

Барселона, Іспанія,
18-22 сентября

Новости XX конгресса Европейского

В этом году конгресс Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) был юбилейным – посвящался 20-летию создания этого международного медицинского сообщества. Второй раз гостей конгресса, количество которых на этот раз превысило 20 тыс., принимала столица испанской провинции Каталония Барселона.

В последний день конгресса профессор Nikolaos M. Siafakas (Греция), возглавлявший ERS в течение последнего года, передал полномочия новому президенту, избранному на 2010-2011 гг. Им стал известный ученый и ведущий мировой эксперт в области пульмонологии профессор Marc Decramer (Бельгия).

В этом году мероприятие побило рекорд не только по количеству участников, но и по числу присланных (более 6,5 тыс.) и принятых (более 5 тыс.) тезисов. Предлагаем вашему вниманию наиболее интересные сообщения, посвященные таким актуальным вопросам, как лечение бронхиальной астмы (БА) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).



Участники украинской делегации

Пациенты с ХОЗЛ и их лечащие врачи недооценивают тяжесть заболевания и негативное влияние обострений на состояние здоровья и качество жизни

Об этом свидетельствуют данные исследования Hidden Depths of COPD (Скрытые глубины ХОЗЛ), проведенного при поддержке компании Nyscomed. Его результаты на конгрессе представил профессор N. Barnes (Великобритания).

Цель этого исследования, в котором приняли участие 2 тыс. пациентов с ХОЗЛ и 1,4 тыс. врачей (пульмонологи и врачи общей практики) из 14 стран мира, – определить, соответствует ли их субъективная оценка тяжести течения заболевания объективным показателям, характеризующим течение ХОЗЛ.

В исследовании включали пациентов с установленным диагнозом ХОЗЛ и как минимум двумя симптомами из перечисленных: одышка при физической нагрузке, повышенная продукция слизи/мокроты, хронический мучительный кашель, дискомфорт в области грудной клетки при ходьбе, частые инфекции нижних дыхательных путей, особенно в холодное время года. С 9 июля по 2 сентября врачи и пациенты заполняли специальные анкеты, в которых субъективно оценивали тяжесть заболевания. Объективную оценку состояния проводили с помощью шкалы выраженности одышки MRC (Medical Research Council).

Средний возраст больных в этом исследовании составил 53 года; более 20% из них были в возрасте от 35 до 44 лет, 35% – от 45 до 54 лет. Это свидетельствует о том, что ХОЗЛ может поражать не только лиц пожилого возраста, но и молодых людей, зачастую занимающихся активной трудовой деятельностью.

Несмотря на то что две трети пациентов считали, что у них заболевание хорошо контролируется, у 7 из 10 больных было хотя бы одно обострение в течение последнего года, а более чем у половины участников 2 и более обострений за год.

Многие врачи считают, что обострения ХОЗЛ оказывают в долгосрочной перспективе меньшее влияние на здоровье пациентов, чем инфаркт миокарда. Но на самом деле смертность в первые 12 мес после госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ выше, чем по поводу инфаркта миокарда (D. Halpin, 2008). Установлено, что в первый год после госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ умирают около 23% больных, в течение двух лет – 32%, трех – 39% пациентов.

Несмотря на общеизвестный факт, что раннее начало терапии обострения ХОЗЛ улучшает прогноз (T. Wilkinson et al., 2004), более трети больных с обострением не спешили обращаться за медицинской помощью и только 13% отказывались от курения. Во время обострения дозы принимаемых препаратов увеличивали 27% пациентов, начинали прием новых лекарственных средств – 25%. Четверть больных перед тем, как обратиться за помощью к специалистам, ждали в среднем 3-4 дня.

Было установлено, что обострения ХОЗЛ оказывают значительное негативное влияние на все аспекты жизни пациентов, включая повседневную активность. 6 из 10 пациентов отметили ухудшение отношений с близкими и родными во время обострения ХОЗЛ.

