

Индакатерол – новый бронхолитик с 24-часовым действием при ХОБЛ (обзор литературы)

А.А. Визель

Введение

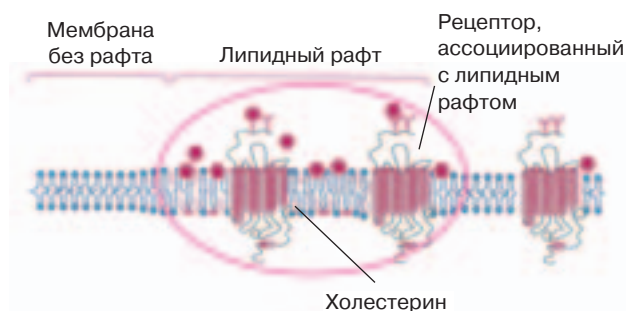
Бронхолитическая терапия является основой лечения **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**. Согласно рекомендациям GOLD 2010 г., длительнодействующие бронхолитики показаны в качестве базисной терапии при ХОБЛ, начиная со II стадии. На данный момент существует два класса ингаляционных препаратов, обладающих бронхолитическим эффектом: 1) β_2 -агонисты; 2) М-холинолитики. В последнее десятилетие велась научно-исследовательская работа по созданию бронхолитических препаратов 24-часового действия. До настоящего времени среди бронхолитиков с 24-часовым действием был представлен препарат тиотропия бромид. В 2012 г. в России появится новый **длительнодействующий β_2 -агонист (ДДБА) индакатерол** с 24-часовым бронхолитическим эффектом. Современная позиция мирового медицинского сообщества в целом и Управления по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) в частности состоит в том, что новые ДДБА ультрадлительного действия должны иметь высокие показатели эффективности и безопасности, как минимум не уступающие таковым существующих ДДБА. Эти показатели изучались в многочисленных исследованиях по индакатеролу в сравнении как с плацебо, так и с существующими препаратами из класса М-холинолитиков и ДДБА. В настоящем обзоре приведены данные основных работ [3, 9, 18, 31].

Механизм действия индакатерола

Индакатерол – первый представитель β_2 -адреномиметиков с быстрым, уже через 5 мин, наступлением эффекта и длительным, в течение 24 ч, действием, зарегистрированный в России в начале 2011 г. (в Европе препарат был впервые зарегистрирован 30 ноября 2009 г.). Быстрое начало действия и продолжительность бронходилатационного эффекта препарата связывают со сродством молекулы к липидным структурам клетки, вблизи которых располагаются β_2 -рецепторы (так называемые липидные рафты). В соответствии с этой концепцией рецепторы и факторы объединены в одну сигнальную платформу, обеспечивающую эффективность и селективность передачи сигнала [26]. В сравнительном исследовании индакатерола и салметерола, проведенном в Швейцарии, выявлено, что распределение обоих веществ в липосомах было сходным вне зависимости от липидной композиции, но аффинность индакатерола к участку мембраны с липидными рафтами была в 2 раза сильнее (рис. 1). Иммунизация липосом при физиологических значениях pH происходила в 2 раза быстрее у индакатерола, чем у салметерола, т.е. индакатерол отличался большим фракционированием в рафтовых микродоменах и более быстрым прохождением в мембрану, что и способствовало быстрому началу и длительному действию этого препарата [21].

Сотрудники Института биомедицинских исследований “Новартис” (Великобритания) представили результаты преclinical сравнения индакатерола с имеющимися

Индакатерол



Салметерол



● Индакатерол ◆ Салметерол

○ Области липидных рафтов в клеточной мембране, где β_2 -рецепторы находятся в высокой концентрации

Рис. 1. Участок мембраны клетки с липидными рафтами и ее взаимодействие с индакатеролом и салметеролом.

Александр Андреевич Визель – профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России.

на рынке препаратами. Индакатерол – более эффективный агонист β_2 -адренорецепторов человека, чем салметерол. Функциональный профиль селективности индакатерола в отношении человеческих β_1 -адренорецепторов сходен с таковым формотерола, тогда как профиль селективности в отношении β_3 -адренорецепторов сходен с таковыми формотерола и салметерола. В эксперименте на изолированной трахее морской свинки было установлено быстрое начало действия индакатерола (30 мин), сходное с таковым у формотерола и сальбутамола, а большая продолжительность действия (529 мин) сопоставима с аналогичным показателем у салметерола. В эксперименте на живой морской свинке интратрахеально индакатерол подавлял бронхоспазм как минимум в течение 24 ч, тогда как салметерол, формотерол и сальбутамол действовали в течение 12, 4 и 2 ч соответственно, при этом индакатерол вызывал наиболее долгий бронхопротективный эффект и наименьшее увеличение частоты сердечных сокращений при равной степени антибронхоконстрикторной активности. Был сделан вывод, что на доклиническом этапе индакатерол оказывал длительное действие, сопоставимое с таковым при одноразовом применении препарата у взрослых, и вместе с тем обладал более быстрым началом действия и повышенным уровнем сердечно-сосудистой безопасности в сравнении с уже используемыми в клинической практике β_2 -адреномиметиками [2]. Исследование механизма действия индакатерола продолжается [29].

