

Я. О. Дзюблик

ЧИ МОЖЛИВО ВПЛИНУТИ НА ЛЕГЕНЕВУ ФУНКЦІЮ ПАЦІЄНТА, В ЯКОГО ЗБЕРІГАЮТЬСЯ СИМПТОМИ ХОЗЛ, НЕ ЗВАЖАЮЧИ НА БРОНХОДИЛАТАЦІЙНУ ТЕРАПІЮ?*ДУ «Національний науковий центр фізичної реабілітації, пульмонології та алергології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»***Ключові слова:** дослідження KRONOS, ХОЗЛ, будесонід, глікопіроній, формотерол, загострення.

Сучасні міжнародні настанови з хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) для пацієнтів клінічної групи E, які мають 300 або більше еозинофілів у 1 мкл периферичної крові, передбачають призначення потрібної базисної інгаляційної терапії, до складу якої входять мускариновий антагоніст тривалої дії (МАТД), бета-агоніст тривалої дії (БАТД) та інгаляційний кортикостероїд (ІКС). Проте, чи здатна потрібна терапія позитивно вплинути на легеневу функцію у симптоматичного пацієнта без історії загострень впродовж попереднього року? Відповідь на це запитання отримала група дослідників, які спланували та виконали дослідження KRONOS (G. Ferguson et al., 2018).

За дизайном це було рандомізоване, багатоцентрове подвійне сліпе дослідження III фази в паралельних групах. Мета: оцінити ефективність та профіль безпеки трикомпонентної терапії будесонід/глікопіроній/формотерол (Б/Г/Ф) у порівнянні з подвійними фіксованими комбінаціями будесонід/формотерол (Б/Ф) та глікопіроній/формотерол (Г/Ф) у пацієнтів із ХОЗЛ. У період з 2015 по 2018 у 215 центрах США, Канади, Японії та Китаю у дослідження було включено 1902 пацієнта, які відповідали наступним критеріям:

- ХОЗЛ помірного/тяжкого ступеню (GOLD 2–3) без обов'язкового анамнезу загострень за останній рік;
- Вік 40-80 років
- Курці або экс-курці (≥ 10 пачко-років)
- ХОЗЛ з вираженими симптомами (CAT ≥ 10)
- Терапія на момент включення ≥ 2 інгаляційних препаратів для підтримуючої терапії ХОЗЛ протягом ≥ 6 тижнів до скринінгу
- ОФВ₁ від $\geq 25\%$ до $< 80\%$ від належної величини.

В дослідження не включали пацієнтів із діагнозом «бронхіальна астма» в анамнезі, а також захворюваннями/станами, які б могли завадити проведенню дослідження. Популяція пацієнтів характеризувалася переважанням чоловіків (71,2 %), 50,1 % з яких були білої раси, середній вік складав 65,2 роки. 74,4 % пацієнтів не мали помірних/тяжких загострень протягом останніх 12 місяців; 71,8 % отримували ІКС до початку дослідження. Кількість еозинофілів периферичної крові ≥ 150 клітин/мкл зареєстрована у 51,8 % учасників дослідження. Впродовж скринінгового періоду, який тривав до 4 тижнів, пацієнти припиняли попередню базисну терапію та отримували іпратропіуму бромід 2 інгаляції 4 рази на добу та ГКС (якщо цей компонент входив до складу попередньої терапії). З моменту рандомізації пацієнти потрапляли в одну з наступних груп для лікування впродовж 24 тижнів:

- 1) Б/Г/Ф — 320/14,4/10 мкг 2 рази на добу із доставковим пристроєм Аеросфера (n = 640);
- 2) Г/Ф — 14,4/10 мкг 2 рази на добу із доставковим пристроєм Аеросфера (n = 627);
- 3) Б/Ф — 320/10 мкг 2 рази на добу із доставковим пристроєм Аеросфера (n = 316);
- 4) Б/Ф — 400/12 мкг 2 рази на добу із доставковим пристроєм Турбухалер (n = 319).

Усі пацієнти за необхідності отримували сальбутамол як препарат невідкладної допомоги на вимогу.

Первинними кінцевими точками визначено:

- 1) об'єм форсованого видиху за 1 секунду (площа під кривою 0-4 години — ОФВ₁ AUC₀₋₄) для порівняння режиму Б/Г/Ф проти Б/Ф через 24 тижні лікування;
- 2) зміна ОФВ₁ від вихідного рівня перед застосуванням лікарського засобу для порівняння режиму Б/Г/Ф проти Г/Ф через 24 тижні лікування.

Вторинні кінцеві точки – частота загострень та госпіталізацій, оцінка інтенсивності симптомів та якості життя, а також де-які інші показники.

