

Л. А. Яшина
БЕТА-2-АГОНИСТ УЛЬТРАДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНДАКАТЕРОЛ —
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ХОЗЛ — заболевание, характеризующееся частично обратимым ограничением воздушного потока; как правило, имеет неуклонно прогрессирующий характер и вызвано патологической реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами. Ограничение воздушного потока вызвано как необратимыми, так и частично обратимыми компонентами. К необратимым компонентам относятся потеря эластической тяги легких вследствие альвеолярной деструкции и фиброз терминальных отделов дыхательных путей. К частично обратимым компонентам относится накопление слизи, гипертрофия гладкой мускулатуры и бронхоконстрикция, воспалительная инфильтрация слизистой оболочки.

Объективным критерием бронхиальной обструкции является объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Ограничение проходимости дыхательных путей обуславливает появление «воздушной ловушки» и развитие гиперинфляции легких, что, в свою очередь, приводит к существенному снижению емкости вдоха становится причиной появления основного симптома ХОЗЛ — одышки. В конечном итоге ограничение проходимости дыхательных путей способствует ухудшению переносимости физической нагрузки, снижению качества жизни и трудоспособности больных ХОЗЛ вплоть до инвалидности, дальнейшему прогрессированию заболевания и в конце концов приводит к смерти.

К сожалению, мы не можем повлиять на необратимые компоненты бронхообструкции при ХОЗЛ, однако нам под силу уменьшить выраженность частично обратимых компонентов. В наибольшей степени терапевтическому воздействию поддается бронхоспазм. Именно поэтому ключевую роль в терапии ХОЗЛ на сегодняшний день играют бронхолитики.

Наибольшее увеличение диаметра терминальных бронхов и уменьшение гиперинфляции наблюдается при применении бронхолитиков очень длительного действия (≥ 24 ч). В случае лечения бронхолитиками с 6- и 12-часовой продолжительностью бронхолитического эффекта (с кратностью приема 4 и 2 раза в сутки соответственно) отмечаются значительные колебания проходимости дыхательных путей в интервалах между приемами препарата. В свою очередь бронхолитики очень длительного действия позволяют эффективно контролировать бронхиальную проходимость в течение суток, в том числе в ночное и утреннее время.

Согласно обновленным рекомендациям GOLD (2011), бронхолитики длительного действия являются основой лечения во всех группах пациентов, их применение является более эффективным и удобным по сравнению с бронхолитиками короткого действия (уровень доказательства А).

В современные рекомендации GOLD (2011) включен β_2 -агонист ультрадлительного действия индакатерол. Благо-

даря своим свойствам индакатерол достоин стать новым стандартом лечения ХОЗЛ.

Молекула индакатерола состоит из гидрофильной головной группы (такой же, как у формотерола), что обеспечивает скорость наступления эффекта, и липофильного хвоста, более ригидного и короткого по сравнению с таковым у сальметерола, что обеспечивает продолжительность эффекта.

Индакатерол — это β_2 -агонист ультрадлительного действия, обеспечивает наступление бронхолитического эффекта в течение 5 минут после ингаляции и максимальную бронходилатацию в течение 24 часов и более при применении 1 раз в сутки.

Несмотря на новизну, на сегодняшний день данный препарат хорошо изучен в клинических исследованиях, он показал высокую эффективность и достоверное преимущество перед другими бронхолитиками у пациентов с ХОЗЛ II–IV стадий.

В клиническом исследовании INSURE, при оценке быстроты действия индакатерола, было доказано, что начало бронхолитического действия индакатерола аналогично сальбутамолу 200 мкг (БАКД) и более быстрое, чем у сальметерола/флутиказона 50/500 мкг. Уже на пятой минуте после приема индакатерола в дозах 150 и 300 мкг было зарегистрировано достоверное относительно плацебо и сальметерола/флутиказона увеличение ОФВ₁. Повышение ОФВ₁ на 5-й минуте после приема индакатерола 150 и 300 мкг достигло уровня клинически значимой разницы (≥ 100 мл) относительно плацебо. Повышение ОФВ₁ относительно плацебо: индакатерол 150 мкг — 100 мл, индакатерол 300 мкг — 120 мл, сальбутамол — 90 мл, сальметерол/флутиказон — 50 мл.

Эффективность индакатерола, как показали результаты исследования INHANCE, не зависит от того, была ли у пациента обратимость бронхообструкции в пробе с бета-2-агонистами короткого действия (для оценки включен 1291 пациент). На 12-й неделе терапии независимо от наличия обратимости, ее выраженности (и у больных, у кого она была выше 12 %, и у тех, у кого была ниже 12 %, и даже если она была в пределах воспроизводимости — менее 5 %), индакатерол оказывал дополнительный бронхолитический эффект, статистически достоверный относительно плацебо. Прирост ОФВ₁ превышал клинически значимый уровень во всех случаях в обеих дозировках.

