

Исследование POET-COPD®: как защитить пациента с ХОЗЛ от обострений

По итогам пресс-брифинга, 25 марта, г. Франкфурт-на-Майне, Германия

25 марта в отеле «Штайгенбергер», располагающемся в аэропорту г. Франкфурт-на-Майне (Германия), состоялся международный пресс-брифинг, посвященный результатам POET-COPD® – крупнейшего из когда-либо проводившихся прямого сравнительного исследования двух длительнодействующих бронходилататоров у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).



Дэвид Халпин (Королевская клиника графства Девон, г. Эксетер, Великобритания) рассказал о важности снижения частоты обострений ХОЗЛ.

— ХОЗЛ является одной из наиболее распространенных хронических патологий современности. Истинная распространенность ХОЗЛ остается неизвестной, так как у многих пациентов заболевание не диагностируется. По имеющимся данным, в Европе сегодня живут 30 млн пациентов с ХОЗЛ, а во всем мире их около 210 млн. Ежегодно ХОЗЛ становится причиной смерти более чем 3 млн человек, что составляет 5% всех смертельных исходов. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2030 г. ХОЗЛ станет ведущей причиной смерти во всем мире.

Многие пациенты, когда им устанавливают диагноз ХОЗЛ, говорят, что никогда не слышали о таком заболевании. Так что же такое ХОЗЛ?

ХОЗЛ, включающее хронический бронхит и эмфизему, — предотвратимое заболевание легких, вызываемое долговременным вдыханием загрязнителей, прежде всего сигаретного дыма, прогрессивно и необратимо отбирающее у человека возможность дышать и жить активной полноценной жизнью. Для ХОЗЛ характерны одышка, кашель, свистящее дыхание и выделение слизистой или гнойной мокроты. ХОЗЛ также ассоциируется с тяжелыми внелегочными расстройствами, такими как сердечно-сосудистые нарушения, мышечная слабость, остеопороз и др.

Легочную функцию можно оценить с помощью показателя ОФВ₁ — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. С точки зрения клиницистов, ОФВ₁ и скорость его снижения являются ключевыми характеристиками стадии и течения ХОЗЛ.

В то же время пациент не вполне представляет, что такое ОФВ₁, — его интересует не динамика данного показателя, а уменьшение выраженности симптомов заболевания. По мнению пациента, первые проявления ХОЗЛ (небольшая одышка при физических нагрузках, на которую просто не обращают внимания) отмечаются в возрасте 40-50 лет; в 50-55 лет у больного появляются ограничения в физической активности и ухудшается общее состояние здоровья; в возрасте 55-60 лет часто развиваются осложнения, требующие госпитализации. Итогом такого развития событий является преждевременная смерть в возрасте 60-70 лет, наступившая в результате ХОЗЛ.

Уже на ранних стадиях данное заболевание оказывает выраженное негативное влияние как на физические, так и на эмоциональные аспекты жизни пациента и его близких (рис. 1).

Хотя многие больные не понимают содержания термина ХОЗЛ, практически всем пациентам с данным заболеванием известно, что такое обострение.

Обострение ХОЗЛ можно рассматривать как «легочный приступ» по аналогии с сердечным приступом (инфарктом миокарда), с которым у первого состояния есть много общего. Ухудшение симптоматики может провоцироваться вирусной или бактериальной инфекцией, воздействием других факторов внешней среды. Во время обострения у пациента усугубляются одышка,

кашель, выделение мокроты; отмечается общая слабость; при этом изменения перечисленных симптомов выходят за рамки их ежедневной вариабельности. С каждым новым обострением происходит дополнительное разрушение легочной ткани, ускоряется прогрессирование заболевания, ухудшается качество жизни пациента, а на достижение ремиссии требуется все больше времени. Тяжелые обострения значительно повышают риск смерти от респираторных, сердечно-сосудистых и других причин.

Согласно результатам исследования, проведенного в Великобритании с участием более чем 8 тыс. человек, смертность после тяжелых обострений ХОЗЛ значительно превышает таковую после инфаркта миокарда: через 3 мес после обострения показатель выживаемости составлял соответственно 80 и 90% для пациентов с ХОЗЛ и с инфарктом миокарда, через год — 60 и 82% соответственно.



