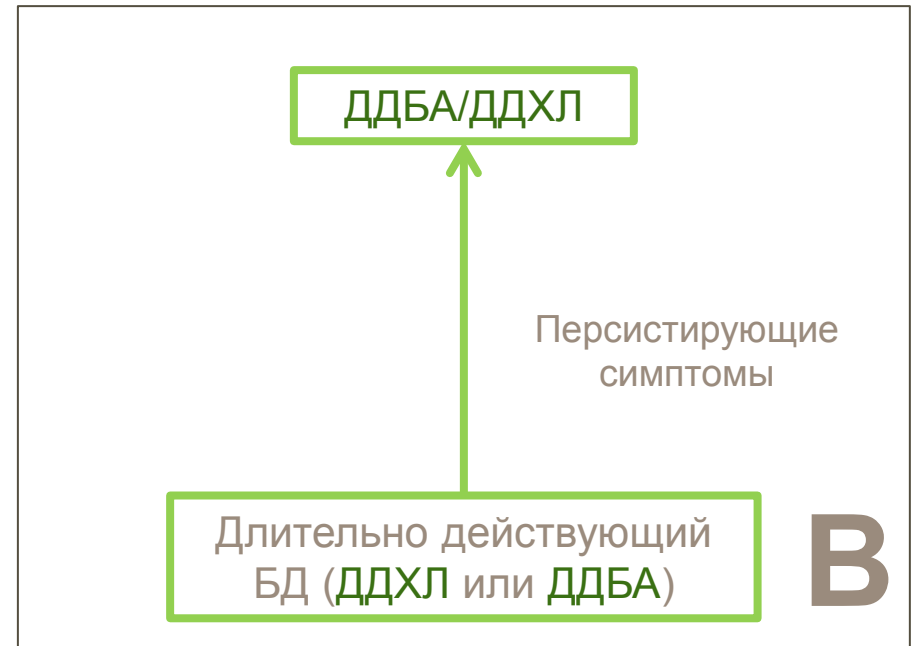
1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2017.
2. Клинические рекомендации Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, 2017

# Стартовая терапия у пациентов с симптомами: критерии выбора

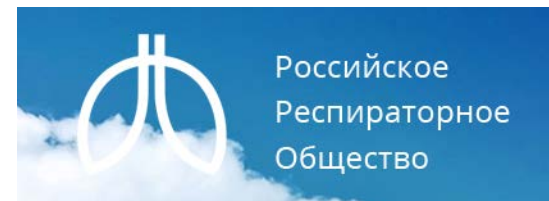


## GOLD 2017

- ✓ Стартовая терапия должна начинаться с ДД бронходилататора
- ✓ Для пациентов с тяжелой одышкой следует рассматривать стартовую терапию комбинированными БД
- ✓ Пациенты Группы В часто имеют сопутствующие заболевания, которые вносят дополнительный вклад в симптоматику и прогноз



ДД – длительного действия, ДДБА: β2 агонист длительного действия; ДД-ХБ: антагонист мускариновых холинорецепторов длительного действия; БД – бронходилататор

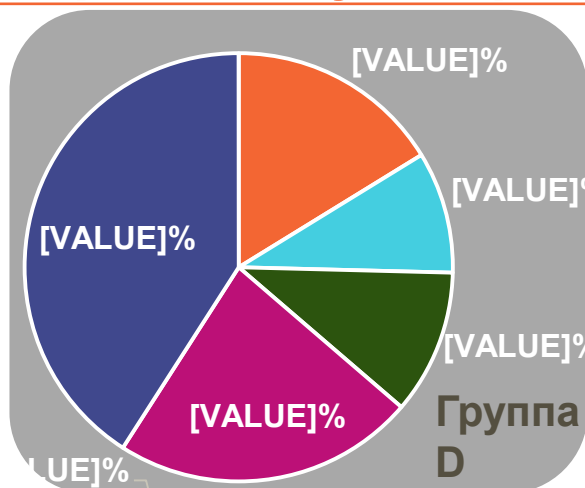


- **«Выбор препарата для старта регулярной терапии ХОБЛ производится в зависимости от выраженности симптомов, при этом всем пациентам показаны бронхолитики длительного действия – комбинация ДДБА/ДДХЛ или один из этих препаратов в режиме монотерапии.**
- **Большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности к физической нагрузке. Наличие выраженных симптомов ( $mMRC \geq 2$  или  $CAT \geq 10$ ) требует назначения комбинации ДДХЛ/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ. Это позволяет благодаря максимальной бронходилатации облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов».**