Ингаляционное устройство

Специально для доставки индакатерола был разработан ингалятор для вдыхания порошка, заключенного в капсулу, – Бризхалер (Breezhaler), который обладает низким сопротивлением, позволяющим достичь высокого инспираторного потока. Средняя доставляемая через этот **дозирующий порошковый ингалятор** (ДПИ) доза индакатерола (150 и 300 мкг) находится в пределах 15% от целевой дозы, с постоянной массой мелкодисперсных частиц при инспираторном потоке от 50 до 100 л/мин. Больные ХОБЛ (II–IV стадии) были способны полноценно использовать это устройство, частота неправильной ингаляционной техники была низкой (<0,03%). Среди 90 тыс. ДПИ, использованных в клинических исследованиях, отсутствовали дефекты устройств. Кроме того, при испытании прибора на устойчивость к внешним воздействиям было отмечено, что при падении Бризхалера возникали только косметические повреждения, которые никак не влияли на доставляемую дозу. Был сделан вывод о надежности и прочности нового устройства [24]. В двух исследованиях сопоставляли характеристики доставки, правильность применения пациентами и предпочтения пациентов в отношении порошковых однократных ингаляторов Бризхалер и ХандиХалер. Было показано, что больные ХОБЛ II–IV стадии при использовании Бризхалера делают вдох с большей скоростью инспираторного потока (72 л/мин), чем при использовании ХандиХалера (36 л/мин), при этом Бризхалер генери-

рует аэрозоль с большей долей мелких частиц (27% по сравнению с 10% для ХандиХалера). При опросе пациентов по поводу наиболее предпочтительного ингалятора 61% больных отдали предпочтение Бризхалеру и 31% – ХандиХалеру [10].

Таким образом, Бризхалер является современным ингаляционным устройством, которое учитывает особенности механики дыхания у больных ХОБЛ и позволяет делать ингаляцию даже пациентам с тяжелыми стадиями заболевания.

Бронхолитическая активность в клинике Сравнение индакатерола с плацебо

Быстрота и длительность бронхолитического действия индакатерола были доказаны при сравнении его с плацебо. Так, в исследовании INLIGHT-1 пациенты с ХОБЛ ингалировали препарат в дозе 150 мкг/сут в течение 12 нед. Было отмечено, что к 24-му часу после ингаляций индакатерола **объем форсированного выдоха за 1-ю секунду** (ОФВ₁) был на 130 мл выше, чем после плацебо. Препарат достоверно снижал процент дней с плохим контролем ХОБЛ (на 22,5%) в сравнении с плацебо и применением бронхолитиков по требованию. Частота нежелательных явлений не отличалась от таковой при использовании плацебо: 49,3 против 46,8% соответственно. Утяжеление течения ХОБЛ отмечено у 8,5% пациентов группы индакатерола и у 12,2% больных группы плацебо, усиление кашля – у 6,2 и 7,3% соответственно. В группе плацебо была зафиксирована одна смерть. Не выявлены различия по уровню калия и глюкозы крови, а также по частоте случаев удлинения интервала QTc >500 мс [16].

В исследовании INDORSE 414 больных ХОБЛ были рандомизированы в группы, которые в течение 52 нед получали индакатерол в дозах 150 и 300 мкг либо плацебо. Было установлено достоверное снижение частоты обострений ХОБЛ при безопасности применения обеих доз индакатерола и плацебо. Согласно **респираторному вопроснику клиники святого Георгия** (SGRQ), качество жизни улучшалось более чем на 4 единицы. Серьезные нежелательные события были отмечены в 10,4; 12,3 и 10,5% случаев соответственно. Не наблюдалось клинически значимых изменений ЭКГ и уровня калия крови [11].

В другом исследовании индакатерол в сравнении с плацебо достоверно увеличивал **инспираторную емкость легких** (ИЕЛ) и способствовал повышению у больных ХОБЛ толерантности к физической нагрузке [4].

Таким образом, было доказано преимущество индакатерола перед плацебо по основным показателям эффективности: скорости и длительности бронходилатационного эффекта, сокращению обострений, повышению качества жизни пациентов с ХОБЛ.

