

Рофлумиласт: терапія ХОЗЛ

Симпозиум с таким названием состоялся в рамках научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения больных ХОЗЛ», которая проходила 14 апреля текущего года на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины». Выступления ведущих пульмонологов нашей страны, прозвучавшие на этом симпозиуме, были посвящены рофлумиласту (Даксас) – инновационному препарату, который был специально разработан для поддерживающей терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и недавно появился на украинском фармацевтическом рынке. Докладчики обосновали необходимость применения этого лекарственного средства в комплексной схеме терапии ХОЗЛ, а также представили доказательную базу его эффективности и безопасности.



Заведующая отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Яшина рассказала о роли хронического воспаления при ХОЗЛ, его особенностях и о том,

как на это воспаление влияет рофлумиласт.

– Уже через несколько месяцев после появления на мировом фармацевтическом рынке рофлумиласта (Даксас) был включен в международное руководство Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD, 2010), что подчеркивает уникальную значимость этого препарата. Это первый и пока единственный противовоспалительный препарат в арсенале врачей, специально разработанный для лечения ХОЗЛ.

Хорошо известно, что в патогенезе ХОЗЛ, как и в случае бронхиальной астмы (БА), ключевую роль играет хроническое воспаление, однако оно имеет существенные отличия при этих заболеваниях. Так, при БА воспалительный процесс развивается в результате контакта с аллергенами и другими триггерами, в нем принимают участие тучные клетки, Т-хелперы 2 типа, эозинофилы, эпителиальные и дендритные клетки, а также В-лимфоциты, которые продуцируют IgE. При ХОЗЛ основной причиной воспаления является табачный дым, при этом в воспалительную реакцию вовлечены нейтрофилы, моноциты, макрофаги, Т-хелперы 1 типа, цитотоксические лимфоциты. Важную роль в патогенезе ХОЗЛ играют также фибробласты. Основными медиаторами воспаления при БА выступают интерлейкины – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-9; при ХОЗЛ – ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-1 β , ИЛ-6, матриксные металлопротеиназы. В развитии воспаления при ХОЗЛ более значительная роль, чем при БА, отводится оксидантному стрессу.

Различия механизмов воспаления при ХОЗЛ и БА лежат в основе значительных отличий патоморфологических изменений, клинической картины и подходов к лечению. Так, при БА поражаются преимущественно центральные бронхи, в которых наблюдается истончение эпителия, слизистая метаплазия и утолщение базальной мембраны. При ХОЗЛ в патологический процесс вовлечены периферические бронхи, паренхима и сосуды легких. Хроническое воспаление при этом заболевании приводит к сквамозной и слизистой метаплазии, фиброзу мелких бронхов, деструкции альвеолярных стенок (развитию эмфиземы), ремоделированию легочных сосудов. В то время как БА характеризуется гиперреактивностью бронхов и обратимой бронхоконстрикцией с хорошим ответом на бронхолитики и кортикостероиды (КС), при ХОЗЛ наблюдается прогрессирующее и мало обратимое сужение нижних дыхательных путей с гиперпродукцией слизи и более низким ответом на терапию указанными препаратами. Еще одной отличительной чертой ХОЗЛ является системный характер хронического воспаления, что проявляется слабостью скелетных мышц, кахексией, повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений, остеопороза, депрессии и т. д.

Несмотря на то что в основе ХОЗЛ лежит хроническое воспаление, применение КС, являющихся мощными противовоспалительными средствами, при этой патологии не дает такого выраженного эффекта, как при БА. Причинами относительно низкой чувствительности к КС при ХОЗЛ считают нейтрофильный характер воспаления, Th1-опосредованный иммунный ответ, локализацию патологического процесса преимущественно в дистальных дыхательных путях, их фиброзное ремоделирование и снижение деацетилирования гистонов вследствие оксидантного стресса.