Було встановлено, що комбінація Б/Ф/Г значно покращувала легеневу функцію у порівнянні з Б/Ф за показником ОФВ₁ AUC₀₋₄ (різниця склала 104 мл 95% ДІ: 77–131; $p < 0,0001$). За іншим показником ефективності – зміна ОФВ₁ від вихідного рівня перед застосуванням лікарського засобу — різниця між Б/Г/Ф та Б/Ф склала 74 мл (95 % ДІ: 52–95; $p < 0,0001$), а між Б/Г/Ф та Ф/Г — 22 мл (95 % ДІ: 4–39; $p < 0,0139$), відмінності між групами порівняння статистично достовірні.

Також виявлено, що час до початку бронхолітичного ефекту для потрібної комбінації становив < 5 хвилин, при середньому збільшенні показника ОФВ₁ на 175 мл та максимальному збільшенні — на 381 мл. Надзвичайно обнадійливим виглядає вплив потрібної інгаляційної комбінації на частоту загострень та госпіталізацій: кількість середньотяжких та тяжких загострень у групі Б/Г/Ф зменшилась на 52 % порівняно із групою Г/Ф (RR: 0,48, 95% ДІ: 0,37–0,64, $p < 0,0001$). При цьому у групі Б/Ф/Г у порівнянні із Г/Ф було на 64 % менше госпіталізацій з приводу загострення ХОЗЛ (RR: 0,36, 95% ДІ: 0,18–0,70 $p = 0,0026$). Статистично достовірних відмінностей при порівнянні груп Б/Г/Ф та Б/Ф за частотою загострень та госпіталізацій не встановлено. Субаналіз частоти виникнення загострень у зв'язку із рівнем еозинофілів периферичної крові продемонстрував перевагу Б/Г/Ф у порівнянні із Г/Ф у пацієнтів з більшою кількістю клітин, при чому відмінності між групами збільшувалися, починаючи з 75–100 клітин/мкл. Оцінка ефективності за клінічними показниками виявила, що коригована середня зміна від вихідного рівня загальної оцінки якості життя

за анкетною шпиталю святого Георгія становила (-1,22) бала на користь Б/Г/Ф проти Г/Ф ($p = 0,0259$) та (-0,45) бала Б/Г/Ф проти Б/Ф ($p = 0,5036$). Значимої різниці між групами лікування за частотою використання бронхолітиків короткої дії не спостерігали.

Впродовж рандомізованої фази дослідження, яка тривала 24 тижні, а також відкритого 28-тижневого періоду лікування, участь у якому взяли 456 пацієнтів, реєстрували усі випадки будь-яких небажаних явищ. Профіль безпеки потрібної комбінації був співставний з добре вивченими профілями безпеки подвійних комбінованих препаратів. Частота пневмонії, в цілому, була досить низькою та не перевищувала 2 %. Найчастіше у пацієнтів, які отримували Б/Ф/Г, спостерігали назофарингіт та інфекції верхніх дихальних шляхів. При застосуванні потрібної комбінації не спостерігалось клінічно значних змін гематологічних та біохімічних показників, порушень функції нирок або параметрів аналізу сечі, а вплив на показники життєво важливих функцій та показників ЕКГ був незначним та порівнянним у всіх групах. Загально відомо, що у пацієнтів із ХОЗЛ (поза межами дослідження) захворюваність на остеопороз та катаракту зростає навіть у порівнянні з віковими контролями, що може бути результатом поєд-

нання таких факторів, як паління та фізіологічні ускладнення ХОЗЛ, включаючи гіпоксію та системне запалення, а також використання кортикостероїдів (перорально та/або інгаляційно). Дослідження KRONOS вперше дозволило оцінити профіль безпеки трикомпонентного лікарського засобу, що містить ІКС, МАТД та БАТД щодо впливу на здоров'я кісткової тканини та очей. В результаті не було виявлено доказів жодної клінічно значущого впливу ІКС-вмісної терапії на мінеральну щільність кісткової тканини та ризик розвитку катаракти. Загальна частота небажаних явищ, пов'язаних з кістковою системою та очима, була низькою та аналогічною серед груп лікування, що узгоджується з іншими великими рандомізованими контрольованими дослідженнями.

Отже, серед пацієнтів, понад 74 % з яких не мали середньотяжких/тяжких загострень ХОЗЛ на попередній базисній терапії упродовж останніх 12 місяців, призначення трикомпонентної інгаляційної терапії характеризувалось не тільки доброю переносимістю, але й позитивним впливом на легеневу функцію, частоту виникнення загострень, вираженість клінічної симптоматики у порівнянні із добре вивченими подвійними комбінаціями.