ZU_2012_respirat_3.qxd 10.10.2012 14:16 Page 20

Базисная терапия ХОЗЛ: выбор, ос

В современных клинических руководствах по диагностике и лечению хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), включая международное руководство Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD), в качестве поддерживающей терапии рекомендуется регулярное использование ингаляционных бронхолитиков длительного действия – β_2-агонистов (БАДД) и холинолитиков. Эффективность базисной бронходилатационной терапии ХОЗЛ зависит от целого ряда факторов, в частности от выбора самого бронхолитика, режима дозирования препарата, характеристик доставочного устройства, корректности его использования. Среди бронхолитиков длительного действия, безусловно, более удобными для пациента являются препараты с однократным приемом в сутки, которые могут обеспечить более высокую приверженность к лечению и, соответственно, более высокую эффективность терапии. Приверженность пациентов к лечению также повышается при применении простых, удобных в использовании ингаляторов. Правильное использование того или иного доставочного устройства, соблюдение пациентом техники ингаляции способствует достижению эффективности терапии. Важным условием эффективной доставки и распределения действующего вещества в легких является оптимальный размер частичек препарата, генерируемых ингалятором (<5 мкм), и низкое внутреннее сопротивление ингалятора. Высокое внутреннее сопротивление требует от пациента большего усилия для создания адекватного инспираторного потока, что снижает эффективность ингаляции, особенно у пациентов с низкой силой вдоха при выраженных функциональных нарушениях.

На фармацевтическом рынке мира и Украины в настоящее время присутствуют два бронхолитика длительного действия, применяемые 1 раз в сутки: β_2-агонист ультрадлительного действия индакатерол (Онбрез) и холинолитик длительного действия тиотропий (Спирива). Доставка действующего вещества в легкие у этих препаратов осуществляется с помощью однодозовых сухопорошковых ингаляторов.

В данном обзоре представлен анализ эффективности индакатерола и тиотропия в лечении ХОЗЛ по результатам исследования INHANCE, а также сравнение доставочных устройств, с помощью которых они применяются (Бризхайлер и ХендиХейлер), в рамках исследования INDEED.

Индакатерол vs тиотропий

Первичной целью 26-недельного исследования INHANCE было сравнение эффективности индакатерола в дозе 150 или 300 мкг с плацебо по влиянию на показатель $ОФВ_1$, измеряемый утром через 24 ч после приема дозы исследуемого препарата (утренний $ОФВ_1$), на двенадцатой неделе лечения. Вторичной целью исследования было продемонстрировать, что на двенадцатой неделе лечения индакатерол не уступает холинолитику длительного действия тиотропию по влиянию на утренний $ОФВ_1$. Также в течение 26 нед исследования изучались: эффективность препаратов сравнения по влиянию на функцию легких, выраженность одышки, потребность в бронхолитиках короткого действия, качество жизни, оценивалась безопасность терапии.

Это было масштабное клиническое исследование, в котором приняли участие 1683 пациента с ХОЗЛ среднетяжелого и тяжелого течения (средний постбронходилатационный показатель $ОФВ_1$ – 56% от должного), в возрасте 40 лет и старше (средний возраст – 63,3 года), с анамнезом курения не менее 20 пачко-лет. Они были рандомизированы для приема индакатерола 150 или 300 мкг, тиотропия 18 мкг или плацебо 1 раз в сутки в течение 26 нед.

Как показал анализ результатов спирометрии, через 12 нед лечения разница с группой плацебо составила 180 мл для обеих групп индакатерола и 140 мл для группы тиотропия. Во всех группах активного лечения улучшение утреннего $ОФВ_1$ превышало исходно установленный порог клинической значимости (120 мл). Разница между группами индакатерола и тиотропия составила 40-50 мл и была статистически достоверной при анализе не только non-inferiority ($p<0,001$), но и на превосходство терапии ($p\leq0,01$).