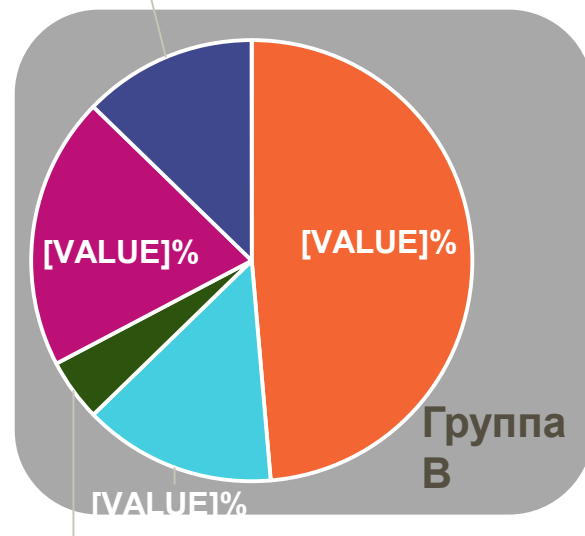
# В настоящее время терапия ХОБЛ не соответствует стандартам: 98% пациентов испытывают одышку, несмотря на проводимую терапию



Пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями (гр. D)



Пациенты с выраженными симптомами (гр. B)



■ Скорпомощные бронхолитики

■ Длительнодействующие бронхолитики

■ Двойные фиксированные бронхолитики

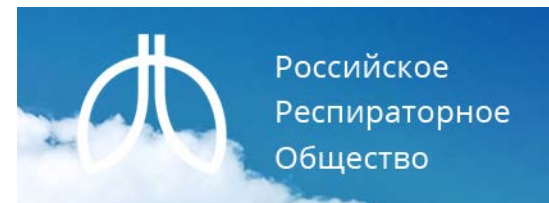
■ Комбинация бронхолитика с ИГКС

■ Тройная комбинация (ИГКС в сочетании с двумя бронхолитиками)

# Национальные клинические рекомендации по ХОБЛ



## Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ



<sup>1</sup> ≥2 обострений в год, или 1 обострение с госпитализацией  
<sup>2</sup> Указание на БА или содержание эозинофилов в крови вне обострения > 300 кл/мкл

ДДБА: β<sub>2</sub>-агонист длительного действия; ДД-АХП: антагонист мускариновых холинорецепторов длительного действия; ИГКС: ингаляционный кортикостероид, БА: бронхиальная астма

# Фиксированные комбинации бронхолитиков длительного действия, зарегистрированные в России



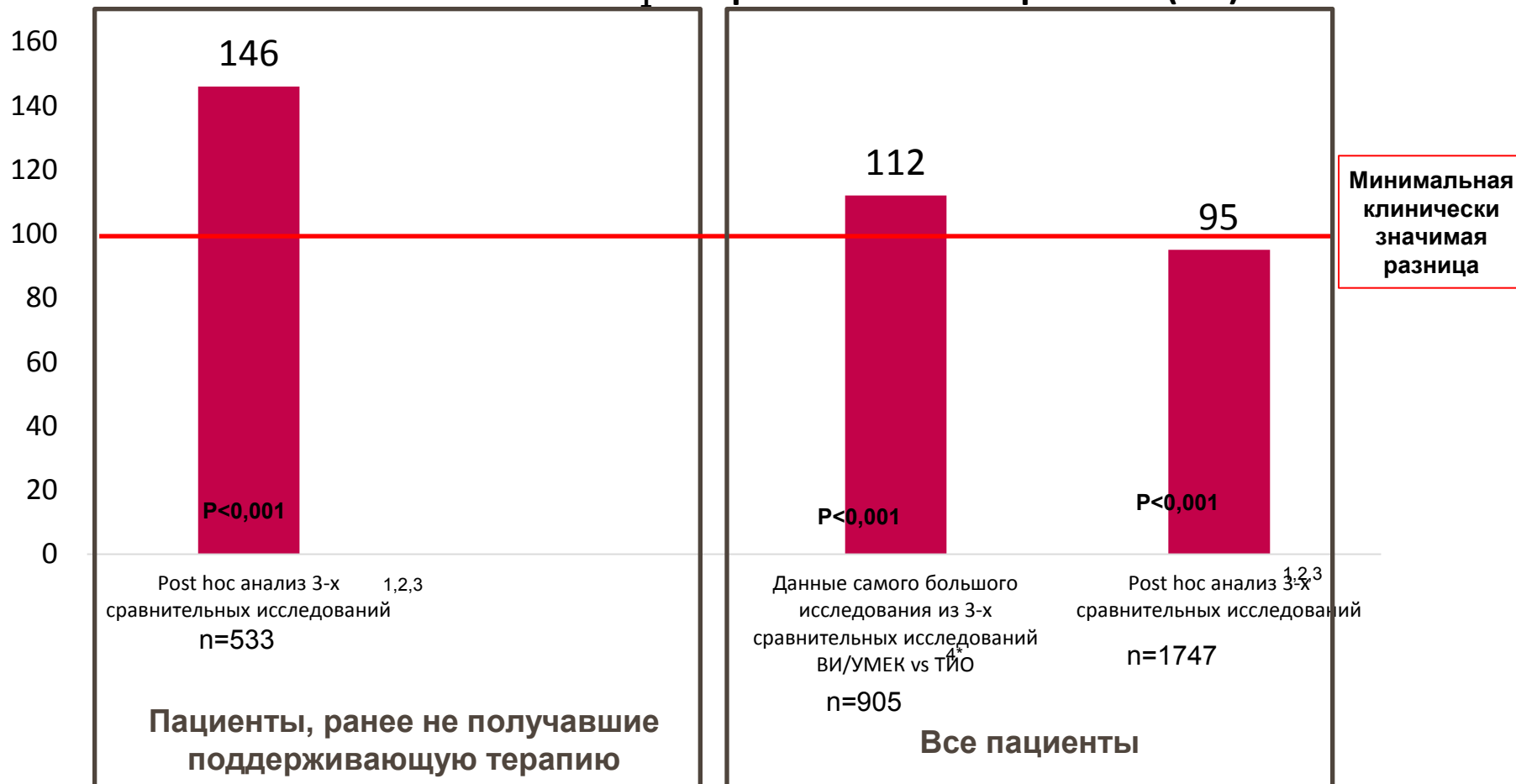
Международное непатентованное наименование	Сокращенное обозначение	Торговое наименование	Ингалятор	Производитель
умеклидиний / вилантерол 55/22 мкг	УМЕК/ВИ	Аноро®	Эллипта®	GSK
индакатерол / гликопирроний 55/110 мкг	ИНД/ГЛИ	Ультибро™	Бризхалер™	Новартис
олодатерол / тиотропий 5/5 мкг	ТИО/ОЛО	Спиолто™ <sup>3</sup>	Респимат™	Берингер Ингельхайм
аклидиний / формотерол 400/12 мкг	АКЛ/ФОР	Дуаклир™	Дженуэйр™	АстраЗенека



