

## Результаты UPLIFT — новые хронических обструктивных

**С**егодня не вызывает сомнения, что хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) — это одна из самых тяжелых патологий, которая прогрессирует и приводит к необратимым изменениям в респираторной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной системах.

До недавнего времени ХОЗЛ не только не придавали значения, но и не выделяли его в отдельную нозологию — наиболее распространенными диагнозами при этой патологии выступали «обструктивный бронхит» и «бронхопневмония». Сегодня пульмонологи считают своей первоочередной задачей выявлять ХОЗЛ на ранних этапах, когда скорость прогрессирования заболевания можно в значительной степени уменьшить.

«Медицина газета «Здоров'я України» завершает серию публикаций докладов, прозвучавших в рамках научно-практической конференции «Результаты



UPLIFT — новые возможности в лечении хронических обструктивных заболеваний легких», которая проходила 16-17 октября в г. Ялте, выступлением **доктора медицинских наук, профессора Ивано-Франковского национального медицинского университета Николая Николаевича Островского.**

— В последнее время распространенность ХОЗЛ неуклонно растет. По данным ВОЗ, к 2025 г. эта патология будет занимать одно из первых мест по заболеваемости в мире. Результаты исследований, проведенных в разных странах, показали, что от ХОЗЛ страдает приблизительно 4-6% взрослого населения (в частности 14,2% среди курильщиков, 6,9% — среди бывших курильщиков и 3,3% — среди никогда не куривших лиц). Распространенность этой патологии в США достигает 15,7 млн, или 61,9 на 1000 населения. Несмотря на пристальное внимание к ХОЗЛ пульмологов во всем мире, эта патология остается одной из основных причин смерти населения.

Какие же основные задачи лечения ХОЗЛ? В первую очередь это:

- замедление прогрессирования заболевания;
- профилактика и лечение осложнений, включая обострения;
- улучшение качества жизни;
- повышение толерантности к физическим нагрузкам;
- уменьшение симптомов ХОЗЛ;
- снижение смертности.

До недавнего времени терапевтические подходы концентрировались главным образом на облегчении симптомов, но сегодня не вызывает сомнений, что одна лишь бронходилатация, даже стойкая, не позволяет в полной мере достичь поставленных целей лечения. Новые терапевтические направления дают возможность достижения как краткосрочной цели — уменьшения одышки, так и стратегической — улучшения качества жизни и снижения тяжелых последствий, в частности обострений заболевания и госпитализаций. Это связано с новыми представлениями о патогенезе ХОЗЛ как о многокомпонентном заболевании, которое вызывает структурные изменения дыхательных путей, дисфункцию мукоцилиарного клиренса, воспалительную реакцию со стороны дыхательного тракта, что приводит к нарушениям внешней дыхательной функции, имеющим в патогенезе заболевания значительный системный компонент. К сожалению, предотвратить прогрессирование

ХОЗЛ невозможно, что показано во всех проведенных исследованиях. На сегодняшний день лучшее, что можно сделать для пациента, — это замедлить скорость прогрессирования заболевания.

### Значение исследований TORCH и UPLIFT

Данные ранее проведенных исследований (до публикации результатов TORCH и UPLIFT) не дали ответа на множество вопросов, а главное, они не продемонстрировали, что с помощью раннего назначения адекватного лечения можно повлиять на течение этого заболевания и прогноз. Так, исследования эффективности фармакотерапии при ХОЗЛ (холинолитики короткого действия — ипратропий; антиоксиданты — N-ацетилцистеин; ингаляционные глюкокортикоиды) не оправдали надежд исследователей: эти препараты не влияли на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub>. В популяционном исследовании, проведенном J. Garcia-Aymerich и соавт. (2007), показано, что регулярные физические нагрузки способствуют замедлению скорости снижения ОФВ<sub>1</sub> у курильщиков, однако статистически значимой корреляции для всех пациентов достичь не удалось. В 2005 г. A. Anzueto и соавт. опубликовали данные двух односторонних двойных слепых плацебо контролируемых исследований эффективности терапии с использованием тиотропия при ХОЗЛ, в которых показали, что скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> может быть замедлена.

Однако таких данных было недостаточно: во-первых, все эти исследования были кратковременными и не позволяли заключить о длительных эффектах проводимой терапии; во-вторых, неясными оставались причины возникновения этого заболевания, его течение, многие моменты в патогенезе. Таким образом, возникла необходимость в проведении более глубоких и длительных исследований ХОЗЛ.

