

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДАКАТЕРОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ

Эффективная бронходилатация является важной составляющей терапии больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), направленной на уменьшение степени одышки, повышение уровня физической активности, улучшение качества жизни, снижение риска обострений заболевания.

Индакатерол является новым бронходилататором пролонгированного действия для лечения ХОЗЛ, применяемым один раз в сутки. В обзоре рассматривается эффективность индакатерола на основе анализа опубликованных результатов четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (INLIGHT1, INLIGHT2, INHANCE, INVOLVE) у 4833 больных ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени тяжести. Три исследования включали сравнительное изучение индакатерола и других ингаляционных бронходилататоров пролонгированного действия (тиотропия, салметерола, формотерола).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Пациенты

У больных, включенных в исследования, было клинически диагностировано ХОЗЛ в форме проявления от умеренного до тяжелого в соответствии со степенью бронхиальной обструкции согласно международному руководству по ХОЗЛ, действительному на момент разработки исследований: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в пределах 30–80 % от должного объема и отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7 (оба измерения произведены после ингаляции 400 мкг сальбутамола). Возраст больных — от 40 лет и старше, опыт курения — как минимум 20 пачко-лет. Большинство пациентов (51–57 %) имели умеренное ограничение воздушного потока и соответствовали II стадии заболевания по классификации GOLD. 39–43 % больных имели ХОЗЛ тяжелого течения (стадия III), незначительная доля пациентов имели ХОЗЛ I стадии (<4 %) или ХОЗЛ крайне тяжелого течения (IV стадия; <3 %). В исследование не включались пациенты с текущей инфекцией дыхательных путей или госпитализированные с обострением или респираторной инфекцией в течение шести месяцев до скрининга. Больные с астмой в анамнезе были также исключены.

Показатели

Спирометрия (ОФВ₁)

Первичной конечной точкой всех исследований был ОФВ₁ через 24 часа после предыдущей утренней дозы после 12 недель лечения. Временной промежуток 12 недель был избран как минимальный промежуток времени, необходимый для демонстрации эффективности препарата по влиянию на ОФВ₁. Разница между индакатеролом и плацебо в 120 мл по показателям ОФВ₁ была

предварительно определена как клинически значимая разница. Это средний показатель в интервале 100–140 мл, который считается клинически значимым в сравнении с плацебо.

ОФВ₁ также был оценен в первые несколько минут после первой дозы препарата как показатель начала действия препарата. Быстрое начало действия может стать преимуществом в приверженности пациентов к лечению и корректном приеме препарата, а также соблюдении больными предписанного режима терапии.

Одышка

Затруднение дыхания является наиболее частой причиной, по которой пациенты с ХОЗЛ обращаются за медицинской помощью. Одышка, или диспноэ, является самым обременительным и мучительным симптомом для пациентов с ХОЗЛ, ограничивающим их способность переносить физические нагрузки, заниматься ежедневной деятельностью. Такие ограничения могут влиять на состояние здоровья больных. Бронходилататоры способны облегчать одышку посредством прямого влияния на тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей, уменьшения степени гиперинфляции легких, характерной для ХОЗЛ.

В исследованиях INLIGHT1, INLIGHT2, INHANCE, INVOLVE определялся транзиторный индекс одышки (ТИО), функциональные нарушения у пациента оценивались по способности к обычной активности и выполнению физической нагрузки, при которой появляется одышка. Этот индекс позволяет оценить изменения степени выраженности одышки по сравнению с исходным показателем по семибалльной шкале от –3 (значительное ухудшение) до +3 (значительное улучшение). Изменение на 1 балл шкалы является минимально клинически значимой разницей (МКЗР).

Применение сальбутамола по мере необходимости

Во время проведения исследований для облегчения одышки пациенты использовали сальбутамол в качестве неотложной терапии (по потребности), количество препарата, использованного за сутки, регистрировалось. Применение сальбутамола отражает тяжесть заболевания и/или выраженность симптомов у пациентов с ХОЗЛ, а также служит непрямым оценкой эффективности лечения по контролю симптомов.

