

Снижает ли рофлумиласт частоту обострений ХОЗЛ у пациентов с тяжелым течением заболевания, неконтролируемым комбинированной терапией?

Протокол исследования REACT

В настоящее время в распоряжении специалистов имеется широкий спектр фармакологических средств для лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Однако очевидно, что даже двойной или тройной комбинированной терапии ингаляционными бронхолитиками длительного действия и кортикостероидами недостаточно для того, чтобы предотвратить обострения у больных с тяжелым и очень тяжелым течением болезни.

Хотя за последнее десятилетие результаты лечения ХОЗЛ улучшились, это заболевание по-прежнему является колоссальным бременем. В частности, обострения ХОЗЛ могут иметь серьезные неблагоприятные последствия для здоровья пациентов в долгосрочной перспективе, ускоряя прогрессирование заболевания, повышая риск развития сердечно-сосудистых событий и смертность. Лечение ХОЗЛ в стабильной фазе должно быть направлено не только на устранение текущих проявлений заболевания, прежде всего симптомов и ограничения активности, но и на уменьшение будущего риска прогрессирования патологии, который определяется в первую очередь частотой обострений. В реальной клинической практике среди пациентов, которые страдают от частых обострений, могут быть даже такие, кто получает комбинацию β_2 -агониста длительного действия (БАДД) и ингаляционного кортикостероида (ИКС), часто в сочетании с холинолитиком длительного действия (ХЛДД). Поскольку частые обострения ассоциируются со значительным усилением выраженности воспаления, с целью более существенного снижения их риска представляется логичным к комбинированной схеме лечения добавить противовоспалительную терапию.

Рофлумиласт – противовоспалительный препарат, который снижает частоту обострений в подгруппе больных ХОЗЛ тяжелого течения с симптомами хронического кашля и мокроты и частыми обострениями в анамнезе. Эти признаки характерны для пациентов групп C и D по классификации, предложенной в последних рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD). В указанной популяции пациентов рофлумиласт эффективен как при добавлении к монотерапии БАДД или ХЛДД, так и при использовании в комбинации с ИКС. Однако эффективность рофлумиласта при добавлении к двойной или тройной терапии ранее не была изучена в клинических исследованиях. Гипотетически можно предположить, что рофлумиласт обеспечит дополнительные преимущества при использовании в сочетании с комбинациями других препаратов для лечения ХОЗЛ.

Для проверки этой гипотезы, а также для подтверждения профиля безопасности рофлумиласта, установленного в предыдущих исследованиях, было спланировано исследование REACT (Roflumilast in the Prevention of COPD Exacerbations While Taking Appropriate Combination Treatment; идентификационный номер – RO-2455-404-RD, номер в базе данных clinicaltrials.gov – NCT01329029). Это двойное слепое плацебо контролируемое исследование будет проводиться в параллельных группах. Лечение рофлумиластом будет продолжаться в течение 12 мес с 3-месячным периодом последующего наблюдения, который запланирован для того, чтобы оценить частоту обострений после отмены препарата и обратимость побочных

эффектов терапии. Данные этого исследования позволят понять, какая из комбинаций препаратов для лечения ХОЗЛ более эффективна в предотвращении обострений ХОЗЛ.

Материалы и методы Дизайн

REACT – многоцентровое 52-недельное рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах III/IV фазы. Оно включает в себя 4-недельный вводный период, в течение которого все пациенты будут получать плацебо в дополнение к уже применяющейся фиксированной комбинации БАДД/ИКС. Далее следует 52-недельный период лечения, в течение которого пациенты будут получать плацебо или рофлумиласт 500 мкг 1 р/день в дополнение к фиксированной комбинации БАДД/ИКС. Участники исследования будут рандомизированы на группы плацебо и рофлумиласта в пропорции 1:1. В рамках испытания может использоваться любая доступная фиксированная комбинация БАДД/ИКС в максимальной дозе, утвержденной в каждой стране. Речь идет о тех препаратах, которые ранее применялись пациентами и не будут предоставляться спонсором. Допускается применение и других лекарственных средств, в частности ХЛДД и сальбутамола (в качестве препарата неотложной помощи), а также антибиотиков и кортикостероидов для лечения обострений. Могут использоваться и препараты для лечения сопутствующих заболеваний.