Сравнение индакатерола с формотеролом

Инспираторная емкость легких в покое отражает статическую гиперинфляцию при ХОБЛ. В Германии было прове-

дено сравнительное исследование влияния формотерола (12 мкг 2 раза в сутки), индакатерола (300 мкг 1 раз в сутки) и плацебо на ИЕЛ в покое и ОФВ₁ у 30 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Индакатерол и формотерол достоверно увеличивали ОФВ₁ и ИЕЛ в сравнении с показателями при использовании плацебо, индакатерол оказывал большее влияние на ИЕЛ и ОФВ₁, чем формотерол, через 8 и 24 ч. Через 24 ч индакатерол и формотерол увеличивали ОФВ₁ на 17,7 и 7,5% соответственно в сравнении с исходными значениями. Более выраженное воздействие индакатерола на ИЕЛ было расценено как улучшение отдаленного прогноза клинического исхода ХОБЛ [5]. В Дании индакатерол сравнивали с формотеролом и плацебо в течение 1 года (**рандомизированное контролируемое исследование** (РКИ) INVOLVE, 2006–2011 годы). Пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ получали индакатерол* в дозе 300 мкг (n = 437) или 600 мкг (n = 428) 1 раз в сутки, либо формотерол по 12 мкг 2 раза в день (n = 435), либо плацебо (n = 432). На 12-й неделе лечения через 24 ч после ингаляции индакатерола увеличение ОФВ₁ было на 170 мл больше (для обеих доз), чем после ингаляции плацебо, и на 100 мл больше, чем после ингаляции формотерола. Эти достоверные различия сохранялись в течение всех 52 нед исследования. Индакатерол более эффективно, чем формотерол, уменьшал одышку и снижал потребность в сальбутамоле. Индакатерол хорошо переносился и в целом имел хороший профиль безопасности, включая минимальное влияние на интервал QTс и системные проявления β_2 -адреномиметического действия [13]. По сравнению с формотеролом индакатерол достоверно лучше влиял на клинические проявления ХОБЛ: снижал выраженность одышки и потребность в препаратах “скорой помощи”. Следует отметить, что при дозе 300 мкг уменьшение одышки было более значительным, чем при дозе 150 мкг, что обосновывает выбор дозировки 300 мкг для пациентов с выраженной одышкой. При сравнении эффектов индакатерола в японской и белой популяциях пациентов различий не выявлено [18].

Сравнение индакатерола с тиотропием

В двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях больные ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения получали индакатерол 150 и 300 мкг, либо плацебо (двойной слепой дизайн), либо тиотропий в дозе 18 мкг/сут (открытый дизайн) в течение 26 нед. Индакатерол в дозе 150 мкг способствовал достоверному повышению качества жизни по общей шкале SGRQ в сравнении с показателями при использовании плацебо и тиотропия при каждом измерении, тогда как при дозе 300 мкг достоверное улучшение было достигнуто не во всех точках. Более чем у половины пациентов, получавших индакатерол (50–58%), улучшение показателей по SGRQ было клинически значимым (≥ 4 баллов), в то время как в группе тио-

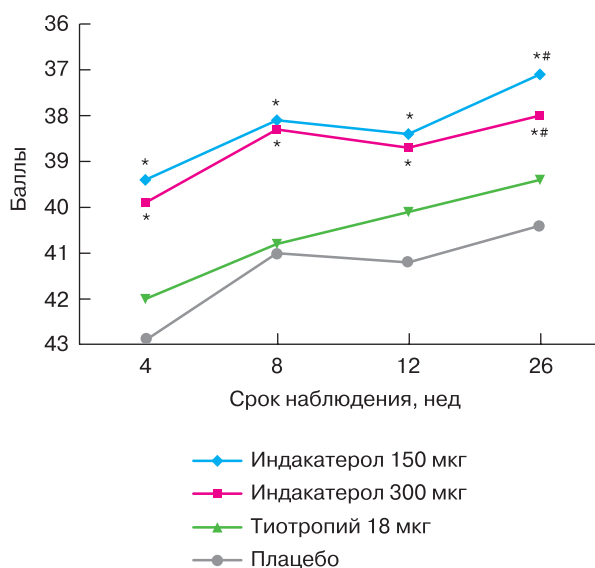


Рис. 2. Данные SGRQ по качеству жизни в исследовании INVOLVE (по [34]). * – $p < 0,01$ по сравнению с плацебо; # – $p \leq 0,01$ по сравнению с тиотропием.

тропия таких больных было меньше – 40–47%. Различия по шкале SGRQ между группами плацебо, индакатерола в дозах 150 и 300 мкг и тиотропия 18 мкг представлены на рис. 2.

Через 14 дней лечения индакатеролом в дозах 150 и 300 мкг ОФВ₁ достоверно отличался от показателей группы плацебо – на 170 и 150 мл соответственно. Более того, обе дозы индакатерола превосходили по эффективности тиотропий (увеличение ОФВ₁ на 40 и 30 мл соответственно).

