

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, Л.А. Яшина, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Онбрез Бризхайлер: новые перспективы в лечении ХОЗЛ

β_2 -Агонист ультрадлительного действия индакатерол скоро появится в Украине

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – патология, требующая проведения непрерывной пожизненной поддерживающей терапии, без которой не только увеличивается частота обострений, ухудшается общее состояние пациента и снижается качество его жизни, но и существенно повышается риск смерти. Однако практикующим врачам хорошо известно, что одним из наиболее серьезных препятствий на пути к эффективному лечению хронических заболеваний является невысокая приверженность пациентов к лечению и несоблюдение назначенной врачом схемы терапии. Пациенты с ХОЗЛ не являются исключением и, рано или поздно, многие из них прекращают регулярно принимать препараты для базисной терапии или вовсе отказываются от их приема. Можно ли решить эту проблему?

В настоящее время одним из наиболее эффективных путей повышения приверженности пациентов к лечению является упрощение режима терапии и, в первую очередь, сокращение приема препарата до одного раза в сутки. Именно поэтому усилия инновационных фармацевтических компаний сосредоточены на разработке лекарственных средств длительного действия, что позволяет принимать их один раз в сутки. В группе ингаляционных β_2 -агонистов первым таким препаратом стал индакатерол (Онбрез Бризхайлер, компания «Новартис»). Этот β_2 -агонист ультрадлительного действия уже успешно применяется в ЕС, США, Японии и многих других странах мира и в ближайшее время появится на украинском рынке.

Индакатерол – первый β_2 -агонист ультрадлительного действия

Согласно рекомендациям GOLD бронхолитики являются основными препаратами для симптоматического лечения ХОЗЛ (уровень доказательств А) и могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации. При ХОЗЛ используются три основные группы бронхолитиков: ингаляционные β_2 -агонисты, ингаляционные холинолитики и метилксантины, которые применяются перорально или парентерально. Назначение ингаляционных бронхолитиков более предпочтительно, так как при этом пути введения нежелательные реакции развиваются реже и быстрее исчезают после отмены препарата по сравнению с пероральными формами. Существуют ингаляционные бронхолитики как короткого, так и длительного действия. При этом в руководстве GOLD отмечено, что регулярная терапия бронхолитиками длительного действия более эффективна и удобна, чем применение препаратов короткого действия (уровень доказательств А).

Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия, прежде всего салбутамол, применяются уже более полувека. Салбутамол, являясь гидрофильным соединением, быстро соединяется с β_2 -рецепторами и купирует бронхообструкцию, однако при этом его эффект сохраняется недолго – до 6 ч. Поэтому β_2 -агонисты короткого действия в настоящее время применяются только в качестве средств неотложной помощи, но не базисной терапии.

Позже были разработаны β_2 -агонисты длительного действия (салметерол, формотерол), которые сегодня рекомендованы в качестве препаратов выбора для поддерживающей терапии ХОЗЛ. Благодаря липофильности (они дольше удерживаются в мембране клетки) их продолжительность действия больше, чем у β_2 -агонистов короткого действия, что позволяет применять эти препараты всего два раза в сутки. Формотерол, обладающий как гидро-, так и липофильными свойствами и являющийся полным агонистом β_2 -рецепторов, характеризуется быстрым началом действия, сопоставимым с салбутамолом, в то время как бронхолитический эффект салметерола ввиду его более высокой липофильности (благодаря очень длинному липофильному хвосту молекулы) и более низкой внутренней активности (частичный агонист β_2 -рецепторов) начинает проявляться только через 30-50 мин после ингаляции.

Как уже отмечалось выше, оптимальным с точки зрения обеспечения высокой приверженности пациентов к терапии является однократный прием препарата в сутки. С учетом этого компания «Новартис» поставила себе задачу создать новый β_2 -агонист с более продолжительным, чем у салметерола и формотерола, действием, который при однократном приеме в сутки обеспечивал бы 24-часовой бронхолитический эффект, а также превосходил по клинической эффективности существующие β_2 -агонисты длительного действия, характеризовался быстрым началом действия (в течение 5 мин), хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

В итоге был разработан новый β_2 -агонист ультрадлительного действия – индакатерол

(коммерческое название Онбрез). Молекула индакатерола была создана из модифицированной гидрофильной головной группы молекулы формотерола, обеспечивающей его высокую внутреннюю активность, и липофильного хвоста – более ригидного, компактного и короткого по сравнению с салметеролом. Это позволило оптимизировать гидро- и липофильные свойства молекулы и обеспечить, с одной стороны, большую длительность действия, а с другой – его быстрое начало (в течение 5 мин).