За периодом активного лечения следует 30-дневный этап последующего наблюдения, целью которого является регистрация любых неблагоприятных событий. Последний визит осуществляется через 12 нед после окончания лечения.

Комплаенс будет оцениваться по количеству принятых таблеток и количеству дней участия пациента в периоде лечения. COMPLIANCE должен равняться $\geq 80\%$ и $\leq 125\%$ в течение 4-недельного вводного периода для того, чтобы пациенты были рандомизированы на группы лечения, и $\geq 70\%$ и $\leq 143\%$ в течение года лечения.

Участники

Всего будет рандомизировано 1934 пациента (по 967 в каждую группу лечения). Пациенты будут набраны примерно в 200 центрах, расположенных в 21 стране мира. У всех пациентов должен быть подтвержден диагноз ХОЗЛ с тяжелой бронхообструкцией (соотношение постбронходилатационных показателей ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) и ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) $\leq 0,70$, постбронходилатационный показатель ОФВ₁ $< 50\%$ от должного), симптомами хронического бронхита и частыми обострениями в анамнезе (≥ 2 в предыдущем году). Все пациенты должны получать регулярное лечение фиксированной комбинацией БАДД/ИКС в течение ≥ 12 мес до начала исследования. Это испытание будет

проводиться в соответствии с протоколом клинического исследования, Руководством по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации, Хельсинкской декларацией, а также любыми действующими национальными нормативами. Все пациенты должны дать информированное согласие на участие в исследовании.

Конечные точки

Первичной конечной точкой исследования является частота умеренных или тяжелых обострений ХОЗЛ на 1 пациента в год. Умеренные обострения определяются как состояния, требующие перорального или парентерального применения кортикостероидов. Тяжелые обострения определяются как эпизоды, потребовавшие госпитализации и/или приведшие к смерти. Ключевой вторичной конечной точкой исследования REACT является изменение постбронходилатационного показателя ОФВ₁, оцениваемого с помощью спирометрии, с момента рандомизации к концу 52-недельного периода лечения. Качество жизни будет оцениваться с помощью теста по оценке ХОЗЛ (COPD Assessment Test™, GlaxoSmithKline, Великобритания). Конечные точки безопасности включают частоту побочных эффектов и изменение веса / индекса массы тела.

Обострения ХОЗЛ

Пациенты, у которых обострение развилось во время вводного периода, не включаются в период лечения до тех пор, пока указанное состояние не будет купировано. Выраженность симптомов ХОЗЛ (кашля, отделения мокроты) и использование препаратов неотложной помощи должны ежедневно фиксироваться пациентом в дневнике самонаблюдения с целью повышения настороженности относительно ухудшения течения заболевания. Для уверенности в том, что все обострения будут учтены, пациентам рекомендовано обращаться к лечащему врачу в случае любого ухудшения симптомов ХОЗЛ. Все обострения будут отражены в соответствующем разделе индивидуальной регистрационной карты субъекта клинического исследования, включая описание степени тяжести, потребовавшегося лечения, исключения из исследования, если таковое имело место, и даты начала и конца обострения. Количество умеренных и тяжелых обострений в период лечения будет записано и проанализировано в качестве первичной конечной точки. Будут также оценены другие конечные точки, связанные с обострением, в том числе доля пациентов, перенесших обострение в период лечения, а также время до 1-го, 2-го и 3-го обострения.