Как видно из таблицы, в которой представлена динамика утреннего $ОФВ_1$ в ходе исследования, уже на второй день исследования эффективность индакатерола 300 мкг была достоверно выше, чем тиотропия. Клинически значимый эффект индакатерола в повышении утреннего $ОФВ_1$ относительно плацебо сохранялся в течение всего периода исследования. Более того, на всех контрольных визитах в ходе исследования (второй день, вторая, двенадцая и 26-я неделя) отмечены достоверные преимущества индакатерола по сравнению с тиотропием.

Подгрупповой анализ показателей утреннего $ОФВ_1$ на двенадцатой неделе лечения показал, что индакатерол одинаково эффективен в разных подгруппах пациентов – у лиц в возрасте младше 65 лет и 65 лет и старше, у курящих и некурящих пациентов, у лиц, принимающих и не принимающих ингаляционные кортикостероиды.

У части пациентов проводили дополнительные спирометрические исследования, в частности двенадцатичасовую серию измерений постдозовых показателей $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) через 26 нед терапии. Согласно анализу этих результатов пиковый $ОФВ_1$ увеличился по сравнению с плацебо на 210 мл в группе индакатерола 150 мкг (95% ДИ 130-280 мл), на 240 мл в группе индакатерола 300 мкг (95% ДИ 170-320 мл) и на 180 мл в группе тиотропия (95% ДИ 100-250 мл) ($p<0,001$ для всех групп активного лечения по сравнению с плацебо). По сравнению с исходными показателями увеличение пикового $ОФВ_1$ составило 290 мл в группе индакатерола 150 мкг (на 22%), 330 мл в группе индакатерола 300 мкг (на 25%), 250 мл в группе тиотропия (на 22%), тогда как в группе плацебо только 70 мл (на 5%).

В первый день исследования $ОФВ_1$, измеренный через 5 мин после приема препарата, увеличился по сравнению с плацебо на 120 мл в обеих группах индакатерола (95% ДИ 100-140 мл) и на 60 мл в группе тиотропия (95% ДИ 30-80 мл) ($p<0,001$ для всех групп активного лечения по сравнению с плацебо; $p<0,01$ для сравнения индакатерола и тиотропия).

Транзиторный индекс одышки (TDI) через 12 нед лечения составил: при применении плацебо – 1,2; тиотропия – 1,95 (разница по сравнению с плацебо – 0,75); индакатерола 150 мкг – 2,13 (разница по сравнению с плацебо – 0,93); индакатерола 300 мкг – 2,38 (разница по сравнению с плацебо – 1,18). На 26-й неделе терапии TDI достиг показателя 1,4 в группе плацебо; 2,27 – в группе тиотропия (разница по сравнению с плацебо – 0,87), 2,41 – в группе индакатерола 150 мкг (разница по сравнению с плацебо – 1,01), 2,58 – в группе индакатерола 300 мкг (разница по сравнению с плацебо – 1,18).

Улучшение TDI по сравнению с плацебо было статистически достоверным ($p<0,01$) при применении индакатерола во всех контрольных временных точках (4, 8, 12, 26-я недели), в группе тиотропия – на 4, 12 и 16-й неделе. Достоверное преимущество индакатерола по влиянию на TDI по сравнению с тиотропием было зафиксировано на 4, 8 и 12-й неделе лечения (рис. 1а).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что клинически значимое улучшение TDI по сравнению с плацебо (≥1) было получено только в группах индакатерола. Более того, клинически значимое уменьшение выраженности одышки при применении индакатерола 300 мкг было зафиксировано во всех контрольных временных точках, то есть эффект этого препарата был стабильным.

Доля пациентов с клинически значимым улучшением TDI по сравнению с исходным уровнем (≥1) через 12 нед лечения составила: в группе плацебо – 42,3%, тиотропия – 55%, индакатерола 150 мкг – 58,9%, индакатерола 300 мкг – 65,8%; через 26 нед – 46,6, 57,3, 62,4 и 70,8% соответственно. Во всех временных точках доля пациентов с клинически значимым улучшением TDI была достоверно большей в группе индакатерола 300 мкг по сравнению не только с плацебо, но и с группой тиотропия.

Доля дней без применения сальбутамола по потребности через 26 нед наблюдения составила 41,8% в группе плацебо, 46,1% – тиотропия, 56,7% – индакатерола 150 мкг, 57,8% – индакатерола 300 мкг.

