

Доказательная база комбинации индакатерол/гликопирроний: возможности и перспективы

Т.А. Перцева

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044; тел.: (056) 713-52-57; e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – болезнь, характеризующаяся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей (ДП) на повреждающие частицы или газы. С точки зрения патогенеза, в основе ХОЗЛ лежит воспаление ДП, приводящее к сужению малых ДП, гиперпродукция бронхиального секрета и деструкция легочной паренхимы.

Бронходилататоры являются препаратами первой линии для терапии ХОЗЛ. Наиболее эффективными сегодня признаны длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) с длительностью эффекта до 24 ч, которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОЗЛ, так как позволяют уменьшать симптомы заболевания и риск развития обострений ХОЗЛ. К ДДБД относятся два класса препаратов с различными механизмами действия: длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). ДДАХП ингибируют влияние ацетилхолина на мускариновые рецепторы, а ДДБА усиливают сигналинг циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) через стимуляцию β_2 -адренергических рецепторов.

Относительно недавно несколькими фармацевтическими компаниями были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью одного ингалятора. В большинстве исследований, посвященных эффективности комбинаций ДДБА/ДДАХП, было продемонстрировано, что они превосходят эффективность монотерапии бронходилататорами, входящими в их состав. Полученные данные привнесли изменения в терапию первого выбора, в особенности для групп D и C, согласно последним рекомендациям GOLD 2017.

Одним из новых комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХП является комбинированный препарат индакатерол/гликопирроний (ИНД/ГЛИ; Ультибро® Бризхалер®, Новартис Фарма).

К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база клинических исследований, продемонстрировавших эффективность фиксированной

комбинации ИНД/ГЛИ у пациентов с ХОЗЛ. Целью многосторонней программы клинических исследований IGNITE было сравнение ИНД/ГЛИ с монокомпонентами, а также традиционной терапией тиотропием или ДДБА/ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) относительно влияния на симптомы, функцию легких и риск обострений. В программу были включены более 10 тыс. пациентов с ХОЗЛ различной степени тяжести. Во всех проведенных исследованиях ИНД/ГЛИ назначали при помощи дозированного порошкового ингалятора Бризхалер®, препарат назначался один раз в сутки, в одной капсуле содержалось 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония (доставленная доза, то есть доза на уровне мундштука ингалятора, составляла 85 и 43 мкг соответственно).

В исследовании SHINE2 144 пациента со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ (постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составлял от 30 до 80 % от должных) были рандомизированы в 5 групп терапии: 1) ИНД/ГЛИ (475 пациентов); 2) индакатерол по 150 мкг (477 пациентов); 3) гликопирроний в дозе 50 мкг (475 пациентов); 4) тиотропий в дозе 18 мкг (483 пациента); 5) плацебо (234 пациента).

Исследование продолжалось 26 нед, все виды терапии пациенты принимали 1 раз в сутки либо с помощью ингалятора ХандиХалер (пациенты группы тиотропия), либо с помощью ингалятора Бризхалер® (все остальные группы). Среди больных ХОЗЛ, включенных в исследование, преобладали мужчины (75,4 %), и у большинства пациентов на протяжении одного года до включения в исследование не было обострений ХОЗЛ (74,6 %). До начала исследования все 5 групп пациентов были сравнимы между собой по функциональным показателям.

Согласно результатам исследования, терапия ИНД/ГЛИ на 26-й неделе приводила к достоверному улучшению минимального (добронходилатационного) и пикового ОФВ₁ (рис. 1) и пиковой скорости выдоха (ПСВ). Кроме того, терапия ИНД/ГЛИ по сравнению с плацебо, тиотропием и гликопирронием через 12 нед и по сравнению с плацебо и тиотропием через 26 нед достоверно уменьшала выраженность одышки,

оцененной с помощью шкалы transition dyspnea index (TDI). В конце исследования терапия ИНД/ГЛИ продемонстрировала преимущество перед плацебо и тиотропием по улучшению качества жизни (оцененного с помощью шкалы SGRQ). Кроме того, по сравнению с 4 группами сравнения терапия ИНД/ГЛИ сопровождалась достоверным уменьшением потребности приема короткодействующих бронходилататоров.

Основной задачей двойного слепого рандомизированного исследования SPARK, проводившегося в 27 странах мира (362 исследовательских центра), являлось сравнение влияния ИНД/ГЛИ, гликопиррония и тиотропия на число обострений ХОЗЛ в течение 64 нед. В исследование были включены 2224 пациента с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ с постбронходилатационным $ОФВ_1$ менее 50 % от должных и имевших как минимум одно обострение в течение года до включения в исследование.