Участники пресс-брифинга Дэвид Халпин (Великобритания), Триша Макнэйр (Великобритания) и Клаус Вогельмайер (Германия)

С точки зрения пациента, развитие обострений ХОЗЛ можно представить в виде временной спирали, где каждый виток означает ухудшение. Так, обострение снижает легочную функцию, что приводит к усугублению симптомов (одышки и др.). Последнее, в свою очередь, ответственно за формирование у пациента состояния повышенной тревоги, развитие депрессии, ухудшение качества жизни. Пытаясь минимизировать риск обострений и усугубления симптомов, пациент изменяет свой образ жизни: отказывается от основной работы, ограничивает свои перемещения вплоть до того, что перестает выходить на улицу; уже не хочет играть с внуками, опасаясь вирусной инфекции и т. п. С каждым обострением учащаются госпитализации и повышается риск смерти.

Учитывая прогрессирующий характер ХОЗЛ, в профилактике осложнений и обострений большое значение имеют ранняя диагностика и лечение заболевания. В руководстве Глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких (GOLD) указывается, что клинический диагноз ХОЗЛ следует подозревать у всех пациентов в возрасте 40 лет и старше, имеющих одышку, хронический кашель / выделение мокроты и факторы риска ХОЗЛ в анамнезе (курение, проживание в экологически неблагоприятных районах, профессиональные вредности, генетическую предрасположенность).

Можно ли снизить риск обострений ХОЗЛ? В настоящее время установлено, что на обострения в той или иной степени влияют такие группы лекарственных средств, как короткодействующие антихолинергические препараты, длительнодействующие β-агонисты, длительнодействующие антихолинергические препараты, ингаляционные кортикостероиды, теофиллин и N-ацетилцистеин (последние два проявляют весьма слабый эффект). Какой из этих препаратов лучше всего назначить пациенту с подтвержденным диагнозом ХОЗЛ?

Современные международные руководства рекомендуют использовать длительнодействующие бронходилататоры (например, длительнодействующие антихолинергические препараты) в качестве первой линии поддерживающей терапии при средней степени тяжести и тяжелом течении ХОЗЛ (II-IV стадии по GOLD) для уменьшения выраженности симптомов заболевания и снижения риска обострений.

Тиотропий — единственный длительнодействующий антихолинергический препарат, позволяющий значительно снизить риск осложнений ХОЗЛ. В исследовании UPLIFT лечение тиотропием сопровождалось уменьшением на 14% количества обострений на 1 пациента в год по сравнению с контролем (p<0,001).

Пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением ХОЗЛ (стадии III-IV по GOLD), у которых отмечаются частые обострения, для снижения частоты последних к поддерживающей терапии можно добавить ингаляционный кортикостероид.

Снижение частоты осложнений ХОЗЛ означает улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, уменьшение вероятности госпитализации, замедление скорости снижения ОФВ₁, снижение смертности и сокращение расходов на лечение.



Дизайн и результаты исследования POET-COPD® представил президент Германского общества пульмологов Клаус Вогельмайер (Марбургский университет, Германия).

— Согласно современным рекомендациям лечение ХОЗЛ назначается в зависимости от стадии заболевания по GOLD. При этом на всех стадиях заболевания необходимо активно контролировать факторы риска, что предполагает отказ от курения, устранение профессиональных вредностей, вакцинацию против гриппа и т. д.; а также применять короткодействующие бронходилататоры в режиме по требованию. На III и IV стадиях ХОЗЛ при повторных рецидивах к поддерживающей терапии можно добавить ингаляционный кортикостероид; оксигенотерапия и хирургическое лечение показаны на IV стадии ХОЗЛ.

Поддерживающая, или базисная, терапия, которая должна назначаться всем пациентам с II-IV стадией ХОЗЛ, состоит из одного или нескольких длительнодействующих бронходилататоров. Эта рекомендация основана на том, что терапия длительнодействующим антихолинергическим препаратом или длительнодействующим β₂-агонистом способна уменьшать симптомы заболевания, улучшать качество жизни и легочную функцию, снижать риск обострений и госпитализаций. В то же время в руководствах (GOLD, NICE) не указывается, какому именно длительнодействующему бронходилататору — β₂-агонисту или тиотропию — следует отдавать предпочтение.

