

УДК 634.63:543.635.3

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНДАКАТЕРОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ С ЧАСТЫМИ ОБОСТРЕНИЯМИ

Гайнитдинова В.В.¹, Бакиров А.Б.², Губайдуллина Р.Я.³, Аллабердина Д.У.¹

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Уфа, Россия

²ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

³ГБУЗ Городская клиническая больница № 21, Уфа, Россия

В статье показано влияние индакатерола на клинические симптомы, легочную гиперинфляцию, частоту тяжелых обострений и переносимость физической нагрузки у больных ХОБЛ. Наш опыт длительного применения индакатерола у больных с тяжелой ХОБЛ показал улучшение бронхиальной проходимости, уменьшение гиперинфляции, выраженности одышки, увеличение переносимости физической нагрузки, снижение частоты тяжелых, требующих госпитализаций обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелое течение, частые обострения, индакатерол

THE LONG-TERM EXPERIENCE OF INDACATEROL ADMINISTERED FOR TREATMENT OF COPD PATIENTS WITH FREQUENT DETERIORATION

Gainitdinova V.V.¹, Bakirov A.B.², Gubaidullina R.Ya.³, Allaberdina D.U.¹

¹Bashkirian State Medical University, Ufa

²Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa

³City Hospital № 21, Ufa

Study the impact of indacaterol on clinical symptoms, pulmonary hyperinflation, frequency of severe exacerbations and physical exertion tolerability of COPD patients. Our experience of long application of indacaterol by patients with severe degree of COPD showed improvement of bronchial patency, reduction in hyperinflation, severity of dyspnea, increase of physical exertion tolerability, decrease frequency of severe deterioration requiring hospitalization.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, severe course, frequent deterioration, indacaterol

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее быстро распространяющихся в мире заболеваний и по прогнозам экспертов будет третьей по значимости причиной смертности во всем мире в течение следующих 10 лет [9]. Основными физиологическими проявлениями ХОБЛ являются не полностью обратимое, обычно прогрессирующее ограничение скорости воздушного потока и легочная гиперинфляция [7]. В настоящее время считают, что гиперинфляция развивается уже на ранних стадиях заболевания и служит основным механизмом возникновения одышки при нагрузке [13]. Клинические симптомы при ХОБЛ варьируются в зависимости от фазы течения заболевания (стабильное течение или обострение). Обострения и сопутствующие заболевания

способствуют более тяжелому течению болезни, ухудшают функцию внешнего дыхания, а частота обострений является ключевым фактором риска развития осложнений, более быстрого прогрессирования заболевания, влияет на продолжительность жизни больных и требует индивидуального подхода к лечению [2,10]. Результаты многочисленных исследований показали, что риск обострений значительно возрастает при тяжелой и крайне тяжелой степени ХОБЛ [7,11,12].

К числу наиболее эффективных лекарственных средств (ЛС), используемых для лечения стабильного периода ХОБЛ относятся бронхолитики длительного действия. Бронхолитики, действующие на периферические бронхи, снижают выраженность «воздушных ловушек», тем самым уменьшая легочные объемы, улучшая симптомы и переносимость физической нагрузки [13]. К настоящему времени накоплена убедительная доказательная база эффективности и безопасности β_2 -агониста сверхдлительного действия индакатерола, включенного экспертами GOLD в стандарты лечения ХОБЛ [2]. Результаты клинических испытаний, в которых принимали участие пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ показали, что индакатерол обеспечивает достоверно более выраженную бронходилатацию к моменту приема очередной дозы препарата по сравнению с тиотропиумом, салметеролом и формотеролом; уменьшает статическую и динамическую гиперинфляцию легких [8,13], уменьшает выраженность одышки, увеличивает длительность выполнения физической нагрузки [13], достоверно снижает частоту обострений ХОБЛ [12]. В то же время комбинированная терапия ИГКС и длительно действующими β_2 -агонистами, не вызывая других побочных явлений, может повышать риск развития пневмонии [9].