По сравнению с гликопирронием и тиотропием терапия ИНД/ГЛИ привела к снижению общего числа обострений ХОЗЛ (от легких до тяжелых) на 15 % и 14 % соответственно (рис. 2). Кроме того, исследование SPARK также продемонстрировало преимущество ИНД/ГЛИ перед гликопирронием и тиотропием в отношении стойкого улучшения добронходилатационного $ОФВ_1$ и качества жизни, оцененного с помощью шкалы SGRQ.

Что касается безопасности, по данным многочисленных исследований, ИНД/ГЛИ хорошо переносится пациентами и имеет благоприятный профиль безопасности, сравнимый с монокомпонентами. В объединенном анализе данных безопасности терапии ИНД/ГЛИ в течение 6 мес, основанных на исследованиях SHINE, ILLUMINATE, ENLIGHTEN и ARISE ($n = 3153$), было показано, что пропорция пациентов ХОЗЛ, получавших терапию ИНД/ГЛИ и переносивших кардиоваскулярные и цереброваскулярные события, была сходной с таковой у пациентов, получавших терапию тиотропием (1,8 % и 1,7 % соответственно), и ниже, чем у пациентов, получавших терапию плацебо (2,6 %). Пропорция пациентов, у которых на фоне терапии ИНД/ГЛИ были отмечены серьезные кардиоваскулярные и цереброваскулярные события, была 0,6 %, что сравнимо или даже ниже по сравнению с больными, получавшими другие виды активной терапии.

В другом совокупном анализе, основанном на данных 14 клинических исследований (включавших в общей сложности 11 404 пациента с ХОЗЛ), было проведено сравнение безопасности терапии ИНД/ГЛИ с терапией индакатеролом, гликопирронием, тиотропием и плацебо. Было показано, что нежелательные эффекты ИНД/ГЛИ не отличаются от плацебо.

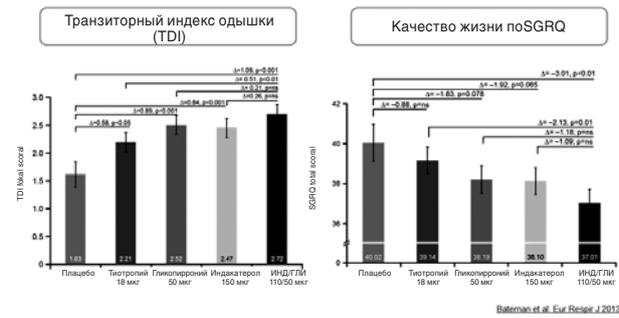


Рис. 1. Показатели транзиторного индекса одышки и качества жизни у пациентов с ХОЗЛ по результатам исследования SHINE

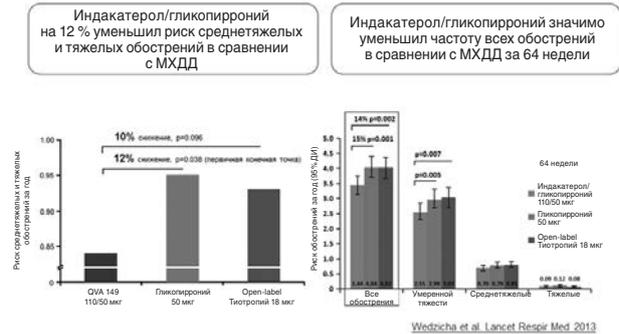


Рис. 2. Частота обострений у пациентов с ХОЗЛ по результатам исследования SPARK

Таким образом, терапия фиксированной комбинацией ДДБА/ДДАХП – индакатерол плюс гликопирроний (Ультибро® Бризхалер®) – характеризуется высокой клинической эффективностью, что подтверждает фармакологическую концепцию о синергичном потенцировании бронхорасширяющего эффекта при использовании препаратов с разными механизмами действия, какими являются ДДБА и ДДАХП. Важно, что достижение дополнительного терапевтического эффекта возможно без повышения риска развития нежелательных явлений.

Выводы

- Риск обострений является ключевым оценочным критерием в обновлении GOLD 2017, и результаты исследований SPARK и FLAME четко демонстрируют преимущество ИНД/ГЛИ в профилактике обострений в сравнении с монотерапией или БАДД/ИГКС.
- Комбинация ИНД/ГЛИ – единственная альтернатива ИГКС, имеющая клинически доказанную лучшую эффективность в профилактике обострений, чем БАДД/ИГКС.
- Рекомендации GOLD 2017 в качестве первой линии терапии представляют комбинацию двух бронходилататоров, такую как ИНД/ГЛИ, для большинства пациентов с выраженными симптомами независимо от риска обострений (в группах В и D).