

## Медикаментозная терапия ХОЗЛ:

### Мнение ведущего специалиста

**В** течение многих лет хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) рассматривали как неизлечимую и постоянно прогрессирующую болезнь с неблагоприятным прогнозом. За последнее время был сделан серьезный шаг вперед не только в изучении патогенеза и молекулярно-генетической основы этой патологии, но и в ее диагностике и лечении. Благодаря этому уходит в прошлое эра терапевтического нигилизма, а следовательно, и нейтрально-безучастного отношения многих врачей к больным ХОЗЛ. Сегодня мы можем говорить пусть не о прорыве, но как минимум о достижениях и перспективах в лечении данного заболевания.



Л.А. Яшина

Подробнее рассказать нашим читателям о современных возможностях медикаментозной терапии ХОЗЛ мы попросили заведующую отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Людмилу Александровну Яшину.

— **Каких результатов можно достичь при проведении адекватной и регулярной базисной терапии ХОЗЛ?**

— За последние годы проведено немало рандомизированных контролируемых исследований, в которых были продемонстрированы преимущества постоянной базисной медикаментозной терапии ХОЗЛ с применением антихолинергических средств,  $\beta_2$ -агонистов длительного действия, ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и комбинаций этих препаратов. Показано, что такое лечение позволяет уменьшать выраженность симптомов заболевания (в первую очередь одышки и кашля), улучшать общее состояние здоровья пациента, переносимость физической нагрузки, снижать частоту и тяжесть обострений и, соответственно, повышать качество жизни пациента.

Достигнутые в последние годы успехи в лечении ХОЗЛ позволили даже переформулировать определение этой патологии и охарактеризовать ее не только как предотвратимую, но и поддающуюся лечению болезнь.

— **Влияет ли базисная терапия на отдаленный прогноз заболевания? Может ли она замедлить прогрессирование ХОЗЛ?**

— До недавнего времени была принята точка зрения, что даже длительная и регулярная медикаментозная терапия не влияет на скорость прогрессирования ХОЗЛ, которую принято оценивать по динамике показателя ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду). Согласно GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), способность замедлять снижение ОФВ<sub>1</sub> считалась доказанной только для прекращения курения. Однако результаты завершившихся недавно широкомасштабных продолжительных исследований по изучению эффективности базисной терапии ХОЗЛ показали, что адекватное лечение может влиять на прогноз заболевания, в частности на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub>.

В исследовании TORCH (Towards a Revolution in COPD Health), результаты которого были опубликованы в 2007 г., приняли участие 444 медицинских центра из 42 стран мира и более 6 тыс. пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 60% от должного). Пациенты были рандомизированы на четыре группы: комбинированной терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом, монотерапии сальметеролом, монотерапии флутиказоном и плацебо. Период наблюдения за пациентами составил 3 года.

Хотя скорость снижения функции легких не являлась первичной конечной точкой в данном исследовании, результаты post-hoc анализа скорости снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> вызвали значительный интерес у клиницистов и ученых. TORCH стало первым рандомизированным клиническим исследованием, продемонстрировавшим способность медикаментозной

терапии замедлять снижение ОФВ<sub>1</sub>, а следовательно, и прогрессирование заболевания. Скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> в этом исследовании была достоверно ниже во всех группах активной терапии по сравнению с группой плацебо: на фоне сальметерола/флутиказона — 39 мл/год (разница по сравнению с плацебо 16 мл/год,  $p < 0,001$ ), монотерапии флутиказоном или сальметеролом — 42 мл/год (разница — 13 мл/год;  $p = 0,003$ ). В группах активной терапии скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> была сопоставимой.

Результаты еще одного масштабного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования по изучению эффективности и безопасности медикаментозной терапии у пациентов с ХОЗЛ были представлены в 2008 г. В исследовании UPLIFT (Understanding Potential Longterm Impacts on Function with Tiotropium — Изучение потенциального долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких) приняли участие 490 исследовательских центров из 37 стран мира и 5993 пациента с ХОЗЛ II-IV стадии по классификации GOLD. Больных рандомизировали на две группы — тиотропия бромид или плацебо. Продолжительность исследования составила 4 года.

