

P.M.A. Calverley, F.J. Martinez, L.M. Fabbri, U.-M. Goehring, K.F. Rabe

Снижает ли рофлумиласт частоту обострений ХОЗЛ у пациентов с тяжелым течением заболевания, не контролируемым 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 добавит 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 С 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.

Комплайенс будет оцениваться по количеству принятых таблеток и количеству дней участия пациента в периоде лечения. COMPLAINTS 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 пероральной или парентеральной 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 произошло 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, ХЛДД 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 уровень 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

терапии кортикостероидами и/или антибиотиками, было небольшим.

На следующем этапе изучения препарата результаты его применения в дозе 500 мкг 1 раз в сутки (зарегистрированная дозировка) на первый взгляд представлялись несколько разочаровывающими. У пациентов с III/IV стадией ХОЗЛ по классификации GOLD наблюдалось статистически достоверное улучшение показателей ОФВ₁, но достоверной разницы в частоте обострений между группами больных, леченных рофлумиластом и плацебо, не было. В целом частота обострений в этом исследовании была ниже, чем ожидалось; однако анализ результатов терапии в подгруппе пациентов с более тяжелым течением заболевания и наличием симптомов хронического бронхита в анамнезе, в которой частота обострений была выше, чем в общей когорте, предоставил доказательства положительного эффекта терапии.

Впоследствии было проведено два идентичных проспективных клинических исследования для проверки гипотезы о том, что у определенной категории пациентов, склонных к обострениям, рофлумиласт может снижать частоту последних. С этой целью отобраны больные ХОЗЛ с симптомами хронического бронхита, наличием умеренных и тяжелых обострений в анамнезе и ОФВ₁ <50% от должного. Участников рандомизировали для лечения в течение 1 года. В этом испытании пациентам не разрешалось принимать ИКС ввиду наличия противовоспалительного действия, однако 50% больных было разрешено продолжить прием БАДД. Результаты этих исследований показали достоверное улучшение по обоим первичным конечным точкам. Последующий анализ показал, что у пациентов, получавших БАДД, добавление рофлумиласта способствовало дополнительному сокращению частоты обострений на 21% (относительный риск 0,79; p<0,001). Кроме того, post-hoc анализ более ранних исследований рофлумиласта, в которых

пациентам разрешалась сопутствующая терапия ИКС в фиксированной дозе, показал, что данный препарат обеспечивает дополнительное сокращение частоты обострений у пациентов, уже принимающих ИКС. И наконец, в двух 6-месячных исследованиях у пациентов со II–IV стадией ХОЗЛ по классификации GOLD наблюдался дополнительный эффект рофлумиласта в отношении улучшения функции легких при его добавлении к сальметеролу (БАДД) или тиотропию (ХЛДД).

Поскольку пациенты с ХОЗЛ часто получают комбинацию препаратов разных классов, необходимы дополнительные данные относительно того, как добавление рофлумиласта отразится на частоте обострений у пациентов с сохраняющимися, несмотря на прием комбинированной двойной (ИКС и БАДД) и даже тройной (ИКС, БАДД и тиотропий) терапии, риском. Данные о фармакологии рофлумиласта свидетельствуют о том, что препарат влияет на иные механизмы патогенеза ХОЗЛ, чем бронходилататоры и ИКС. В то же время нужны дополнительные гарантии, что эти свойства препарата найдут отражение в улучшении клинического течения заболевания. Анализ предыдущих исследований, в которых разрешалась сопутствующая терапия, подтвердил, что рофлумиласт обеспечивает дополнительный эффект при добавлении к бронхолитикам или ИКС. Но эти испытания не позволили получить полное представление о том, какие именно преимущества дает рофлумиласт при добавлении к различным комбинациям препаратов (ИКС + БАДД, ИКС + ХЛДД или ИКС + БАДД + ХЛДД). Это и явилось целью данного исследования.

В исследовании REACT пациенты могут использовать любую доступную коммерческую фиксированную комбинацию ИКС с БАДД в максимальной дозе, утвержденной в той или иной стране. Такой дизайн хотя и привносит некоторую вариабельность в исследование, но отражает реальную

клиническую ситуацию, когда рофлумиласт добавляется не к какой-то одной фиксированной комбинации препаратов. Таким образом, результаты данного исследования будут релевантны для пациентов во всем мире.

Прием большинства пероральных препаратов ассоциируется с определенными побочными эффектами и проблемами переносимости. Рофлумиласт также имеет ряд фармакологически прогнозируемых побочных явлений. При объединенном анализе данных 14 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению рофлумиласта у пациентов с ХОЗЛ (5766 пациентов принимали рофлумиласт, 5491 – плацебо) наиболее распространенными нежелательными реакциями, которые при применении рофлумиласта наблюдались чаще, чем в группах плацебо, были диарея (10,1 vs 2,6%), снижение массы тела (6,8 vs 1,8%), тошнота (5,2 vs 1,4%) и головная боль (4,6 vs 2,0%). За исключением уменьшения массы тела большинство побочных эффектов исчезли в течение 3 нед терапии.

Объединенный анализ данных по безопасности рофлумиласта определил профиль побочных эффектов, которые будут мониторироваться в исследовании REACT при добавлении данного лекарственного средства к различным комбинациям препаратов. Что касается изменения веса, то наиболее выраженное его снижение наблюдалось у тех пациентов, которые исходно имели большую массу тела, особенно у лиц с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м²). Низкий индекс массы тела по праву считается плохим прогностическим признаком при ХОЗЛ, поэтому любой препарат, способствующий уменьшению веса, должен быть всесторонне изучен.