Обсуждение

Исследование REACT позволит ответить на очень важный с клинической точки зрения вопрос: сможет ли пероральный противовоспалительный препарат класса ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4)

обеспечить дополнительные преимущества у пациентов, уже получающих комбинированную терапию ингаляционными БАДД и ИКС, а в ряде случаев и ХЛДД, у которых такое лечение не привело к должному контролю заболевания. Кроме того, исследование даст дополнительную информацию о безопасности рофлумиласта у этой категории пациентов.

За последнее десятилетие масштабные клинические исследования по изучению фармакотерапии ХОЗЛ не только предоставили доказательную базу для применяющихся сегодня препаратов, но также позволили выявить целый ряд проблем в повседневной жизни больных ХОЗЛ, требующих решения. Помимо этого, благодаря проведенным исследованиям, в которых изучались новые средства для лечения ХОЗЛ, в настоящее время сформированы четкое понимание взаимосвязи между обострениями и ухудшением состояния здоровья больных, представления о структуре смертности пациентов с ХОЗЛ и др.

Большинство из проведенных до этого момента масштабных клинических исследований по проблеме ХОЗЛ были посвящены изучению эффективности ингаляционной терапии, в частности ИКС, БАДД, холинолитиков длительного действия и комбинаций перечисленных лекарственных средств в одном или нескольких ингаляторах. В то же время исследования по изучению ингибиторов ФДЭ-4 также внесли вклад в изучение проблемы ХОЗЛ. Например, изучение эффективности циломиласта в исследовании с применением биопсии и испытания, в которых оценивали рофлумиласт и циломиласт с исследованием индуцированной мокроты, продемонстрировали, что данные противовоспалительные средства в отличие от курса монотерапии ИКС такой же длительности (в течение нескольких недель) могут оказывать влияние на клеточный профиль у пациентов со стабильным течением ХОЗЛ. Эти исследования подтвердили выводы, полученные в экспериментальных работах in vitro, показавших, что ингибиторы ФДЭ-4 обладают потенциальным многофакторным действием в отношении клеток, вовлеченных в хроническое воспаление при ХОЗЛ.

Фармацевтическими компаниями разработаны несколько ингибиторов ФДЭ-4, но только рофлумиласт и циломиласт допущены к изучению в масштабных клинических исследованиях с участием людей. Предварительные обнадеживающие результаты лечения циломиластом больных ХОЗЛ средней степени тяжести в течение 6 нед не нашли подтверждения при более длительном его применении (в 6-месячном исследовании) у пациентов с более тяжелым течением заболевания, хотя сообщалось о положительном влиянии этого лекарственного средства на уровни провоспалительных маркеров в мокроте. Однако изменение функции легких в рассматриваемых исследованиях было очень незначительным по сравнению с улучшением ОФВ₁, которое наблюдалось при терапии рофлумиластом в разных дозах в исследовании RECORD. У большинства участников этого клинического испытания имела место II стадия ХОЗЛ по классификации GOLD и, соответственно, количество обострений, требовавших медикаментозной

терапії кортикостероидами і/або антибіотиками, було невеликим.

На наступному етапі вивчення препарату результати його застосування в дозі 500 мкг 1 р/день (зарегістрована дозировка) на перший погляд представляли декілька розчаровувальними. У пацієнтів с III/IV стадією ХОЗЛ по класифікації GOLD спостерігалося статистично достовірне покращення показувачів ОФВ₁, але достовірної різниці в частоті загострень між групами хворих, лічених рофлумиластом і плацебо, не було. В цілому частота загострень в цьому дослідженні була нижче, ніж очікувалося; однак аналіз результатів терапії в підгрупі пацієнтів з більш важким теченням захворювання і наявністю симптомів хронічного бронхіту в анамнезі, в якій частота загострень була вище, ніж в загальній групі, надав доказові результати позитивного ефекту терапії.