Таким образом, заключают исследователи, тяжесть течения ХОЗЛ недооценивается как пациентами, так и врачами, ежедневно сталкивающимися с данной патологией. Обострения при этом заболевании встречаются чаще, чем они предполагают, особенно у больных с выраженной одышкой по шкале MRC. Обострения ХОЗЛ оказывают значительное негативное влияние на все аспекты жизни пациентов, включая профессиональную деятельность, отношения с близкими людьми и социальное благополучие.

Врачи недооценивают важность госпитализации пациентов с обострением ХОЗЛ, несмотря на более высокий риск смерти в первые 12 мес после обострения ХОЗЛ по сравнению с таковым при инфаркте миокарда.

Эффективность рофлумиласта у пациентов с частыми обострениями ХОЗЛ в анамнезе: объединенный анализ результатов наиболее значимых 12-месячных исследований

Обострения ХОЗЛ являются тяжелым бременем для пациентов и системы здравоохранения, в первую очередь это касается частых обострений. Данный анализ был проведен для оценки влияния рофлумиласта на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с частыми обострениями ХОЗЛ в анамнезе, для чего были использованы результаты двух 12-месячных исследований.

M2-124 и M2-125 – репликативные рандомизированные плацебо контролируемые двойные слепые многоцентровые исследования с участием пациентов с ХОЗЛ с тяжелой или очень тяжелой бронхообструкцией, частыми обострениями в анамнезе и наличием хронического бронхита. Пациентов рандомизировали на две группы – рофлумиласта 500 мкг (n=1537) и плацебо (n=1554), которые необходимо было принимать 1 раз/сут в течение 12 месяцев.



В группе рофлумиласта у меньшего количества пациентов были отмечены частые обострения ХОЗЛ по сравнению с группой плацебо. Так, два обострения в течение года перенесли 11,5% пациентов в группе рофлумиласта и 13,6% – в группе плацебо; 3 обострения – 5,9 и 6,8%; 4 обострения – 2,4 и 3,5%; 5 обострений – 1 и 2,1%; ≥6 обострений – 0,6 и 1,5% соответственно. У пациентов с меньше чем двумя обострениями ХОЗЛ в течение предыдущего перед исследованием года средняя частота обострений за период наблюдения оказалась достоверно ниже при применении рофлумиласта по сравнению с группой плацебо (0,96 vs 1,15 эпизода на одного пациента в год; -16,5%; p=0,006). Разница между группами рофлумиласта и плацебо была более значимой в когорте пациентов с частыми обострениями в анамнезе (≥2 в течение предыдущего года): 1,51 vs 1,95 эпизода на одного пациента в год (-22,3%; p=0,002). Преимущества рофлумиласта по сравнению с плацебо были также продемонстрированы в отношении таких показателей, как время до развития первого обострения (ОР 0,89; p=0,019), риск развития второго (ОР 0,79; p=0,001) и третьего обострения (ОР 0,73; p=0,003).

Таким образом, проведенный анализ показал, что частота обострений при применении рофлумиласта ниже, чем в группе плацебо, а время до первого обострения – больше. Наиболее выраженные преимущества рофлумиласта отмечены в когорте пациентов с частыми обострениями в анамнезе (≥2 в год).

E. Bateman et al. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies. Abstract P4003

Эффективность тиотропия у пациентов с ХОЗЛ и ОФВ₁ ≥60%: субанализ результатов исследования UPLIFT

В прошлом году были представлены данные, подтверждающие эффективность тиотропия у пациентов со II стадией ХОЗЛ согласно критериям GOLD, принимавших участие в 4-летнем исследовании UPLIFT (Decramer, Lancet, 2009). Однако в опубликованном ранее обзоре исследований (Wilt, Annals Intern Med, 2007) был сделан вывод о том, что преимущества базисной терапии ХОЗЛ доказаны только для пациентов с объемом форсированного выдоха за первую секунду



(ОФВ₁) <60% от должного. Чтобы изучить эффективность тиотропия у этой категории пациентов, был проведен подгрупповой анализ результатов наблюдения за пациентами со II стадией ХОЗЛ и постбронходилатационным показателем ОФВ₁ ≥60%, принимавшими участие в исследовании UPLIFT.