Важнейшая роль воспаления в развитии ХОЗЛ побуждает ученых разрабатывать новые противовоспалительные средства, которые воздействовали бы на

определенные звенья воспалительного каскада при ХОЗЛ или на отдельные провоспалительные медиаторы. Некоторые из этих препаратов сегодня находятся на стадии разработки и изучения, другие, например анти-ФНО α и анти-ИЛ-8 препараты, ингибиторы NF- κ B, антагонисты лейкотриена B₄, не оправдали возложенных на них надежд, продемонстрировав недостаточную эффективность или неудовлетворительный профиль безопасности.

► В настоящее время только один из новых препаратов, разработанных для противовоспалительного лечения ХОЗЛ, подтвердил свою эффективность и безопасность и разрешен для клинического применения. Это ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4) рофлумиласт (Даксас).

Фермент ФДЭ-4 играет важную роль в развитии воспаления при ХОЗЛ – он инактивирует цАМФ и тем самым способствует повышению активности клеток воспаления. В свою очередь ингибция ФДЭ-4 рофлумиластом приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и, соответственно, снижению активности клеток воспаления (рис. 1).

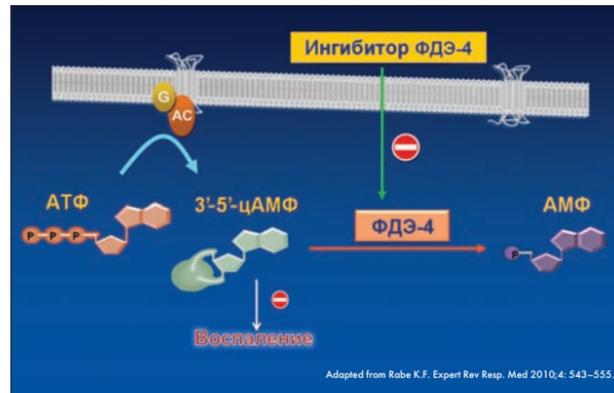


Рис. 1. Роль ФДЭ-4 в развитии воспаления при ХОЗЛ

Установлено, что ФДЭ-4 экспрессируется всеми ключевыми клетками воспаления (нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками), а также гладкомышечными и эпителиальными клетками дыхательных путей, гладкомышечными клетками и эндотелием сосудов, фибробластами и нервными клетками. Это обуславливает многофакторный механизм действия ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта, в том числе его влияние на такие звенья патогенеза ХОЗЛ, как фиброз мелких бронхов, гиперсекреция слизи и разрушение альвеолярных стенок.

Важно, что рофлумиласт не только оказывает местное противовоспалительное действие в легких, но и уменьшает выраженность системного воспаления, что проявляется уменьшением апоптоза скелетных мышц, эндотелиальной дисфункции, адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, метаболических нарушений (повышением секреции инсулина и чувствительности к нему), нормализацией функции остеокластов.

Рофлумиласт – высокоселективный ингибитор ФДЭ-4. По способности подавлять ФДЭ-4 он в сотни и даже тысячи раз превосходит не только неселективный ингибитор ФДЭ теофиллин, но и другие избирательные ингибиторы ФДЭ-4. Поэтому рофлумиласт можно применять в значительно более низких дозах, что обеспечивает лучший профиль безопасности, чем у других ингибиторов ФДЭ-4 – циломиласта (пока не разрешен для клинического применения) и ролипрама (изучается возможность применения по другим показаниям).

В отличие от других ингибиторов ФДЭ рофлумиласт не оказывает прямого бронходилатационного эффекта, однако за счет мощного противовоспалительного действия он улучшает функцию внешнего дыхания.

Благодаря длительному периоду полувыведения активного метаболита препарата – N-оксида рофлумиласта – его можно применять однократно в сутки. Важным преимуществом Даксаса является также его пероральный прием.