В связи с вышесказанным, целью работы явилось изучение влияния индакатерола на клинические симптомы, легочную гиперинфляцию, частоту тяжелых, требующих госпитализации [5] обострений и переносимость физической нагрузки у больных с тяжелой степенью ХОБЛ.

Материалы и методы.

Проведено местное, открытое, сравнительное исследование. Под наблюдением находилось 50 пациентов с III степенью тяжести по спирометрической классификации ХОБЛ (GOLD III) и частыми обострениями (2 и более обострения в год или 1 и более обострений, приведших к госпитализации) [9]. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на две группы: сравнения (n 25) и исследования (n 25). Группы формировались методом случайной выборки, статистически значимо не различались ($p > 0,05$) по возрасту, половой принадлежности, показателям спирометрии и бодиплетизмографии, выраженности клинических симптомов, переносимости физической нагрузки, частоте и тяжести обострений за последние 2–3 года. Средний возраст больных в исследуемых группах составил $53,3 \pm 5,2$ и $52,3 \pm 1,6$ лет, средняя продолжительность заболевания – $8,90 \pm 3,9$ лет и $9,70 \pm 3,4$ лет, частота обострений – $3,26 \pm 0,8$ и $3,28 \pm 0,7$ соответственно. Индекс курения (ИК) в среднем составил $26,17 \pm 3,74$ и $26,54 \pm 2,20$. Функциональное исследование скоростных и объемных показателей легких, включенных в исследование больных ХОБЛ, выявило нарушение бронхиальной проходимости тяжелой степени, признаки гиперинфляции. Согласно стандартам лечения тяжелой степени стабильной ХОБЛ (GOLD 2013г), пациенты группы сравнения получали комбинацию β_2 -агониста длительного действия и ингаляционного

глюкокортикостероида (ИГКС) в среднесуточной дозировке, пациенты группы исследования – индакатерол в дозе 300 мг/сутки.

Всем больным исходно через 6 и 9 месяцев проводили спирометрию, бодиплетизмографию, тестирование по шкале mMRS, тест САТ, определяли пройденное за 6 минут расстояние (6 МХ), фиксировали частоту и тяжесть обострений. Исследование функции внешнего дыхания проводили с помощью комплексной оценки функции внешнего дыхания (КИФВД), которое включало:

- бодиплетизмографию по показателям: общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), функциональная остаточная емкость легких (ФОЕЛ);
- компьютерную спирометрию по показателям: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), модифицированный индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Измерения проводились на программном оборудовании Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия). Результаты оценивались в сопоставлении с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля [Quanjer et. al, 1993; Cotes et al, 1993]. Одышку оценивали согласно шкале тяжести одышки Medical Research Council (mMRC) Dispnea Scale, COPD Assessment Test (CAT), переносимость физической нагрузки – с помощью 6 минутной шаговой пробы.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA V.7.0 («Statsoft Inc», США). Использованы ранговый дисперсионный анализ по Фридмену (Friedman ANOVA), непараметрический тест Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test), непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Нулевую гипотезу об отсутствии различий групп отвергали при $p < 0,05$.

Результаты.

У пациентов исследуемых групп отмечалась хорошая переносимость лекарственных препаратов. За весь период приема ДДБА + ИГКС и индакатерола ни в одном случае не зарегистрировано нежелательных явлений, никто из пациентов не отмечал усиления кашля, одышки, появления дыхательного дискомфорта.

При изучении показателей функции внешнего дыхания через 6 и 9 месяцев на фоне проводимой терапии выявлено их статистически значимое улучшение. Через 6 месяцев лечения комбинацией ДДБА + ИГКС наблюдались увеличение ОФВ₁ на 5,3 %, уменьшение ОЕЛ на 3,1 %, ООЛ на 1,4 %, ФОЕЛ на 2,2 % и увеличение ЖЕЛ на 3,3 %, по сравнению с исходными данными. На фоне приема индакатерола наблюдались прирост ОФВ₁ на 6,1 %, уменьшение ОЕЛ на 3,8 %, ООЛ на 2,3 %, ФОЕЛ на 3,6 % и увеличение ЖЕЛ на 3,5 % по сравнению с исходными данными. В группе пациентов, принимающих индакатерол в течение 6 месяцев, регистрировалось статистически значимое улучшение показателей ФВД по сравнению с группой пациентов, получавших ДДБА + ИГКС аналогичный период времени ($p < 0,05$).