В качестве конечных точек анализа были выбраны пре- и постбронходилатационные показатели функции легких, частота обострений, показатель качества жизни по респираторному опроснику Св. Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), а также уровень смертности. Исходно постбронходилатационный ОФВ₁ ≥60% от должного (диапазон 60-78%) был определен у 1210 пациентов (578 из группы плацебо и 632 из группы тиотропия) из 5992 участников исследования UPLIFT. Средний возраст пациентов изучаемой когорты составил 64 года, средняя сума баллов по SGRQ – 39,9; 70% из них были мужчины.

Средняя скорость снижения постбронходилатационного ОФВ₁ составила 49 мл/год в группе плацебо и 41 мл/год в группе тиотропия (p=0,07); добронходилатационного ОФВ₁ – 37 и 32 мл/год соответственно (p=0,24). Улучшение утренних добронходилатационных показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в группе тиотропия по сравнению с плацебо составило 87-127 мл и 139-186 мл соответственно (p<0,001 для всех временных точек). Улучшение показателя SGRQ в группе тиотропия по сравнению с плацебо составило 2,0-2,9 балла (p<0,05 для всех временных точек). В группе тиотропия у большего количества пациентов достигли клинически значимого (>4 баллов) улучшения показателя качества жизни (p<0,05). Применение тиотропия способствовало также сокращению частоты обострений (относительный риск (ОР) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71-0,96). Тиотропий повышал выживаемость пациентов в течение определенного периода лечения (ОР 0,66; 95% ДИ 0,45-0,96).

Результаты субанализа позволили сделать вывод, что терапия тиотропием является клинически эффективной у пациентов со II стадией ХОЗЛ согласно критериям GOLD с ОФВ₁ >60% от должного, что подтверждает современные рекомендации по ведению пациентов с ХОЗЛ (GOLD).

D. Tashkin et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV₁ ≥60% participating in the UPLIFT trial. Abstract P1186.



Однократный суточный прием индакатерола более эффективен, чем применение сальметерола: результаты 12-недельного исследования

В 12-недельном рандомизированном исследовании в параллельных группах сравнивали эффективность индакатерола в дозе 150 мкг однократно с сальметеролом 50 мкг 2 раза в сутки у пациентов с ХОЗЛ средней и тяжелой степени тяжести.

Результаты оценивали по следующим показателям: площадь под кривой для показателя ОФВ₁ во временном интервале от 5 мин до 11 ч 45 мин (AUC_{5 мин-11 ч 45 мин}) (первичная конечная точка) и минимальный в течение суток (в среднем через 23 ч 10 мин – 23 ч 45 мин после приема препарата) показатель ОФВ₁ (вторичная конечная точка) после 12-недельной терапии; транзитный индекс одышки (Transition Dyspnoea Index, TDI); потребность в препаратах для купирования симптомов; безопасность.

Из 1123 пациентов, рандомизированных в группы индакатерола (n=560) и сальметерола (n=563), 91,2% завершили исследование. Средний возраст больных составил

респираторного общества ERS

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY
BARCELONA 2010
ANNUAL CONGRESS Spain, September 18–22



62,8±8,78 года, постбронходилатационный ОФВ₁ – 51,8±12,32% от должного, соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ – 50,6±9,54%. Через 12 недель лечения АUC_{5 мин–11 ч 45 мин} для показателя ОФВ₁ в группе индакатерола была достоверно больше по сравнению с группой сальметерола (разница составила 60±11 мл; p<0,001), как и минимальный в течение суток показатель ОФВ₁ (60±12 мл; p<0,001). Через 12 недель лечения в группе индакатерола по сравнению с группой сальметерола оказался достоверно лучше средний показатель TDI (разница составила 0,63±0,17 балла; p<0,001), а также достоверно большее количество пациентов с клинически значимым (≥1 балла) изменением этого показателя по сравнению с исходным уровнем (69,4% vs 62,7%; p<0,05). Частота использования препаратов для купирования симптомов была ниже в группе индакатерола (разница – 0,18±0,09 вдоха/сут), а количество дней без их применения оказалось больше (разница – 4,41±0,09%) по сравнению с группой сальметерола (для обоих показателей p<0,05). Оба режима терапии характеризовались хорошей переносимостью.