Противовоспалительная активность рофлумиласта была подтверждена как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях с участием пациентов с ХОЗЛ. В 4-недельном перекрестном исследовании (D.C. Grootendorst et al., 2007) Даксас обеспечивал существенное сокращение общего количества клеток в индуцированной мокроте больных ХОЗЛ – на 34% по сравнению с плацебо (p=0,0023), в том числе нейтрофилов на 35,5% (p=0,0017) и эозинофилов на 50% (p=0,0005). Кроме того, у пациентов, получавших рофлумиласт, отмечено достоверное снижение уровней маркеров воспаления в мокроте – ИЛ-8, нейтрофильной эластазы, эозинофильного катионного белка, α_2 -макроглобулина.

Отличие противовоспалительного механизма действия рофлумиласта от КС и их аддитивный эффект подтверждены post hoc анализом результатов исследований, в которых пациентам с ХОЗЛ разрешалось продолжать прием ингаляционных КС (ИКС) в течение всего периода наблюдения (P.M.A. Calverley et al., 2010).

Анализ показал, что Даксас эффективно снижает частоту обострений и улучшает функцию легких даже при добавлении к терапии ИКС. Так, частота умеренных и тяжелых обострений в общей группе рофлумиласта (у пациентов, получавших и не получавших ИКС) снизилась на 14,3% (p=0,0257), а в подгруппе пациентов, принимавших ИКС, – на 18,8% по сравнению с группой плацебо (p=0,0137). Таким образом, при наличии показаний Даксас целесообразно добавлять не только к терапии бронхолитиками, но и к ИКС.



Влиянию обострений на течение ХОЗЛ и прогноз заболевания, а также способности рофлумиласта снижать их частоту посвятил доклад заведующий отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Ярославич Дзюблик.

– Согласно рекомендациям GOLD одной из основных задач лечения ХОЗЛ наряду с уменьшением выраженности симптомов, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением общего состояния здоровья и качества жизни пациентов, замедлением прогрессирования заболевания и снижением смертности является предупреждение и лечение обострений.

Доказано, что частые и особенно тяжелые обострения ассоциируются с более выраженным воспалением в дыхательных путях, повышением скорости снижения функции легких (ускорением прогрессирования заболевания), ухудшением качества жизни и увеличением риска смерти. Но, несмотря на столь существенное влияние обострений на течение и прогноз ХОЗЛ, врачи и пациенты не уделяют этой проблеме должного внимания, что было показано в исследовании Hidden Depths of COPD («Скрытые глубины ХОЗЛ»).

Международное исследование «Скрытые глубины ХОЗЛ» было проведено при поддержке компании Nyscomed с целью определить, адекватно ли пациенты с ХОЗЛ и их лечащие врачи оценивают тяжесть заболевания и влияние обострений на состояние здоровья и качество жизни. Хотелось подчеркнуть, что компания Nyscomed, которая только в прошлом году вывела на фармацевтический рынок первый препарат для лечения хронических заболеваний легких, уже инвестирует значительные средства в независимые исследования, цель которых – лучшее понимание проблемы ХОЗЛ.

В этом масштабном исследовании приняли участие около 2 тыс. пациентов с установленным диагнозом ХОЗЛ и 1,4 тыс. врачей, регулярно занимающихся лечением больных ХОЗЛ (пульмонологи и врачи общей практики), из 14 стран мира. Врачи и пациенты заполняли специально разработанный для этого исследования опросник, с помощью которого оценивалось их представление о роли обострений ХОЗЛ и возможностях контроля этого заболевания. Оценку тяжести заболевания проводили с помощью шкалы выраженности одышки MRC (Medical Research Council).

Средний возраст больных в исследовании «Скрытые глубины ХОЗЛ» составил 53 года; более 20% из них были в возрасте от 35 до 44 лет, 35% – от 45 до 54 лет. Это обращает наше внимание на тот факт, что ХОЗЛ может

на максимальній глибині

поражати людей не тільки пожилого, но і відносно молодого, трудоспособного віку.