# Аноро Эллипта более чем в 2 раза улучшает функцию легких по сравнению с тиотропием на старте терапии ХОБЛ



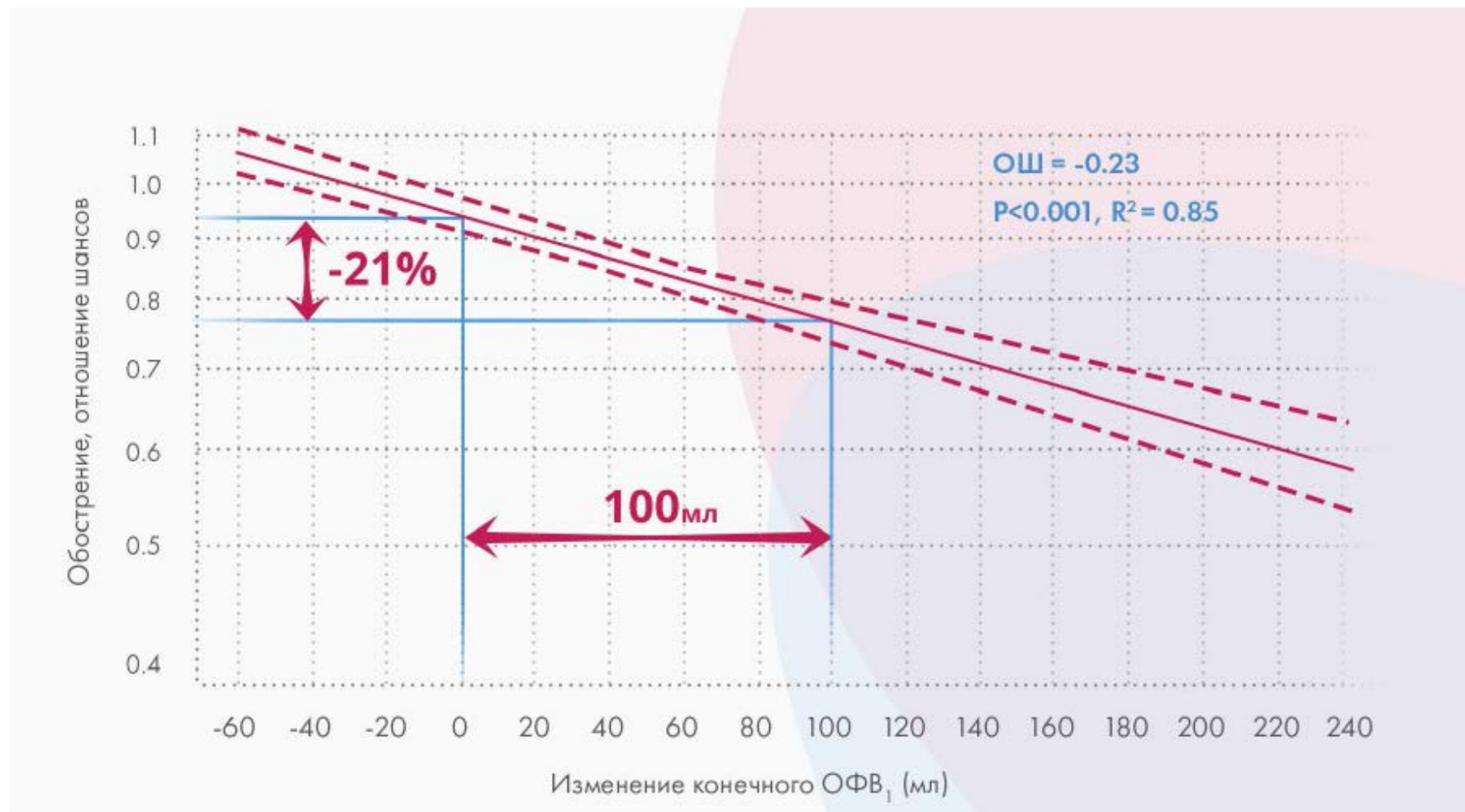
## Изменение конечного ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с тиотропием (мл)



