

Мы продолжаем публикацию самых интересных докладов, прозвучавших в рамках форума экспертов по проблемам хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в г. Лиссабоне (Португалия).

Новые открытия для

По итогам форума экспертов,

Важную информацию о возможностях лечения пациентов с различными фенотипами ХОЗЛ представил **David Halpin** из медицинской школы при Университете штата Пенсильвания (США).

— ХОЗЛ — это неизлечимая патология, которая, по прогнозам экспертов, в ближайшем будущем займет третье место в мире среди причин смертности. Несмотря на важность данной проблемы и усилия врачей всего мира, направленные на борьбу с ХОЗЛ, в настоящее время механизмы возникновения и течения этого заболевания являются недостаточно изученными, что в значительной степени ограничивает возможности терапии.

Естественное течение ХОЗЛ осложняется обострениями, а также наличием системного эффекта и сопутствующих заболеваний, чаще всего со стороны сердечно-сосудистой системы. Среди системных осложнений ХОЗЛ можно выделить ухудшение толерантности к физическим нагрузкам, дисфункцию скелетных мышц, остеопороз, метаболические нарушения, общую слабость, депрессивные расстройства. Системное воспаление является одним из основных механизмов формирования ХОЗЛ и ассоциируется с развитием большинства осложнений заболевания.

В исследованиях TORCH и UPLIFT были получены новые данные о природе ХОЗЛ, а также о возможностях терапии этой патологии. В одном из постанализов исследования UPLIFT убедительно показано, что ХОЗЛ II стадии по GOLD характеризуется наиболее быстрым ухудшением функции легких и прогрессированием основной симптоматики. С учетом последних данных о наличии различных фенотипов ХОЗЛ было высказано предположение о том, что II стадия ХОЗЛ может быть выделена в отдельный фенотип заболевания, характеризующийся высокой скоростью прогрессирования и хорошим ответом на лечение. В качестве других фенотипов нами было предложено рассмотреть подгруппы пациентов с ХОЗЛ согласно следующим характеристикам:

- впервые выявленные / ранее не леченные пациенты с ХОЗЛ;
- возраст и пол;
- статус курения;
- индекс массы тела (ИМТ);
- частые обострения;
- быстрое прогрессирование;
- недостаточный ответ на лечение.

Каждый выделенный фенотип ХОЗЛ следует характеризовать по частоте обострений, скорости прогрессирования заболевания, степени вовлеченности в процесс других органов и систем.

Почему же так важно выявлять эти фенотипы? В публикациях убедительно показано, что у пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, длительности процесса и даже уровню ОФВ₁, но различающихся по варианту течения заболевания, эффективность лечения ХОЗЛ значительно отличается. Таким образом, целесообразно выделять группы пациентов, которым показаны дополнительные методы лечения.

ХОЗЛ II стадии по GOLD

В исследовании UPLIFT принимали участие 2739 пациентов с ХОЗЛ II стадии, которых рандомизировали на группы приема тиотропия (n=1384) и плацебо (n=1355). Дополнительно пациенты могли получать любую ранее назначенную терапию, кроме холинолитиков длительного действия (M. Decramer et al., 2009). Исследование завершили 960 и 885 больных групп тиотропия и плацебо соответственно; при этом количество пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании из-за неудовлетворительных результатов лечения, было больше в группе плацебо.

Анализ показал, что в когорте больных ХОЗЛ II стадии прием тиотропия ассоциировался с выраженным улучшением функции легких в течение 36 мес на 32% (рис. 1). При этом у пациентов, принимавших исследуемый препарат, отмечалось достоверное улучшение



качества жизни (по данным опросника госпиталя Св. Георгия, $p < 0,0001$) в течение всего периода исследования (48 мес). В группе тиотропия время до наступления первого обострения составляло в среднем 23,1 мес по сравнению с 17,5 мес в группе контроля (ОР 0,82, 95% ДИ 0,75-0,90; $p < 0,0001$). Общее количество обострений при лечении тиотропием снижалось в среднем на 20% в год ($p < 0,0001$). Частота госпитализаций в год составляла 0,08 и 0,10 соответственно ($p = 0,082$). В группе тиотропия отмечено достоверное снижение уровня смертности по сравнению с плацебо (Celli et al., 2009).