К концу 9 месяца скоростные и объемные показатели легких пациентов обеих групп статистически значимо ($p < 0,05$) изменились по сравнению с 6-месячным периодом наблюдения (таблица 1).

Таблица 1

**Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ
исходно и через 9 месяцев наблюдения**

Показатель	Группа сравнения, n 25		Группа исследования, n 25	
	исходно	на фоне приема ДДБА+ ИГКС	исходно	на фоне приема индакатерола
ОФВ₁, % Д	40,4±3,80	43,7±2,11*	42,6±3,49	46,6±3,94*
ОФВ₁/ФЖЕЛ	50,1±3,43	52,3±3,47*	50,2±3,36	55,4±3,26*
ОЕЛ, % Д	136,4±3,69	130,9±2,49*	138,3±4,11	131,0±3,39*
ЖЕЛ, % Д	87,5±4,64	83,0±4,61*	83,0±3,41	87,4±2,45*
ООЛ, % Д	247,2±2,44	252,5±4,50*	244,6±4,88	233,1±4,74*
ООЛ/ОЕЛ	181,5±3,37	191,90±2,77*	175,6±3,32	177,1±1,57*

Примечание: * - статистически значимые различия с исходными данными при $p < 0,05$.

Лечение комбинацией ДДБА + ИГКС способствовало приросту ОФВ₁ на 7,5 % (в среднем на 0,10 л), уменьшению ОЕЛ на 4,2 % (в среднем на 0,19 л), ООЛ на 2,1 % (в среднем на 0,09 л), реципрокному увеличению ЖЕЛ на 5,1 % (в среднем на 0,23 л) и ФОЕЛ на 3,9 % (в среднем на 0,02 л) по сравнению с исходными показателями (рисунок 1).

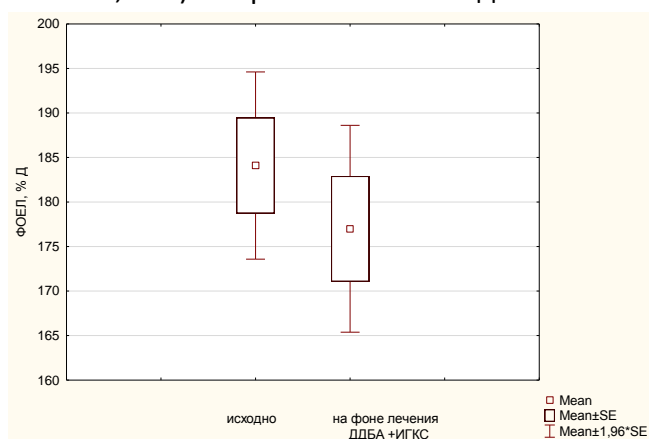


Рисунок 1. Динамика функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ) у больных ХОБЛ исходно и на фоне лечения ДДБА + ИГКС в течение 9 месяцев

На фоне лечения индакатеролом наблюдались статистически более значимое ($p < 0,05$) увеличение ОФВ₁, уменьшение гиперинфляции по сравнению с группой больных, принимавших комбинированную терапию. Прирост ОФВ₁ регистрировался на 8,6 % (в среднем на 0,11 л), уменьшение ОЕЛ отмечалось на 5,3 % (в среднем на 0,24 л), ООЛ – на 4,7 % (в среднем на 0,21 л), ФОЕЛ – на 6,3 %, что составило в среднем 0,28 л (рисунок 2).