\*Три 24-недельных рандомизированных, двойных маскированных, с активным контролем, слепых, многоцентровых исследований в параллельных группах, где сравнивалась эффективность и безопасность Аноро® Эллипта® с тиотропием у пациентов с ХОБЛ.<sup>1,2,3</sup>

- Литература: 1. GSK Data on file: RF/UCV/0082/15. 2. Maleki-Yazdi MR. Clinically important deterioration in patients with COPD using umeclidinium/vilanterol, tiotropium or placebo: pooled data. Абстракт подан на ERS 20153. Decramer M, et al. Lancet Respir Med 2014; 2: 472-86. в отношении информации по процедуре ослепления в отдельных исследованиях. 4. Maleki-Yazdi M.R. et al. Respiratory Medicine. 2014; 108, 1752-1760.

# Увеличение конечного ОФВ<sub>1</sub> на 100 мл снижает относительный риск обострений на 21%



# Аноро Эллипта более чем в 2 раза улучшает функцию легких по сравнению с тиотропием на старте терапии ХОБЛ



## Изменение конечного ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с тиотропием (мл)



\*Три 24-недельных рандомизированных, двойных маскированных, с активным контролем, слепых, многоцентровых исследований в параллельных группах, где сравнивалась эффективность и безопасность Аноро® Эллипта® с тиотропием у пациентов с ХОБЛ.<sup>1,2,3</sup>

- Литература: 1. GSK Data on file: RF/UCV/0082/15. 2. Maleki-Yazdi MR. Clinically important deterioration in patients with COPD using umeclidinium/vilanterol, tiotropium or placebo: pooled data. Абстракт подан на ERS 20153. Decramer M, et al. Lancet Respir Med 2014; 2: 472-86. в отношении информации по процедуре ослепления в отдельных исследованиях. 4. Maleki-Yazdi M.R. et al. Respiratory Medicine. 2014; 108, 1752-1760.

# Изменение ОФВ<sub>1</sub> при использовании комбинации тиотропия бромид / олодатерол у пациентов с ХОБЛ



Изменение конечного ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с тиотропием (мл)