Таким образом, пациентам с ХОЗЛ II стадии показано дополнительное назначение тиотропия для улучшения прогноза и снижения смертности.

Пациенты, ранее не получавшие лечения

В исследовании UPLIFT принимали участие 810 пациентов (13,5%) с впервые выявленным ХОЗЛ, ранее не получавшие терапии по поводу заболевания, которые были рандомизированы на группы приема тиотропия (n=403) и плацебо (n=407) (T. Troosters et al., 2010). Выявлено, что независимо от исходного уровня ОФВ₁ у пациентов, получавших тиотропий, происходило достоверное улучшение функции легких по сравнению

с группой плацебо; при этом у пациентов с изначально худшими показателями улучшение функции легких было более выраженным (рис. 2).

Также в группе больных, принимавших тиотропий, отмечалось достоверное улучшение качества жизни (по данным опросника госпиталя Св. Георгия) и снижение потребности в бронхолитиках короткого действия.

Пациенты в возрасте до 50 лет

В анализе, проведенном Celli и соавт. (2009), показано, что тиотропий обладает выраженным преимуществом перед плацебо в этой подгруппе пациентов. В зависимости от исходных значений ОФВ₁ в группе лечения тиотропием отмечалось достоверное улучшение этого показателя на 58-172 мл/год по сравнению с группой плацебо ($p < 0,01$), при этом достоверно улучшалось качество жизни пациентов на 0,9-4,1 пункта во всех временных точках ($p < 0,05$). Количество обострений в группе лечения тиотропием и группе плацебо было сопоставимым — 66,3 и 66,9% соответственно (ОР 0,87, 95% ДИ 0,68-1,13), при этом лечение тиотропием ассоциировалось со снижением смертности (рис. 3).

Таким образом, лечение тиотропием показало достоверное преимущество у пациентов в возрасте до 50 лет по сравнению со стандартной терапией.

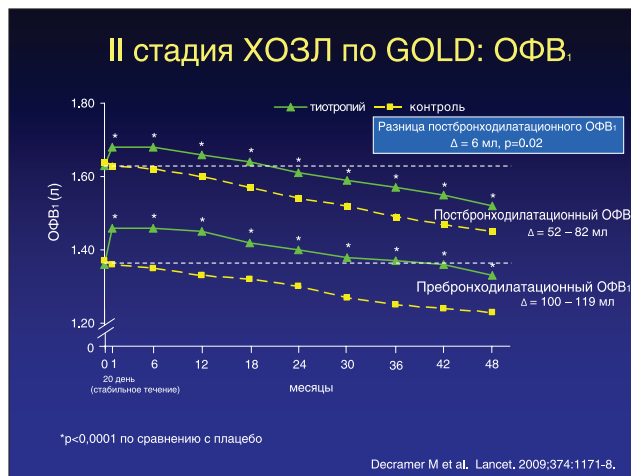


Рис. 1. Скорость снижения функции легких у пациентов с ХОЗЛ II стадии в группах лечения тиотропием и плацебо