К 12-й неделе лечения ОФВ₁ увеличился на 180 мл при обеих дозах индакатерола в сравнении с плацебо и на 140 мл после тиотропия.

На 26-й неделе индакатерол в дозах 150 и 300 мкг уменьшал одышку и способствовал повышению качества жизни. Частота нежелательных явлений, снижения уровня калия крови, повышения уровня глюкозы и удлинения интервала QTс была сходной при всех изучаемых режимах лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании индакатерола у больных ХОБЛ были утяжеление течения ХОБЛ, кашель и назофарингит.

Таким образом, индакатерол при ингаляции 1 раз в день обеспечивал клинически и статистически значимую бронходилатацию в течение 24 ч и приводил к статистически и клинически значимому улучшению качества жизни и легочной функции в отличие от плацебо [14, 32, 34]. В сравнении с тиотропием индакатерол обеспечивал достоверно лучшие клинические исходы ХОБЛ [8, 27].

Исследователи из Италии оценивали способность индакатерола (150 мкг) уменьшать гиперинфляцию в сравнении с рекомендованной дозой тиотропия (18 мкг) при ХОБЛ среднетяжелого течения. К концу исследования различия между индакатеролом и тиотропием по влиянию на ОФВ₁ были статистически недостоверными. Пик ИЕЛ уве-

* Зарегистрированные дозы индакатерола 150 и 300 мкг.

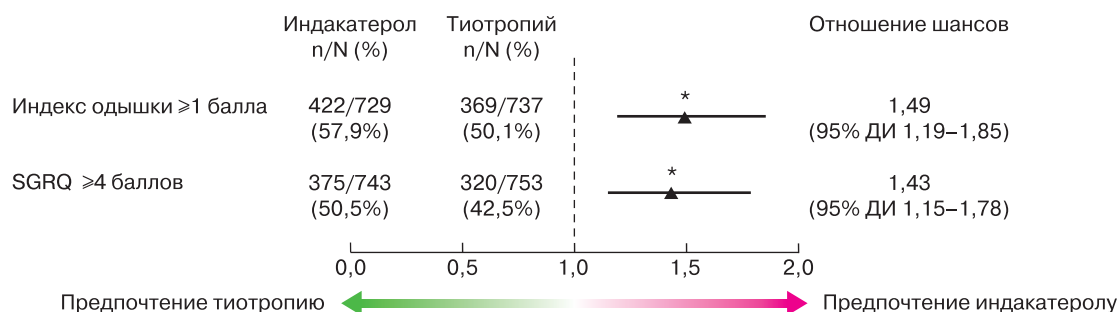


Рис. 3. Отношение шансов для разницы между индакатеролом и тиотропием у пациентов, у которых было достигнуто или превышено минимальное клинически значимое улучшение транзитного индекса одышки и качества жизни (по [32]).
* – достоверность различий между индакатеролом и тиотропием ($p \leq 0,001$). ДИ – доверительный интервал.

личился более чем на 20% у 12 больных после индакатерола и у 9 – после тиотропия. Влияние индакатерола и тиотропия на ОФВ₁ и форсированную жизненную емкость легких достоверно отличалось от эффекта плацебо. Был сделан вывод о том, что индакатерол в низкой дозе обладает бронхолитическим эффектом, сходным с таковым тиотропия в терапевтических дозах, но несколько превосходит его по снижению легочной гиперинфляции [28]. Таким образом, были показаны превосходство индакатерола перед тиотропием по таким показателям, как снижение индекса одышки и повышение качества жизни, а также эквивалентность влияния обоих препаратов на показатели функции легких (рис. 3).

Сравнение индакатерола с салметеролом

В РКИ INLIGHT-2 и INSIST сравнивали эффективность и безопасность индакатерола в дозе 150 мкг 1 раз в день, салметерола в дозе 50 мкг 2 раза в день и плацебо в течение 26 нед. На 12-й неделе лечения индакатерол увеличил ОФВ₁ на 170 мл по сравнению с показателем группы плацебо и на >50 мл по сравнению с показателем группы салметерола. Профиль безопасности препаратов был сходным в течение всего исследования, больные хорошо переносили и индакатерол, и салметерол. Ингаляции индакатерола в дозе 150 мкг 1 раз в сутки вызывали достоверный и клинически значимый бронхолитический эффект в течение 24 ч после применения и оказывали большее влияние на состояние здоровья и одышку, чем ингаляции салметерола в дозе 50 мкг 2 раза в день [20]. Пациенты группы индакатерола достоверно реже использовали короткодействующие β_2 -агонисты, как следствие, у них было больше дней без применения препаратов “скорой помощи” [19]. Эти данные свидетельствуют о значительном клиническом улучшении течения ХОБЛ у пациентов группы индакатерола.