Таблица. Отличия между группами активной терапии и плацебо по утреннему показателю $ОФВ_1$ (л)

Контрольный визит	Утренний $ОФВ_1$ (л) ± SE	Отличие утреннего $ОФВ_1$ (л) в группах активного лечения по сравнению с плацебо (95% ДИ)		
	Плацебо	Индакатерол 150 мкг	Индакатерол 300 мкг	Тиотропий
2-й день	1,34±0,011	0,11 (0,08-0,13)	0,14 (0,12-0,16) ‡	0,10 (0,07-0,12)
n	391	400	396	395
2-я неделя	1,29 (0,013)	0,17 (0,14-0,20)†	0,18 (0,15-0,21)‡	0,14 (0,11-0,17)
n	377	389	391	393
12-я неделя	1,28 (0,015)	0,18 (0,14-0,22)‡	0,18 (0,14-0,22)‡	0,14 (0,10-0,18)
n	376	389	389	393
26-я неделя	1,26 (0,017)	0,16 (0,12-0,19)	0,18 (0,14-0,22)†	0,14 (0,10-0,18)
n	317	349	361	356

Все различия активной терапии по сравнению с плацебо достоверны в анализе на превосходство ($p<0,001$).
Разница между обеими дозами индакатерола versus тиотропий достоверна в анализе non-inferiority на каждом визите ($p<0,001$).
† $p<0,05$; ‡ $p<0,01$ – достоверное преимущество индакатерола над тиотропием в анализе на превосходство.

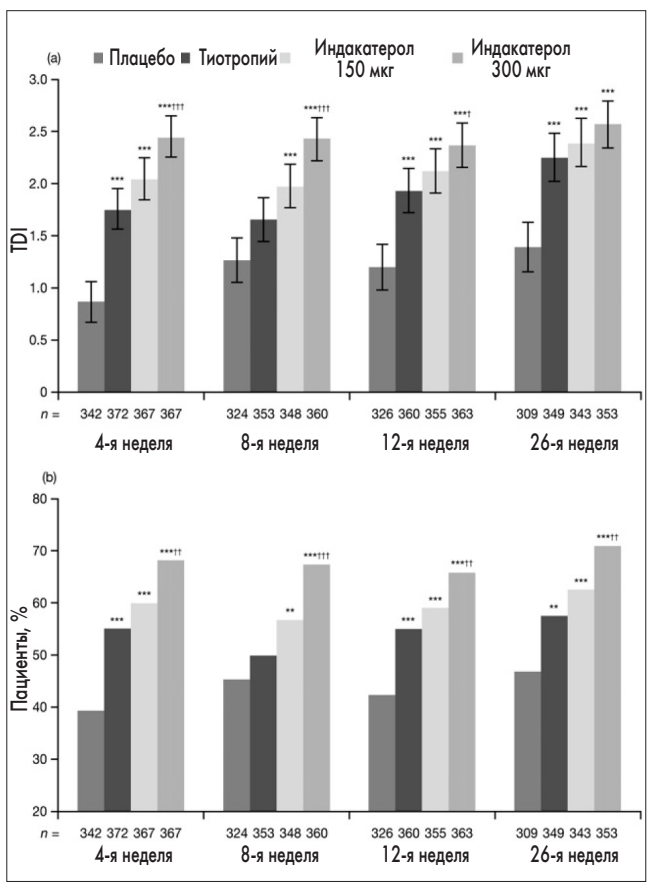

Рис. 1. а) Динамика TDI на фоне применения индакатерола 150 и 300 мкг, тиотропия и плацебо.
б) Доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения TDI (≥1 балл), на фоне применения индакатерола 150 и 300 мкг, тиотропия и плацебо
** $p<0,01$ и *** $p<0,001$ versus плацебо;
† $p<0,05$, †† $p<0,01$ и ††† $p<0,001$ versus тиотропий.