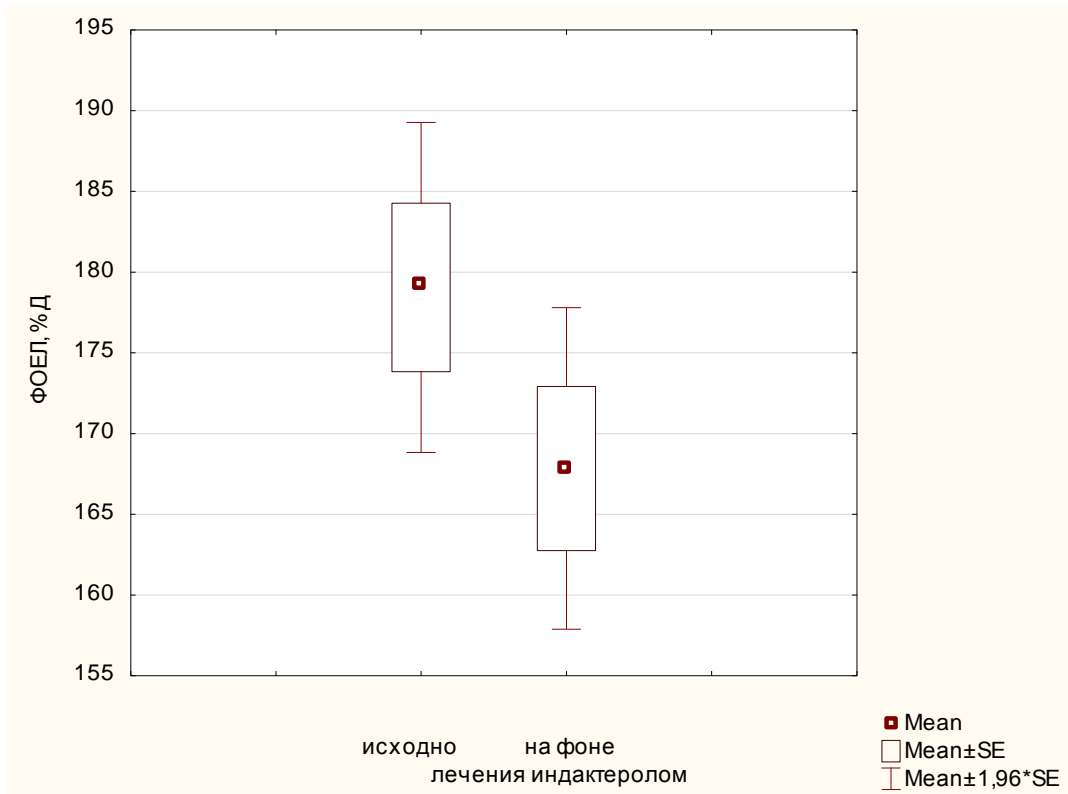


Рисунок 2. Динамика функциональной остаточной емкости (ФОЕЛ) у больных ХОБЛ исходно и на фоне лечения индакатеролом в течение 9 месяцев

Анализ корреляционных взаимосвязей выявил значимую связь между $ОФВ_1$ и ФОЕЛ ($r = -0,59$, $p < 0,05$).

