



Одышка у больных хронической обструктивной болезнью легких: влияние индакатерола

С.Ю. Чикина

В статье представлен обзор клинических исследований, посвященных влиянию длительнодействующего β_2 -агониста индакатерола на одышку у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, одышка, индакатерол, гиперинфляция.

Одышка – основной симптом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), главная причина ограничения физической активности больных, снижения качества их жизни и в итоге инвалидизации. В связи с этим немаловажное место в лечении ХОБЛ занимают терапевтические мероприятия, направленные на облегчение одышки. В международных клинических рекомендациях по ведению больных ХОБЛ (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)) основными лекарственными препаратами для лечения этого заболевания признаны длительнодействующие ингаляционные бронходилататоры, которые следует использовать регулярно для уменьшения одышки [1].

Индакатерол (Онбрез, Novartis) является новым ингаляционным длительнодействующим β_2 -агонистом (ДДБА), который при использовании 1 раз в сутки уже после первой ингаляции создает стабильную бронходилатацию. В большинстве исследований, посвященных эффектам индакатерола у больных ХОБЛ, основное внимание традиционно уделялось динамике легочной функции и частоте обострений. Однако этот препарат оказывает значимое влияние и на важные для больного факторы: одышку, переносимость физических нагрузок и качество жизни [2, 3].

В клинических исследованиях одышка оценивается в баллах по различным шкалам. Наиболее чувствительной к влиянию терапии является шкала исходного и транзитного индексов одышки (ИИО и ТИО) [4]. Эта многомерная шкала позволяет анализировать одышку в трех аспектах: по степени функционального ухуд-

шения, величине физической нагрузки (объему физической работы) и степени усилия, прилагаемого пациентом для выполнения данной работы. Исходное состояние пациента отражается в ИИО от 0 до 12 баллов, при этом более низкий балл соответствует более тяжелой одышке. Динамика одышки на фоне лечения оценивается по ТИО от +3 баллов (максимальное улучшение) до –3 баллов (максимальное ухудшение). Минимальное клинически значимое улучшение (уменьшение одышки, ощущаемое пациентом) соответствует увеличению ТИО на ≥ 1 балл [5].

Влияние индакатерола на одышку по сравнению с плацебо

К 2013 г. в мире опубликовано 6 рандомизированных клинических плацебоконтролируемых исследований, в которых сравнивали влияние терапии индакатеролом в суточных дозах 75, 150 и 300 мкг в течение не менее 12 нед на одышку, оцененную по ИИО/ТИО, у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ согласно диагностическим критериям GOLD [6–10]. Эти исследования были проанализированы в систематическом обзоре и метаанализе J. Han et al. [11]. Вероятность уменьшения одышки более чем на 1 балл ТИО при лечении индакатеролом в течение 12 нед по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ)) проанализирована в общей сложности у 5250 больных. Для индакатерола в суточной дозе 75 мкг ОШ составило 1,784 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,282–2,482), для индакатерола в суточной дозе 150 мкг – 2,149 (95% ДИ 1,746–2,645), для индакатерола в суточной дозе 300 мкг – 2,458 (95% ДИ 2,010–3,006). Через 12 нед лечения индакатеролом ТИО увеличился более чем на 1 балл у 48% больных при дозе пре-

Светлана Юрьевна Чикина – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

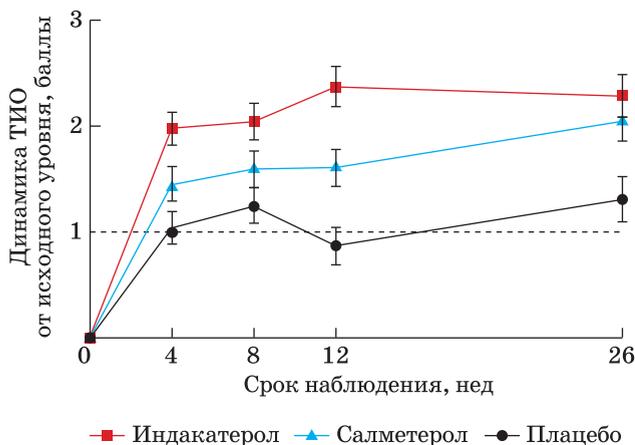


Рис. 1. Сравнение влияния индакатерола и салметерола на одышку у больных ХОБЛ (по [8]).

парата 75 мкг/сут по сравнению с 34% в группе плацебо, у 60% больных при дозе 150 мкг/сут по сравнению с 41% в группе плацебо и у 63% больных при дозе 300 мкг/сут по сравнению с 41% в группе плацебо.