Необходимо отметить, что группу плацебо в исследовании UPLIFT правильнее называть контрольной, так как пациенты этой группы получали адекватную базисную терапию ХОЗЛ, включая  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, ИКС и их комбинацию (72, 74 и 46% соответственно). Не разрешалось применять только ингаляционные антихолинергические препараты.

В этом исследовании снижение постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> составило 40 мл/год в группе тиотропия и 42 мл/год в контрольной группе (разница между группами была статистически недостоверной). Но если обратить внимание на абсолютные показатели скорости снижения ОФВ<sub>1</sub>, то можно увидеть, что они, во-первых, значительно ниже, чем в группах активной терапии в проводившихся ранее исследованиях; во-вторых, сопоставимы с показателями в группах активной терапии исследования TORCH (39 мл/год в группе сальметерола/флутиказона и 42 мл/год в группах монотерапии сальметеролом или флутиказоном); в-третьих, незначительно превышают скорость снижения функции легких у лиц среднего и пожилого возраста без ХОЗЛ (25-40 мл/год). Вероятно, тиотропий не мог еще больше замедлить падение показателей функции легких, так как скорость ее снижения в контрольной группе уже достигла уровня, соответствующего показателям здоровых индивидуумов (так называемый «эффект потолка»).

Замедление скорости снижения ОФВ<sub>1</sub> у пациентов контрольной группы исследования UPLIFT легко объяснить — они получали адекватную базисную терапию (такую же, как пациенты групп активной терапии исследования TORCH), о чем уже говорилось выше. Примечательно, что субанализ результатов лечения в подгруппе пациентов, исходно не получавших ИКС и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, показал достоверно меньшую скорость снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> в группе тиотропия по сравнению с контролем (40±3 vs 47±3 мл/год;  $p = 0,046$ ).

Несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы в скорости снижения ОФВ<sub>1</sub> между группами

контроля и тиотропия, наблюдались существенные различия по показателям пре- и постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> в любой временной точке с 30-го дня до 48-й недели исследования (разница составляла 87-103 и 47-65 мл соответственно). Пребронходилатационный показатель ОФВ<sub>1</sub> в группе тиотропия, существенно увеличившись на 30-й день исследования, вернулся к исходному уровню лишь к концу исследования (рис. 1). Таким образом, у пациентов фактически наблюдался 4-летний перерыв в процессе неуклонного снижения легочной функции.

— **Отражается ли замедление снижения функции легких на продолжительности жизни больных?**

— И в TORCH, и в UPLIFT было показано снижение смертности пациентов в группах активной терапии. Так, в исследовании TORCH через 3 года наблюдения общая смертность в группе комбинированного лечения составила 12,6%, в группе плацебо — 15,2%, в группах монотерапии  $\beta_2$ -агонистом и ИКС — 13,5 и 16,0% соответственно. То есть относительное снижение смертности по сравнению с плацебо в группе комбинированной терапии составило 17,5% ( $p = 0,052$ ), в группе сальметерола — 11,2%.

В исследовании UPLIFT показано статистически достоверное снижение смертности в группе тиотропия в процессе лечения на 16% ( $p = 0,016$ ), к концу исследования (на 1440-й день) — на 13% ( $p = 0,034$ ; рис. 2). Это очень хороший результат, особенно если учесть, что такое снижение получено по сравнению с контрольной группой пациентов, также получавших базисную терапию ХОЗЛ.

— **На какой стадии заболевания необходимо начинать базисную терапию ХОЗЛ?**

— В недавно проведенных исследованиях показано, что скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> у пациентов со II стадией ХОЗЛ гораздо выше, чем на более поздних стадиях (B.R. Celli et al., 2008; F. Beaucage et al., 2008 и др.). Так, снижение ОФВ<sub>1</sub> на I-II стадиях ХОЗЛ в среднем составляет 60 мл/год; на II-III — 50 мл/год; на III — 40 мл/год; на IV — 20 мл/год. Поскольку скорость ухудшения функции легких так высока в самом начале заболевания, чрезвычайно важно как можно раньше диагностировать ХОЗЛ и начинать базисную терапию, которая должна включать бронхолитики пролонгированного действия. Целесообразность раннего начала базисной терапии ХОЗЛ подтверждена результатами субанализов исследований TORCH и UPLIFT.

