

Рофлумиласт в лечении ХОЗЛ: доказательная база и место препарата в обновленном руководстве GOLD-2011

Около года назад арсенал украинских врачей, занимающихся лечением пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), пополнился инновационным препаратом из класса ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) рофлумиластом (Даксас). Поскольку в настоящее время препарат активно накапливает доказательную базу, мы стараемся в каждом выпуске информировать читателей о данных по его эффективности и безопасности. Ранее мы писали о том, что рофлумиласт уже включен в международные рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD), однако в самом конце прошлого года это клиническое руководство претерпело ряд очень существенных изменений. Какое место в обновленных рекомендациях отведено рофлумиласту? С этим вопросом, а также с просьбой суммировать доказательную базу эффективности и безопасности этого препарата мы обратились к ведущим пульмонологам нашей страны.



Людмила Александровну Яшину.

Кратко прокомментировать ключевые изменения в рекомендациях GOLD-2011 мы попросили заведующую отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт пульмонологии и фтизиатрии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора

► **В обновленных рекомендациях GOLD-2011 эксперты внесли изменения даже в определение заболевания. Как теперь оно звучит и чем обусловлена новая формулировка?**

— В первую очередь хотелось бы отметить, что впервые за 10-летнюю историю существования этого клинического руководства в него не просто были внесены некоторые изменения и дополнения с учетом результатов последних исследований, а была осуществлена серьезная переработка. Было пересмотрено и определение ХОЗЛ. Теперь оно звучит следующим образом: «ХОЗЛ — широко распространенное, предотвратимое и поддающееся лечению заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и ассоциировано с чрезмерно выраженным воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие раздражающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния способствуют повышению степени тяжести заболевания у отдельных пациентов».

Как мы видим, была заменена фраза «частично обратимым ограничением воздушного потока» на «персистирующим ограничением воздушного потока». Согласно современному представлению о ХОЗЛ, которое отражено в этом согласительном документе, обратимость бронхообструкции больше не считается дифференциально-диагностическим критерием ХОЗЛ. Как показывают результаты исследований и клиническая практика, в когорте пациентов с ХОЗЛ есть пациенты и со значительной степенью обратимости бронхообструкции в ответ на прием бронхолитиков.

Также в определении ХОЗЛ рабочая группа экспертов сделала акцент на том, что коморбидные патологические состояния и обострения существенно отягощают его течение. Такое дополнение закономерно, поскольку сегодня имеется уже большая доказательная база негативного влияния сопутствующей патологии и обострений на естественное течение ХОЗЛ и его исход. Например, отмечено, что у пациентов с ХОЗЛ и наличием одного или тем более нескольких сопутствующих заболеваний существенно выше риск смерти, чем у больных ХОЗЛ без коморбидности. Более того, в исследовании D.M. Mannino et al. (2008) было показано, что риск смерти у пациента с ХОЗЛ 2 стадии и наличием трех и более сопутствующих заболеваний значительно выше, чем у больного с тяжелой или очень тяжелой ХОЗЛ и отсутствием сопутствующей патологии. Исследование J. Yeo et al. (2006) показало достоверную обратную корреляцию между коморбидностью и качеством жизни.

Многочисленные исследования свидетельствуют о негативном влиянии обострений на прогноз ХОЗЛ. Доказано, что обострения ускоряют падение показателей функции легких (G.C. Donaldson et al., 2002),

снижают физическую активность и качество жизни больных (T.A.R. Seemungal et al., 1998), повышают риск смерти (J.J. Soler-Cataluna et al., 2005) и являются самой существенной статьей расходов на ведение пациентов с ХОЗЛ. Согласно результатам эпидемиологических исследований смертность после госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ выше, чем у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Так, в первый год после госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ умирают около 23% больных, в течение двух лет — 32%, трех — 39% (S. Kim et al., 2006).

В связи с этим частота обострений является одной из важнейших конечных точек в клинических исследованиях по изучению эффективности фармакотерапии ХОЗЛ, а их профилактика — одной из ключевых целей лечения ХОЗЛ согласно руководству GOLD.