Таким образом, индакатерол по сравнению с плацебо достоверно уменьшал одышку у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, причем этот эффект был дозозависимым. Авторы метаанализа объясняют полученные результаты бронходилатационным действием индакатерола и связанной с этим способностью препарата уменьшать “воздушные ловушки” и гиперинфляцию легких, т.е. положительно влиять на те нарушения механики дыхания, которые тесно связаны с выраженностью одышки у больных ХОБЛ [11].

Влияние индакатерола на одышку по сравнению с другими ДДБА

В практике лечения ХОБЛ широко используются ДДБА формотерол и салметерол. Эти лекарства также могут уменьшать одышку у больных ХОБЛ [1]. Однако их влияние как на одышку, так и на степень бронходилатации отличается от аналогичных эффектов индакатерола.

Способность индакатерола и **формотерола** уменьшать одышку при ХОБЛ сравнивали в исследовании INVOLVE (Indacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) [7]. Индакатерол назначался в дозах 300 и 600 мкг 1 раз в день 437 и 425 больным соответственно, формотерол – в дозе 12 мкг 2 раза в день 434 больным в течение 52 нед. Через 12 нед лечения в группе индакатерола ТИО повысился достоверно в большей степени, чем в группе формотерола: на 1,17 балла (95% ДИ 0,76–1,58) и 1,13 балла (95% ДИ 0,71–1,54) для 300 и 600 мкг индакатерола соответственно и на 0,72 балла (95% ДИ 0,30–1,13) для формотерола. Однако

к концу исследования при всех лечебных режимах динамика ТИО сравнялась и составила +1,00 балла (95% ДИ 0,53–1,47), +0,98 балла (95% ДИ 0,51–1,46) и +0,71 балла (95% ДИ 0,24–1,19) соответственно. Через 12 нед терапии клинически значимое повышение ТИО (не менее чем на 1 балл) было зарегистрировано у 63% больных, получавших 300 мкг индакатерола, у 58% больных, получавших 600 мкг индакатерола, и у 53% больных, получавших формотерол ($p < 0,01$ по сравнению с группой индакатерола 300 мкг).

Таким образом, несмотря на одинаковый результат к концу 1-го года лечения, индакатерол уменьшал одышку значительно быстрее (что немаловажно для пациента) и у большего количества больных, чем формотерол.

Сравнение индакатерола с другим ДДБА – **салметеролом** – проводилось в рамках клинического исследования INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) [8]. Это исследование было короче предыдущего (6 мес), и индакатерол назначался в гораздо меньших дозах – 150 мкг 1 раз в день. Доза салметерола составляла 50 мкг 2 раза в день. Индакатерол получали 330 больных ХОБЛ, салметерол – 333 больных. Достоверно более значимое уменьшение одышки на фоне лечения индакатеролом по сравнению с показателем группы салметерола было достигнуто уже через 4 нед (0,95 балла по сравнению с 0,55 балла, $p < 0,05$). Количество больных с клинически значимым улучшением ТИО через 4, 8, 12 и 26 нед лечения составило 48,7–53,6% в группе салметерола и 56,6–60,5% в группе индакатерола. Отношение шансов для такого уменьшения одышки было гораздо более высоким в группе индакатерола, чем в группе плацебо, в течение всего исследования (2,26; 1,71; 2,79 и 1,87 через 4, 8, 12 и 26 нед лечения соответственно, $p < 0,001$), тогда как в группе салметерола по сравнению с группой плацебо вероятность такого улучшения была достоверной только через 12 и 26 нед (ОШ 2,13 и 1,90 соответственно, $p \leq 0,001$) (рис. 1).

Таким образом, индакатерол более значимо и более стабильно, чем салметерол, уменьшал одышку у больных ХОБЛ.

Новые препараты всегда интересно сравнить с уже знакомыми. Так, в нескольких работах индакатерол сравнивали с **тиотропием**, который до недавнего времени был единственным бронходилататором 24-часового действия.

В 2010 г. опубликованы результаты первого в этом направлении многоцентрового рандомизированного слепого клинического исследования INTENSITY (INdacaterol Towards Establishment



of clinical SuperiorITY) в параллельных группах с двойным плацебо-контролем, в котором больные среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ получали 18 мкг тиотропия или 150 мкг индакатерола 1 раз в день в течение 12 нед [12]. К концу исследования в группе индакатерола ТИО повысился в большей степени, чем в группе тиотропия: на $2,010 \pm 0,178$ балла по сравнению с $1,430 \pm 0,178$ балла ($p < 0,001$), разница между группами составила 0,58 балла. Вероятность (ОШ) увеличения ТИО на клинически значимую величину в группе индакатерола по сравнению с группой тиотропия составила 1,49, т.е. индакатерол почти на 50% повышал вероятность уменьшения одышки на значимую для пациента величину.

