

Лечение ХОЗЛ: как интерпретировать результаты масштабных контролируемых исследований и применять их в реальной клинической практике

По материалам III Национального астма-конгресса

Большой интерес участников III Национального астма-конгресса, состоявшегося 6-7 октября в г. Киеве, вызвал мастер-класс с интригующим названием «Как правильно интерпретировать результаты клинических исследований при обструктивных заболеваниях легких». Его провел заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор Заурбек Ромазанович Айсанов.



З.Р. Айсанов

— Как правило, врачи с достаточно продолжительным стажем работы имеют четко сформировавшееся собственное мнение об эффективности того или иного препарата. Но нельзя забывать о том, что индивидуальная практика большинства врачей ограничена сравнительно небольшим количеством пациентов с определенной патологией, что не дает возможности беспристрастно оценить эффективность и безопасность применяемых лекарственных средств и других методов терапии. В настоящее время нет другого способа сделать объективное заключение об эффективности той или иной схемы лечения, кроме как проанализировать результаты масштабных клинических исследований.

В клинических исследованиях, в которых изучают эффективность терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), для определения скорости прогрессирования патологического процесса используют оценку скорости снижения легочной функции. В отношении патогенеза и течения ХОЗЛ, как и в отношении сердечно-сосудистой патологии, применим термин «континуум» (непрерывная последовательность событий). Имеем ли мы возможность повлиять на эту непрерывную последовательность событий, и на каком этапе развития заболевания проводимая терапия будет наиболее эффективной? Ответ на эти вопросы могут дать результаты крупных клинических исследований. Очень важно адекватно оценивать клиническую значимость полученных данных и правильно их интерпретировать.

Исследование TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) — первое в истории изучения ХОЗЛ масштабное международное проспективное исследование, включавшее 444 центра из 42 стран мира и более 6 тыс. пациентов. В исследование были включены пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ, бывшие или настоящие курильщики (с анамнезом табакокурения не менее 10 пачколет), в возрасте от 40 до 80 лет, с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) менее 60% от должного и его увеличением после ингаляции 400 мкг сальбутамола менее 10%, с отношением ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких до применения бронхолитика не более 0,70. В качестве первичной конечной точки в данном исследовании была выбрана смертность от любой причины. Также критериями эффективности терапии (вторичные конечные точки) служили: смертность от ХОЗЛ, частота обострений ХОЗЛ, качество жизни (по респираторному опроснику госпиталя Св. Георгия), скорость снижения легочной функции. Больные были рандомизированы на 4 группы (приблизительно по 1,5 тыс. человек): комбинированной терапии сальметеролом 50 мкг 2 р/сут и флутиказона пропионатом 500 мкг 2 р/сут (Серетид), монотерапии сальметеролом, монотерапии флутиказоном и плацебо. Период наблюдения за пациентами составил 3 года. Нулевая гипотеза исследования TORCH: комбинация по эффективности не превосходит плацебо.

Результаты исследования показали тенденцию к снижению смертности в группе комбинированной терапии сальметеролом/флутиказоном (на 17,5% по сравнению с группой плацебо; $p=0,052$). Определенные

сомнения в эффективности терапии с точки зрения снижения смертности может вызывать коэффициент достоверности, равный 0,052 ($p=0,05$ считается пограничным значением). Такие научные организации, как Европейское респираторное общество (ERS) и Американское торакальное общество (ATS), рекомендуют для каждой конечной точки определять пороговое значение коэффициента статистической достоверности. В данном случае снижение на 17,5% следует считать клинически значимой разницей, то есть Серетид существенно снижает смертность больных ХОЗЛ. Давайте рассмотрим причины, по которым снижение смертности в группе комбинированной терапии не было еще более выраженным.

Одним из возможных объяснений того факта, что разница в показателях смертности на фоне комбинированной терапии и плацебо не достигла статистической достоверности,

(плацебо). Такие пациенты начинали применять Серетид или другое эффективное лекарственное средство, но результаты их лечения через 3 года анализировали в группе плацебо (анализ intention-to-treat). Это также могло привести к уменьшению разницы между результатами лечения в основной группе и группе плацебо, так как Серетид на самом деле сравнивали не только с плацебо, но и непосредственно с Серетидом.

После публикации основных результатов исследования TORCH был проведен post-hoc анализ эффективности терапии в зависимости от стадии ХОЗЛ. Смертность от любой причины была наиболее низкой при II стадии заболевания и наиболее высокой при IV стадии. Статистически достоверное снижение смертности на фоне комбинированной терапии сальметеролом/флутиказоном по сравнению с плацебо (на 30%) была достигнута в подгруппе пациентов со II стадией ХОЗЛ.