Авторы пришли к выводу, что прием индакатерола 1 раз в сутки обеспечивает достоверно более выраженную бронходилатацию по сравнению с сальметеролом 2 раза/сут, что проявляется в уменьшении выраженности одышки и частоты применения препаратов для купирования симптомов.

S. Korn et al. Indacaterol Once-Daily Provides Superior Efficacy to Salmeterol: A 12-Week Trial. Abstract P1226

Эффективность и безопасность аclidиния бромиды при ХОЗЛ: результаты исследования ACCORD COPD I

Для оценки эффективности и безопасности антагониста мускариновых рецепторов длительного действия аclidиния бромид в дозе 200 мкг и 400 мкг у больных со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ было проведено многоцентровое 12-недельное двойное слепое плацебо контролируемое исследование III фазы. Пациентов рандомизировали на три группы (1:1:1) – аclidиния бромид (200 мкг или 400 мкг) и плацебо. Критериями эффективности служили: среднее изменение по сравнению с исходным уровнем добронходилатационного показателя ОФВ₁ (первичная конечная точка) и максимального ОФВ₁ (вторичная конечная точка) через 12 недель лечения. Дополнительно оценивали динамику показателя качества жизни (SGRQ), выраженности одышки (TDI) и безопасность терапии.

В исследовании участвовал 561 пациент, из которых 467 (83%) завершили клиническое испытание. Через 12 недель терапии увеличение минимального в течение суток показателя ОФВ₁ от исходного уровня было достоверно (p<0,0001) большим по сравнению с плацебо и в группе аclidиния 200 мкг (на 86±21 мл), и у пациентов, принимавших 400 мкг препарата (на 124±21 мл). Пиковый ОФВ₁ через 12 недель лечения оказался достоверно выше (p<0,0001) по сравнению с плацебо в обеих группах аclidиния. Так, в группе аclidиния 200 мкг прирост составил 146±23 мл, в дозе 400 мкг – 192±22 мл.

Общая сумма баллов по шкале SGRQ к концу исследования была достоверно (p<0,02) лучше по сравнению с плацебо и в группе аclidиния 200 мкг (-2,73±1,1), и в группе аclidиния 400 мкг (-2,54±1,1). Также отмечено достоверное (p<0,01) улучшение показателя TDI в обеих группах аclidиния по сравнению с плацебо (разница составила 0,9±0,3 и 1,0±0,3 для аclidиния 200 мкг и 400 мкг соответственно).

О развитии нежелательных явлений во время лечения сообщили более 5% пациентов с обострением ХОЗЛ (в группе аclidиния 200 мкг – 9,2%, аclidиния 400 мкг – 12,4%, плацебо – 12,4%). Частота остальных нежелательных реакций составила <4% и была сопоставима во всех группах.

Таким образом, терапия аclidинием в дозе 200 мкг и 400 мкг 2 раза в сутки достоверно улучшает функцию легких, уменьшает выраженность одышки и повышает качество жизни пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ; препарат хорошо переносится в обеих дозировках.

E. Kerwin et al. Twice Daily Aclidinium Bromide in COPD Patients: Efficacy and Safety Results From ACCORD COPD 1. Abstract P1235

Дозозависимая эффективность β₂-агониста длительного (24-часового) действия вилантерола трифенатата у пациентов с персистирующей БА