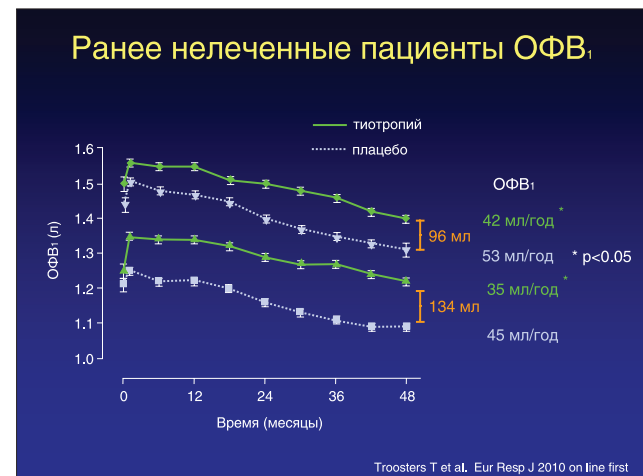


Рис. 2. Эффективность тиотропия у пациентов, ранее не получавших лечения

эффективного лечения ХОЗЛ

г. Лиссабон (Португалия), 19-20 марта

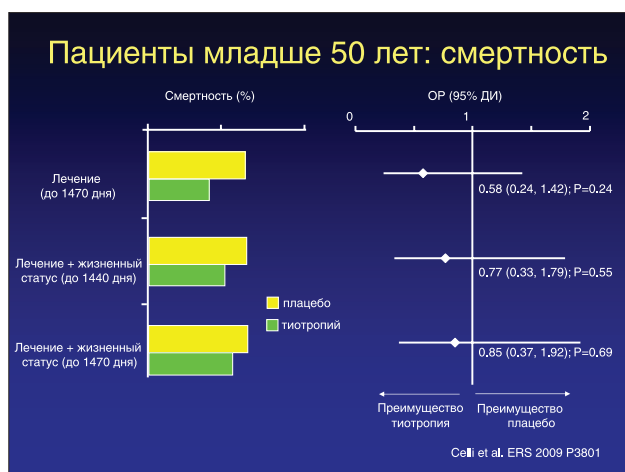


Рис. 3. Смертность среди пациентов с ХОЗЛ в возрасте до 50 лет

Статус курения и исходы

Курение принято считать одним из основных факторов риска развития ХОЗЛ. Доказано, что курение обуславливает активацию воспалительных процессов и фиброза в дыхательных путях, разрушение межальвеолярных перегородок и подавление механизмов репарации, поэтому всем больным с установленным диагнозом ХОЗЛ рекомендуется отказаться от этой вредной привычки. Течение ХОЗЛ у пациентов, продолжающих курить, в значительной мере отличается от такового у некурящих.

В исследовании UPLIFT были оценены долгосрочные эффекты тиотропия на скорость снижения ОФВ₁ и такие клинически важные исходы, как качество жизни, частота обострений и госпитализаций по поводу ХОЗЛ, общая смертность в подгруппах курильщиков и пациентов, прекративших курение. Всем участникам исследования UPLIFT было рекомендовано прекратить курение, после чего количество пациентов, продолжающих курить, составило 846 (14,3%), а бывших курильщиков — 3534 (59,6%). Средний возраст в этих подгруппах составил соответственно 60,7 и 66,4 года, средний уровень ОФВ₁ — 49,2 и 46,9% от должных значений, качество жизни по данным опросника госпиталя Св. Георгия — 48,6 и 45,2 балла.

Показано, что в подгруппе курильщиков происходило более выраженное снижение уровня ОФВ₁ по сравнению с пациентами, бросившими курить. Ответ на лечение в зависимости от статуса курения также отличался. Парадоксально, но наиболее выраженное улучшение было отмечено в группе лечения тиотропием у пациентов, продолжавших курить. При этом уровень улучшения ОФВ₁ у больных, отказавшихся от курения и получавших тиотропий, через 48 мес. лечения был сопоставим с таковым у курильщиков, получавших плацебо. Среди больных, принимавших тиотропий, более выраженное улучшение качества жизни по данным опросника госпиталя Св. Георгия также отмечалось в когорте курильщиков по сравнению с бывшими курильщиками (-4,63 против -2,74 балла; p<0,001). Эти данные могут означать, что у пациентов, бросивших курить, происходит значительное улучшение всех симптомов заболевания, что сужает возможности фармакотерапии.