образом, комбинированная терапия может наиболее эффективно уменьшать количество обострений на более ранних стадиях заболевания, в том числе обострений, требующих применения системных кортикостероидов.

В группе Серетида было отмечено достоверное улучшение качества жизни, причем даже через 3 года наблюдения этот показатель не вернулся к исходному значению (то есть качество жизни не ухудшилось до того уровня, который был отмечен перед включением в исследование). Следует отметить, что в группе комбинированной терапии отмечено клинически значимое улучшение качества жизни (изменение показателя более чем на 4 балла по общей шкале респираторного опросника госпиталя Св. Георгия). Ухудшение качества жизни происходило более медленно у пациентов с ОФВ₁ $\geq 50\%$ от должного во всех группах терапии по сравнению с пациентами с ОФВ₁ $< 50\%$ от должного. Поэтому еще раз необходимо подчеркнуть необходимость применения комбинированной терапии уже на ранних стадиях ХОЗЛ.

Еще недавно считалось, что ни один из представленных сегодня на фармацевтическом рынке препаратов не может замедлять снижение функции легких при ХОЗЛ даже при длительном применении (GOLD, 2007). Единственным эффективным мероприятием считали отказ от курения (Scanlon et al., 2000). В исследовании TORCH было показано, что разница в снижении ОФВ₁ через 3 года от начала терапии в группах Серетида и плацебо составила 92 мл. При этом средняя скорость снижения ОФВ₁ в группе плацебо составила 55 мл/год, а в группе Серетида — 39 мл/год. На основании полученных данных можно сделать вывод, что Серетид способен замедлять падение ОФВ₁ при ХОЗЛ, а следовательно, и прогрессирование заболевания.

Субанализ показал, что между 24-й и 48-й неделями терапии препаратом Серетид в группе пациентов с ОФВ₁ $\geq 50\%$ от должного отмечается фаза плато в снижении ОФВ₁, и возвращение этого показателя к исходному значению происходит значительно медленнее по сравнению с пациентами с более поздними стадиями ХОЗЛ. Хорошо известно, что на более ранних стадиях заболевания скорость снижения легочной функции выше, но и терапия Серетидом у этой категории больных более эффективна в отношении замедления падения ОФВ₁, чем на более поздних стадиях.

Таким образом, комбинированная терапия сальметеролом/флутиказоном высокоэффективна при ХОЗЛ, в том числе на ранних стадиях заболевания. Что же может ограничивать их широкое применение в клинической практике? В первую очередь, побочные эффекты. Но в исследовании TORCH было показано, что частота нежелательных реакций была сопоставима во всех группах пациентов и не зависела от стадии заболевания. Нет доказательств того, что комбинированная терапия более опасна на ранних стадиях ХОЗЛ.

В исследовании INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations) изучали влияние фиксированной комбинации сальметерола и флутиказона (Серетид) и тiotропия бромид на частоту обострений у пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ (первичная конечная точка). В качестве вторичных конечных точек были



может быть исключение из исследования больных с очень тяжелым течением ХОЗЛ. Пациент перед участием в исследовании подписывает информированное согласие, в котором оговаривается вероятность того, что он в течение определенного времени может получить плацебо и не может быть переведен на другую терапию. Поэтому из исследования TORCH были исключены пациенты с очень тяжелым течением ХОЗЛ, которые не могли получать только плацебо, в результате чего смертность от любой причины составила всего 12%. В предыдущих исследованиях этот показатель был выше, например в ISOLDE (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe) — около 17%. Если бы в исследовании TORCH было включено небольшое количество пациентов с более тяжелым ХОЗЛ, разница показателей смертности в группах комбинированной терапии и плацебо могла бы стать большей и статистически достоверной. То есть мы можем говорить о том, что в данном случае не была правильно рассчитана мощность исследования.

Пациенты со среднетяжелым или тяжелым течением ХОЗЛ, которые при рандомизации попадают в группу плацебо и через некоторое время отмечают ухудшение своего состояния на фоне проводимой терапии, нередко отказываются от дальнейшего приема препарата

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лечение ХОЗЛ с применением комбинации ингаляционного кортикостероида и β_2 -агониста (Серетид) необходимо начинать на ранних стадиях заболевания, что позволяет существенно снизить смертность больных.