Индакатерол обеспечивает устойчивую 24-часовую бронходилатацию при применении 1 раз в сутки. Подтверждением этого являются результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования INTEGRAL (продолжительность лечения — 14 дней, рандомизировано 68 пациентов с ХОЗЛ умеренной и тяжелой степени), в котором каждый час в течение суток фиксировались показатели ОФВ₁ в группах плацебо, сальметерола и индакатерола. На 14 день исследования во всех контрольных временных точках в течение суток индакатерол достоверно превосходил плацебо и в большинстве временных точек — сальметерол. Через 24 часа после ингаляции индакатерола сохраняется такой же

уровень бронходилатации, как и в первые часы после ингаляции, что подтверждает показатель $ОФВ_1$ через 24 часа. Это говорит об устойчивом продолжительном (24 ч) бронхолитическом эффекте препарата.

Индакатерол обеспечивает улучшение функции легких на длительный период времени. Так, влияние индакатерола на функцию легких изучали в 6-месячном клиническом исследовании INLIGHT-2 (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 1002 пациентов с ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени тяжести). Индакатерол (150 мкг 1 раз в сутки) сравнивали с сальметеролом (50 мкг 2 раза в сутки) и плацебо. Уже на второй день терапии бронхолитический эффект в группе индакатерола был достоверно более выраженным по сравнению с плацебо, $ОФВ_1$ составил 1,43 и 1,3 л соответственно, разница была клинически значимой). На 12-й неделе терапии бронхолитический эффект индакатерола достоверно превосходил таковой не только при использовании плацебо (1,45 против 1,28 л, разница в $ОФВ_1$ — 170 мл), но и сальметерола (1,45 против 1,39 л, разница в $ОФВ_1$ — 60 мл). Достоверное превосходство индакатерола в улучшении функции легких по сравнению с сальметеролом сохранялось до 26 недели терапии. В исследовании INVOLVE (годовое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование больных с очень тяжелым ХОЗЛ) достоверное превосходство индакатерола над формотеролом в улучшении функции легких сохранялось до 52 недель.

Одышка является основным симптомом ХОЗЛ, оказывающим существенное влияние на качество жизни и трудоспособность пациентов. Соответственно, уменьшение выраженности этого симптома — важнейшая задача терапии ХОЗЛ, поэтому степень влияния на одышку можно считать одним из определяющих факторов в выборе препарата для лечения.

В клинических исследованиях III фазы индакатерол показал преимущество в уменьшении одышки по сравнению с сальметеролом, формотеролом и тиотропием. В результате объединенного анализа исследований (6 мес) по изучению влияния бронхолитиков длительного действия (сальметерола, формотерола, тиотропия, индакатерола) на выраженность одышки процент пациентов, достигших клинически значимого улучшения состояния в связи с одышкой (изменение индекса транзитной одышки (TDI) на ≥ 1), был наивысшим в группе индакатерола. Так, у 60,5 % пациентов, принимающих индакатерол 150 мкг, и у 65,9 % пациентов, принимающих индакатерол 300 мкг, было отмечено клинически значимое улучшение TDI.

Индакатерол существенно уменьшает потребность в неотложной терапии, что демонстрируют результаты исследования INLIGHT 2. При применении индакатерола достоверно больше дней без использования бронходилататоров короткого действия по сравнению с плацебо и сальметеролом (59,7 % дней без БДКД на индакатероле и 54,7 % дней без БДКД на сальметероле).

В исследовании INVOLVE пациенты, которые принимали индакатерол 300 мкг, отмечали больше дней без использования БДКД (58,3 %) по сравнению с группой плацебо (34,8 % дней без БДКД). Пациенты, которые принимали индакатерол, отмечали значительно больше дней без применения БДКД, чем пациенты, принимающие формотерол (58,3 % против 52,1 % соответственно).

Индакатерол достоверно увеличивает количество дней без применения БДКД относительно плацебо и тиотропия.

При сравнении индакатерола с другими препаратами базисной бронхолитической терапии в группе индакатерола зарегистрирован наивысший процент дней без использования бронхолитиков короткого действия по сравнению с сальметеролом, формотеролом и тиотропием.

По влиянию на качество жизни пациентов с ХОЗЛ индакатерол (Онбрез) также превосходит другие современные препараты для базисной бронхолитической терапии. Так, в объединенном анализе по влиянию современных бронходилататоров длительного действия (сальметерола, формотерола, тиотропия, индакатерола) на качество жизни наиболее значимое улучшение данного показателя продемонстрировал индакатерол.