Вилантерола трифенатат (GW642444M) – β₂-агонист пролонгированного действия с длительным бронхолитическим эффектом 24 ч, который разрабатывался для однократного применения в сутки в комбинации с ингаляционным кортикостероидом (ИКС) (флютиказона фураат) при лечении БА и ХОЗЛ. Для определения зависимости бронхолитического ответа от дозы препарата, оценки эффективности и безопасности пяти различных дозировок вилантерола трифенатата у пациентов ≥12 лет с персистирующей БА было проведено многоцентровое плацебо контролируемое двойное слепое исследование в параллельных группах. В него включили 614 пациентов, получавших базисную терапию ИКС, которых рандомизировали на шесть групп: вилантерола трифенатата в дозе 3; 6; 25; 12,5; 25 и 50 мкг или плацебо 1 раз в сутки в течение 28 дней. В качестве первичной конечной точки исследования выбрали изменение добронходилатационного показателя ОФВ₁ по сравнению с исходными данными.

В этом исследовании отмечена достоверная связь между применяемой дозой вилантерола трифенатата и выраженностью бронхолитического ответа, оцениваемой по добронходилатационному показателю ОФВ₁ (p=0,03 с учетом результатов в группе плацебо; p=0,037 при их исключении). Статистически значимое улучшение добронходилатационного показателя ОФВ₁ отмечено для доз вилантерола трифенатата 12,5 мкг, 25 мкг и 50 мкг – на 130 мл (95% ДИ 30–230), 121 мл (95% ДИ 23–220) и 162 мл (95% ДИ 62–261) соответственно, при этом в группе плацебо улучшение показателя по сравнению с исходными данными составило 147 мл.

Дозозависимый эффект вилантерола трифенатата (для дозы 25 мкг оказался более выраженным, чем для 12,5 мкг) был также отмечен в отношении вторичных конечных точек исследования: средневзвешенный (0–24 ч) показатель ОФВ₁, пиковая скорость выдоха, количество дней без симптомов заболевания и количество дней без применения препаратов для купирования симптомов.



Вилантерола трифенатат хорошо переносился во всех дозировках. Частота фармакологически предсказуемых нежелательных реакций оказалась низкой во всех группах лечения (тремор – 0–2%, сердцебиение – 0–2%, изменение уровня глюкозы и калия в крови – 0–1%).

Авторы исследования пришли к выводу, что вилантерола трифенатат при регулярном применении 1 раз в сутки хорошо переносится пациентами и обеспечивает длительный бронхолитический эффект (как минимум в течение 24 ч) в дозах ≥12,5 мкг, что позволяет рекомендовать применение этого β₂-агониста длительного действия для лечения БА.

J. Lotvall et al. 24-hour Duration of the Novel Long-Acting Beta2 Agonist Vilanterol Trifenatate in Uncontrolled Asthma. Abstract 5554

Агонист toll-like рецепторов 9 типа CYT003-QbG10 безопасен и эффективен при персистирующей аллергической БА: результаты двойного слепого плацебо контролируемого исследования II фазы

Новый этиотропный подход к лечению БА заключается в применении лекарственных средств иммуномодифицирующего действия для уменьшения выраженности аллергического воспаления и симптомов заболевания. CYT003-QbG10 (QbG10) – агонист toll-like рецепторов (TLR) 9 типа, который содержит CpG-олигонуклеотид G10, окруженный белковой оболочкой – был разработан как иммуномодулирующий препарат, способный изменять течение аллергических заболеваний, таких как БА и аллергический ринит.

Для изучения эффективности QbG10 у пациентов с персистирующей БА было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. 63 пациента с аллергической БА, получавших базисную терапию ИКС, рандомизировали на две группы – плацебо или QbG10 в дозе 0,9 мг (7 подкожных инъекций с недельным/двухнедельным интервалом). После фазы стабилизации дозу ИКС постепенно уменьшили на 50%. Если это было возможно, ИКС отменяли полностью.

Эффективность проводимой терапии оценивали по уровню оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, выраженности дневных симптомов БА, частоте применения препаратов для купирования симптомов (согласно дневникам самонаблюдения), а также по изменению утреннего показателя ОФВ₁ в течение 12 недель наблюдения.