Следует отметить, что по степени липофильности индакатерол сопоставим с салметеролом, но при этом характеризуется в 2 раза более высокой аффинностью к липидным рафтам в мембране, чем и обусловлена его 24-часовая эффективность.

Почему же препарат с такой же высокой липофильностью, как у салметерола, обеспечивает столь быстрое начало действия? Это объясняется высокой внутренней активностью индакатерола, иными словами, он является полным агонистом β_2 -рецепторов, как и формотерол.

Клиническая эффективность индакатерола: результаты плацебо-контролируемых и сравнительных исследований

К настоящему времени накоплена солидная доказательная база эффективности и безопасности индакатерола, и этот препарат включен в рекомендации GOLD. В целом в клинических испытаниях по изучению индакатерола приняло участие более 10 тыс. пациентов с ХОЗЛ. Было убедительно показано, что индакатерол существенно превосходит по эффективности не только плацебо, но и другие современные бронхолитики для базисной терапии ХОЗЛ (салметерол, формотерол и тиотропий).

Результаты четырех опорных клинических испытаний (INLIGHT 1, INHANCE, INVOLVE, INLIGHT 2) и нескольких вспомогательных исследований III фазы (INDORSE, INPUT, INSURE, B2318 и др.), в которых принимали участие пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ, позволили сделать следующие выводы.

- Индакатерол обеспечивает достоверно более выраженную бронходилатацию к моменту приема очередной дозы препарата по сравнению с тиотропием, салметеролом и формотеролом.

- Применение индакатерола в дозе 150 и 300 мкг приводит к достоверному улучшению минимального в течение суток (то есть перед приемом очередной дозы препарата) показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с плацебо; это улучшение превышало минимальную клинически значимую разницу, заранее установленную в исследованиях.

- Индакатерол обеспечивает 24-часовую бронходилатацию в течение длительного периода (более года) без снижения эффективности при применении повторных доз.

- Индакатерол одинаково эффективен при приеме утром или вечером.

- Индакатерол характеризуется быстрым началом действия (в течение 5 мин), сопоставим по скорости развития бронхолитического эффекта с салбутамолом и

существенно превосходит салметерол/флутиказона пропионат и тиотропий.

- Индакатерол уменьшает гиперинфляцию легких, о чем свидетельствует увеличенное емкости вдоха в покое и при физической нагрузке.

- Улучшение показателей функции легких по данным спирометрии при применении индакатерола отражается на общем состоянии пациента и качестве его жизни:

- индакатерол обеспечивает статистически достоверное и клинически значимое улучшение суммарного показателя качества жизни по респираторному опроснику св. Гергария (SGRQ) в сравнении с плацебо, а также статистически достоверное – в сравнении с тиотропием и салметеролом; также отмечено улучшение этого показателя по сравнению с формотеролом;

- по влиянию на выраженность одышки индакатерол в дозе 300 мкг превосходит тиотропий и формотерол, в дозе 150 мкг – салметерол, а также в обеих дозах обеспечивает не только статистически, но и клинически значимое улучшение по сравнению с плацебо;

- применение индакатерола достоверно уменьшает потребность в препаратах неотложной помощи по сравнению с тиотропием, салметеролом, формотеролом и плацебо;
- у пациентов, получавших индакатерол, было достоверно большее количество дней, когда они могли выполнять свои повседневные дела, а также ночей без пробуждений и дней без симптомов, чем в группе плацебо; также отмечено улучшение этих показателей по сравнению с тиотропием и формотеролом.

- Индакатерол достоверно снижает частоту обострений ХОЗЛ, которые являются ключевым фактором риска развития осложнений, более быстрого прогрессирования заболевания и смерти больных ХОЗЛ, по сравнению с плацебо.