Обострения

Обострения определены как острое ухудшение симптомов, выходящее за рамки ежедневных отклонений, сохраняющееся в течение нескольких дней. Обострения относятся к наиболее частым причинам госпитализации и летального исхода у пациентов с ХОЗЛ, а также связаны с увеличением степени нарушений функции легких и более быстрым ухудшением состояния здоровья. Облегчение тяжести и уменьшение частоты обострений является одной из важных задач в лечении ХОЗЛ. Частота обострений в основном зависит от тяжести заболева-

ния, а частые обострения (два и более в течение года) являются неблагоприятным прогностическим фактором в течении болезни.

В исследованиях с применением индакатерола обострения ХОЗЛ были определены как появление или ухудшение более, чем одного симптома (одышки, кашля, степени гнойности или объема мокроты) в течение трех дней подряд, требующих дополнительного лечения, неотложной помощи или госпитализации.

Исследования с применением индакатерола были разработаны для изучения эффективности терапии в стабильный период заболевания, поэтому пациенты с частыми обострениями в анамнезе в исследования не включались.

Состояние здоровья

Для ХОЗЛ характерны не только симптомы, которые возникают вследствие ограничения воздушного потока, но и другие проявления заболевания, такие как утомляемость, слабость мышц, нарушение сна, изменение настроения. Все эти составляющие могут быть отражены в оценке состояния здоровья (также известное как качество жизни, связанное со здоровьем). Анкеты-опросники охватывают физическое, эмоциональное и психологическое влияние ХОЗЛ, в частности практические аспекты нарушений в повседневной жизни. Наиболее распространенным опросником в фармакологических исследованиях лечения ХОЗЛ является респираторный опросник госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функций (РОСГ), который заполняется пациентом и содержит 50 вопросов, охватывающих три аспекта: симптомы, активность (то есть ограничения) и влияние заболевания, которые позволяют составить шкалу от 0 (наилучшее) до 100 (наихудшее). Этот опросник применялся и в клинических исследованиях индакатерола.

Минимальной клинически значимой разницей той или иной терапии является уменьшение общего показателя по РОСГ на 4 балла. Например, такие изменения определяются у пациентов, которые сообщили, что теперь им не требуется так много времени, чтобы умыться или одеться, они могут без остановок подниматься вверх по лестнице, могут уезжать из дома за покупками или для развлечений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов

Во всех четырех исследованиях популяция рандомизированных пациентов имела среднюю продолжительность ХОЗЛ семь лет с момента установления диагноза и опыт курения 40–57 пачко-лет. Средний возраст составил 63–64 года, то есть приблизительно половина пациентов была старше 65 лет. Мужчин было больше (52–80 %), чем женщин. От 32 до 53 % пациентов также получали ингаляционные кортикостероиды (ИКС), прием которых был разрешен и во время проведения исследований без изменения дозировки и режима терапии. Больные, которые принимали фиксированные комбинации ИКС и бронходилататоров, во время проведения исследований продолжали принимать только ИКС. Исходные данные спирометрии составили 53–56 % от должных величин, а соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ — 0,51–

0,53 (оба показателя были получены в течение 30 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола). Сопутствующие сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания присутствовали у 20 % пациентов, гипертензия – у 50 %, сахарный диабет – у 10 %, гиперлипидемия – у 35 %.

Показатели

Бронходилатационный эффект (ОФВ₁)

Оценка показателя ОФВ₁ через 24 часа после предыдущей утренней дозы показала, что только бронходилататоры, применяемые 1 раз в сутки (индакатерол и тиотропий), превысили уровень клинически значимого изменения 120 мл, установленный в этих исследованиях (рис. 1). По влиянию на ОФВ₁ на 12 неделе индакатерол 150 и 300 мкг статистически превосходили тиотропий, индакатерол 150 мкг статистически превосходил салметерол, индакатерол 300 мкг – формотерол. Эффективность индакатерола сохранялась на протяжении всего исследования (то есть шести месяцев в исследованиях INLIGHT2 и INHANCE и одного года в исследовании INVOLVE).

Индакатерол продемонстрировал более быстрый начальный бронходилатационный эффект, наступающий после применения первой дозы. В четырех исследованиях среднее значение ОФВ₁, оцененное через 5 минут после введения первой дозы индакатерола, было на 110–130 мл выше по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), приблизительно вдвое выше относительно показателей тиотропия (70 мл; $p < 0,001$ vs тиотропий) и салметерола (60 мл; $p < 0,001$ vs салметерол), и аналогично формотеролу (140 мл; без достоверной разницы).