# Изменение $ОФВ_1$ при использовании комбинации гликопиррония бромид / индакатерол у пациентов с ХОБЛ



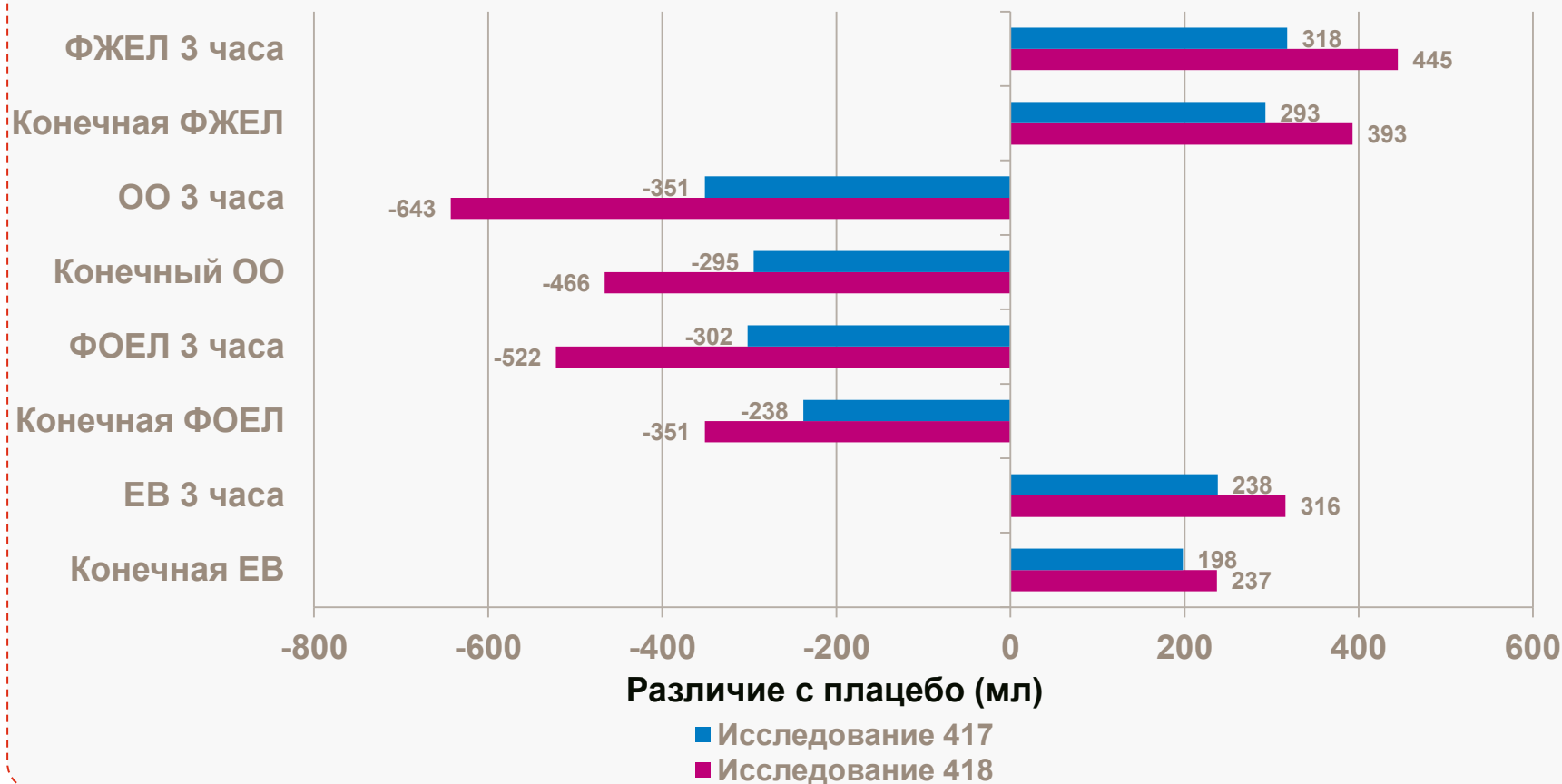
Изменение конечного  $ОФВ_1$  по сравнению с тиотропием (мл)



# Аноро Эллипта® снижает гиперинфляцию в сравнении с плацебо



Средние изменения легочных объемов от исходного



ФОЕЛ: функциональная остаточная емкость легких; ФЖЕЛ: форсированная жизненная емкость легких; ЕВ: емкость вдоха; ОО: остаточный объем

Результаты двух многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых перекрестных исследований с неполным блоком по оценке влияния Аноро® Эллипта® на функцию легких, легочные объемы и переносимость физической нагрузки у пациентов с ХОБЛ.

# Аноро Эллипта значительно улучшает показатели гиперинфляции



**Изменение пикового  
остаточного объема**

**Изменение конечного  
остаточного объема**

**-643 мл**

**-407 мл\***

**\*конечные показатели – измеренные непосредственно перед введением пациенту следующей дозы бронходилататора, когда этот показатель, скорее всего, будет на самом низком уровне (в промежутке 23ч 15мин – 23ч 45мин после приема дозы)**

Объединенный анализ двух рандомизированных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследований с неполным блоком (12 недель). Спирометрические показатели (остаточный объем легких, емкость вдоха, функциональный остаточный объем легких) измерялись в качестве вторичных конечных точек.

# Динамика показателей гиперинфляции при использовании комбинации тиотропий/олодотерол



Изменение пикового  
остаточного объема

**-605 мл**

Изменение конечного  
остаточного объема

**- 358 мл\***

**\*конечные показатели – измеренные непосредственно перед введением пациенту следующей дозы бронходилататора, когда этот показатель, скорее всего, будет на самом низком уровне (в промежутке 23ч 15мин – 23ч 45мин после приема дозы)**

Рандомизированное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование. Каждый блок 6 недель с перерывом 3 недели. Спирометрические показатели (остаточный объем легких, емкость вдоха, функциональный остаточный объем легких) измерялись в качестве вторичных конечных точек.