В рандомизированном двойном слепом не полностью блокированном перекрестном исследовании INPUT больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения распределили в группы со следующими режимами терапии: индакатерол 300 мкг 1 раз в день (утром или вечером), салметерол 50 мкг 2 раза в день или плацебо; каждый препарат

принимали в течение 14 дней. Через 2 нед в группе, получавшей индакатерол вечером, ОФВ₁ был на 200 мл выше, чем в группе плацебо, и на 110 мл выше, чем в группе салметерола. В группе, принимавшей индакатерол по утрам, ОФВ₁ был на 50 мл выше, но без достоверности различий. Применение индакатерола в любое время суток способствовало снижению частоты ночных и дневных симптомов и увеличению процента дней, в течение которых пациенты могли сохранять свою обычную активность. Индакатерол обеспечивал 24-часовую бронходилатацию и улучшение состояния больных как при утренней, так и при вечерней ингаляции [22].

В многоцентровом РКИ INSURE изучали время начала действия индакатерола в дозах 150 и 300 мкг в сравнении с 200 мкг сальбутамола, 50/500 мкг салметерола/флутиказона (С/Ф) и плацебо при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. На 5-й минуте после ингаляции обе дозы индакатерола приводили к статистически и клинически значимому приросту ОФВ₁ – на 100 и 120 мл при 150 и 300 мкг индакатерола соответственно в сравнении с показателями группы плацебо. На 5-й минуте после ингаляции ОФВ₁ был достоверно выше при обеих дозах индакатерола, чем в группах сальбутамола (на 10 и 30 мл для 150 и 300 мкг индакатерола соответственно) и С/Ф (на 50 и 70 мл соответственно). Более того, индакатерол в обеих дозах достоверно больше увеличивал ОФВ₁, чем плацебо. Количество больных с увеличением ОФВ₁ как минимум на 12% и 200 мл через 5 мин после ингаляции составило 16 (18,8%) при 150 мкг индакатерола, 24 (27,6%) – при 300 мкг индакатерола, 20 (23,3%) – при 200 мкг сальбутамола, 8 (9,1%) – при 50/500 мкг С/Ф и 3 (3,4%) – при плацебо. Таким образом, индакатерол в дозах 150 и 300 мкг оказывал быстрое бронхолитическое действие, сходное с бронхолитическим эффектом сальбутамола и достоверно более быстрое в сравнении с С/Ф [1].

Подводя итоги, можно отметить, что индакатерол обладает схожей с таковой салметерола скоростью наступления бронхолитического эффекта (уже через 5 мин после ингаляции), но превосходит существующие β_2 -адреномиметики по силе воздействия (значение ОФВ₁), а также оказывает гораздо более выраженное влияние на качество

жизни пациентов и позволяет им возобновить обычную повседневную активность.

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

Большое число проведенных РКИ позволило выполнить ретроспективный анализ, чтобы представить наиболее обобщенные и обоснованные заключения. Так, на основании анализа результатов II и III фаз клинических испытаний индакатерола при ХОБЛ американские исследователи сделали вывод о том, что это эффективный бронхолитик, действие которого начинается через 5 мин после ингаляции и продолжается как минимум 24 ч. Эффективность препарата сохраняется при лечении в течение 6–12 мес при хорошей переносимости и соответствующем профиле безопасности [30]. Исследования, в которых проводилось прямое сравнение бронхолитиков длительного действия, пока немногочисленны, но результаты новых РКИ индакатерола свидетельствуют о его преимуществе по показателям бронходилатации и клинической эффективности перед ДДБА с двукратным применением в сутки и как минимум об эквивалентной эффективности с тиотропиум с однократным применением. Недавние достижения в лечении ХОБЛ подчеркивают смещение акцентов в лечебной тактике с бронхолитиков короткого действия с многократным приемом в течение суток на препараты с меньшей частотой дозирования и большей продолжительностью действия, а также с более выраженным влиянием на различные клинические исходы заболевания. Обзор, подготовленный немецкими учеными, обобщил важные клинические данные по ДДБА с двукратным применением при ХОБЛ и был сфокусирован на индакатероле, включая прямые сравнительные исследования [6].