Однако в исследовании INHANCE (Indacaterol vs Tiotropium to Help Achieve New COPD Treatment Excellence), завершеном примерно в то же время, что и INTENSITY, были получены несколько иные результаты. В этом рандомизированном исследовании индакатерол назначали больным среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ по двойному слепому принципу в дозах 150 и 300 мкг 1 раз в день, тогда как тиотропий назначался в открытом режиме в стандартной дозировке 18 мкг 1 раз в день [6]. Исследование продолжалось 26 нед; через 4 нед в группе индакатерола 150 мкг ТИО повысился на 1,19 балла (95% ДИ 0,79–1,59), в группе индакатерола 300 мкг – на 1,60 балла (95% ДИ 1,20–2,00) и в группе тиотропия – на 0,90 балла (95% ДИ 0,50–1,30) ($p < 0,001$ при сравнении тиотропия и индакатерола 300 мкг/сут). Эта разница сохранялась на протяжении 12 нед и исчезла только при последнем измерении через 26 нед лечения. Отношение шансов для повышения ТИО на клинически значимую величину и количество больных, у которых было достигнуто клинически значимое увеличение ТИО, в течение всего исследования были достоверно выше в группе индакатерола 300 мкг по сравнению с группой тиотропия; ОШ к концу исследования составило 2,85 (95% ДИ 2,03–3,99) и 1,69 (95% ДИ 1,22–2,36) соответственно (рис. 2).

В отличие от исследования INTENSITY влияние индакатерола в дозе 150 мкг/сут на одышку по всем параметрам не отличалось от влияния тиотропия.

В 2013 г. D.A. Mahler et al. провели повторный (post-hoc) обобщенный анализ эффективности и безопасности индакатерола в дозах 150 и 300 мкг/сут в сравнении с тиотропием у 3177 больных ХОБЛ, причем динамику одышки на фоне лечения анализировали отдельно у больных с исходно легкой (менее 2 баллов по шкале

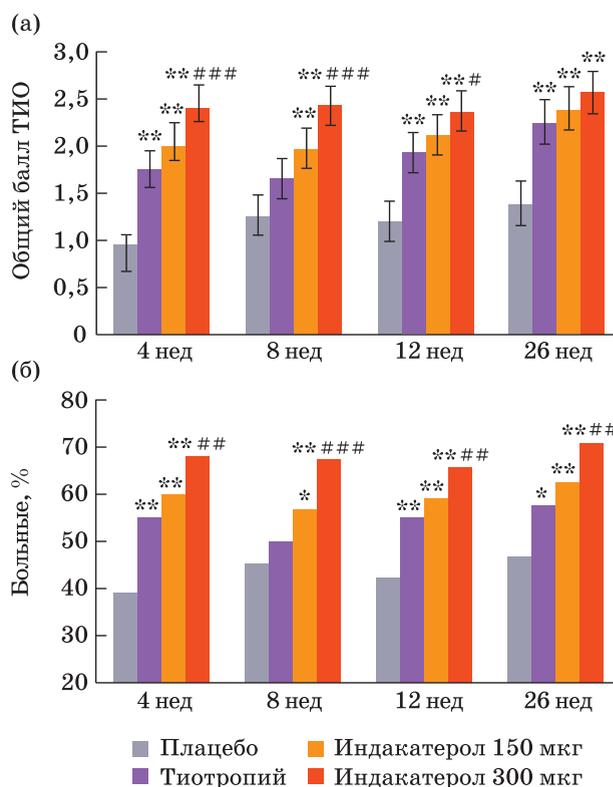


Рис. 2. Влияние на одышку индакатерола и тиотропия у больных ХОБЛ (по [6]). а – динамика общего балла ТИО; б – процент больных с клинически значимым уменьшением ТИО от исходного уровня. Сравнение индакатерола и плацебо: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$; сравнение индакатерола и тиотропия: # $p < 0,05$, ## $p \leq 0,01$, ### $p < 0,001$.

mMRC (modified Medical Research Council scale)) и исходно тяжелой (2 балла и более) одышкой [13]. Был сделан вывод, что индакатерол в дозе 150 мкг/сут и тиотропий в дозе 18 мкг/сут одинаково влияют на одышку, оцененную по шкале ТИО, тогда как индакатерол в дозе 300 мкг/сут является единственным вариантом, позволяющим не просто повысить ТИО, а значительно преодолеть его пороговое значение, соответствующее минимальной клинически значимой разнице.