► **Как известно, чем выше степень тяжести ХОЗЛ, тем чаще у пациентов развиваются обострения. Это линейная зависимость?**

— Благодаря результатам недавно завершившегося исследования ECLIPSE мы уже знаем, что частые обострения могут иметь место даже у пациентов с ранними стадиями ХОЗЛ. Однако как ECLIPSE, так и многочисленные эпидемиологические исследования, опубликованные ранее, свидетельствуют о том, что риск обострений и их тяжесть возрастают по мере прогрессирования заболевания, то есть усугубления бронхообструкции. В ECLIPSE, например, в первый год наблюдения частые обострения (2 и более в год) отмечались у 22% больных со второй стадией ХОЗЛ, у 33% — с третьей и 47% — с четвертой. Соответственно частота обострений составила 0,85; 1,34 и 2 эпизода на одного пациента в год. Около 7, 18 и 33% больных с 2, 3 и 4 стадиями ХОЗЛ были госпитализированы в связи с обострением ХОЗЛ в первый год наблюдения.

► **То есть, пациенты с 3 и 4 стадиями ХОЗЛ относятся к группе высокого риска обострений?**

— Да, согласно новой редакции руководства GOLD пациенты с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) ниже 50% от должного, с тяжелой и очень тяжелой (3 и 4) степенями бронхообструкции по спирометрической классификации GOLD относятся к группам высокого риска обострений (группы С и D по новой системе комплексной оценки пациентов с ХОЗЛ). Кроме того, к группам высокого риска обострений относятся пациенты, перенесших 2 и более обострения в предыдущем году. Важно подчеркнуть, что для того, чтобы отнести пациента к группе высокого риска, достаточно лишь одного фактора риска — либо выраженной бронхообструкции (степень бронхообструкции по спирометрической классификации GOLD 3 или 4), либо частых обострений в анамнезе (2 и более в год). То есть, пациенты с частыми обострениями в анамнезе относятся к группе высокого риска независимо от показателей функции легких.

Полная картина повреждающего воздействия ХОЗЛ на пациента возможна только при комплексной оценке симптомов, степени нарушения бронхиальной проходимости и/или риска обострений. Для оценки симптомов рекомендуется шкала оценки одышки mMRC или тест контроля над ХОЗЛ (COPD Assessment Test — CAT). Оценка одышки по шкале mMRC ≥ 2 баллов или показатель теста контроля над ХОЗЛ (CAT) ≥ 10 баллов указывают на высокий

уровень выраженности симптомов. Комплексная оценка учитывает также анамнез обострений пациентов.

Согласно комплексной оценке пациенты ХОЗЛ разделяются на четыре группы.

Группа А — с низким риском и незначительными симптомами; это пациенты со степенью спирометрических нарушений GOLD 1 или GOLD 2 и/или 0-1 обострением в год и небольшим количеством симптомов (0-1 балл по шкале mMRC или менее 10 баллов по опроснику CAT).

Группа В — с низким риском и более выраженными симптомами; это пациенты со степенью GOLD 1 или GOLD 2 и/или 0-1 обострением в год и выраженной степенью симптомов в 2 балла и больше по шкале mMRC или 10 баллов и больше по опроснику CAT.

Группа С — с высоким риском и менее выраженными симптомами; пациенты со степенью GOLD 3 или GOLD 4 и/или 2 и более обострений в год и выраженностью симптомов в 0-1 балл по шкале mMRC или менее 10 баллов по опроснику CAT.

Группа D — с высоким риском и более выраженными симптомами; пациенты со степенью GOLD 3 или GOLD 4 и/или 2 и более обострений в год и выраженностью симптомов в 2 и более балла по шкале mMRC или 10 и больше баллов по опроснику CAT.

► **То есть, пациенты с ОФВ₁ ниже 50% от должного и пациенты с более высокими показателями функции легких, например 65-70% от должного, но с частыми обострениями в анамнезе (2 и более в предшествующем году) могут быть пациентами, относящимися к группе высокого риска? Какое практическое значение имеет такая стратификация пациентов?**

— При оценке степени риска выбирается наибольший риск, исходя из степени тяжести по спирометрической классификации и анамнеза обострений. В данном случае пациенты с ОФВ₁ менее 50% попадают в группу высокого риска из-за низких показателей функции внешнего дыхания, а больные с умеренной бронхообструкцией, но имеющие 2 и более обострений в год — по показателю обострений. И лечить таких пациентов в обоих случаях нужно, как пациентов высокого риска.