Внаслідок цього було проведено два ідентичних проспективних клінічних дослідження для перевірки гіпотези про те, що у певній категорії пацієнтів, схильних до загострень, рофлумиласт може знизити частоту загострень. С цією метою отримали хворих ХОЗЛ з симптомами хронічного бронхіту, наявністю помірного і важкого загострень в анамнезі і ОФВ₁ <50% від нормального. Учасників рандомізували для лікування в період 1 року. В цьому дослідженні пацієнтам не дозволялося приймати ІКС внаслідок наявності протиприродного ефекту, однак 50% хворих було дозволено продовжити прийом БАДД. Результати цих досліджень показали достовірне покращення по обох первинним кінцевим точкам. Наступний аналіз показав, що у пацієнтів, отримували БАДД, додавання рофлумиласта сприяло додатковому скороченню частоти загострень на 21% (відносний ризик 0,79; p<0,001). Крім того, post-hoc аналіз більш ранніх досліджень рофлумиласта, в яких

пацієнтам дозволялося супутнє лікування ІКС в фіксованій дозі, показав, що даний препарат забезпечує додаткове скорочення частоти загострень у пацієнтів, уже приймають ІКС. І на кінець, в двох 6-місячних дослідженнях у пацієнтів со II–IV стадією ХОЗЛ по класифікації GOLD спостерігалося додатковий ефект рофлумиласта в відношенні покращення функції легких при його додаванні до сальметеролу (БАДД) або тiotропію (ХЛДД).

Оскільки пацієнти з ХОЗЛ часто отримують комбінації препаратів різних класів, необхідні додаткові данні відносно того, як додавання рофлумиласта вплине на частоту загострень у пацієнтів з зберігаються, незважаючи на прийом комбінованої подвійної (ІКС і БАДД) і навіть трійної (ІКС, БАДД і тiotропію) терапії, ризиком. Данні про фармакологію рофлумиласта свідчать про те, що препарат впливає на інші механізми патогенезу ХОЗЛ, ніж бронходилататори і ІКС. В той же час потрібні додаткові гарантії, що ці властивості препарату знайдуть відображення в покращенні клінічного течення захворювання. Аналіз попередніх досліджень, в яких дозволялося супутнє лікування, підтвердив, що рофлумиласт забезпечує додатковий ефект при додаванні до бронхолітиків або ІКС. Але ці результати не дозволили отримати повне уявлення про те, які саме переваги надає рофлумиласт при додаванні до різних комбінацій препаратів (ІКС + БАДД, ІКС + ХЛДД або ІКС + БАДД + ХЛДД). Це і стало метою даного дослідження.

В дослідженні REACT пацієнти можуть використовувати будь-яку доступну комерційно фіксовану комбінацію ІКС з БАДД в максимальній дозі, затвердженій в тій чи іншій країні. Такий дизайн хоча і привносить певну варіабельність в дослідження, але відображає реальну

клінічну ситуацію, коли рофлумиласт додається не до якоїсь-то однієї фіксованої комбінації препаратів. Таким чином, результати даного дослідження будуть релевантні для пацієнтів по всьому світу.

Прийом більшості пероральних препаратів асоціюється з певними побічними ефектами і проблемами переносимості. Рофлумиласт також має ряд фармакологічних прогнозованих побічних явищ. При об'єднанні аналіз даних 14 рандомізованих подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень по вивченню рофлумиласта у пацієнтів з ХОЗЛ (5766 пацієнтів приймали рофлумиласт, 5491 – плацебо) найбільш поширеними небажаними реакціями, які при прийомі рофлумиласта спостерігалися частіше, ніж в групах плацебо, були діарея (10,1 vs 2,6%), зниження маси тіла (6,8 vs 1,8%), тошнота (5,2 vs 1,4%) і головний біль (4,6 vs 2,0%). За виключенням зменшення маси тіла більшість побічних ефектів зникли в період 3 нед терапії.