Индакатерол обеспечивает эффективную бронходилатацию независимо от возраста. По результатам объединенного анализа трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых участвовали пациенты с ХОЗЛ средней-тяжелой степени (группа индакатерола 150 мкг — 625 пациентов, группа индакатерола 300 мкг — 821, группа формотерола — 522, группа тиотропия — 415, плацебо — 1021; продолжительность лечения — 3 мес и дольше), было показано, что индакатерол был достоверно более эффективным по сравнению с формотеролом в обеих возрастных группах и достоверно более эффективным, чем тиотропий в группе пациентов старше 65 лет. Необходимо отметить, что у более старших пациентов (≥ 65 лет) тиотропий и формотерол не достигли порога клинически значимого эффекта по изменению $ОФВ_1$ относительно плацебо (формотерол не достиг данного уровня и у более молодых пациентов с ХОЗЛ).

Индакатерол обеспечивает эффективную бронходилатацию независимо от анамнеза приема ИКС. Это было доказано в результате объединенного анализа тех же исследований (распределение пациентов по терапевтическим группам и степени тяжести — те же), целью которого была оценка эффективности индакатерола у пациентов с сопутствующей терапией ИКС (43 % пациентов) и без ИКС. На 12-й неделе терапии индакатерол демонстрирует значительное улучшение функции легких по сравнению с плацебо с клинически значимым изменением $ОФВ_1$ в обеих группах (170 и 180 мл в группе пациентов, которые не принимали ИКС, и 130 и 160 мл — в группе пациентов с сопутствующим приемом ИКС). Индакатерол также был достоверно более эффективным по сравнению с формотеролом и тиотропием в обеих группах пациентов. Формотерол не достиг порога клинически значимого изменения $ОФВ_1$ в обеих группах, тиотропий не достиг данного уровня в группе пациентов с сопутствующим приемом ИКС.

При указанных преимуществах индакатерол обладает благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с таковым у других бронхолитиков длительного действия и плацебо, в том числе в отношении сердечно-сосудистой системы. У пациентов с ХОЗЛ распространены коморбидные заболевания сердечно-сосудистой системы, что делает особо важной оценку профиля кардиоваскулярной безопасности индакатерола, нового и мощного ингаляционного β_2 -агониста длительного действия.

С этой целью проанализирована база данных клинических исследований с включением более 4500 пациентов со средне-тяжелым и тяжелым ХОЗЛ с продолжительностью лечения 6 и более месяцев с применением индакатерола, плацебо или других бронходилататоров (формотерола, сальметерола,

тиотропиума).

Индакатерол не увеличивал риск кардио- и цереброваскулярных событий по сравнению с плацебо во всех группах пациентов, включая группу плацебо. Большинство нежелательных событий отмечено у пациентов с предшествующими кардиоваскулярными факторами риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточный вес).

Случаи значимого увеличения интервала QTc > 60 мсек были реже во всех группах активного лечения, чем при приеме плацебо. Холтеровское мониторирование в подгруппах пациентов, получающих индакатерол, тиотропиум или плацебо, не выявило клинически значимого эффекта индакатерола или тиотропиума относительно плацебо на развитие аритмий. Количество смертельных случаев было ниже во всех группах активного лечения по сравнению с группой плацебо с трендом сокращения риска смертельных исходов заболевания при применении индакатерола. Отсутствие проаритмогенного потенциала индакатерола было показано при исследовании QTc интервала у здоровых добровольцев с отсутствием дозозависимого эффекта препарата (в диапазоне доз 150-600 мкг) на увеличение продолжительности интервала. При применении индакатерола у пациентов с ХОЗЛ в дозах 300 и 600 мкг в течение одного года также отмечен низкий проаритмогенный потенциал и хорошая общая безопасность препарата.

Для высокой эффективности препарата для ингаляционной терапии важную роль играет также и доставочное устройство, которое должно гарантировать доставку в организм (в данном случае дыхательные пути) нужную дозу препарата при минимальных потерях.

Индакатерол выпускается в капсулах с порошком, доставляется в дыхательные пути с помощью концептуально нового доставочного устройства Бризхалер. Это простой в использовании, компактный прибор.

Для хорошей приверженности к ингаляционной терапии очень важно осознание пациентом, что он принял дозу препарата. Бризхалер подтверждает, что доза принята звуковым сигналом (при вдохе раздается характерное жужжание), пациент ощущает сладковатый вкус порошка (лактозы), видит по окончании ингаляции, что капсула пуста. В итоге звуковой, вкусовой и визуальный контроль.

Таким образом, выраженная клиническая эффективность, быстрое начало действия, стабильная, длительная, на протяжении 24 часов, бронходилатация, высокая кардиоваскулярная безопасность, преимущества доставочного устройства и однократное суточное применение — все это позволяет β_2 -агонисту ультрадлительного действия индакатеролу занять особое место как в моно- так и комбинированной терапии ХОЗЛ и улучшить приверженность больных к лечению.