► **Какое место в рекомендациях GOLD-2011 отведено рофлумиласту?**

— В обновленном руководстве GOLD рофлумиласт охарактеризован так: «Это препарат для перорального приема однократно в сутки, который не обладает прямым бронходилатационным эффектом, однако он улучшает ОФВ₁ у пациентов, получающих салметерол или тиотропий. Рофлумиласт на 15-20% снижает умеренные и тяжелые обострения, требующие применения кортикостероидов у пациентов с хроническим бронхитом, тяжелым или очень тяжелым течением ХОЗЛ и анамнезом обострений (уровень доказательности А)».

Рофлумиласт рекомендован как препарат второго выбора в дополнение к препаратам первой линии у пациентов с хроническим бронхитом, тяжелой и очень тяжелой степенью ХОЗЛ, выраженными симптомами и анамнезом обострений (группа D) и в качестве альтернативного у больных с хроническим бронхитом, тяжелой и очень тяжелой степенью ХОЗЛ, небольшим количеством симптомов и анамнезом обострений (группа С).

► **Рофлумиласт в новом алгоритме лечения рассматривается как альтернативный выбор для пациентов группы С и как терапия второго выбора для группы D. Как этими рекомендациями руководствоваться в реальной клинической практике?**

— Обновленное руководство во многом оставляет право выбора за врачом. Однако, когда речь идет о пациенте с симптомами хронического бронхита (хронический кашель, мокротоотделение), частыми обострениями и тяжелым ХОЗЛ (пациенты групп С и D), которые недостаточно контролируются приемом длительного действия бронхолитиков, эксперты

рекомендують розглянути можливість додавання рофлумиласта до терапії першої лінії, це може допомогти знизити частоту обострень у цієї категорії хворих.

► Чому експерти акцентують увагу на підгрупі пацієнтів з бронхіальним фенотипом ХОЗЛ?

– Виявлення цього фенотипа ХОЗЛ і окремі рекомендації по ліченню пов'язані з худшим прогнозом при наявності хронічного бронхіту у пацієнтів з ХОЗЛ. Показано, що у пацієнтів з симптомами хронічного бронхіту ризик розвитку обострень майже в 2,5 рази вище, ніж в разі їх відсутності (P.R. Burgel et al., 2009), відповідно і вище частота асоційованих з частими обостреними небажаними наслідками захворювання. Таким чином, лічінню цієї групи пацієнтів рекомендована терапія, направлена на зменшення ризику обострень, в частині застосування рофлумиласта.

► Підводячи короткий підсумок, слід відзначити наступне.

– **Оновлене керівництво GOLD рекомендує лікарям комплексно підходити до оцінки тяжкоти ХОЗЛ з обов'язковим урахуванням не тільки ступеня бронхообструкції за даними спірометрії, але і вираженості симптомів захворювання і частоти обострень в анамнезі, що обов'язково повинно враховуватися при виборі лікування.**

– **Особливий акцент в рекомендаціях GOLD-2011 зроблено на обострених, які суттєво погіршують перебіг ХОЗЛ і погіршують його прогноз.**

– **Пацієнтам з ОФВ₁ нижче 50% від нормального або частими обостреними в анамнезі (2 і більше в попередньому році), які належать до груп С і D, при наявності хронічного бронхіту, при недостатній ефективності бронхолітиків довготривалого дії експерти рекомендують додавати до терапії першої лінії рофлумиласт, що дозволить знизити частоту обострень у даній категорії хворих ХОЗЛ.**



наук, професора Тат'яну Алексєєвну Перцеву.

Нагадати читачам про механізм дії рофлумиласта і сумізувати наявну на сьогоднішній день доказову базу ми попросили члена-кореспондента НАМН України, завідувачку кафедри факультетської терапії і ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії, доктора медичних наук, професора Тат'яну Алексєєвну Перцеву.

► Чому експерти GOLD рекомендують призначати рофлумиласт пацієнтам з ХОЗЛ високого ризику для зменшення частоти обострень?

– В основі патогенезу ХОЗЛ лежить хронічне запалення нижніх дихальних шляхів. Інтенсивне запалення процесу внаслідок інфекції, впливу аерозолітантів або ендогенних причин призводить до розвитку обострень захворювання. Було показано, що в період обострень рівень запальних кліток, прозапальних медіаторів, цитокинів і протеаз значно зростає. Тому контроль специфічного для ХОЗЛ хронічного запалення є запорукою успішної профілактики обострень.