Известно, что увеличение частоты обострений способствует более быстрому прогрессированию ХОЗЛ и росту смертности. Комбинированная терапия препаратом Серетид в исследовании TORCH позволила уменьшить количество тяжелых и среднетяжелых обострений в течение 3 лет на 25% по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$), а монотерапия сальметеролом и флутиказоном — только на 12 и 9% соответственно ($p<0,001$). На 43% в группе комбинированной терапии по сравнению с плацебо ($p<0,001$) уменьшилась частота тяжелых обострений, требующих применения системных кортикостероидов.

Субанализ показал, что частота среднетяжелых и тяжелых обострений в группе пациентов с ОФВ₁ $< 50\%$ от должного была почти в 2 раза выше по сравнению с группой пациентов, у которых этот показатель составлял $\geq 50\%$ от должного. Разница между средним количеством обострений в группах комбинированной терапии и плацебо была более значительной при ОФВ₁ $\geq 50\%$ от должного. Таким

выбраны время до первого обострения, длительность обострений, скорость снижения легочной функции, качество жизни, смертность от любых причин. Это первое и пока единственное исследование, в котором проводилось прямое сравнение Серетид и тиотропия, что должно было помочь в определении места комбинированных препаратов и бронхолитиков в алгоритме лечения ХОЗЛ.

В исследовании были включены 1323 пациента с ХОЗЛ и ОФВ₁ менее 39% от должного, из которых 658 принимали комбинацию сальметерола и флутиказона (50/500 мкг 2 раза/сут), 665 – тиотропия бромид (18 мкг/сут). Период наблюдения составил 2 года.

Достоверной разницы между препаратами по влиянию на частоту обострений установлено не было. Однако при разделении пациентов на группы в зависимости от типа обострения (требующие применения системных кортикостероидов или антибиотиков) были выявлены некоторые различия. Серетид продемонстрировал более высокую эффективность в отношении снижения частоты обострений, требующих назначения системных кортикостероидов, а тиотропий был более эффективен в профилактике обострений, требующих применения антибактериальных препаратов.

По влиянию на качество жизни было выявлено преимущество комбинированной терапии сальметеролом/флутиказоном (достоверно большее количество пациентов с клинически значимым – на 4 балла по шкале респираторного опросника госпиталя Св. Георгия – улучшением качества жизни). В группе пациентов, получавших Серетид, более чем наполовину снизилась смертность от любой причины по сравнению с группой тиотропия (p=0,012). Следует еще раз подчеркнуть, что в исследовании INSPIRE принимали участие пациенты с более тяжелым течением ХОЗЛ, чем в исследовании TORCH. У таких пациентов лечение не может ограничиваться только применением бронхолитиков. Частота выбывания пациентов из исследования

в группе тиотропия была на 29% выше, чем в группе Серетид. Этот показатель отражает оценку пациентами эффективности лечения. Больные редко отказываются от терапии, которую считают эффективной.

В отличие от предыдущих исследований (и особенно INSPIRE) в исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) как в основной группе, так и в группе контроля было разрешено использование любых препаратов, рекомендуемых для лечения ХОЗЛ, за исключением других антихолинергических средств. При разработке дизайна данного исследования предполагалось, что терапия бронхолитиком может замедлять снижение легочной функции. Данная гипотеза не была подтверждена – не было получено достоверной разницы по скорости снижения ОФВ₁ между группами тиотропия и контроля.

В отличие от других исследований в UPLIFT была получена достаточно низкая скорость снижения показателя ОФВ₁ – около 37 мл/год в группе тиотропия и 42 мл/год в группе контроля через 3 года наблюдения. Возможным объяснением может быть то, что в исследовании UPLIFT было включено незначительное количество курильщиков (29% от общего числа участников, из которых еще четверть бросили курить в ходе исследования). Для сравнения: в исследовании EUROSCOP доля курильщиков составила 100%, в TORCH – 43%, в ISOLDE – 36-39%. Как известно, отказ от курения является наиболее эффективным вмешательством в отношении снижения скорости падения легочной функции. Кроме того, более 60% пациентов перед включением в UPLIFT получали ингаляционные кортикостероиды и β₂-агонисты, а в ходе исследования более 75% участников получали комбинацию ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β₂-агонистов. Безусловно, эти факторы способствовали замедлению снижения ОФВ₁. Субанализ результатов лечения в зависимости от применения ингаляционных

кортикостероидов и β₂-агонистов показал, что на фоне комбинированной терапии скорость снижения легочной функции, а следовательно, и прогрессирования заболевания была значительно меньше. В подгруппе пациентов, принимавших ингаляционные кортикостероиды и β₂-агонисты, скорость снижения ОФВ₁ на фоне плацебо и тиотропия была сопоставима.