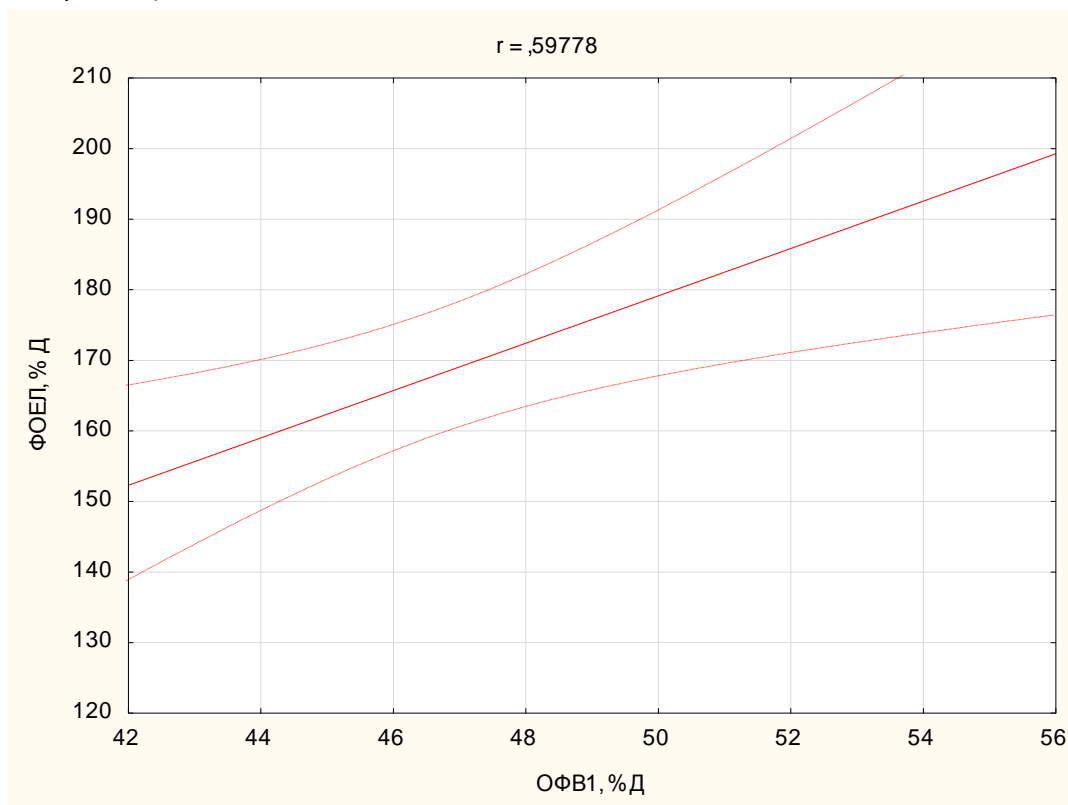


Рисунок 3. Корреляционные взаимосвязи изменений $ОФВ_1$ и ФОЕЛ у больных ХОБЛ на фоне 9 месяцев приема индакатерола 300 мг/сут.

Выраженность одышки через 6 месяцев наблюдения статистически значимо уменьшилась у пациентов обеих групп: по шкале mMRS в среднем составила $2,61 \pm 0,31$ и $2,54 \pm 0,52$ балла, по тесту САТ – $25,4 \pm 4,47$ и $23,1 \pm 2,18$ балла соответственно ($p < 0,05$). Переносимость физической нагрузки через 6 месяцев терапии значимо увеличилась у пациентов обеих групп. На фоне комбинации ДДБА + ИГКС (группа сравнения) показатель теста с 6-МХ увеличился с $222,5 \pm 7,53$ до $253,4 \pm 9,46$ м ($p < 0,05$), на фоне приема индакатерола (группа исследования) отмечалось более значимое ($p < 0,001$) увеличение пройденного расстояния – с $225,2 \pm 10,36$ до $275,6 \pm 8,02$ м.

При длительном лечении (9 месяцев) у пациентов обеих групп наблюдались более значимые изменения клинических симптомов по сравнению с аналогичными данными после 6 месяцев наблюдения ($p < 0,05$). Уменьшение выраженности симптомов отмечалось на 24,0 % по опроснику mMRS, на 26,6 % по тесту САТ в группе ДДБА + ИГКС, на 29,6 % по опроснику mMRS, на 29,1 % по тесту САТ в группе индакатерола по сравнению с исходными данными. Переносимость физической нагрузки по данным теста с 6 МХ увеличилась до $276,1 \pm 7,45$ и $293,8 \pm 8,07$ соответственно, что на 24,1 % и 30,6 % превышает исходные данные.

Анализ частоты требующих госпитализации обострений через 9 месяцев лечения показал уменьшение этого показателя на 38,71 % в группе больных, принимавших индакатерол, и на 9,82 % в группе больных, принимавших комбинацию ДДБА + ИГКС ($p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты многочисленных исследований показали, что ультра длительно действующий бронходилататор индакатерол позволяет значительно увеличить $ОФВ_1$, уменьшить выраженность одышки, частоту обострений и повысить качество жизни (GOLD 2013г). Комбинированная терапия ИГКС и длительно действующими β_2 -агонистами повышает риск развития пневмонии, но не имеет других побочных явлений.