# Динамика показателей гиперинфляции при использовании комбинации гликопирроний/индакатерол



Изменение пикового  
остаточного объема

Изменение конечного  
остаточного объема

- 520 мл

- 310 мл\*

**\*конечные показатели – измеренные непосредственно перед введением пациенту следующей дозы бронходилататора, когда этот показатель, скорее всего, будет на самом низком уровне (в промежутке 23ч 15мин – 23ч 45мин после приема дозы)**

Рандомизированное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование. Каждый блок 3 недель с перерывом 3 недели. Спирометрические показатели (остаточный объем легких, емкость вдоха, функциональный остаточный объем легких) измерялись в качестве вторичных конечных точек.

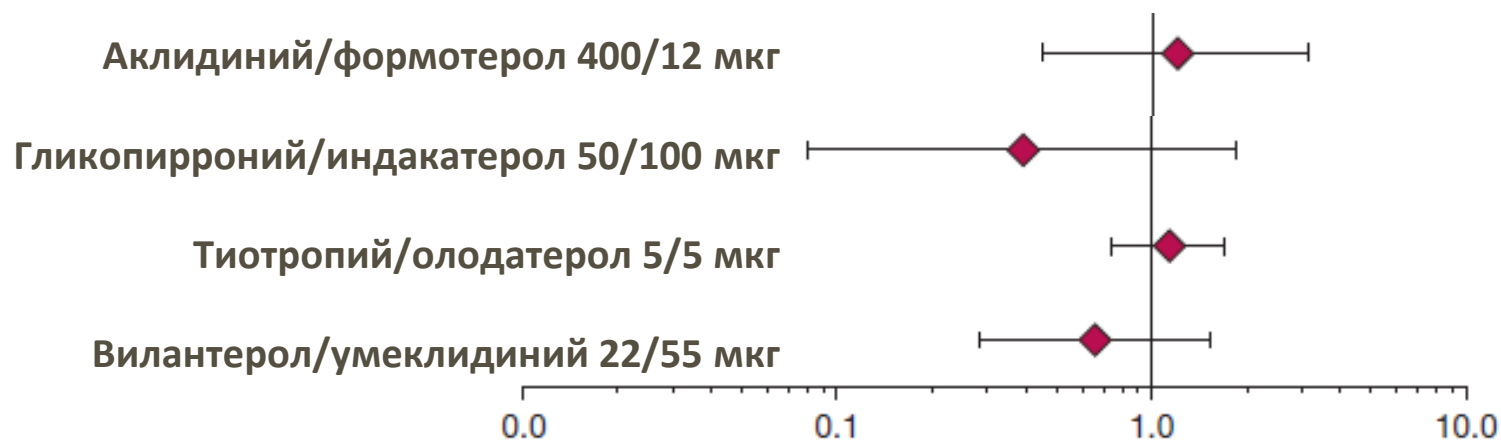
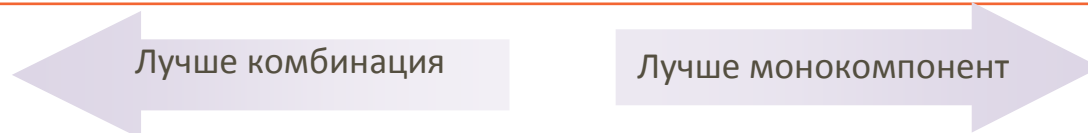
# НЯ со стороны СС системы, представляющие особый интерес в исследованиях с УМЕК/ВИ



Категория отчёта о нежелательном явлении n (%)	Плацебо N=555	УМЕК/ВИ 55/22 N=842	ТИО 18 N=423
Любое явление	40 (7%)	70 (8%)	27 (6%)
Сердечная ишемия	5 (<1%)	11 (1%)	4 (<1%)
Сердечные аритмии	18 (3%)	24 (3%)	9 (2%)
Гипертензия	11 (2%)	25 (3%)	11 (3%)
Сердечная недостаточность	6 (1%)	11 (1%)	5 (1%)
Инсульт	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Приобретённое удлинение интервала QT	0	0	0
Внезапная смерть	0	0	0

УМЕК – умеклидиния бромид, ВИ – вилантерол, НЯ – нежелательные явления  
 СС – сердечно-сосудистая система, ТИО – тиазиды

# Комбинации ДДБА/ДДАХ демонстрируют сходный профиль безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы в сравнении с монокомпонентами