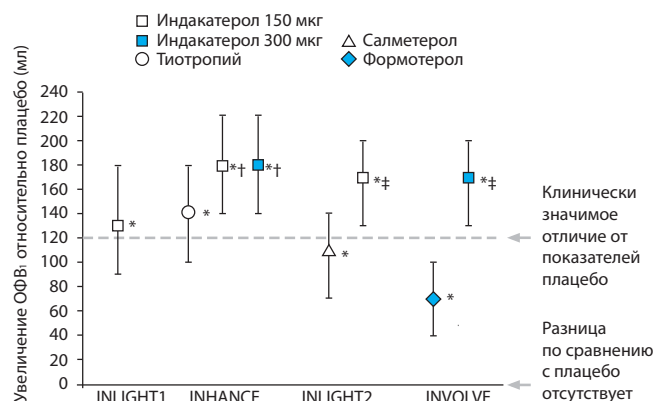


Рис. 1. Бронхолитический эффект лечения изучался по изменению объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) через 24 часа после приема индакатерола или тиотропия и через 12 часов после применения салметерола или формотерола. Оценка была проведена через 12 недель лечения. Данные являются пределом средней разницы (±95 % CI) между активным лечением и плацебо. Статистически значимая разница ($p < 0,05$) показана в сравнении с * — плацебо, † — тиотропием и ‡ — салметеролом или формотеролом. Исследуемым лечением являлись индакатерол 150 мкг или 300 мкг, применяемый один раз в сутки, салметерол 50 мкг и формотерол 12 мкг, применяемые два раза в сутки, тиотропий 18 мкг один раз в сутки и плацебо.

Одышка

Индакатерол уменьшал одышку, что было отмечено при оценке ТИО, с эффектом, соответствующим или превосходящим уровень клинически значимой разницы по срав-

нению с исходным уровнем (рис. 2). Индакатерол имел подобный (в дозе 150 мкг) или больший (в дозе 300 мкг) эффект в сравнении с тиотропием, а также более выраженный эффект по сравнению с формотеролом и салметеролом. Эти различия подтверждены средним показателем ТИО и процентным соотношением пациентов, достигших клинически значимого уровня облегчения одышки.

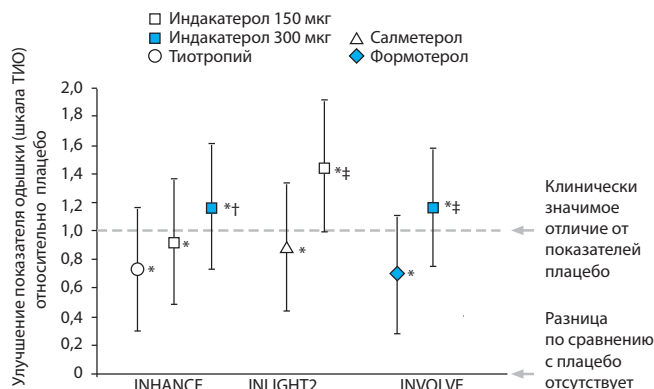


Рис. 2. Влияние лечения на одышку оценено по изменению транзиторного индекса одышки (ТИО), определенного через 12 недель лечения. Данные представляют собой средний предел разницы ($\pm 95\%$ CI) между активным лечением и плацебо. Статистически значимая разница ($p < 0,05$) показана в сравнении с * — плацебо, † — тиотропием и ‡ — салметеролом или формотеролом. Исследуемым лечением являлись индакатерол 150 мкг или 300 мкг, применяемый один раз в сутки, салметерол 50 мкг и формотерол 12 мкг, применяемые два раза в сутки, тиотропий 18 мкг один раз в сутки и плацебо.

Наряду с другими бронходилататорами индакатерол продемонстрировал статистически значимый эффект относительно одышки в сравнении с плацебо и в более поздних временных точках в рамках 6-месячного и годового исследований (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателя одышки в различных временных точках в 6-месячных (INLIGHT2 и INHANCE) и годовом (INVOLVE) исследованиях

Неделя	INHANCE		INLIGHT2		INVOLVE		
	Тио	Инд 150	Инд 300	Салм	Инд 150	Форм	Форм 300
Одышка (общий показатель ТИО)							
4	✓	✓✓	✓✓†	✓	✓‡	✓	✓✓
8	✗	✓	✓✓†	✓	✓	✓	✓✓‡
12	✓	✓	✓✓†	✓	✓✓‡	✓	✓✓‡
24/26	✓	✓✓	✓✓	✓	✓	✓	✓✓‡
44	–	–	–	–	–	✓	✓✓
52	–	–	–	–	–	✓	✓✓