► Як оказалось, лікарі в цілому вважають, що обострення ХОЗЛ оказують в довгостроковій перспективі менше впливу на здоров'я пацієнтів, ніж інфаркт міокарда або інсульт. Однак згідно з результатами епідеміологічних досліджень смертність після госпіталізації по поводу обострення ХОЗЛ вище, ніж у осіб, перенесли інфаркт міокарда. Так, в перший рік після госпіталізації по поводу обострення ХОЗЛ умирають близько 23% хворих, в течение двох років – 32%, трьох – 39% (S. Kim et al., 2006) (рис. 2).

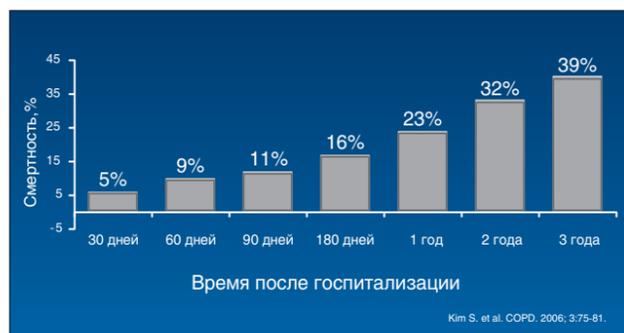


Рис. 2. Влияние обострений на смертность пациентов с ХОЗЛ

Две трети опрошенных пациентов считали, что у них заболевание хорошо контролируется, но при этом у большинства из них (70%) отмечалось как минимум одно обострение в течение последнего года, более чем у половины – 2 и более, у 5% – 11 обострений за год.

Несмотря на общеизвестный факт, что раннее начало лечения обострения ХОЗЛ улучшает прогноз, более трети больных с обострением не обращались за медицинской помощью. Четверть пациентов выжидали в среднем 3–4 дня после ухудшения самочувствия, прежде чем обратиться за помощью к специалистам. Только 13% пациентов прекращали во время обострения курить.

В то же время было показано, что обострения ХОЗЛ оказывают значительное негативное влияние на все аспекты жизни пациентов, включая сон, повседневную активность, профессиональную деятельность и отношения с близкими людьми. Так, 6 из 10 пациентов отметили ухудшение отношений с близкими и родными во время обострения ХОЗЛ, 8 из 10 – негативное влияние обострений на сон.

Таким образом, исследование «Скрытые глубины ХОЗЛ» показало, что врачи недооценивают влияние обострений ХОЗЛ на прогноз заболевания. Исходя из этого, можно предположить, что они не уделяют должного внимания их предупреждению.

У каких категорий больных ХОЗЛ профилактика обострений необходима в первую очередь? Основными клиническими предикторами обострений ХОЗЛ, согласно результатам исследования P.R. Burgel et al. (2009), являются хронический кашель и выделение мокроты. При наличии этих симптомов риск обострений был почти в 2,5 раза выше, чем в случае их отсутствия.

Препараты, широко применяемые для базисного лечения ХОЗЛ, позволяют снизить частоту обострений, но не полностью предотвратить их развитие. Так, комбинация флутиказона и салметерола в исследовании TORCH сокращала частоту обострений на 25%, тиотропий в исследовании UPLIFT – на 14% по сравнению с плацебо. То есть даже на фоне адекватной поддерживающей терапии сохраняется достаточно высокий риск обострений в связи с невозможностью полного контроля над хроническим воспалением в легких. Это обуславливает необходимость включения в схему лечения лекарственных средств, которые могут обеспечить дополнительное снижение риска обострений ХОЗЛ, например препарата Даксас.