В исследовании UPLIFT принимала участие самая большая когорта больных со II стадией ХОЗЛ (46,3%). Очень интересно, что, несмотря на отсутствие строгих рекомендаций о применении ингаляционных кортикостероидов и их комбинаций на ранних стадиях заболевания, более 60% больных со II стадией ХОЗЛ в исследовании UPLIFT принимали эти препараты, причем около 45% – фиксированные комбинации.

Классификация ХОЗЛ основывается на степени снижения показателя ОФВ₁, который, в свою очередь, коррелирует с выраженностью воспаления в бронхах. Влияние терапии ХОЗЛ на маркеры воспаления является важным критерием ее эффективности. В исследовании Barnes и соавт. (2006) изучали влияние терапии Серетидом на воспалительный процесс у пациентов со II и III стадией ХОЗЛ. В начале исследования с целью минимизации влияния предыдущей терапии использовался 4-недельный «отмывочный» период, во время которого пациенты не получали медикаментозного лечения. В течение последующих 13 нед одна группа больных получала Серетид, вторая – плацебо. В группе плацебо за данный период отмечено увеличение количества нейтрофилов в индуцированной мокроте с 80 до 84%, в то время как в группе Серетид этот показатель снизился до 76%; разница между группами к концу исследования была статистически достоверной (p=0,037).

В сходном исследовании Bourbeau и соавт. (2007), в котором также изучали противовоспалительное действие Серетид, пациенты были рандомизированы на три группы – комбинированной терапии (Серетид),

флутиказона пропионата и плацебо. Авторы исследования хотели установить, обусловлено ли противовоспалительное действие комбинированного препарата Серетид только действием ингаляционного кортикостероида флутиказона пропионата. Оценка эффективности проводимой терапии проводили с помощью определения количества Т-лимфоцитов и макрофагов в биоптате бронхов. Была установлена значительная разница по влиянию на количество CD8⁺ Т-лимфоцитов между Серетидом и флутиказоном, флутиказоном и плацебо и особенно между Серетидом и плацебо. Более интересные данные были получены при сравнении влияния флутиказона, Серетид и плацебо на количество макрофагов в биоптате бронхов (одни из ключевых клеток воспаления). Отмечена достоверная разница в снижении этого показателя между группами Серетид и флутиказона, а также между Серетидом и плацебо. Однако не было выявлено достоверной разницы по влиянию на количество макрофагов между флутиказоном пропионатом и плацебо.

Таким образом, комбинированный препарат Серетид обладает более выраженным противовоспалительным действием по сравнению с флутиказоном благодаря синергическому действию ингаляционного кортикостероида и β₂-агониста длительного действия. Известно, что β₂-агонисты повышают ядерную локализацию глюкокортикоидных рецепторов, усиливая действие кортикостероидов. С другой стороны, кортикостероиды повышают чувствительность β₂-рецепторов, что позволяет усилить бронхолитический ответ на прием β₂-агонистов. Помимо бронхолитического и противовоспалительного эффекта, Серетид влияет также и на другие звенья патогенеза такого гетерогенного заболевания, как ХОЗЛ (рис.).

Подготовила **Наталья Мищенко**

Статья печатается при поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина». SRTD/10/UA/30.11.2009/2772

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

Компания «ГлаксоСмитКляйн» создает в Украине новое дерматологическое подразделение

С 16 ноября 2009 г. компания «ГлаксоСмитКляйн» (GlaxoSmithKline) открывает в Украине новое дерматологическое подразделение, сотрудники которого будут развивать портфель инновационных препаратов «ГлаксоСмитКляйн» и «Стифель» для лечения широкого спектра дерматологических заболеваний. 22 июля 2009 г. компания «ГлаксоСмитКляйн» объявила о приобретении американской компании «Стифель» (Stiefel Laboratories, Inc).

Компания «Стифель», известная своими инновационными технологиями производства лекарственных и косметических средств, продолжает улучшать существующие и разрабатывать новые методы лечения; она обладает обширным портфелем научно-исследовательских разработок, в том числе 15 проектами на последних стадиях разработки в таких областях дерматологии, как угревая болезнь, дерматозы и микозы.