Одним из них стало двойное слепое плацебо контролируемое с параллельными группами исследование TORCH, длившееся три года. В нем приняли участие более 6 тыс. пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> <60% от должных значений) в возрасте 40-80 лет, которых рандомизировали на группы приема пролонгированного β<sub>2</sub>-агониста, ингаляционного глюкокортикоида либо комбинированного лечения этими лекарственными препаратами, а также плацебо. Анализ полученных результатов показал, что через 3 года общая смертность в группе комбинированного лечения составила 12,6%, в группе плацебо — 15,2%, в группах монотерапии β<sub>2</sub>-агонистом и ингаляционным глюкокортикоидом — 13,5 и 16,0% соответственно. Результаты TORCH впервые продемонстрировали эффективность комбинированного применения пролонгированных β<sub>2</sub>-агонистов и ингаляционных глюкокортикоидов в улучшении легочной функции и качества жизни. Эти данные имели важное значение, так как доказали возможность эффективно воздействовать на ХОЗЛ и снижать смертность у пациентов (ранее считалось, что лечение ХОЗЛ может быть только симптоматическим).

Исследованием, в котором была показана не только возможность уменьшать проявления ХОЗЛ, но и замедлять скорость снижения ОФВ<sub>1</sub>, стало UPLIFT. Это 4-летнее рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое испытание проводилось в 490 центрах 37 стран у больных ХОЗЛ. Напомним, что

UPLIFT было крупнейшим в мире исследованием ХОЗЛ с участием почти 6 тыс. пациентов, причем почти у половины из них были ранние стадии ХОЗЛ. В исследование включали больных ХОЗЛ в возрасте старше 40 лет с анамнезом курения не менее 10 пачколет, постбронходилатационным ОФВ<sub>1</sub> ≤70% от должного, отношением ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких ≤70% от должного. После «отмывочного» периода участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: пациентам первой группы назначали 18 мкг тиотропия 1 р/сут, а второй — плацебо, причем в обеих группах — дополнительно к стандартной терапии (ингаляционные глюкокортикоиды, β-агонисты длительного действия, теофиллины, пероральные глюкокортикостероиды, за исключением других холинолитиков длительного действия). Перед рандомизацией всем пациентам предлагалось участие в программах по прекращению курения.

Суммарно в двух исследованиях приняли участие 12 174 пациента на протяжении 7 лет. Несмотря на значительную разницу в дизайне и первичных конечных точках, оба эти исследования — и TORCH, и UPLIFT — масштабны и длительны, что является обязательным условием для изучения такой патологии, как ХОЗЛ, и дает возможность по-новому посмотреть на течение ХОЗЛ, прогноз и возможности фармакотерапии.

### Различия в дизайне исследований TORCH и UPLIFT

Какие же отличия между двумя этими исследованиями? Во-первых, длительность (исследование TORCH длилось 3 года, UPLIFT — 4 года); во-вторых, фармакотерапия; в-третьих, различная репрезентативность групп: в TORCH было 4 группы по 1,5 тыс. пациентов (группа β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия, ингаляционных глюкокортикоидов, комбинированного лечения этими лекарственными препаратами, плацебо), в UPLIFT — 2 группы по 3 тыс. больных (группа пациентов, принимавших на фоне стандартной терапии тиотропий или плацебо). Вероятно, изучить какое-либо явление можно с большей эффективностью в течение 4 лет в группах численностью по 3 тыс. человек, чем за 3 года в группах по 1,5 тыс. больных.

Однако самое важное отличие между этими двумя исследованиями заключалось в фармакотерапии. Так, в UPLIFT не было классической контрольной группы: абсолютно все пациенты могли принимать оптимальную терапию по рекомендациям GOLD. Кроме того, перед вхождением в исследование TORCH пациентам на 2 нед отменяли все легочные препараты, и у них происходило закономерное снижение ОФВ<sub>1</sub>.

### Снижение смертности

Первичной конечной точкой исследования UPLIFT был уровень снижения пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> через 4 года лечения в обеих группах, в исследовании TORCH — снижение общей смертности в результате лечения. Вторичными конечными точками были качество жизни, количество обострений и снижение смертности в UPLIFT и качество жизни, а также частота обострений — в TORCH. Третичная конечная точка — скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> — была только в исследовании TORCH, которую рассматривали на основании нескольких постанализов.