Исследователи из Новой Зеландии отметили, что в четырех рандомизированных плацебоконтролируемых многоцентровых исследованиях III фазы – INHANCE, INVOLVE, INLIGHT-1, INLIGHT-2 – у больных ХОБЛ, получавших индакатерол в дозах 150 и 300 мкг 1 раз в сутки, наблюдался достоверный прирост среднего значения ОФВ₁ в конце периода действия препарата в сравнении с показателями группы плацебо спустя 12 нед лечения. Значения ОФВ₁ в конце периода действия препарата отличались от показателя группы плацебо на 130–180 мл и превышали клинически значимый порог в 120 мл во всех исследованиях. Более того, в группе индакатерола спустя 12 нед лечения у пациентов наблюдались достоверно более высокие значения ОФВ₁, чем в группах формотерола, салметерола и тиотропия. Частота обострений ХОБЛ, выраженность симптомов, связанное со здоровьем качество жизни также достоверно улучшались при применении индакатерола в сравнении с плацебо. Индакатерол хорошо переносился больными ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения [23].

В Великобритании на основании анализа полученных ранее данных было сделано заключение о том, что у боль-

ных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ индакатерол обеспечивал клинически важное улучшение показателей одышки и состояния здоровья в неменьшей, а в некоторых случаях и в большей степени, чем существующие бронхолитики, применяемые в лечении ХОБЛ [17].

Американские исследователи обобщили три РКИ, в которых больные ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения получали 150 мкг индакатерола 1 раз в день либо плацебо. На 12-й неделе индакатерол увеличивал значения ОФВ₁ в конце периода действия дозы препарата на 160 мл в сравнении с показателем группы плацебо, что превышало клинически значимый порог в 120 мл. В течение первых 12 ч после ингаляции индакатерола ОФВ₁ был на 210 мл выше, чем в группе плацебо. Больные, получавшие индакатерол, имели 53% дней без применения альбутерола, тогда как при ингаляциях плацебо – только 38%. Нежелательные явления (в большинстве случаев легкие или умеренно выраженные) были отмечены у 52 и 46% больных при применении индакатерола и плацебо соответственно, тогда как серьезные нежелательные явления – у 4 и 5% соответственно. Наиболее частым нежелательным явлением было ухудшение течения ХОБЛ (у 10% пациентов в группе индакатерола и у 15% – в группе плацебо). Индакатерол оказывал слабое влияние на пульс, артериальное давление и системные проявления стимуляции адренорецепторов (глюкоза крови, калий сыворотки крови и скорректированный интервал QT). Результаты анализа показали, что индакатерол – эффективный бронхолитик с хорошей переносимостью и хорошим профилем безопасности (при длительности лечения 12 нед), что позволяет считать его эффективным препаратом для терапии больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения [7].

Американские исследователи сравнили эффективность индакатерола и комбинации фиксированных доз формотерола/будесонида (Ф/Б) и С/Ф при лечении ХОБЛ на основании 15 РКИ: индакатерола 150 мкг (5 исследований), индакатерола 300 мкг (4 исследования), Ф/Б 9/160 мкг (2 исследования), Ф/Б 9/320 мкг (3 исследования), С/Ф 50/500 мкг (5 исследований) и С/Ф 50/250 мкг (1 исследование). На 12-й неделе лечения индакатерол в дозе 150 мкг приводил к более существенному повышению ОФВ₁ от исходного уровня в сравнении с Ф/Б 9/160 мкг (на 0,11 л) и Ф/Б 9/320 мкг (на 0,09 л); его эффект был сопоставим с эффектом С/Ф 50/250 мкг (повышение на 0,02 л) и С/Ф 50/500 мкг (повышение на 0,03 л). Сходные результаты были получены при лечении индакатеролом 300 мкг в течение 12 нед и индакатеролом 150/300 мкг в течение 6 мес. Эффективность индакатерола 150 мкг в отношении повышения качества жизни на 6-м месяце терапии была сопоставима с эффективностью Ф/Б (обе дозировки) и С/Ф 50/500 мкг (–2,16 балла). На 6-м месяце лечения дозы индакатерола 150 и 300 мкг приводили к изменениям балльной оценки одышки, сопоставимым с таковыми при использовании С/Ф 50/250 мкг (на 0,21 и 0,39 балла соответственно) и С/Ф 50/500 мкг. Обобщение

результатов этих исследований позволило прийти к выводу, что по влиянию на функцию дыхания и качество жизни монотерапия индакатеролом является как минимум столь же эффективной, как и комбинированная терапия Ф/Б (9/320 и 9/160 мкг), и сопоставима с комбинированной терапией С/Ф (50/250 и 50/500 мкг). Влияние индакатерола на одышку сопоставимо с аналогичным эффектом С/Ф [12].