Об'єднаний аналіз даних по безпеці рофлумиласта визначив профіль побічних ефектів, які будуть моніторуватися в дослідженні REACT при додаванні даного лікарського засобу до різних комбінацій препаратів. Що стосується зміни ваги, то найбільш виражене її зменшення спостерігалося у тих пацієнтів, які на початку дослідження мали більшу масу тіла, особливо у осіб з ожирінням (індекс маси тіла >30 кг/м²). Низький індекс маси тіла по праву вважається поганим прогностичним знаком при ХОЗЛ, тому будь-який препарат, здатний зменшити вагу, повинен бути вивчений.

В актуальній базі даних по безпеці препарату існують певні обмежені данні про спостереження за пацієнтами після закінчення клінічних досліджень.

Ці данні показують, що пацієнти, у яких в ході дослідження було помічено зменшення маси тіла, відновили свою вагу після закінчення випробування. В зв'язі з цим необхідність в додатковій інформації очевидна. По цій причині дослідження REACT включає достатньо тривалий період спостереження після закінчення лікування. В цей період буде також моніторуватися частота загострень, оскільки, наприклад, скасування ІКС асоціюється з збільшенням даного показувача.

Таким чином, отримані в дослідженні REACT данні внесуть значительний вклад в наявні знання про течення ХОЗЛ у пацієнтів з важкою бронхообструкцією і високим ризиком загострень, зберігаються, незважаючи на лікування комбінаціями ІКС + БАДД або ІКС + БАДД + ХЛДД. Це дослідження дозволить визначити, чи є межові ефективності фармакотерапії ХОЗЛ, і якщо так, то можливо, у пацієнтів з високим ризиком загострень необхідно призначати більш інтенсивну терапію, ніж ту, яку застосовують сьогодні. Крім того, це дослідження дозволить краще зрозуміти профіль побічних ефектів рофлумиласта, дасть можливість встановити, які події зустрічаються частіше, а також ситуації, що потребують об'єктивного моніторингу. Подібні дослідження необхідно проводити для більш глибокого розуміння природи ХОЗЛ, а також для впевненості в тому, що рекомендації по лікуванню даного захворювання ґрунтуються на достовірних, отриманих в чітко спланованих і ретельно проведених клінічних дослідженнях.

Стаття напечатана в скороченні.

Переклад з англ. **Наталія Мищенко**

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 375-382.

НОВИНИ МОЗ

Під головуванням віце-прем'єр-міністра – міністра охорони здоров'я України Раїси Богатирьової в АР Крим пройшов форум міністрів охорони здоров'я країн – учасниць СНД

Учасники ХХІ засідання Ради зі співробітництва в сфері охорони здоров'я Співдружності Незалежних Держав, яке відбулося в п'ятницю в м. Ялті під головуванням віце-прем'єр-міністра – міністра охорони здоров'я України Раїси Богатирьової, розглянули низку питань щодо розвитку співпраці країн, що входять до СНД, у медичній галузі.

Було обговорено проект Концепції узгоджених дій держав – учасниць Співдружності Незалежних Держав у галузі протидії онкологічним захворюванням, проект Угоди про співпрацю держав – учасниць СНД із питань медичного страхування трудящих-мігрантів та членів їхніх сімей, проект Угоди про розвиток співробітництва в галузі виробництва і взаємопоставок лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичної техніки, що виробляються на територіях держав – членів СНД.

Відбувся обмін думками щодо створення плану заходів із реалізації Концепції узгодженої соціальної та демографічної політики держав – учасниць СНД у сфері охорони здоров'я, а також щодо результатів міжнародного круглого столу «Сучасний стан реабілітаційних заходів по відношенню до ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС та перспективи на найближчі роки», який відбувся 2011 р. у м. Бішкек (Киргизстан). Наголошувалося на необхідності посилення заходів, спрямованих на

реабілітацію громадян, що постраждали під час ліквідації аварії на ЧАЕС.

Крім того, учасники засідання розглянули такі питання, як співпраця у сфері санітарної охорони територій держав – учасниць СНД, надання медичної допомоги громадянам держав – членів СНД, співпраця в розв'язанні проблем ВІЛ-інфекції/СНІДу. На форумі говорилося про необхідність розробки та прийняття на рівні вищих органів Співдружності Незалежних Держав Стратегії «Здоров'я народів СНД».