# Возможности в лечении заболеваний легких

По итогам научно-практической конференции

Исследование TORCH позволило констатировать следующие факты:

– статистически достоверных данных снижения смертности у пациентов, принимавших комбинированное лечение  $\beta_2$ -агонист + ингаляционный глюкокортикоид, по сравнению с группами монотерапии этими препаратами и группой плацебо достигнуто не было;

– в группе плацебо смертность была даже более низкой, чем у пациентов, получавших монотерапию флутиказоном (статистически недостоверное различие).

В исследовании UPLIFT показано достоверное снижение смертности в процессе лечения на 16%, на 1440-й день исследования (через 4 года) – 13%; на 1470-й день наблюдения недостоверное снижение смертности составило 11%.

## Влияние на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub>

В исследовании TORCH скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> в группе плацебо (симптоматической терапии препаратами короткого действия) составила 55 мл/год. Достоверно меньшей была скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> в группах активной терапии: в группе комбинированной терапии этот показатель составил 39 мл/год, в обеих группах монотерапии ( $\beta_2$ -агонистом либо ингаляционным глюкокортикоидом) – 42 мл/год.

Исследование UPLIFT показало, что скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> в контрольной группе составила 42 мл/год и в группе тиотропия – 40 мл/год.

## Качество жизни, связанное со здоровьем

В обоих исследованиях качество жизни оценивали при помощи респираторного опросника качества жизни больницы Святого Георгия (SGRQ) (рис. 1).

## Снижение частоты обострений

В настоящее время обострение ХОЗЛ определяют как относительно длительное (не менее 24 ч) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы обычной суточной вариабельности симптомов, с острым началом и требующее изменения обычной терапии. Тяжесть обострения заболевания может значительно варьировать: от легкой до тяжелой жизнеугрожающей дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких. Обострения являются основной причиной смерти, госпитализации, нарушения качества жизни у больных ХОЗЛ. Общая смертность при обострении ХОЗЛ достигает 5%. У пациентов во время обострения также отмечается повышение уровня цитокинов, что приводит к усилению активности воспалительного процесса и увеличению риска развития повторных обострений, которые приводят к значительному снижению ОФВ<sub>1</sub>, более длительным и частым госпитализациям, более выраженным и стойким симптомам, более тяжелому течению последующих обострений – таким образом, замыкается патологический круг. Снижение частоты обострений и госпитализаций способствует замедлению прогрессирования заболевания.

Признаками обострения являются усиление одышки и кашля, увеличение продукции мокроты и изменение ее характера (повышение гнойности), а также снижение толерантности к физической нагрузке. Тяжесть обострения ХОЗЛ значительно варьирует и прямо пропорциональна тяжести течения заболевания.

В исследовании UPLIFT показано, что у больных ХОЗЛ прием тиотропия приводил к достоверному

снижению количества обострений на 14% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, у пациентов из группы тиотропия отмечено существенное увеличение времени до первого обострения: 16,7 против 12,5 мес в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). Тиотропий также увеличивал время до первой госпитализации больных и способствовал уменьшению числа обострений ХОЗЛ, приводящих к госпитализации (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78-0,95) (табл.).

По результатам исследования TORCH комбинация сальметерол/флутиказона пропионат позволяет снизить количество среднетяжелых и тяжелых обострений на 25% в год по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ), на 12% по сравнению с сальметеролом ( $p < 0,012$ ), на 9% по сравнению с флутиказона пропионатом ( $p < 0,024$ ) и на 17% по сравнению с плацебо снижает общее число обострений, требующих госпитализации.

## Выводы

Исследование UPLIFT показало, что максимальная скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> наблюдается на ранних стадиях ХОЗЛ, следовательно, назначение адекватной терапии необходимо уже на I-II стадии этого заболевания.

Данные и TORCH, и UPLIFT достоверно свидетельствуют, что 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 стадии – 20 мл/год.