Примечание: ✗ — статистически значимая разница относительно плацебо отсутствует; ✓ — статистически значимое улучшение относительно плацебо; ✓✓ — статистически значимое и клинически значимое улучшение относительно плацебо (клинически значимая разница относится только к показателям ТИО и РОСГ); †, ‡ — статистически значимое улучшение относительно тиотропия (†) и салметерола или формотерола (‡); Тио — тиотропий; инд 150 и инд 300 — индакатерол 150 и 300 мкг; салм — салметерол; форм — формотерол; ТИО — транзиторный индекс одышки; РОСГ — респираторный опросник госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции. Клинически значимое улучшение — ≥ 1 баллов общей шкалы ТИО; ≥ 4 единиц общей шкалы РОСГ.

Применение сальбутамола по мере необходимости

Больные, которые принимали индакатерол, использовали приблизительно на 1,5 впрыскивания сальбутамола в день меньше по сравнению с исходным уровнем. Уменьшение применения бронходилататоров короткого действия во время терапии индакатеролом было более выраженным по сравнению с тиотропием и формотеролом. Пациенты, которые принимали индакатерол, также отметили большее количество дней, без применения сальбутамола (55–60 %) по сравнению с тиотропием (46 %) и формотеролом (52 %) (рис. 3).

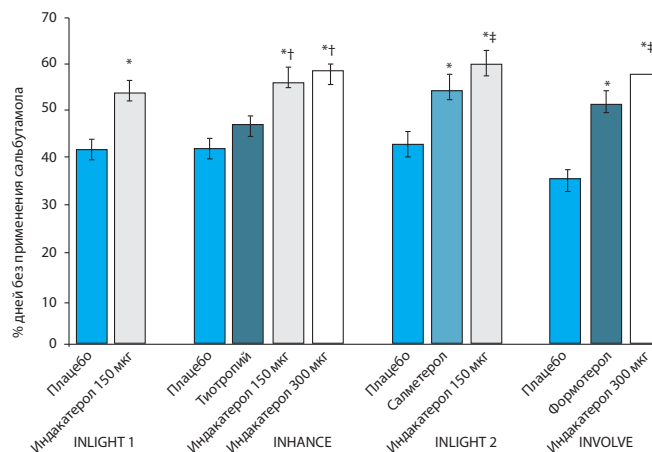


Рис. 3. Влияние лечения на частоту использования бронходилататоров короткого действия при необходимости оценивалось посредством регистрации дней без применения сальбутамола. Данные являются пределами среднего $\pm SE$ (стандартная погрешность). Статистически значимая разница ($p < 0,05$) показана в сравнении с * — плацебо, † — тиотропием и ‡ — салметеролом или формотеролом. Исследуемым лечением являлись индакатерол 150 мкг или 300 мкг, применяемый один раз в сутки, салметерол 50 мкг и формотерол 12 мкг, применяемые два раза в сутки, тиотропий 18 мкг один раз в сутки и плацебо.

Обострения ХОЗЛ

Частота обострений была меньше по сравнению с плацебо и другими бронходилататорами, но в большинстве случаев эффект не имел статистического значения. Эти исследования не были разработаны для определения обострений как первичного результата, то есть к исследованию привлекались только стабильные пациенты (годовой уровень обострений при применении плацебо составил 0,7–1,0).

Состояние здоровья

При применении индакатерола было отмечено улучшение состояния здоровья, оцененное по опроснику качества жизни, по сравнению с плацебо и другими бронходилататорами (табл. 2).