Анализ, в котором оценивали влияние терапии на уровень смертности у курильщиков и бывших курильщиков, продемонстрировал, что лечение тиотропием ассоциировалось с достоверным снижением этого показателя во всех когортах пациентов (D.P. Tashkin et al., 2010).

Анализ эффективности тиотропия у пациентов с другими фенотипами ХОЗЛ

Данные постратификации позволили выявить дополнительные фенотипы ХОЗЛ. Так, показано, что мужчины с ХОЗЛ лучше отвечают на лечение по сравнению с женщинами. Важным предиктором тяжести течения заболевания является ИМТ. Отмечено, что ожирение ассоциируется с низким качеством жизни, более частыми

обострениями ХОЗЛ, нарастанием одышки и высоким риском сердечно-сосудистой смерти; при этом преимущество тиотропия перед плацебо в снижении уровня смертности достоверно показано только в подгруппе пациентов с ИМТ <20 и ≥30.

Таким образом, на сегодняшний день существуют убедительные доказательства наличия множества фенотипов ХОЗЛ, которые характеризуются различной скоростью прогрессирования и тяжестью заболевания, ответом на лечение и прогнозом. Тиотропий продемонстрировал эффективность в подгруппах пациентов с различными фенотипами заболевания.

Доктор Nicholas D. Giardino из отдела психиатрии и психологии Мичиганского университета (США) представил доклад, в котором проанализировал причины неэффективности терапии ХОЗЛ.

— На сегодняшний день ХОЗЛ является одним из самых распространенных и тяжелых заболеваний, в значительной степени ограничивающим физическую активность, ухудшающим качество жизни и являющимся причиной инвалидизации и смерти миллионов пациентов во всем мире. Тем не менее осведомленность об этой тяжелой патологии как среди населения, так и среди врачей оставляет желать лучшего. Показано, что лишь у 21% больных вовремя диагностируют ХОЗЛ и назначают лечение, 23% пациентов устанавливают ошибочный диагноз, в 55% случаев ХОЗЛ остается недиагностированным, еще 1% пациентов с установленным диагнозом ХОЗЛ не получают лечения по поводу заболевания (BOLD, Platino, Adelphi).

Среди населения осведомленность о ХОЗЛ за последние годы несколько увеличилась: если в 2004 г. лишь 49% больных имели представление об этой патологии, то к 2009 г. их количество составило 68%; более 75% курильщиков знают о потенциальной опасности заболеть ХОЗЛ, однако лишь 44% больных знают о существовании эффективного лечения ХОЗЛ, а 41% курильщиков не предъявляют респираторных жалоб врачу, поскольку опасаются получить настоятельные рекомендации отказаться от курения.

По данным опроса MORI, осведомленность пациентов относительно ХОЗЛ оказалась еще ниже: в 2001 и в 2003 гг. было опрошено соответственно 866 и 1006 лиц старше 15 лет, не имеющих специального медицинского образования. Выяснилось, что о симптомах бронхильной астмы, болезни Паркинсона, рака шейки матки, хронического бронхита, эмфиземы легких и ХОЗЛ знали 98, 95, 94, 92, 79 и 35% против 95, 92, 89, 88, 75 и 25% соответственно.

Каковы же причины низкой настороженности населения (а зачастую и врачей) относительно этого тяжелого неизлечимого заболевания? В первую очередь, неспецифичность симптомов ХОЗЛ: пациенты не идентифицируют респираторные симптомы с ХОЗЛ и связывают их возникновение с возможными простудными заболеваниями, аллергическими реакциями, возрастными изменениями, а также одышкой, возникающей вследствие ожирения. Кроме того, симптоматика развивается постепенно, и пациенты, как правило, успевают адаптироваться к своему состоянию.