Для проведения post-hoc анализа результатов исследования TORCH, посвященного оценке эффективности терапии в зависимости от стадии ХОЗЛ, пациентов условно разделили на три группы в зависимости от показателя ОФВ<sub>1</sub> после приема бронходилататора: ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50% от должного (стадия I-II по GOLD), ≥ 30% ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должного (стадия III по GOLD), ОФВ<sub>1</sub> < 30% от должного (стадия IV по GOLD). Субанализ продемонстрировал достоверное и более выраженное, чем в общей когорте, снижение смертности, скорости падения ОФВ<sub>1</sub> и количества обострений при применении комбинированной базисной терапии по сравнению с плацебо у больных с ранними стадиями ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50%) (C.R. Jenkins et al., 2009).

# НОВЫЕ ДАННЫЕ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

О пользе раннего назначения тиотропия для лечения пациентов с ХОЗЛ свидетельствует субанализ результатов исследования UPLIFT (M. Decramer et al., 2009). В анализ включили результаты лечения 2739 больных со II стадией ХОЗЛ (46% всех участников исследования). В данной подгруппе у пациентов, получавших тиотропий, средняя скорость снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> оказалась достоверно ниже (43 мл/год), чем у больных, не получавших этот препарат (49 мл/год;  $p=0,024$ ). Средние уровни пре- и постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> были выше в группе тиотропия по сравнению с плацебо в течение всего периода исследования ( $p<0,0001$  для всех временных точек) с разницей от 101 до 119 мл и от 52 до 82 мл соответственно. Также во всех временных точках показатели качества жизни были лучше у больных, принимавших тиотропий, чем в контрольной группе. Риск обострений, требующих госпитализации, среди пациентов со II стадией ХОЗЛ был также ниже в группе тиотропия по сравнению с контрольной группой. Время до первого обострения было больше в группе тиотропия, чем в контрольной группе (ОР 0,82; 95% ДИ 0,75-0,90). Преимущество тиотропия наблюдалось и в отношении времени до первого обострения, требующего госпитализации (ОР 0,74; 95% ДИ 0,62-0,88).

Таким образом, результаты этих субанализов продемонстрировали преимущества раннего начала базисной терапии у пациентов со II стадией ХОЗЛ. Чем раньше будет назначено адекватное лечение, тем больше вероятность замедлить прогрессирование заболевания (оно, как отмечено, происходит быстрее всего у пациентов с ранними стадиями ХОЗЛ) и, следовательно, продлить жизнь больных.

## — Есть ли различия в течении заболевания и эффективности терапии у пациентов разного возраста?

В сентябре 2009 г. на ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) были представлены результаты еще одного post-hoc анализа данных исследования UPLIFT. В него вошли данные о результатах лечения 356 больных в возрасте <50 лет. В этой подгруппе пациенты имели тот же профиль тяжести

заболевания, что и больные старшего возраста, однако доля лиц, продолжающих курить, среди них была значительно выше — 51%, тогда как у пациентов 50-60 лет — 42%, 60-70 лет — 27%, старше 70 лет — 14%.

В данной подгруппе больных на фоне терапии тиотропием в течение 3 лет наблюдения отмечался стабильный прирост пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным уровнем, а постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> даже увеличивался: через 1 год — 86 мл, через 2 года — 126 мл, через 3 года — 153 мл; после 4 лет применения тиотропия ОФВ<sub>1</sub> был выше исходного на 105 мл. Прирост функциональной жизненной емкости легких также увеличивался в первые 3 года: пребронходилатационный показатель составлял 143, 179, 201 и 155 мл, а постбронходилатационный — 34, 84, 184 и 83 мл соответственно.

Неизбежное снижение показателей функции легких, связанное с возрастом, замедлялось под влиянием лечения тиотропием. Так, средняя скорость снижения пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> за 4 года составила 34 мл/год, тогда как в группе плацебо — 41 мл/год (снижение по сравнению с плацебо — 34%). Еще более выраженным было это различие (на 38%) для постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> — 38 vs 58 мл/год ( $p=0,01$ ).