## Нежелательные явления, отношение шансов (95% ДИ)

- **Аclidиний/формотерол и тиотропий/олодатерол не повышали риска серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) и крупных сердечно-сосудистых событий в сравнении с отдельными компонентами.**
- **Вилантерол/умеклидиний, гликопирроний/индакатерол проявили тенденцию к протективному эффекту в отношении СНЯ (p=0,057)**

# Обновленные рекомендации GOLD 2017 подчеркивают важность правильной техники ингаляции



- ✓ В среднем, более двух третей пациентов совершают минимум одну ошибку при использовании ингаляционного устройства
- ✓ Наблюдательные исследования выявили значимую взаимосвязь между плохой техникой ингаляции и контролем симптомов
- ✓ Одной из причин плохой техники ингаляции является использование нескольких устройств
- ✓ GOLD признает важность обучения и тренировки пациентов технике ингаляции



# Ингалятор Эллипта

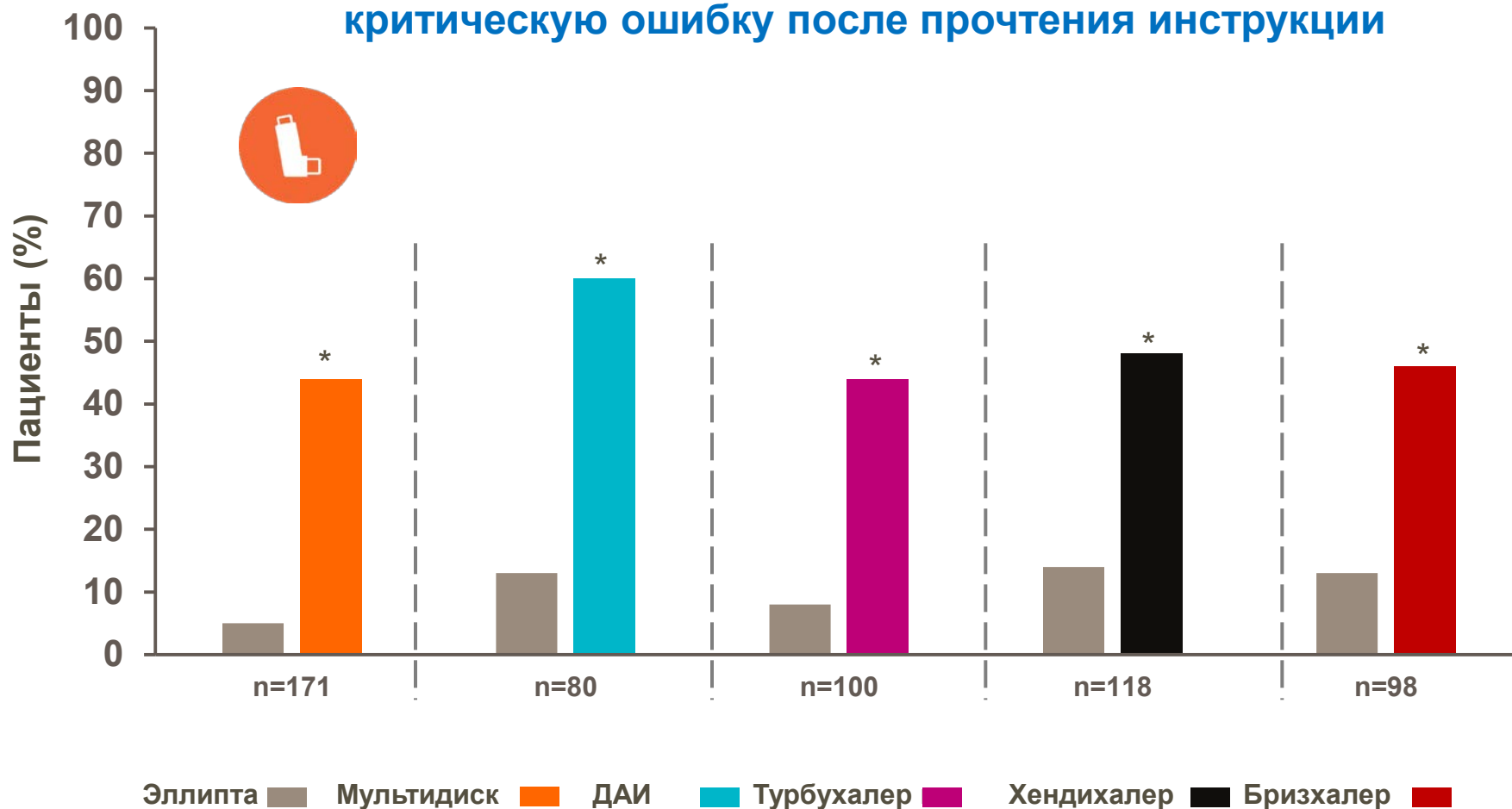
Необходимость выполнения только одного шага для подготовки к проведению ингаляции