Профиль безопасности индакатерола: нет поводов для опасений

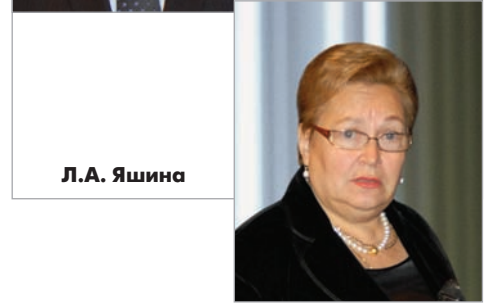
Анализ результатов всех исследований индакатерола показал, что препарат хорошо переносится и обладает благоприятным профилем безопасности. По частоте и структуре нежелательных явлений (НЯ) индакатерол сопоставим с тиотропием, салметеролом, формотеролом и плацебо. Наиболее частые НЯ – назофарингит, кашель, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. Они в большинстве случаев незначительно или умеренно выражены и к тому же при продолжении терапии отмечаются все реже. Частота серьезных НЯ и случаев смерти в исследованиях III фазы была сопоставима с таковой в группах препаратов сравнения и плацебо.

Частота случаев клинически значимого изменения уровня гликемии и гипокалиемии, которые считаются классовыми побочными эффектами β_2 -агонистов, при применении индакатерола была сопоставима с таковой в группе плацебо.

Еще одним классовым эффектом β_2 -агонистов считается негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Однако индакатерол продемонстрировал благоприятный профиль кардиоваскулярной безопасности у пациентов с ХОЗЛ, а это, как правило, лица пожилого возраста с сопутствующей



Ю.И. Фещенко



Л.А. Яшина

сердечно-сосудистой патологией. Так, изменения на электрокардиограмме и изменения уровня артериального давления при применении индакатерола не были клинически значимыми и были сопоставимы с изменениями, которые наблюдались на фоне приема препаратов сравнения и плацебо. Отдельное исследование (B2339) было посвящено изучению влияния индакатерола на интервал QT у здоровых добровольцев и не установило клинически значимого увеличения этого параметра по сравнению с плацебо. Среднее изменение частоты сердечных сокращений составило всего 1 удар в минуту, а частота тахикардии была сопоставима с таковой в группе плацебо.

Бризхайлер – оптимальное доставочное устройство для больных ХОЗЛ

Преимущества нового препарата Онбрез Бризхайлер не ограничиваются только уникальными свойствами действующего вещества. Давно известно, что доставочное устройство играет очень важную роль в обеспечении эффективности лечения хронических обструктивных заболеваний легких, таких как ХОЗЛ и астма. Поэтому созданию ингалятора компания «Новартис» уделила особое внимание.

Бризхайлер – сухопорошковое доставочное устройство, которое обладает рядом преимуществ по сравнению как с традиционными дозированными аэрозольными ингаляторами (ДАИ), так и с другими сухопорошковыми ингаляторами (СПИ). В отличие от традиционных ДАИ при использовании доставочного устройства Бризхайлер не требуется координация вдоха с нажатием на баллончик, что существенно повышает легочную депозицию действующего вещества и, соответственно, эффективность ингаляции. В то же время Бризхайлер характеризуется низким сопротивлением воздушному потоку, что отличает его от многих других СПИ. Благодаря этому Бризхайлер может эффективно использоваться пациентами с ХОЗЛ любой степени тяжести, даже с тяжелыми нарушениями функции легких.

Кроме того, Бризхайлер – очень удобное, интуитивно понятное и простое в использовании доставочное устройство. Это немало важно для пожилых пациентов, которые составляют подавляющее большинство среди больных ХОЗЛ. В рамках клинических исследований III фазы было успешно использовано более 350 тыс. упаковок препарата Онбрез Бризхайлер, при этом 99,9% пациентов были довольны этим доставочным устройством.

Дополнительными преимуществами ингалятора Бризхайлер являются наличие механизмов обратной связи – щелчок при прокатывании капсулы, жужжащий шум во время ингаляции (вращение капсулы), сладкий привкус во рту после ингаляции (в состав препарата входит лактоза), прозрачная капсула (после ингаляции должна быть пустой). С их помощью пациент может убедиться в правильности выполнения ингаляции.

Таким образом, в ближайшее время в арсенале украинских врачей появится новый высокоэффективный и безопасный препарат для лечения ХОЗЛ. Мы уверены, что благодаря вышеперечисленным преимуществам он получит признание отечественных специалистов и их пациентов.