В даний час в арсеналі пульмонологів є лікарський засіб, яке розроблено спеціально для подання специфічного для ХОЗЛ запалення і вже підтвердило свою ефективність і безпеку в численних клінічних дослідженнях. Це препарат рофлумиласт (Даксас). Він є потужним і селективним інгібітором фосфодіестерази-4 (ФДЭ-4) – фермента, відповального за руйнування цАМФ. Нагадуємо, що ФДЭ-4 грає ключову роль в запальному процесі при ХОЗЛ. Цей фермент експресується основними запальними клітками, приймаючи участь в патогенезі ХОЗЛ, в частині нейтрофілів і макрофагів. При збільшенні активності ФДЭ-4 з наступним зниженням рівня цАМФ в цих клітках їх прозапальна активність збільшується, а при зниженні активності ФДЭ-4, відповідно, зменшується. Рофлумиласт,

блокуючи ФДЭ-4 в нейтрофілах і макрофагах, сприяє підтриманню високого рівня цАМФ в запальних клітках, тим самим зменшує їх активність і забезпечує протизапальну дію.

► В яких клінічних дослідженнях була вивчена протизапальна ефективність препарату Даксас?

– Здатність препарату Даксас знижувати специфічне для ХОЗЛ запалення була переконливо показана в експериментальних дослідженнях на клітинних культурах і моделях ХОЗЛ на тваринах (A. Natzelmann et al., 2010), так і в клінічних дослідженнях з участю хворих ХОЗЛ. Так, в 4-тижневому плацебо-контрольованому перекресному дослідженні D.C. Grootendorst et al. (2007) Даксас забезпечив виражене зниження рівня запальних кліток в індукованій мокроті хворих ХОЗЛ – нейтрофілів на 35% (p=0,002), лімфоцитів на 34,8% (p=0,022), макрофагів на 24,4% (p=0,067) і еозинофілів на 50% (p=0,001) порівняно з плацебо. Також у пацієнтів групи рофлумиласта було відзначено достовірне зниження активності нейтрофілів і еозинофілів.

Протизапальна активність препарату Даксас клінічно проявляється покращенням функції легких і зниженням частоти і тяжкоти обострень. Так, в згаданому дослідженні застосування рофлумиласта забезпечило значне покращення пре- і постбронходилататорних показувальників ОФВ₁ порівняно з групою плацебо (+79,5 мл, p<0,001, і +68,7 мл, p=0,018, відповідно).

► Наскільки вираженою є протизапальна активність рофлумиласта порівняно з інгаляційними кортикостероїдами при ХОЗЛ?

– Даксас має принципово інший механізм протизапальної дії порівняно з ІКС, тому доповнює, а не замінює ІКС, ефективність яких, до слова, при ХОЗЛ значно нижче, ніж при бронхиальній астмі. Пост-хок аналіз результатів 12-місячних досліджень про вплив рофлумиласта, в яких частину пацієнтів продовжили прийом ІКС в період спостереження, показав, що Даксас ефективно зменшує частоту обострень і покращує функцію легких навіть при додаванні до терапії ІКС (P.M.A. Calverley et al., 2010).

► Як ефективно лікувати рофлумиластом при додаванні до бронхолітиків довготривалого дії?

– В двох базових багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях M2-124 і M2-125 з участю в загальній численності більше 3 тис. пацієнтів з середнім і важким перебігом ХОЗЛ додавання рофлумиласта до β₂-агоністів довготривалого дії забезпечило достовірне зменшення частоти середньтяжких і важких обострень (на 17%) і покращення функції легких (збільшення ОФВ₁ на 48 мл). Об'єднаний аналіз результатів цих двох досліджень показав ще більш вражаючі результати: додавання рофлумиласта до β₂-агоністів довготривалого дії сприяло зменшенню частоти обострень на 21% порівняно з монотерапією бронхолітиками (p=0,0011).