# Частота критических ошибок была достоверно ниже при использовании Эллипты®



Доля пациентов, совершивших по крайней мере одну критическую ошибку после прочтения инструкции



\* $P < 0.001$  для всех сравнений

# Аноро Эллипта – препарат для стартовой поддерживающей терапии ХОБЛ<sup>1-3</sup>



**АНОРО ЭЛЛИПТА  
КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМО  
УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ**  
по сравнению с тиотропием  
у пациентов, не получавших  
поддерживающую терапию<sup>1,2,4</sup>



**ЗНАЧИТЕЛЬНО МЕНЬШЕ  
ПАЦИЕНТОВ**  
совершают критические ошибки  
с ингалятором Эллипта  
по сравнению с другими часто  
используемыми ингаляторами<sup>5</sup>

- ✓ Обновленные национальные и международные клинические рекомендации предлагают стартовую терапию двойными бронхолитиками у пациентов с выраженными симптомами<sup>1,2</sup>
- ✓ Фиксированные комбинации ДДБЛ достоверно улучшают спирометрические показатели, обеспечивая стабильный эффект на протяжении суток после ингаляции, улучшают качество жизни и переносимость физической нагрузки<sup>3</sup>
  - ✓ Аноро Эллипта клинически значимо улучшает функцию легких по сравнению с тиотропием, а также снижает выраженность гиперинфляции
- ✓ Рекомендации GOLD подчеркивают важность правильной техники ингаляции для пациентов с ХОБЛ<sup>1</sup>
  - ✓ Ингалятор Эллипта позволяет затрачивать существенно меньше времени на обучение пациентов по сравнению с рядом других ДПИ<sup>4</sup>

1. 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, all rights reserved. Use is by express license from the owner.

2. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

3. [Calzetta L](#), [Rogliani P](#), [Matera MG](#), [Cazzola M](#). //Chest; 2016; Feb 25. doi: 0.1016/j.chest.2016.02.646

4. van der Palen J et al. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:A6811.





**Благодарю за внимание!**

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АНОРО ЭЛЛИПТА® №ЛП 002548 от 30.07.2014 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующие вещества: вилантерол трифенатат + умеклидиния бромид. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Порошок для ингаляций дозированный. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 55 мкг/доза, 22 мкг + 113 мкг/доза действующих веществ соответственно. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Аноро Эллипта® применяется в качестве поддерживающей бронхорасширяющей терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Препарат Аноро Эллипта® противопоказан: пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на белок молока или повышенную чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям в возрасте до 18 лет. С **ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Следует назначать с осторожностью препарат пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Применение препарата Аноро Эллипта® у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Аноро Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Препарат следует применять ежедневно в одно и то же время один раз в сутки. Рекомендуемая доза препарата Аноро Эллипта®: одна ингаляция 22 мкг + 55 мкг/доза один раз в сутки. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Часто: фарингит, кашель, запор, сухость во рту. Нечасто: фибрилляция предсердий, тахикардия. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Передозировка препаратом Аноро Эллипта® может вызывать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата, включая известные нежелательные реакции, развивающиеся при воздействии антагонистов мускариновых рецепторов (например, сухость во рту, нарушения аккомодации и тахикардия) и признаки, наблюдаемые при передозировке другими бета2-агонистами (например, тремор, головная боль и тахикардия). В случае передозировки требуется симптоматическая терапия и, при необходимости, за больным обеспечивается соответствующее наблюдение. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Следует избегать одновременного применения неселективных и селективных бета-блокаторов (из-за их антагонизма действия), исключая случаи наличия веских оснований для их совместного применения. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом) следует соблюдать осторожность, так как существует возможность увеличения системной экспозиции вилантерола, что в свою очередь может привести к повышению риска развития нежелательных реакций. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Исследований по применению препарата Аноро Эллипта® у пациентов с бронхиальной астмой не проводилось, поэтому использовать указанный препарат для терапии в данной группе больных не рекомендуется. Не следует применять данный препарат для купирования острых симптомов, т.е. в качестве терапии неотложной помощи при остром эпизоде бронхоспазма. Как и при других видах ингаляционной терапии, применение препарата Аноро Эллипта® может вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может быть опасным для жизни. При развитии парадоксального бронхоспазма необходимо прекратить лечение препаратом, и при необходимости может быть назначена альтернативная терапия. **ФОРМЫ ВЫПУСКА** Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг/доза, 22 мкг + 113 мкг/доза. По 30 доз в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, красной крышкой мундштука и счетчиком доз. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** По рецепту.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трединг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте [ru.safety@gsk.com](mailto:ru.safety@gsk.com)