В исследовании UPLIFT была продемонстрирована высокая безопасность терапии. Тиотропий – это препарат с подтвержденным высоким профилем безопасности для пациента. Он не увеличивает частоту развития инсультов и не оказывает неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Результаты исследований TORCH и UPLIFT позволили расширить существующие представления о ХОЗЛ новыми данными:

- скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> гораздо выше у относительно молодых пациентов (до 55 лет) на ранних стадиях заболевания;
- наиболее быстро ОФВ<sub>1</sub> снижается на II стадии ХОЗЛ;
- скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> зависит от исходного размера легких и генетической предрасположенности;
- индекс массы тела коррелирует со скоростью снижения ОФВ<sub>1</sub> (ранее было известно, что избыточный вес является предиктором тяжести ХОЗЛ и смертности).

	UPLIFT (4 года)		TORCH (3 года)	
	Тиотропий	Контрольный препарат	SFC	Плацебо
Обострения (пациенто-лет)	0,73	0,85	0,85	1,13
Госпитализация (пациенто-лет)	0,15	0,16	0,16	0,19
TORCH частота обострений	ХОЗЛ II-IV стадии – 9 мес ХОЗЛ II стадии – 11,16 мес			
UPLIFT частота обострений	ХОЗЛ II-IV стадии – 16,65 мес = 1 год 4 мес ХОЗЛ IV стадии – 9,66 мес ХОЗЛ III стадии – 13,2 мес ХОЗЛ II стадии – 23,09 мес			

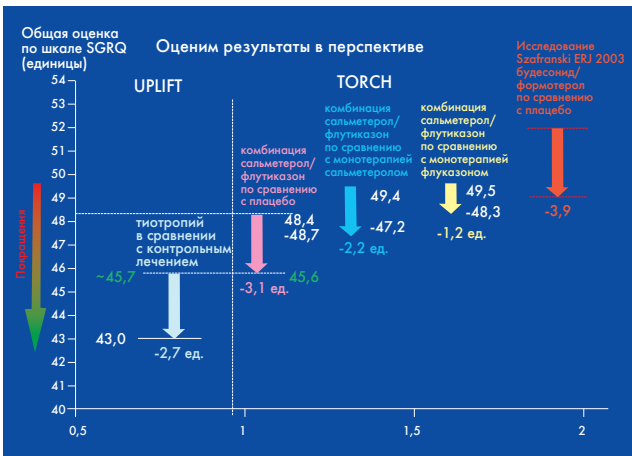


Рис. Сравнительный анализ качества жизни пациентов в исследованиях TORCH, UPLIFT и Szafranski

## Интерактив

– Как специалисты, мы уже усвоили необходимость раннего лечения ХОЗЛ. Как нам теперь убедить в этом пациентов?

На этот вопрос ответила доктор медицинских наук, профессор Л.А. Яшина:



– Мы уже обсуждали этот непростой вопрос на многих конгрессах, а также в узком кругу специалистов. Я считаю, что в первую очередь следует информировать пациента о состоянии его здоровья. Во время каждого приема нужно доходчиво объяснять особенности течения ХОЗЛ, опасности, прогноз, чтобы пациент не тешил себя иллюзиями, что он «все еще кашляет». Нужно подчеркивать серьезность этого заболевания и объяснять, что само название – «хроническое

заболевание» – подразумевает его неизлечимость, то есть пожизненность этого процесса. Обязательно информировать пациента о продолжительности жизни и ее качестве при нелеченом ХОЗЛ, данных исследований, в которых вся эта информация представлена достаточно полно.

На вопрос, есть ли государственные программы, которые бы дотировали пациентам расходы на приобретение Спиривы как препарата, который пациентам предлагается принимать пожизненно, ответил академик АМН Украины Ю.И. Фещенко:

– К большому сожалению, принятие национальной программы по лечению ХОЗЛ в Украине пока не представляется возможным. У нас есть законодательная норма, согласно которой пациенты с бронхиальной астмой могут бесплатно получать противоастматические препараты, многие из которых используются и для лечения ХОЗЛ. Однако Спирива



Подготовила Татьяна Спринсян

в этот перечень не входит, поэтому обеспечение пациентов этим препаратом возможно лишь за счет местных бюджетов, которые, как мы знаем, не в состоянии этого выполнить. Выходом видится лишь подтверждение фармакоэкономической целесообразности лечения Спиривой в специальных исследованиях, которые могли бы показать, что этот препарат существенно снижает не прямые расходы на купирование обострений, госпитализации, лечение осложнений у пациентов с ХОЗЛ. После проведения таких исследований можно будет подавать прошения об оптимизации схемы лечения ХОЗЛ с ее обоснованием.