Два багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень довготривалого дії шестимісячних досліджень 3 фази з участю більше ніж 1600 пацієнтів з середньтяжким і важким ХОЗЛ були спеціально організовані для дослідження ефективності додавання рофлумиласта до салметеролу (дослідження M2-127) і тiotропії (M2-128). Ці клінічні дослідження підтвердили, що призначення препарату Даксас хворим ХОЗЛ, які отримують базисну терапію бронхолітиками довготривалого дії, забезпечує суттєве і статистично достовірне покращення показувальників функції легких і зменшення частоти обострень. Так, додавання рофлумиласта до салметеролу призвело до додатково збільшення показувальника ОФВ₁ на 49 мл, додавання до тiotропії – на 80 мл порівняно з монотерапією бронхолітиком. Частота середньтяжких і важких обострень скоротилася на 37% (p=0,0315) при додаванні препарату Даксас до салметеролу і на 23% (p=0,1957) при додаванні до тiotропії.

► Наскільки суттєвим є зменшення частоти обострень на фоні застосування препарату Даксас порівняно з іншими видами базисної терапії?

– Оскільки Даксас розроблявся для застосування в якості додаткового засобу базисної терапії ХОЗЛ при недостатній ефективності препаратів першої лінії (бронхолітиків довготривалого дії з або без ІКС), то його ефективність і безпеку було досліджено і доведено переважно в комбінації з цими препаратами. Прямі порівняльні дослідження рофлумиласта з іншими класами препаратів для базисної терапії ХОЗЛ поки не проводилися.

Слід ще раз підкреслити, що той ефект, який спостерігався в проведених дослідженнях (зменшення частоти обострень на 17-37%), було отримано при додаванні до адекватної базисної терапії, тобто уже за умов зменшення, яке забезпечили бронхолітиками і ІКС. В частині додаткового зменшення частоти обострень у пацієнтів, які отримували β₂-агоністів довготривалого дії, складало 21% і було статистично достовірним (p=0,0011). Таке зменшення вважається клінічно важким і порівнюється з даними, отриманими в клінічних дослідженнях про ефективність інших препаратів, широко використовуваних для базисної терапії ХОЗЛ (TORCH, UPLIFT).

► Зменшення на 21% на перший погляд може показувати не дуже суттєвим...

– Ще раз хочу нагадати, що обострення ХОЗЛ асоціюються з більш швидким прогресивним перебігом захворювання, зменшенням якості життя пацієнтів, порушенням їх повсякденної і соціальної активності і, що дуже важливо, збільшенням смертності. Тому додаткове зменшення частоти середньтяжких і важких обострень ХОЗЛ – це чудовий результат, який в глобальному масштабі при широкому застосуванні препарату в клінічній практиці дозволить запобігти десяткам або сотням тисяч обострень ХОЗЛ в рік, рятує велике число життів і економить мільйони доларів, витрачених на лікування обострень ХОЗЛ.

Потім, наскільки клінічно важким є таке зменшення частоти обострень, допомагає показувальник NNT (в даному разі – кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати цим чи іншим препаратом для базисної терапії в період одного року, щоб запобігти одному обостренню). Для препарату Даксас цей показувальник становить всього 3 (N.A. Hanania et al., 2010), що значно менше, ніж NNT статинів для запобігання одному випадку інфаркту міокарда (В.М. Cheung et al., 2004).

І нарешті, нагадуємо, що препарати, які рекомендують в якості терапії першої лінії ХОЗЛ, в частині бронхолітиків довготривалого дії, забезпечують порівнюване або навіть менше зменшення частоти обострень. Так, комбінація флутиказону і салметеролу в дослідженні TORCH забезпечила зменшення частоти обострень на 25%, тiotропії в дослідженні UPLIFT – на 14% порівняно з плацебо. Тому можливістю додаткового зменшення ризику на 21% не варто нехтувати.

Таким чином, ми можемо зробити наступні висновки:

– Даксас – це перший і поки єдиний протизапальний препарат з класу інгібіторів фосфодіестерази-4, розроблений спеціально для подання запалення в дихальних шляхах при ХОЗЛ і до якого є достатня доказова база.

– Даксас покращує ефективність будь-якої підтримуючої терапії ХОЗЛ, покращує показувальники функції легких і зменшує частоту обострень.

– Бодадя появленню препарату Даксас така важка категорія хворих, як хворі з важким і дуже важким ХОЗЛ і частими обостреними в анамнезі, отримують реальний шанс, якщо не на повний контроль захворювання, то, як мінімум, на значне покращення функції легких, зменшення частоти і тривалості обострень, а, отже, покращення самопочуття і якості життя.

Готувала Наталя Миценко