Было отмечено, что повышение уровня NO на фоне снижения дозы/отмены ИКС оказалось менее выраженным в группе QbG10 (разница статистически недостоверна). После снижения дозы/отмены ИКС в группе QbG10 наблюдали уменьшение выраженности симптомов БА на 33% по сравнению с исходными данными, в то время как в группе плацебо их выраженность увеличилась на 29% (p=0,01). Частота применения препаратов для купирования симптомов БА возросла на 106% в группе плацебо, а в группе QbG10 их использование осталось на исходном уровне (-4%) (p=0,01). Комбинированный показатель, учитывающий динамику выраженности симптомов и потребности в препаратах для купирования симптомов, ухудшился на 71% в группе плацебо и улучшился на 17% в группе QbG10 (p=0,006). Показатель ОФВ₁ практически не изменился в группе QbG10 (-18,5 мл; -0,6%) и значительно снизился в группе плацебо (-251 мл; -8,4%; p=0,01). Отмечена хорошая переносимость и безопасность исследуемого препарата.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что QbG10 улучшает показатели ОФВ₁ и уменьшает выраженность симптомов БА при снижении дозы/отмене ИКС. Полученные результаты клинически значимы и убедительно демонстрируют потенциал CYT003-QbG10 в лечении аллергических заболеваний.

K.M. Beeh et al. TLR9 Agonist CYT003-QbG10 is Safe and Efficacious in Allergic Asthma: A Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study. Abstract 389

Сравнение эффективности комбинации сальметерола/флютиказона пропионата и двукратного повышения дозы флютиказона пропионата у детей с недостаточным контролем БА на фоне терапии средними дозами ИКС

В отличие от современных рекомендаций по лечению БА у взрослых пациентов место β₂-агонистов длительного действия в ступенчатой терапии БА у детей четко не определено. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах эффективность комбинации сальметерола/флютиказона пропионата 50/100 мкг 2 раза в сутки сравнивали с повышением дозы флютиказона пропионата до 200 мкг 2 раза в сутки (препараты применяли с помощью доставочного устройства Diskus в течение 26 недель) по влиянию на контроль БА и показатели функции легких. Цель данного исследования – показать, что исследуемая схема терапии не уступает по эффективности режиму сравнения (non-inferiority дизайн исследования).

В исследовании приняли участие 158 детей (91 мальчик и 67 девочек; средний возраст – 9,3 года), у которых сохранялись симптомы БА, несмотря на применение флютиказона пропионата 100 мкг 2 раза в сутки в течение 4 недель вводного периода исследования.

В последние 10 недель наблюдения группы практически не отличались по такому показателю, как количество дней без симптомов БА (на 2,6% меньше в группе сальметерола/флютиказона пропионата, 95% ДИ -8,1–13,4). Тем не менее в обеих группах было показано существенное увеличение количества дней без симптомов БА: с 22,8% в группе флютиказона пропионата и 22,2% в группе сальметерола/флютиказона пропионата до 52,1 и 49,8% соответственно к концу периода лечения (для обеих групп p<0,001 по сравнению с исходными данными). Между группами также не выявили отличий по таким показателям, как частота обострений, ОФВ₁, ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость потока в середине форсированного выдоха (МОС₅₀), гиперреактивность бронхов, содержание NO в выдыхаемом воздухе. В первую неделю лечения было зафиксировано небольшое увеличение показателя МОС₅₀ в группе сальметерола/флютиказона пропионата по сравнению с группой флютиказона пропионата. Частота нежелательных реакций и темп роста детей оказались сопоставимы в обеих группах.

Авторы исследования сделали заключение, что комбинация сальметерола/флютиказона пропионата настолько же эффективна, как удвоение дозы флютиказона пропионата, у детей с БА, у которых не удалось достичь контроля над заболеванием с помощью монотерапии средними дозами флютиказона пропионата.

A. Vaessen-Verberne et al. Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Versus Doubling Dose of Fluticasone Propionate in Children With Asthma Insufficiency Controlled on Moderate Doses of Inhaled Corticosteroids. Abstract P2644

Подготовила Наталья Мищенко