Эффективность у больных ХОЗЛ II стадии

Около 40 % больных с ХОЗЛ имеют III или IV стадии заболевания. Рассматриваемые здесь исследования включали значительную часть пациентов с тяжелой формой ХОЗЛ (стадия III). Больные ХОЗЛ II стадии составляют приблизительно 60 % от всех заболеваний ХОЗЛ. Данные по эффективности индакатерола у данной категории пациентов были обобщены и проанализированы

Таблиця 2

Динамика показателя качества жизни в различных временных точках в 6-месячных (INLIGHT2 и INHANCE) и годовом (INVOLVE) исследованиях

Неделя	INHANCE		INLIGHT2		INVOLVE		
	Тио	Инд 150	Инд 300	Салм	Инд 150	Форм	Форм 300
Качество жизни, связанное со здоровьем (шкала РОСГ)							
4	X	√†	√†	√	√	√	√
8	X	√†	√†	√	√√	√	√√ ‡
12	X	√†	√	√√	√√ ‡	√	√
24/26	X	√†	√	√√	√√	√	√√
44	-	-	-	-	-	√	√√
52	-	-	-	-	-	√√	√√

Примечание: X — статистически значимая разница относительно плацебо отсутствует; √ — статистически значимое улучшение относительно плацебо; √√ — статистически значимое и клинически значимое улучшение относительно плацебо (клинически значимая разница относится только к показателям ТИО и РОСГ); †, ‡ — статистически значимое улучшение относительно тиотропия (†) и салметерола или формотерола (‡); Тио — тиотропий; инд 150 и инд 300 — индакатерол 150 и 300 мкг; салм — салметерол; форм — формотерол; ТИО — транзиторный индекс одышки; РОСГ — респираторный опросник госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции. Клинически значимое улучшение — ≥1 баллов общей шкалы ТИО; ≥4 единиц общей шкалы РОСГ.

отдельно. Индакатерол обеспечил статистически и клинически значимые улучшения показателей одышки и состояния здоровья по сравнению с плацебо и другими бронходилататорами (рис. 4).

Исследуемым лечением являлись индакатерол 150 мкг или 300 мкг, применяемый один раз в сутки, салметерол 50 мкг и формотерол 12 мкг, применяемые два раза в сутки, тиотропий 18 мкг один раз в сутки и плацебо.

Безопасность

В рамках клинических исследований, представленных в обзоре, более 4000 пациентов прошли лечение индакатеролом в течение как минимум 12 недель, и существенных вопросов относительно безопасности не возникло. Безопасность применения изучалась во время проведения годового лечения с применением одобрен-

ной суточной дозы 150 и 300 мкг, и более высокой (нелицензированной) дозы 600 мкг один раз в сутки. Возникшие нежелательные явления были схожими в группах индакатерола и плацебо. Наиболее частые нежелательные явления отражали симптомы и проявления ХОЗЛ, такие как ухудшение течения ХОЗЛ и инфекции дыхательных путей. Как и другие бронходилататоры пролонгированного действия, индакатерол имеет хороший профиль сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с ХОЗЛ и имеет незначительное влияние или отсутствие такового на жизненные показатели и интервал QTc, ЭКГ-признаки, используемые для определения риска аритмии. Приблизительно 20 % пациентов отмечали умеренный транзиторный кашель в первые несколько минут после ингаляции индакатерола. Обычно это продолжалось несколько секунд и не было связано со снижением эффективности или любыми отклонениями по безопасности.

СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗЫ И РИСКА

Бронходилататоры рекомендуются как основа лечения ХОЗЛ для эффективного улучшения функции легких, облегчения симптомов, улучшения ежедневной физической активности и возможности выполнять физические нагрузки. Индакатерол обеспечивает бронхолитический эффект, подобный тиотропию, и более выраженный, чем у формотерола и салметерола. Индакатерол доказал эффективность в уменьшении степени одышки — симптома, наиболее обременительного для больных ХОЗЛ, а в дозе 300 мкг он оказался значительно более эффективным в этом отношении, чем тиотропий и препараты двухкратного применения. Индакатерол также является наиболее эффективным относительно улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с другими бронходилататорами.

МЕСТО ИНДАКАТЕРОЛА В АЛГОРИТМЕ ЛЕЧЕНИЯ

Пациент с подтвержденным диагнозом ХОЗЛ, которого беспокоят симптомы, ограничивающие его ежедневную активность, несмотря на применение бронхо-