Общий портфель препаратов включает такие известные рецептурные бренды «ГлаксоСмитКляйн», как антибактериальный препарат **Бактробан**, топические кортикостероиды **Дермовейт** и **Кутивейт**, а также препараты «Стифель» для лечения угревой болезни **Дуак** и **Изотретиноин**, косметические средства **Ойлатум**, **Физиогель**, **Себипрокс**, препараты для лечения бородавок и кондилом **Дуофилм** и **Вартек**.

Андрей Стогний, генеральный директор «ГлаксоСмитКляйн» в Украине отмечает, что создание дерматологического подразделения позволит компании занять лидирующие позиции в этом сегменте. Сочетание более чем 160-летнего опыта и инноваций в области дерматологии компании «Стифель» с потенциалом «ГлаксоСмитКляйн» позволит предложить специалистам больше возможностей в терапии, а пациентам – здоровье, уверенность в себе и красоту».

Справка

«ГлаксоСмитКляйн» (GlaxoSmithKline) – одна из ведущих мировых фармацевтических компаний, которая стремится к повышению качества жизни людей, помогая им делать больше, чувствовать себя лучше и жить дольше.

«Стифель» (Stiefel Laboratories, Inc) – крупнейшая в мире компания, более 160 лет занимающаяся исследованиями и инновационными разработками в области дерматологии.

Выделенные бренды являются торговыми марками «ГлаксоСмитКляйн» и «Стифель».

GSTF/12/UA/27.11.09/2759

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»;
тел.: (044) 585-51-85.

Более подробная информация на сайтах: www.gsk.com, www.stiefel.com.

Компания «ГлаксоСмитКляйн» предоставит ВОЗ 50 млн доз вакцины против вируса А/Н1N1 для развивающихся стран

10 ноября 2009 г. компания «ГлаксоСмитКляйн» (ГСК) объявила о подписании соглашения со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) о передаче 50 млн доз адьювантной вакцины против вируса А/Н1N1 наиболее нуждающимся в ней развивающимся странам. ГСК сотрудничает с ВОЗ и контролирующими органами здравоохранения этих стран, чтобы обеспечить первые поставки вакцины к концу ноября.

«ГСК поддерживает меры, предпринимаемые правительствами и контролирующими органами здравоохранения во всем мире, по обеспечению защиты населения от пандемии. Мы осознаем потребности развивающихся стран, и эта благотворительная помощь в размере 50 млн доз вакцины поможет как можно скорее начать иммунизацию в ряде беднейших стран», – отметил президент компании «ГлаксоСмитКляйн» Эндрю Уитти.

Помимо благотворительной помощи, ГСК также поставит вакцину против гриппа А/Н1N1 развивающимся странам в соответствии с дифференцированной системой цен согласно классификации Всемирного банка и критериям Всемирного альянса по вакцинации и иммунизации (GAVI). Государства, входящие в GAVI (а это беднейшие страны мира), получат вакцину по льготным ценам в зависимости от величины заказа. Компания ГСК выделила 20% всей продукции, изготавливаемой на производстве, которое расположено в Канаде, для развивающихся стран; в эту часть входит и благотворительная помощь для ВОЗ.

«Мы приветствуем этот щедрый дар со стороны ГСК, который будет использован в целях охраны здоровья беднейших слоев населения в мире. Это жест истинной солидарности с теми людьми, которые при других обстоятельствах не имели бы возможности получить доступ к данной вакцине», – заявила генеральный директор ВОЗ Маргарет Чань. Она пообещала, что ВОЗ приложит все усилия для того, чтобы вакцину получили люди, которые в ней нуждаются.

ГСК также продолжает переговоры с ВОЗ о предоставлении противовирусного препарата Реленза, в отношении которого также применима дифференцированная система цен согласно классификации Всемирного банка. ГСК обеспечивает доступ к препарату Реленза по некоммерческим ценам для 50 наименее развитых стран в мире.

ГСК содействует реализации данных инициатив во всех странах. Компания поддерживает принципы Благотворительного фонда Б. Гейтса при распределении вакцины против гриппа А/Н1N1 и считает, что мировое сообщество должно принимать все необходимые меры для защиты населения, включая и тех людей, у которых нет возможностей защитить себя самостоятельно.

ГлаксоСмитКляйн – одна из ведущих мировых фармацевтических компаний, которая стремится к повышению качества жизни людей, помогая им делать больше, чувствовать себя лучше и жить дольше.

GNRL/12/UA/27.11.09/2758

Более подробная информация на сайте www.gsk.com.