ZU_2012_respirat_3.qxd 10.10.2012 14:16 Page 21

ор, основанный на доказательствах

Преимущество индакатерола было статистически достоверным по сравнению как с плацебо (p<0,001), так и с тиотропием (p≤0,001) (рис. 1б).

Снижение (улучшение) общего показателя качества жизни по респираторному опроснику госпиталя св. Георгия (SGRQ) по сравнению с плацебо на 26-й неделе лечения составило 1 балл в группе тиотропия, 2,4 балла – индакатерола 150 мкг, 3,3 балла – индакатерола 300 мкг. Улучшение относительно плацебо было достоверным при применении обеих доз индакатерола, но не тиотропия.

Общая частота нежелательных явлений составила 5,7% в обеих группах индакатерола, 5,6% в группе тиотропия и 3,8% в группе плацебо; частота серьезных нежелательных явлений – 1,7; 1,9 и 1,4%; частота выбывания из исследования по причине серьезных нежелательных явлений – 1,4; 1 и 1,4% соответственно. Тремор, который рассматривается как побочный эффект β_2-агонистов, наблюдался у 0,5% пациентов в обеих группах индакатерола. Частота тахикардии составила 1,2 и 0,2% в группах индакатерола 150 и 300 мкг соответственно, 1,4% в группе тиотропия, 0,7% в группе плацебо. Сухость во рту отмечалась у 4,6% пациентов группы тиотропия и с частотой 1-1,2% в других группах. Частота кашля как нежелательного явления терапии достоверно не отличалась между группами. Кроме того, пациентов просили отмечать наличие кашля непосредственно после ингаляции препарата. Частота кашля после ингаляции составила 16,6 и 21,3% в группах индакатерола 150 и 300 мкг, 0,8% в группе тиотропия и 2,4% в группе плацебо. Кашель появлялся в течение 15 секунд после ингаляции, длился в среднем 6 секунд, не ассоциировался с бронхоспазмом и не требовал прекращения лечения. Частота повышения уровня глюкозы в крови >9,99 ммоль/л составила 9,9; 7,5; 7,5, и 6,0% в группах индакатерола 150 мкг, 300 мкг, тиотропия и плацебо; гипокалиемия < 3 моль/л составила 0,2; 0,5; 0,2 и 0,5%; удлинение интервала QTc >60 мс от исходного значения – 0,2; 0,2; 0,5 и 0,7% соответственно. Значимое повышение ЧСС (130 уд/мин или >120 в минуту + >15 уд/мин от исходного значения) отмечалось у 0-0,2% участников исследования, повышение систолического АД (>200 мм рт. ст. или >180 мм рт. ст. + >20 мм рт. ст. от исходного значения) у 1,2-1,7% пациентов; диастолического АД (>115 мм рт. ст. или >105 мм рт. ст. + >15 мм рт. ст. от исходного значения) у 0,7-1,7% пациентов.

Подводя итоги исследования, необходимо отметить, что статистически достоверное и клинически значимое улучшение утреннего $ОФВ_1$ на 180 мл по сравнению с плацебо на двенадцатой неделе терапии демонстрирует эффективность индакатерола и возможность его клинического применения один раз в сутки. Разница по утреннему $ОФВ_1$ между группами индакатерола и тиотропия составила 40-50 мл и была сопоставима с разницей в пользу тиотропия при его сравнении с БАДД для двукратного применения в сутки.

Общеизвестно, что утром функция легких у пациентов с ХОЗЛ находится на самом низком в течение суток уровне, в это время пациенты испытывают наибольшие ограничения активности в связи с их заболеванием. Поэтому дополнительное улучшение утреннего $ОФВ_1$ (через 24 ч после дозы), которое было получено при использовании индакатерола по сравнению с тиотропием, является очень важным для этих пациентов.

Как показало это исследование, бронходилатационный эффект индакатерола поддерживался в течение всего периода лечения. При этом его эффективность была сопоставима в разных подгруппах пациентов и не зависела от возраста, применения ингаляционных кортикостероидов и статуса курения. Быстрое начало действия препарата после приема первой дозы позволяет пациентам ощутить немедленное облегчение симптомов ХОЗЛ.