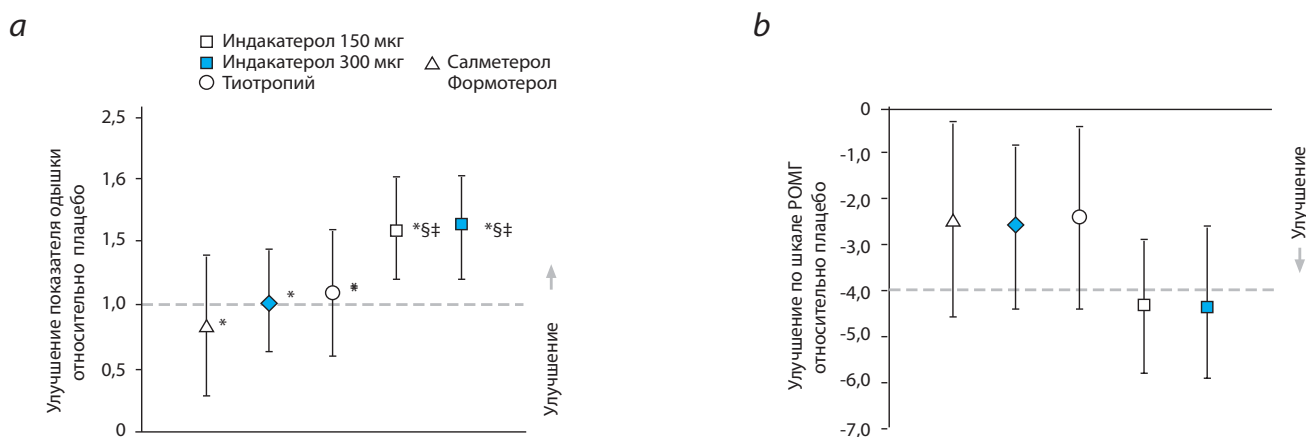


Рис. 4. Влияние лечения на (а) одышку (транзиторный индекс одышки, ТИО) и (б) состояние здоровья (респираторный опросник госпиталя Святого Георгия, РОСГ) у пациентов с ХОЗЛ в умеренной и более легкой стадии (GOLD I или II) через 12 недель терапии с использованием обобщенных данных четырех исследований. Данные представляют собой средний предел разницы (±95 % CI) между активным лечением и плацебо. Статистически значимая разница (p<0,05) показана в сравнении с * — плацебо, † — тиотропием и ‡ — салметеролом или †‡ — формотеролом. Пунктирные линии показывают уровень клинически значимого улучшения по сравнению с плацебо.

дилаторов короткого действия, требуют лечения бронходилататорами пролонгированного действия. β_2 -агонист индакатерол является привлекательным бронходилататором, так как применяется один раз в сутки и имеет более высокую эффективность по сравнению с другими β_2 -агонистами, применяемыми два раза в сутки. Индакатерол может быть обоснованным наилучшим выбором для поддерживающей бронхолитической терапии, а также в случае необходимости увеличения дозы у пациентов с выраженной одышкой. Следующим уровнем терапии может быть комбинация индакатерола и тиотропия. При применении данной комбинации следует ожидать большей эффективности лечения, чем при применении каждого препарата в отдельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективная бронходилатация помогает пациентам с ХОЗЛ оставаться активными и продолжать продуктивную деятельность, а также является основным элементом лечения. Индакатерол способен обеспечить бронходилатацию с быстрым воздействием первой дозы,

уменьшать одышку и улучшать качество жизни. На основании полученных данных можно сделать вывод, что применение индакатерола один раз в сутки является эффективным и предпочтительным лечением для больных ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени тяжести.

ПО МАТЕРИАЛАМ:

1. *Feldman, G.* Efficacy and safety of indacaterol microg once-daily in COPD: a double-blind, randomized, 12-week study [Text] / G. Feldman, T. Siler, N. Prasad et al.; INLIGHT 1 study group / BMC Pulm. Med. – 2010. – Vol. 10. – P. 11.
2. *Donohue, J. F.* Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium [Text] / J. F. Donohue, C. Fogarty, J. Lötvall et al.; INHANCE Study Investigators // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 155–162.
3. *Kornmann, O.* Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison [Text] / O. Kornmann, R. Dahl, S. Centanni et al. // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37. – P. 273–279.
4. *Dahl, R.* Efficacy of new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD [Text] / R. Dahl, K. F. Chung, R. Buhl et al.; INVOLVE (INDacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P. 473–479.
5. *Jones, P. W.* Efficacy of indacaterol in the treatment of patients with COPD [Электронный ресурс] / P. W. Jones, N. Barnes, C. Vogelmeier et al. // Prim. Care Respir. J. – 2011. Режим доступа: <http://www.thepcrj.org>

Реферативный обзор подготовлен доктором мед. наук С. И. Лещенко

UKR00070/2012-SILJWG1