При лечении тиотропием у пациентов 50 лет и младше существенно улучшались показатели качества жизни, связанного со здоровьем. Риск развития обострения ХОЗЛ в этой группе больных в целом был ниже, чем в старших возрастных группах исследования UPLIFT, и на 27% ниже, чем у лиц, получавших плацебо.

Таким образом, в популяции больных моложе 50 лет в исследовании UPLIFT под влиянием лечения тиотропием наблюдалось длительное улучшение течения ХОЗЛ и, что очень важно, более медленное снижение функции легких. Это еще раз подтверждает целесообразность более раннего начала терапии ХОЗЛ, в том числе и у пациентов моложе 50 лет.

## — Безопасна ли продолжительная базисная терапия ХОЗЛ бронхолитиками длительного действия и ИКС? Перевешивают ли потенциальные преимущества этих препаратов риск развития нежелательных реакций у пациентов с ранними стадиями заболевания и у больных более молодого возраста?

— Действительно, в идеале базисная терапия ХОЗЛ должна быть пожизненной, поэтому к профилю безопасности применяемых препаратов выдвигаются достаточно жесткие требования. Что касается основных препаратов для регулярной терапии ХОЗЛ, то в отношении холинолитиков и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия высказываются опасения о повышении кардиоваскулярного риска, а в отношении ИКС — увеличение риска пневмонии. Обоснованы они или нет с точки зрения доказательной медицины?

Установлено, что у большинства больных ХОЗЛ имеется сопутствующая сердечно-сосудистая патология в связи с общими факторами риска (возрастом, курением) и звеньями патогенеза (синдромом системного хронического воспаления). Поэтому данной категории пациентов следует с особой осторожностью назначать препараты, повышающие риск кардиоваскулярных осложнений.

В 2009 г. был опубликован систематический обзор D.E. Hilleman и соавт., посвященный проблеме кардиоваскулярной безопасности холинолитиков у пациентов с ХОЗЛ. Авторы включили в анализ 15 исследований, в которых изучалась связь между длительным применением ингаляционных антихолинергических препаратов и частотой сердечно-сосудистых осложнений, однако только 3 из них, по мнению авторов, имели соответствующий дизайн и отвечали другим критериям отбора. В одном исследовании — Lung Health Study — было показано, что на фоне применения ипратропия бромида достоверно повышается кардиоваскулярная смертность. Авторы систематического обзора ставят эти результаты под сомнение, так как при проведении исследования и анализа его результатов был допущен ряд системных ошибок (несоответствие статистических методов оценки конечным точкам исследования, отсутствие оценки взаимосвязи между кардиоваскулярным риском и дозой препарата, большая часть кардиоваскулярных

событий отмечена у пациентов с низкой приверженностью к терапии ипратропием). В исследовании INSPIRE кардиоваскулярная смертность была выше в группе тиотропия (6%) по сравнению с группой сальметерола/флутиказона (3%), однако это исследование изначально не было спланировано для оценки влияния терапии на смертность, не проводилась адекватная экспертиза летальных случаев, не был выполнен полный intention-to-treat анализ (анализ в соответствии с намерением применить лечение). В исследовании UPLIFT применение тиотропия ассоциировалось с достоверным снижением общей смертности, частота кардиоваскулярных событий при его применении была ниже, чем на фоне плацебо.

В метаанализ G.J. Rodrigo и соавт. (2009) было включено 19 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством участников 18 111. Не было показано статистически достоверной разницы между тиотропием и плацебо по частоте сердечно-сосудистых событий в целом, а также по частоте нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и кардиоваскулярной смертности.

Еще один анализ, проведенный В. Celli и соавт. (2010), включал наибольшее количество исследований (30) с общим числом участников 19 545 (10 846 — тиотропий, 8699 — плацебо). Показано, что тиотропий ассоциируется с уменьшением общей смертности (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77-0,999), кардиоваскулярной смертности (ОР 0,77; 95% ДИ 0,6-0,98), риском развития инфаркта миокарда (ОР 0,78; 95% ДИ 0,59-1,02) и сердечной недостаточности (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69-0,98). Таким образом, имеющиеся на сегодня данные позволяют сделать вывод, что тиотропий не только не повышает, но и, возможно, даже снижает кардиоваскулярный риск.