Обоснование безопасности применения индакатерола

Поскольку больные ХОБЛ обычно страдают сопутствующей кардиологической и цереброваскулярной патологией, был изучен профиль безопасности индакатерола в отношении этих состояний. С этой целью были проанализированы базы клинических исследований, содержащих данные 4635 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, с длительностью применения индакатерола не менее 6 месяцев в наряду с плацебо и другими бронхолитиками (формотеролом, салметеролом, тиотропием). Нежелательные явления были проанализированы в целом, а также согласно критериям APTC (Anti-Platelet Trialists' Collaboration) и с учетом исходных сердечно-сосудистых факторов риска. Части пациентов было проведено холтеровское мониторирование. В сравнении с плацебо индакатерол не увеличивал риск сердечных и цереброваскулярных нежелательных явлений, относительный риск не имел достоверных различий между группами индакатерола и других типов лечения. Во всех группах терапии большинство сердечных и цереброваскулярных нежелательных явлений встречались у больных с предрасполагающими кардиоваскулярными факторами риска. Риск событий по критериям APTC (например, инфаркта миокарда, инсульта, смерти, связанной с сердечно-сосудистой патологией) не возрастал при применении индакатерола в сравнении с плацебо. Частота заметного увеличения интервала QTc >60 мс была низкой при всех типах активного лечения (0–0,5% по сравнению с 0,3% в группах плацебо). При холтеровском мониторировании не было обнаружено клинически значимого влияния индакатерола или тиотропия в сравнении с плацебо на развитие аритмии. Частота смертей, скорректированная по типам воздействия, была ниже при активной терапии в сравнении с плацебо, и имела тенденция к снижению риска смерти при применении индакатерола (относительный риск 0,30, $p = 0,054$). В целом профиль безопасности в отношении сердечных и цереброваскулярных нежелательных явлений был сходным при терапии индакатеролом и плацебо и сопоставим с таковым при использовании других бронхолитиков длительного действия, что позволяет считать индакатерол пригодным для длительной терапии ХОБЛ [33].

Исследователи из Университета Северной Каролины (США) также проанализировали объединенные данные из разных РКИ продолжительностью от 3 до 12 мес, включавших больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого тече-

ния, которые в двойном слепом режиме получали 75 мкг ($n = 449$), 150 мкг ($n = 2611$), 300 мкг ($n = 1157$) или 600 мкг ($n = 547$) индакатерола 1 раз в сутки, формотерол 12 мкг 2 раза в сутки ($n = 556$), салметерол 50 мкг 2 раза в сутки ($n = 895$), плацебо ($n = 2012$) или тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки, назначенный в открытом или слепом режиме ($n = 1214$), и оценили безопасность и переносимость индакатерола при ХОБЛ. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении индакатерола были утяжеление течения ХОБЛ, назофарингиты и головная боль; в большинстве случаев они были слабыми или умеренно выраженными и аналогичными таковым при использовании плацебо и других активных режимов лечения. Риск острых тяжелых респираторных нежелательных явлений (ведущих к госпитализации, интубации и смерти) достоверно не увеличивался при всех видах активного лечения в сравнении с плацебо. Частота обострений ХОБЛ достоверно снижалась при всех видах активного лечения в сравнении с плацебо. Отношение риска серьезных сердечно-сосудистых нежелательных событий было менее 1,0 для всех доз индакатерола в сравнении с плацебо. Заметные изменения основных показателей состояния организма и системные проявления β_2 -адреномиметической активности при применении индакатерола были редкими. Количество смертей, скорректированное по пациентам на каждый год, было меньшим при лечении индакатеролом (для всех доз), чем при использовании плацебо (относительный риск 0,21; 95% доверительный интервал 0,07–0,660, $p = 0,008$). Было сделано заключение о том, что индакатерол имеет хороший профиль безопасности и переносимости и пригоден для поддерживающей терапии больных ХОБЛ [15].

В Швейцарии была проведена оценка безопасности и переносимости однократной ингаляции 4 доз индакатерола у больных ХОБЛ. Оценивали также 24-часовой бронхолитический эффект и фармакокинетику индакатерола. Было обследовано 16 больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в возрасте 43–72 лет, каждый из которых получал разовые дозы 400, 1000, 2000 и 3000 мкг индакатерола через ДПИ, рассчитанный на 1 дозу. Максимальное среднее снижение уровня калия сыворотки крови в течение первых 2 ч после ингаляции составило 0,12; 0,30; 0,38 и 0,26 ммоль/л соответственно; уровень глюкозы сыворотки крови повысился на 0,12; 0,40; 0,87 и 1,01 ммоль/л соответственно. Максимальное повышение частоты сердечных сокращений наблюдалось в течение 1-го часа после ингаляции (на 3, 6, 12 и 13 в 1 мин соответственно). Клинически значимых изменений ЭКГ отмечено не было. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренно выраженными, ни одно из них не было серьезным и не потребовало исключения пациента из исследования. Индакатерол быстро всасывался в кровоток. Средний системный эффект индакатерола увеличивался в 9 раз при дозах от 400 до 3000 мкг. Было сделано заключение о том, что даже в дозах, значительно превышающих терапевтические,

индакатерол обладал минимальными системными эффектами; установленные изменения были расценены как минимально опасные для разовой дозы [25].