Во-вторых, пациенты (в том числе и курильщики), как правило, не относят себя к группе риска ХОЗЛ — тяжелого заболевания, ведущего к инвалидизации (Giardino et al., 2007). Это связано с механизмом отрицания, подробно описанным в психологии, когда больные игнорируют наличие у них ХОЗЛ либо преуменьшают тяжесть присутствующей симптоматики. Из-за страха перед неизлечимым заболеванием и нежелания признать собственную вину в его возникновении (вредные привычки, в первую очередь — курение) многие пациенты вплоть до наступления значительных ограничений, связанных со здоровьем, либо неспособности обходиться без посторонней помощи надеются на самостоятельное исчезновение симптомов. При подтверждении диагноза ХОЗЛ первыми эмоциональными реакциями пациентов, как правило, являются недоверие, смущение, самообвинение, обеспокоенность,

депрессивные проявления, однако в некоторых случаях преобладает облегчение либо удивление. Пациенты зачастую пытаются убедить врача, что симптомы могут быть связаны с другими причинами (вирусной инфекцией, БА, возрастными изменениями).

В упомянутом опросе MORI были определены причины, по которым пациенты отказывались от посещения лечащего врача при возникновении/ухудшении легочной симптоматики (165 пациентов в 2001 г. и 201 — в 2003 г.):

- отсутствие значительного ограничения образа жизни из-за симптоматики либо неосведомленность о последствиях, к которым приводит ХОЗЛ (57 и 49% в 2001 и 2003 гг. соответственно);
- нежелание прекратить курение или страх получить такую рекомендацию от врача (23 и 10%);
- отсутствие времени на визит к врачу (15 и 10%);
- отсутствие информации о симптомах, о которых следует сообщить врачу (13 и 9%);
- территориальная отдаленность от лечебного учреждения (13 и 4%);
- неуверенность в эффективности лечения (6 и 7%);
- другие причины (9 и 15%).

Таким образом, среди причин отказа от посещения врача по поводу симптомов ХОЗЛ преобладает отсутствие адекватной информации о заболевании и его последствиях. Настораживает снизившаяся уверенность в эффективности лечения ХОЗЛ, что может быть связано с причинами со стороны врача — неправильной диагностикой и терапией этого заболевания.

Как показал тот же опрос, лишь 90% специалистов уверены в возможности модифицировать течение заболевания и улучшить прогноз у пациентов с ХОЗЛ при помощи терапии.

Таким образом, среди барьеров со стороны пациента и врача преобладают:

- недостаточная осведомленность о ХОЗЛ;
- нежелание уделять время для разъяснений пациенту природы заболевания и связанных с ним рисков;
- адаптация пациентов к симптоматике, а также склонность преуменьшать их выраженность;
- неэффективная диагностика заболевания и неправильно назначенное лечение;
- склонность врачей уделять больше внимания тяжелым сопутствующим патологиям, таким как сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет;
- отсутствие у врача уверенности в возможности эффективно модифицировать течение ХОЗЛ и улучшить прогноз с помощью современной терапии;
- отсутствие информации о необходимости лечения уже на ранних стадиях заболевания с преобладанием симптоматики легкой степени тяжести;
- лечение только обострений ХОЗЛ и отсутствие понимания необходимости ежедневной пожизненной терапии у врача и пациента;
- назначение терапии без учета мировых рекомендаций;
- прекращение лечения при первых признаках улучшения симптомов ХОЗЛ;
- полипрагмазия.

Таким образом, в настоящее время существует значительная недооценка значимости проблемы ХОЗЛ среди врачей и пациентов, при этом многочисленные барьеры ограничивают обращаемость больных ХОЗЛ за медицинской помощью. Эффективное преодоление выявленных барьеров, а также правильно назначенная терапия способствуют улучшению приверженности больных к лечению, а значит, и качества жизни и прогноза пациентов с ХОЗЛ. Повышение образовательного уровня как врачей, так и пациентов является необходимым условием эффективного лечения ХОЗЛ. Правильная мотивация пациентов со стороны врача способствует значительной модификации их поведения и улучшению приверженности к лечению (W.R. Miller, S. Rollnick, 1991).