В актуальной базе данных по безопасности препарата имеются весьма ограниченные данные о наблюдении за пациентами после окончания клинических исследований.

Эти данные показывают, что пациенты, у которых в ходе исследования было отмечено снижение массы тела, восстановили свой вес после завершения испытания. В связи с этим необходимость в дополнительной информации очевидна. По этой причине исследование REACT включает достаточно продолжительный период наблюдения после завершения лечения. В этот период будет также мониторироваться частота обострений, поскольку, например, отмена ИКС ассоциируется с увеличением данного показателя.

Таким образом, полученные в исследовании REACT данные внесут значительный вклад в имеющиеся знания о течении ХОЗЛ у пациентов с тяжелой бронхообструкцией и высоким риском обострений, сохраняющимся, несмотря на лечение комбинациями ИКС + БАДД или ИКС + БАДД + ХЛДД. Это исследование позволит определить, существует ли предел эффективности фармакотерапии ХОЗЛ, или же, возможно, у пациентов с высоким риском обострений необходимо назначать более интенсивную терапию, чем та, которую применяют сегодня. Кроме того, это исследование позволит лучше изучить профиль побочных эффектов рофлумиласта, даст возможность установить, какие события встречаются чаще, а также ситуации, требующие объективного мониторинга. Подобные исследования необходимо проводить для более глубокого понимания природы ХОЗЛ, а также для уверенности в том, что рекомендации по лечению данного заболевания основываются на доказательствах, полученных в четко спланированных и тщательно проведенных клинических исследованиях.

Статья напечатана в сокращении.

Перевод с англ. **Наталья Мищенко**

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

3

Пульмонологія • Дайджест

Могут ли пероральные кортикостероиды уменьшить тяжесть острых заболеваний нижних дыхательных путей у детей дошкольного возраста с рецидивирующим синдромом свистящего дыхания (wheezing)?

Пероральные кортикостероиды рекомендованы для лечения тяжелых эпизодов wheezing (затрудненного свистящего дыхания с удлиненным выдохом) у детей. Однако данные, подтверждающие эффективность такой терапии у детей дошкольного возраста с эпизодами wheezing в амбулаторных условиях, весьма ограничены. Целью настоящего исследования было получить ответ на вопрос о том, могут ли пероральные кортикостероиды уменьшить выраженность симптомов у детей дошкольного возраста во время острых респираторных заболеваний, сопровождающихся wheezing-синдромом. Для этого был проведен post hoc анализ результатов лечения двух когорт детей в возрасте от 1 года до 5 лет с рецидивирующими эпизодами wheezing.

215 участников исследования Acute Intervention Management Strategies перенесли в общей сложности 798 эпизодов острого заболевания нижних дыхательных путей, из которых 112 были расценены как тяжелые. Площадь под кривой общего показателя выраженности симптомов (AUCs) у пациентов, получавших пероральные кортикостероиды (n=70), не отличалась от таковой у не получавших данные препараты (n=42; p=0,46). Также не было выявлено преимуществ лечения пероральными кортикостероидами при оценке отдельных симптомов.

Сходные данные были получены при анализе исследования Maintenance Versus Intermittent Inhaled Corticosteroids in Wheezing Toddlers с участием 278 больных, у которых было зарегистрировано 133 эпизода тяжелого острого заболевания нижних дыхательных путей (p=0,46 для сравнения AUCs).

Таким образом, применение пероральных кортикостероидов у детей дошкольного возраста с эпизодами wheezing на фоне клинически значимых острых респираторных заболеваний не снижает выраженность симптомов, хотя такие препараты используются очень часто. Полученные данные следует изучать в дальнейших проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Beigelman A. et al. Allergy Clin Immunol. 2013. Mar.

Простые функциональные тесты позволяют прогнозировать смертность при ХОЗЛ

Тесты с физической нагрузкой важны для оценки состояния больных ХОЗЛ и определения их прогноза, хотя зачастую не доступны за пределами реабилитационных или научно-исследовательских учреждений. Целью работы американских ученых было определить прогностическую ценность двух очень простых и не требующих дорогостоящего оборудования тестов с физической нагрузкой – на вставание из сидячего положения и определение силы рук с помощью динамометра.

В проспективное исследование были включены 409 пациентов с ХОЗЛ II-IV стадии по GOLD. В итоге была отмечена выраженная корреляция результатов теста на вставание из сидячего положения со смертностью (скорректированный ОР на каждые 5 дополнительных повторений 0,58 с 95% ДИ 0,4-0,85; p=0,004), а также умеренная корреляция результатов теста для силы рук со смертностью (ОР 0,84 с 95% ДИ 0,72-1; p=0,04). Результаты обоих тестов также статистически значимо коррелировали с качеством жизни, но не с частотой обострений. Тест на вставание был более значимым предиктором 2-летней смертности (площадь под кривой 0,78) по сравнению с показателями индекса массы тела (0,52), ОФВ₁ (0,61), одышки (0,63) и силы рук (0,62).

Авторы исследования сделали вывод, что тест на вставание из сидячего положения может быть полезным инструментом для оценки физических возможностей и прогноза больных ХОЗЛ в условиях реальной клинической практики.

Puhan M.A. et al. Eur Respir J. 2013. Mar. 21.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Інформація

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ВГО «АСОЦІАЦІЯ ФТИЗІАТРІВ І ПУЛЬМОНОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Програма науково-практичної конференції

«КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ»

Місце і дата проведення:

Державна установа

«Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук

України» (НІФП НАМН)

03083, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10

23 травня 2013 року