Довідково:

Рада зі співробітництва в сфері охорони здоров'я Співдружності Незалежних Держав створена в червні 1992 р. До її складу входять міністри охорони здоров'я та головні санітарні лікарі України, Білорусі, Казахстану, Киргизстану, Росії, Таджикистану, Туркменії, Узбекистану, активну участь беруть представники Азербайджану та Молдови.

Для покращення ситуації з лікуванням серцево-судинних захворювань потрібні реальні законодавчі кроки

У Кабінеті Міністрів під головуванням прем'єр-міністра Миколи Азарова відбулася робоча нарада щодо стану організації кардіодопомоги населенню. У ній узяли участь: заступник міністра охорони здоров'я Олександр Толстиков, президент Національної академії медичних наук України Андрій Сердюк, директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» НАМН України Геннадій Книшов, директор Київської міської клінічної лікарні «Київський

центр серця» Борис Тодуров, директор Науково-практичного медичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України Ілля Ємець та перший заступник голови Державної служби України з лікарських засобів Інна Демченко.

Оскільки на сьогодні серцево-судинні захворювання в нашій країні є однією з основних причин смертності, учасниками наради було вирішено вжити заходів як на законодавчому, так і на організаційному рівнях. Передусім створити спеціальну робочу групу, до складу якої ввійдуть представники відомих медичних інститутів, що сприятиме здійсненню реальних кроків для покращення ситуації з лікуванням серцево-судинних захворювань, особливо у дітей.

Крім того, було вирішено, що Кабінет Міністрів розгляне можливість надання повної державної підтримки немовлятам, які потребують кардіооперацій. За статистикою, таких малюків віком до 1 року в Україні приблизно 7 тис.

Сьогодні в країні працюють 425 кардіохірургів, із них самостійно оперують лише близько 60. У планах підготувати законодавчі зміни, які дозволять іноземним хірургам оперувати в Україні, а також залучати до процесу практичного навчання вітчизняних молодих спеціалістів. На думку медиків та посадовців, це дасть змогу вирішити проблему нестачі в країні оперуючих лікарів. Сприятиме цьому і створення відповідних кафедр у кожному медичному університеті. Керівництво МОЗ разом із представниками медичних інститутів відповідного профілю та НАМН України зобов'язалися вивчити це питання

та запропонувати проект рішення.

Довідково:

Щороку приблизно 460 тис. українців помирають внаслідок серцево-судинних захворювань. У державі щорічно реєструється 50 тис. випадків гострого інфаркту міокарда. За 2011 р. виконано понад 21 тис. інтервенційних втручань (профілактика та лікування інфаркту). Потреба в проведенні коронарографії та стентування коронарних артерій в Україні – 200 тис. на рік. Собівартість коронарографії – 4325 грн, вартість стента з лікувальним покриттям – 20 тис. грн.

Так, за 2011 р. питома вага ішемічної хвороби серця становила 40% (понад 310 тис. осіб) у структурі всієї смертності. За цей час в Україні проведено близько 2,5 тис. операцій аорто-коронарного шунтування. Собівартість такої операції – 30 тис. грн.

Щороку в Україні народжується близько 4500 дітей із вродженими вадами серця. У 2011 р. проведено 2800 відповідних операцій, хоча потужності центральних та регіональних кардіохірургічних центрів (відділень) дозволяють проводити близько 4 тис. таких втручань на рік за умови повноцінного фінансування (собівартість операції – 19 тис. грн.).

За 2011 р. в країні пацієнтам із порушеннями ритму серця імплантовано 3806 штучних стимуляторів. Річна потреба в проведенні імплантації стимуляторів – 18 тис. грн (собівартість операції 7,2 тис. грн., вартість стимулятора залежно від функцій – від 12,8 тис. до 60,9 тис. грн.).

Прес-служба МОЗ України