Способность рофлумиласта к снижению частоты умеренных и тяжелых обострений ХОЗЛ при добавлении к другим препаратам для базисной терапии показана в ряде исследований. Так, по данным объединенного анализа двух 12-месячных многоцентровых контролируемых исследований M2-124 и M2-125, в которых приняли участие в общей сложности более 3 тыс. пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением ХОЗЛ, добавление рофлумиласта к β_2 -агонистам длительного действия обеспечивало дополнительное снижение частоты умеренных и тяжелых обострений на 21% по сравнению с монотерапией бронходилататорами ($p=0,0011$). В этих исследованиях рофлумиласт также обеспечивал

достоверное увеличение времени до первого и последующих обострений. В исследовании M2-127 добавление рофлумиласта к салметеролу привело к дополнительно сокращению частоты обострений на 37% по сравнению с монотерапией бронхолитиком ($p=0,0315$), добавление к тиотропию в исследовании M2-128 – на 23,2% ($p=0,1957$). По данным post hoc анализа результатов двух 12-месячных исследований M2-111 и M2-112, добавление рофлумиласта к ИКС обеспечило дополнительное снижение частоты обострений на 18,8% ($p=0,0137$).

Несмотря на недавнее появление на фармацевтическом рынке, рофлумиласт уже включен в качестве нового терапевтического средства в основное международное руководство по диагностике и лечению ХОЗЛ – GOLD (2010), что стало возможным благодаря накопленной солидной доказательной базе эффективности и безопасности. В этом документе отмечено, что «у пациентов с тяжелым (III стадия) и очень тяжелым ХОЗЛ (IV стадия), наличием обострений в анамнезе и хронического бронхита ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт снижает частоту обострений, лечение которых требует применения пероральных кортикостероидов. Этот эффект наблюдается и в том случае, если рофлумиласт добавляется к терапии длительно действующими бронхолитиками; сравнительные исследования с ИКС не проводились».

В настоящее время Даксас показан для поддерживающей терапии ХОЗЛ тяжелого течения (ОФВ₁ при применении бронходилататоров <50% от должного), ассоциированного с хроническим бронхитом и частыми обострениями, как дополнительное средство к бронходилатационной терапии. Таким образом, украинские врачи и пациенты с ХОЗЛ вскоре получат новую терапевтическую возможность для лечения этой тяжелой хронической патологии.



Доказательную базу эффективности и безопасности рофлумиласта представила член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева.

– Исследованию эффективности и безопасности рофлумиласта у пациентов с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ и обострениями в анамнезе было посвящено несколько многоцентровых плацебо-контролируемых клинических испытаний.

Post hoc анализ результатов двух 12-месячных исследований M2-111 ($n=1173$) и M2-112 ($n=1513$) показал, что Даксас достоверно снижает частоту обострений и улучшает функцию легких даже при его добавлении к ИКС. Так, частота умеренных и тяжелых обострений в общей группе рофлумиласта снизилась на 14,3% ($p=0,0257$), а в подгруппе пациентов, принимавших ИКС (приблизительно 60% участников) – на 18,8% по сравнению с плацебо ($p=0,0137$).

По данным объединенного анализа еще двух 12-месячных исследований M2-124 ($n=1523$) и M2-125 ($n=1568$), применение Даксаса привело к снижению частоты умеренных и тяжелых обострений на 16,9% по сравнению с группой плацебо ($p=0,0003$). Приблизительно половина пациентов в этих исследованиях получали β_2 -агонисты длительного действия, при этом подгрупповой анализ показал, что добавление рофлумиласта к этим бронхолитикам обеспечивает дополнительное снижение частоты умеренных и тяжелых обострений на 21% ($p=0,0011$) (рис. 3). Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо было пролечить в течение года для предотвращения одного обострения) составил для Даксаса всего 3.