В метаанализе результатов 13 плацебо контролируемых исследований (S.R. Salpeter et al., 2004) было показано, что при применении  $\beta_2$ -агонистов в виде монотерапии кардиоваскулярные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются достоверно чаще, чем на фоне плацебо. Риск при этом носит дозозависимый характер и более высок у пациентов с наличием сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. В отношении комбинации ИКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия связь с сердечно-сосудистым риском не установлена.

Что касается влияния ИКС на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, то метаанализ Y.K. Loke и соавт. (2009) показал, что в обсервационных исследованиях установлено незначительное снижение кардиоваскулярной смертности на фоне применения этих препаратов, тогда как в рандомизированных контролируемых исследованиях ИКС не оказывали влияния на сердечно-сосудистый риск. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят сделать более точные выводы по этому вопросу.

Известно, что на фоне длительного применения ИКС как в виде монотерапии, так и в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия у пациентов с ХОЗЛ повышается риск развития пневмонии. Метаанализ S. Singh и Y.K. Loke (2009), включавший 24 рандомизированных контролируемых исследования ( $n=23 096$ ), еще раз подтвердил этот факт (ОР 1,57%, 95% ДИ 1,41-1,75;  $p<0,0001$ ). Однако отмечено, что повышение частоты пневмонии не ассоциируется с увеличением смертности. Похожие результаты получены и в систематическом обзоре G.J. Rodrigo и соавт. (2009), посвященном оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии  $\beta_2$ -агонистами длительного действия и ИКС у пациентов со стабильным течением ХОЗЛ (ОР пневмонии — 1,63; 95% ДИ 1,35-1,98).

В заключение хочу отметить, что риск развития нежелательных реакций, безусловно, необходимо учитывать при ведении пациентов с ХОЗЛ, однако он не должен становиться препятствием на пути к назначению регулярной базисной медикаментозной терапии. Ее преимущества в отношении уменьшения частоты обострений, смертности, скорости снижения функции легких и улучшения качества жизни пациентов существенно превышают потенциальный вред.

Подготовила **Наталья Мищенко**

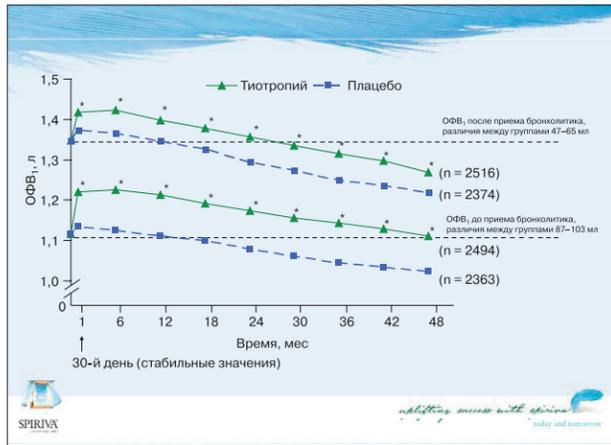


Рис. 1. Динамика пребронходилатационного показателя ОФВ<sub>1</sub> в группе тиотропия и плацебо

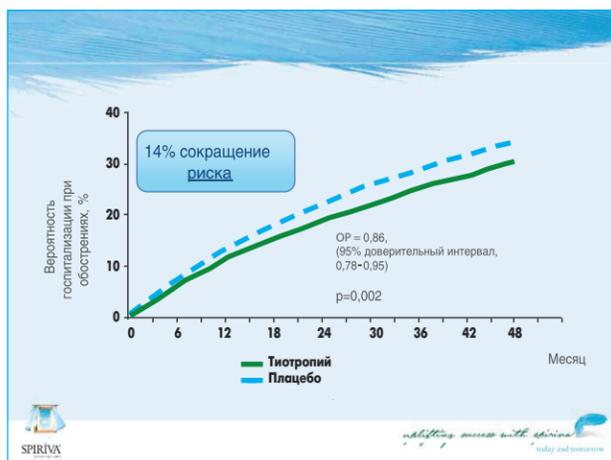


Рис. 2. Снижение риска смерти от всех причин на фоне терапии тиотропием