Заключение

Проведенный анализ литературы показал, что новый ДДБА с 24-часовой продолжительностью действия и быстрым началом бронхолитического эффекта индакатерол имеет большую доказательную базу, свидетельствующую о том, что препарат является эффективным и безопасным бронхолитиком наравне с уже существующими препаратами, в том числе в комбинациях с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

Применение индакатерола в реальной практике определяет его место в лечении ХОБЛ. Исходя из результатов проведенных исследований, индакатерол может быть показан в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами уже со II стадии ХОБЛ. Очевидно, что если пациент и врач удовлетворены уровнем контроля над функцией внешнего дыхания, обострениями ХОБЛ, то изменение терапии будет неоправданным как по клиническим, так и по экономическим соображениям. Следовательно, первыми кандидатами на применение индакатерола являются пациенты с впервые диагностированной ХОБЛ, больные ХОБЛ, ранее не получавшие базисной терапии, и пациенты, у которых адекватная терапия существующими на сегодняшний день препаратами не дает желаемого эффекта. Терапия индакатеролом обоснована у больных с выраженными утренними симптомами, у которых быстрое начало бронхолитического эффекта позволит существенно повысить качество жизни. Представляется перспективным применение сочетания индакатерола с тиотропием либо другими холиноблокаторами длительно-го действия, появление которых уже анонсировано разработчиками. Возможно, такое сочетание отсрочит переход больных ХОБЛ на ИГКС, применение которых при этом заболевании не всегда приводит к улучшению и контролю. Предстоит оценить возможность замещения индакатеролом (или его сочетанием с холиноблокатором) фиксированных комбинаций ДДБА и ИГКС. Всё это дает надежду на то, что внедрение нового ДДБА 24-часового действия в поддерживающую терапию ХОБЛ II–IV стадии повысит ка-

чество жизни таких больных и благоприятно скажется на прогнозе течения заболевания и жизни пациента.

Список литературы

1. Balint B. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2010. V. 5. P. 311.
2. Battram C. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006. V. 317. № 2. P. 762.
3. Beeh K.M. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. № 5. P. 871.
4. Beeh K.M., Beier J. // Core Evid. 2010. V. 4. P. 37.
5. Beier J. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2009. V. 22. № 6. P. 492.
6. Beier J., Beeh K.M. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 237.
7. Bleecker E.R. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 431.
8. Buhl R. et al. // Eur. Respir. J. 2011. V. 38. № 4. P. 797.
9. Cazzola M. et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2010. V. 16. № 1. P. 6.
10. Chapman K.R. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 353.
11. Chapman K.R. et al. // Chest. 2011. V. 140. № 1. P. 68.
12. Cope S. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 329.
13. Dahl R. et al. // Thorax. 2010. V. 65. № 6. P. 473.
14. Donohue J.F. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 182. № 2. P. 155.
15. Donohue J.F. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 477.
16. Feldman G. et al. // BMC Pulm. Med. 2010. V. 10. P. 11.
17. Jones P.W. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. № 6. P. 892.
18. Kato M. et al. // Allergol. Int. 2010. V. 59. № 3. P. 285.
19. Korn S. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. № 5. P. 719.
20. Kornmann O. et al. // Eur. Respir. J. 2011. V. 37. № 2. P. 237.
21. Lombardi D. et al. // Eur. J. Pharm. Sci. 2009. V. 38. № 5. P. 533.
22. Magnussen H. et al. // Respir. Med. 2010. V. 104. № 12. P. 1869.
23. Moen M.D. // Drugs. 2010. V. 70. № 17. P. 2269.
24. Pavkov R. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2010. V. 26. № 11. P. 2527.
25. Pascoe S. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2011. V. 49. № 2. P. 153.
26. Pontier S.M. et al. // J. Biol. Chem. 2008. V. 283. № 36. P. 24659.
27. Rennard S. et al. // Respir. Med. 2008. V. 102. № 7. P. 1033.
28. Rossi A. et al. // Respir. Med. 2011. Oct. 27. [Epub ahead of print].
29. Sykes D.A., Charlton S.J. // Br. J. Pharmacol. 2011. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01639.x. [Epub ahead of print].
30. Tashkin D.P. // Expert. Opin. Pharmacother. 2010. V. 11. № 12. P. 2077.
31. Tashkin D.P., Fabbri L.M. // Respir. Res. 2010. V. 11. № 1. P. 149.
32. Vogelmeier C. et al. // Respir. Res. 2010. V. 11. № 1. P. 135.
33. Worth H. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. № 4. P. 571.
34. Yorgancioglu A. et al. // Eur. Respir. J. 2009. V. 34. P. 2028. ●

Статья создана при поддержке компании «Новартис»