На фоне приема обеих доз индакатерола наблюдалось не только статистически достоверное, но и клинически значимое улучшение TDI, индакатерол в дозе 300 мкг обеспечивал устойчивое превышение порога клинической значимости. Снижение выраженности одышки при применении индакатерола можно объяснить уменьшением гиперинфляции, что позволяет пациентам быть более активными и улучшает их общее самочувствие.

Бризхайлер vs ХендиХейлер

Исследование INDEED было посвящено сравнению эффективности и удобства применения двух однодозовых сухопорошковых ингаляторов Бризхайлера и ХендиХейлера у пациентов с ХОЗЛ.

В эксперименте in vitro, который являлся одной из частей исследования, было показано, что доля частичек с оптимальным для легочной депозиции размером <5 мкм при использовании Бризхайлера составляет 27%, ХендиХейлера – 10%; средний размер частиц – 3,2 и 3,9 мкм; средняя интратораклальная депозиция лекарственного средства в процентах от общей дозы – 31 и 22% соответственно. Эти данные показывают, что ингаляция бронхолитика с помощью доставочного устройства Бризхайлер может оказаться более эффективной и безопасной, чем при применении ХендиХейлера.

В клинической части исследования с открытым перекрестным дизайном приняли участие 82 пациента с ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени тяжести (постбронходилатационный $ОФВ_1$ >30% от должного, соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ <70%) и стажем курения не менее 10 пачко-лет. Пациенты нуждались в ингаляционной терапии, но не имели опыта применения исследуемых ингаляторов или других подобных ингаляторов. В ходе исследования пациенты использовали ингалятор с плацебо 1 раз в сутки на протяжении семи дней в дополнение к стандартной терапии (по одной неделе каждый ингалятор).

В качестве первичной конечной точки была выбрана оценка правильности техники ингаляции через семь дней ежедневного приема (после прочтения инструкции и обучения). Вторичные конечные точки: правильность выполнения ингаляции после прочтения письменной инструкции в первый день; выполнение двух критически важных шагов техники ингаляции в первый и на седьмой день; предпочтение пациента относительно выбора доставочного устройства.

Большинство пациентов к седьмому дню правильно выполняли каждый шаг техники ингаляции: 78-100% пациентов в группе Бризхайлера и 81-100% пациентов в группе ХендиХейлера. При использовании Бризхайлера частота правильного выполнения такого критически важного шага правильной техники ингаляции, как полное освобождение кнопки после нажатия, была одинаково высокой в течение всего периода исследования и составила 93-96%. При применении ХендиХейлера доля пациентов, правильно выполняющих этот шаг, изменилась на 11% (с 88% в первый день до 99% на седьмой день). Второй критически важный шаг – выдох перед ингаляцией – правильно выполняли на седьмой день 85% пациентов группы Бризхайлера и 81% пациентов группы ХендиХейлера. Доля пациентов без серьезных ошибок в первый и на седьмой день составила 81 и 83% в группе Бризхайлера, 70 и 81% – в группе ХендиХейлера. Общий показатель правильности использования ингалятора на седьмой день составил 93,5% пациентов в группе Бризхайлера и 94,4% – в группе ХендиХейлера со средней статистически недостоверной разницей в 1% (95% ДИ от -3 до 1,1, p=0,357). В первый день (после прочтения инструкции) общая доля пациентов, правильно использовавших ингалятор, составила 91,8% в группе Бризхайлера и 90,6% – в группе ХендиХейлера со средней разницей в 1,2% (95% ДИ от -1,2 до 3,6, p=0,333).

! Согласно опросникам по изучению предпочтений пациентов относительно различных шагов ингаляции 61% пациентов предпочли Бризхайлер как ингалятор для ежедневного использования, тогда как ХендиХейлеру отдали предпочтение 31% пациентов (p=0,01). Достоверными аргументами в пользу Бризхайлера при сравнении удобства разных шагов техники использования доставочных устройств были: более легкое открытие ингалятора (p<0,001), более легкое закрытие мундштука после установки капсулы (p=0,005), более удобное удерживание ингалятора в руке (p<0,001). Для ХендиХейлера не было отмечено статистически значимых предпочтений.