Согласно литературным данным, несмотря на то, что $ОФВ_1$ используется как основной показатель в огромном количестве многоцентровых исследований, увеличение жизненной емкости легких ЖЕЛ также расценивается как подтверждение бронходилатации [15]. В проведенных исследованиях показано уменьшение гиперинфляции при ХОБЛ на фоне лечения длительно действующими бронходилитиками, что подтверждается показателями ОО, ФОЕ и ИЕ, при этом механизм в некотором роде сходен с хирургической редукцией легочных объемов [6,16].

Результаты настоящего исследования показали улучшение бронхиальной проходимости как на фоне ДДБА + ИГКС, так и на фоне лечения индакатеролом. Через 9 месяцев наблюдения у больных исследуемых групп отмечались значимые прирост $ОФВ_1$, уменьшение общей емкости и остаточного объема легких, функциональной остаточной емкости легких и реципрокное увеличение жизненной емкости легких. Более значимое уменьшение бронхиальной обструкции и гиперинфляции регистрировалось на фоне приема индакатерола ($p < 0,05$). Постбронхолитический прирост $ОФВ_1$ на поздних стадиях ХОБЛ указывает в первую очередь на задействование ранее недоступного объема легких вследствие регионарной дефляции растянутых ацинусов. Даже небольшие изменения

емкости вдоха в покое сопровождаются существенным уменьшением одышки и повышением переносимости физической нагрузки [13]. В проведенном нами исследовании у пациентов обеих групп на фоне применяемого лечения были отмечены уменьшение выраженности одышки и увеличение переносимости физической нагрузки, связанные как с улучшением бронхиальной проходимости, так и с уменьшением легочной гиперинфляции, более значимые изменения наблюдались в группе больных, длительно получавших индакатерол ($p < 0,05$). Показано снижение частоты тяжелых (требующих стационарного лечения) обострений ХОБЛ, по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию ДДБА + ИГКС.

Таким образом, наш опыт длительного применения индакатерола у больных с тяжелой степенью ХОБЛ и частыми обострениями показал улучшение бронхиальной проходимости, уменьшение гиперинфляции, выраженности симптомов, увеличение переносимости физической нагрузки, снижение частоты тяжелых, требующих госпитализаций обострений.

Список литературы:

1. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. – М., 2013.
2. Чучалин, А.Г., Овчаренко, С.И., Авдеев, С.Н. и др. Место препарата Онбрез Бризхалер (индакатерол) в терапии хронической обструктивной болезни легких: заключение экспертного совета // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 124–125.
3. Bihl, R., Peters, W., Jack, D. et al. Indacaterol once-daily reduces COPD exacerbations over 52 weeks of treatment // ATS Congress. – San Diego, 2009.
4. Boni, E., Corda, L., Franchini, D. et al. Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 528–532.
5. Cazzola, M., MacNee, W., Martinez, F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. American Thoracic Society, European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 416–469.
6. Celli, B., ZuWallack, R., Wang, S., Kesten, S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 1743–1748.
7. Decramer, M., Celli, B., Kesten, S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 1171-8.
8. Donohue, J.F., Fogarty, C., Lötvall, J. et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 155–162.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. URL: www.goldcopd.org (updated 2013).

10. Hoogendoorn, M., Hoogenveen, R.T., Rutten-van Molken, M.P. et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modeling approach // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 508–515.
11. Hurst, J.R., Vestbo, J., Anzueto, A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 363. – P. 1128–38.
12. Jenkins, C.R., Jones, P.W., Calverley, P.M. et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo controlled TORCH study // *Respir. Res.* – 2009. – № 10. – P. 59.
13. O'Donnell, D.E., Casaburi, R., Vincken, W. et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105. – P. 1030–1036.
14. Parker, C.M., Voduc, N., Aaron, S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 420–428.
15. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V. et al. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 948–968.
16. Van Noord, J.A., Aumann, J.L., Janssens, E. et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 509–517.