Сравнение индакатерола с комбинацией ингаляционный глюкокортикостероид + ДДБА

Для больных ХОБЛ с частыми (≥ 2 в год) обострениями (группы С и D по классификации GOLD 2013 г.) эксперты рекомендуют базисную терапию комбинациями ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и ДДБА, а для больных с частыми обострениями и выраженной одышкой (группа D) допускается назначение всех трех групп препаратов одновременно: ИГКС, ДДБА и длительнодействующего антихолинергического препарата – для максимально возможного об-



легчения этого инвалидизирующего симптома и замедления его прогрессирования [1]. Поскольку индакатерол представляет собой новое поколение ДДБА, было бы логично изучить эффективность его сочетания с ИГКС в сравнении с уже известными и широко используемыми комбинациями ИГКС с формотеролом или салметеролом. Однако S. Coore et al. доказали, что даже монотерапия индакатеролом не уступает по эффективности комбинациям ИГКС и ДДБА. Авторы провели метаанализ, в котором сравнивали эффективность монотерапии индакатеролом в дозах 150 и 300 мкг/сут с терапией фиксированной комбинацией салметерола и флутиказона пропионата (С/ФП) в разных терапевтических дозах. В задачи анализа входило также сравнение с другой фиксированной комбинацией – формотерола и будесонида, однако информация об одышке при этом варианте лечения была недостаточной для корректного сопоставления. В анализе были использованы результаты 15 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием в общей сложности более 10 000 больных ХОБЛ, из которых 1363 больных получали индакатерол и 2611 больных – С/ФП [14]. Через 6 мес терапии индакатерол в дозах 150 и 300 мкг/сут способствовал повышению ТИО на 1,01 балла (95% ДИ 0,65–1,37) и 1,19 балла (95% ДИ 0,83–1,55) соответственно по сравнению с 0,80 балла (95% ДИ 0,11–1,49) и 1,70 балла (95% ДИ 1,11–2,29) в группах С/ФП 50/250 и 50/500 мкг 2 раза в день соответственно (различия недостоверны). Таким образом, в этом метаанализе с высокой степенью надежности было еще раз продемонстрировано, что индакатерол в дозе 300 мкг/сут имеет преимущества по влиянию на одышку перед более низкой дозировкой и что уменьшение одышки на фоне лечения индакатеролом в любых дозах сравнимо с аналогичным эффектом комбинированной терапии С/ФП. Эти результаты особенно важны для больных тяжелой ХОБЛ, у которых одышка существенно снижает качество жизни, ограничивая физическую активность и возможности для физической реабилитации.

Накопленная база данных позволила экспертам GOLD сделать вывод о высоком доказательном уровне положительного влияния индакатерола на одышку у больных ХОБЛ (уровень дока-

зательности В) [1]. Вероятно, это связано с более выраженным бронходилатационным действием этого препарата, которое значительно превышает бронходилатационные эффекты формотерола и салметерола (уровень доказательности А) [1].

Заключение

Таким образом, сегодня практические врачи получили новое мощное лекарственное средство для борьбы с ХОБЛ, в том числе тяжелого и крайне тяжелого течения, которое позволит в значительной степени облегчить бремя заболевания и вернуть таким пациентам активную жизнь. Немаловажными преимуществами индакатерола являются не только более выраженное снижение одышки, связанное с более мощным бронходилатационным действием этого препарата по сравнению с другими ДДБА, но и более длительная продолжительность действия, позволяющая применять препарат 1 раз в сутки, что, как известно, улучшает отношение больных к лечению и повышает его эффективность [15].

Список литературы

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Update 2013 // http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
2. Rossi A., Polese G. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. V. 8. P. 353.
3. Mahler D.A. et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. V. 26. № 3. P. 348.
4. Mahler D.A. et al. // *Chest.* 1984. V. 85. № 6. P. 751.
5. Witek T.J. Jr., Mahler D.A. // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 21. № 2. P. 267.
6. Donohue J.F. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. V. 182. № 2. P. 155.
7. Dahl R. et al.; INVOLVE (INDacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators // *Thorax.* 2010. V. 65. № 6. P. 473.
8. Kornmann O. et al.; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators // *Eur. Respir. J.* 2011. V. 37. № 2. P. 273.
9. Gotfried M.H. et al. // *COPD.* 2012. V. 9. № 6. P. 629.
10. Kinoshita M. et al.; Indacaterol Asian COPD Study Investigators // *Respirology.* 2012. V. 17. № 2. P. 379.
11. Han J. et al. // *BMC Pulm. Med.* 2013. V. 13. P. 26.
12. Buhl R. et al.; INTENSITY study investigators // *Eur. Respir. J.* 2011. V. 38. № 4. P. 797.
13. Mahler D.A. et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. V. 26. № 3. P. 348.
14. Cope S. et al. // *Respir. Res.* 2013. V. 14. P. 100.
15. Tashkin D.P., Fabbri L.M. // *Respir. Res.* 2010. V. 11. P. 149.