Когда пациентов попросили оценить по десятибалльной шкале такие показатели, как комфортность ингаляции, простота применения и уверенность в правильности выполненной ингаляции, по всем трем критериям средний балл оценки был достоверно выше для Бризхайлера по сравнению с ХендиХейлером (рис. 2.).

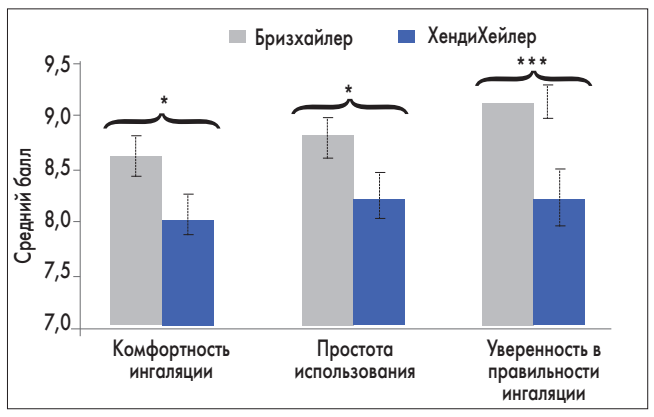

Рис. 2. Средняя оценка комфортности ингаляции, простоты применения доставочного устройства и уверенности в правильности выполненной ингаляции (по 10-балльной шкале)

*p < 0,05; *** p ≤ 0,001 при сравнении двух ингаляторов.

В дополнение к выше изложенным преимуществам Бризхайлера над ХендиХейлером необходимо отметить, что Бризхайлер имеет более низкую внутреннюю резистентность, чем ХендиХейлер (резистентность воздушного потока составляет 2,2 и $5{,}1\times10^{-2}$ $кПа^{1/2}\ л^{-1}$ мин соответственно). Поэтому при использовании Бризхайлера требуется меньшая инспираторная попытка для достижения адекватного инспираторного потока.

Суммируя изложенную выше информацию можно сделать следующие выводы:

– Индакатерол (Онбрез) – высокоэффективный бронхолитик ультрадлительного действия из группы β_2-агонистов, который обеспечивает стабильную 24-часовую бронходилатацию при применении всего 1 раз в сутки, бронхолитический эффект наступает при применении индакатерола (Онбреза) в течение 5 мин.

– Результаты исследования, представленные в данном обзоре, дают основание полагать, что индакатерол превосходит по эффективности другой современный бронхолитик для однократного приема в сутки – тиотропий – относительно влияния на функцию легких, выраженность одышки, потребность в бронхолитиках короткого действия, качество жизни. Бронхолитический эффект при применении индакатерола наступает быстрее, чем при применении тиотропия. Профиль безопасности обоих препаратов сравним.

– Индакатерол (Онбрез) применяется с помощью современного доставочного устройства Бризхайлер с комплексной обратной связью. Этот ингалятор характеризуется более низким внутренним сопротивлением по сравнению с ХендиХейлером. Бризхайлер могут эффективно использовать пациенты с ХОЗЛ любой степени тяжести. По данным приведенного в обзоре исследования, Бризхайлер обеспечивает более высокую легочную депозицию по сравнению с ХендиХейлером. Пациенты с ХОЗЛ в 2 раза чаще отдают предпочтение Бризхайлеру, чем ХендиХейлеру. Бризхайлер превосходит ХендиХейлер по таким параметрам, как комфортность ингаляции, простота применения и уверенность пациента в правильности выполненной ингаляции.

Литература

1. Donohue J.F., Fogarty C., Lotvall J., Mahler D.A., Worth H., Yorgancioglu A., Iqbal A., Swales J., Owen R., Higgins M., Kramer B.; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jul 15;182 (2):155-162.
2. Chapman K.R., Fogarty C.M., Peckitt C., Lassen C., Jadayel D., Dederichs J., Dalvi M., Kramer B. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011; 6: 353-363.

UKR00114/2012-SILJWGX1

Подготовила **Наталья Мищенко**