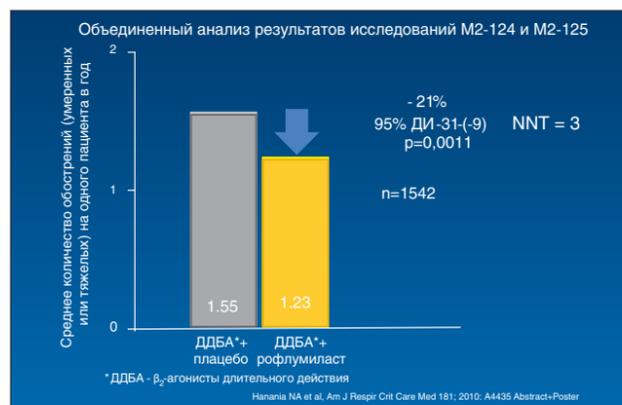


Рис. 3. Влияние Даксаса на частоту обострений

Также по данным этого объединенного анализа в группе рофлумиласта было получено достоверное улучшение функции легких – увеличение пребронходилатационного показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на 48 мл и постбронходилатационного ОФВ₁ на 55 мл по сравнению с группой плацебо ($p<0,0001$ для обоих). Достоверная разница между группами была достигнута через 4 недели лечения и сохранялась в течение всего исследования.

Интересно, что достоверное улучшение функции легких при применении рофлумиласта отмечалось также в подгруппе пациентов, получавших β_2 -агонисты длительного действия – увеличение ОФВ₁ составило 46 мл по сравнению с плацебо ($p<0,0001$) (рис. 4).

В двух 6-месячных исследованиях M2-127 ($n=933$) и M2-128 ($n=743$) Даксас назначали в дополнение к салметеролу и тиотропию соответственно. Эти клинические испытания представили дополнительные доказательства того, что рофлумиласт обеспечивает существенное и статистически достоверное улучшение показателей функции легких у больных ХОЗЛ, уже получающих базисную терапию бронхолитиками длительного действия.

► Так, добавление рофлумиласта к салметеролу привело к дополнительному повышению показателя ОФВ₁ на 49 мл по сравнению с монотерапией, добавление к тиотропию – на 80 мл ($p<0,0001$ для обоих) (рис. 4). Дополнительное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений составило 37% ($p=0,0315$) и 23,2% ($p=0,1957$); улучшение показателя качества жизни по респираторному опроснику Св. Георгия (SGRQ) – 0,5 балла ($p=0,5457$) и 2,6 балла ($p=0,0051$) соответственно.



Рис. 4. Улучшение функции легких при добавлении рофлумиласта к препаратам поддерживающей терапии

Наряду с высокой эффективностью рофлумиласт, по данным ряда исследований II и III фазы с участием более 12 тыс. пациентов, продемонстрировал хорошую переносимость. Некоторые нежелательные явления при его применении отмечались чаще, чем в группах плацебо (диарея, тошнота, головная боль, боль в животе и снижение массы тела), но в большинстве случаев они были слабо или умеренно выраженными, не требовали отмены терапии, наблюдались преимущественно в первые недели терапии, а потом исчезали. Частота серьезных нежелательных явлений и смертность при применении рофлумиласта были сопоставимы с таковыми на фоне плацебо. Терапия рофлумиластом не повышала риск развития пневмонии, сердечно-сосудистых событий и онкозаболеваний. Снижение массы тела на фоне терапии рофлумиластом составило, по данным объединенного анализа исследований M2-124 и M2-125, в среднем 2,17 кг, при этом в подгруппе пациентов с ожирением – 3,6 кг, в то время как у лиц со сниженной массой тела – 0,7 кг. Дополнительный анализ показал, что снижение массы тела происходило в основном за счет жировой ткани.

Суммируя все вышесказанное, можно выделить следующие преимущества препарата Даксас:

- подавляет специфический воспалительный процесс при ХОЗЛ;
- у пациентов с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ, ассоциированным с хроническим бронхитом и частыми обострениями в анамнезе, обеспечивает улучшение функции легких и снижение частоты обострений;
- обладает аддитивным эффектом с бронходилататорами и ИКС;
- характеризуется хорошим профилем безопасности.

Подготовила Наталья Мищенко