В ряде исследований было установлено, что применение тиотропия ассоциируется с более выраженным снижением риска обострений и связанных с ними госпитализаций по сравнению с таковыми при терапии салметеролом. Однако различия были незначительными, что, вероятно, объясняется недостатками дизайна: это были небольшие по продолжительности (3- и 6-месячные) исследования, которые не планировались и не обладали достаточной статистической мощностью для выявления различий в риске обострений.

Исследование POET-COPD® (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD) было специально спланировано для прямого сравнения эффектов тиотропия с таковыми салметерола в отношении риска развития средней тяжести и тяжелых обострений ХОЗЛ. Группу плацебо в исследование не включали из этических соображений, поскольку к настоящему времени накоплен большой массив доказательств в пользу преимуществ применения тиотропия и салметерола перед таковым плацебо. Кроме того, сравнение двух активных режимов имеет еще и практическую ценность, так как

позволяет принимать обоснованное решение о выборе того или иного препарата.

РОЕТ-COPD® — несомненно, крупнейшее на сегодня прямое сравнительное исследование двух бронходилататоров — салметерола (длительнодействующего β_2 -агониста) и тиотропия (единственного длительнодействующего антихолинергического препарата). В исследовании приняли участие более 7 тыс. пациентов из 725 центров 25 стран Европы (в том числе и Украины. — *Прим. ред.*).

Цель исследования — сравнить влияние тиотропия (препарат Спирива, Boehringer Ingelheim) и салметерола (препарат Серевент, GlaxoSmithKline) на средней тяжести и тяжелые обострения ХОЗЛ у пациентов с ХОЗЛ II-IV стадии по GOLD (от средней тяжести до очень тяжелого течения).

Первичной конечной точкой было время до первого обострения ХОЗЛ. Такая первичная точка была выбрана потому, что на нее не оказывает влияние терапия, назначаемая во время обострения. Например, системные кортикостероиды, назначенные во время первого обострения, могут изменять течение заболевания, и оценка последующих обострений будет менее достоверной.

Обострение определялось как ухудшение или появление более чем одного симптома ХОЗЛ (кашля, выделения мокроты, свистящего дыхания, одышки, чувства стеснения в груди) при условии, что по крайней мере один симптом сохранялся не менее 3 дней, что стало поводом для обращения к врачу, который назначил системные кортикостероиды, антибиотики либо их комбинацию (критерий обострения средней тяжести), или обусловило госпитализацию пациента (критерий тяжелого обострения). Такое определение обострения является оптимальным и используется во многих современных руководствах.

Кроме того, в исследовании оценивался ряд вторичных конечных точек, важнейшие среди которых — время до первого тяжелого обострения и досрочного прекращения приема исследуемого препарата, количество всех обострений и количество тяжелых обострений ХОЗЛ.

Конечными точками, оценивающими безопасность, были частота тяжелых неблагоприятных событий и событий, приведших к досрочному прекращению лечения, а также общая смертность, в том числе и в когорте пациентов, преждевременно выбывших из исследования. Большое внимание вопросам безопасности терапии было уделено не случайно. В последнее время в Европейском Союзе ведутся оживленные дискуссии относительно проблем с безопасностью длительнодействующих β_2 -агонистов, в инструкцию к этим препаратам внесено предупреждение «в черной рамке», касающееся их назначения при бронхиальной астме.

Критериями включения в исследование были возраст пациента 40 лет и старше, анамнез курения 10 пачко-лет и более, диагноз ХОЗЛ, ОФВ₁ после пробы с бронходилататором $\leq 70\%$ от должного значения, соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) $\leq 70\%$ и наличие как минимум одного подтвержденного обострения в анамнезе, ставшего причиной назначения системных кортикостероидов или госпитализации за последний год.

После 2-недельного вводного периода пациентов рандомизировали для получения на протяжении 1 года тиотропия 18 мкг 1 р/сут через ингаляционное устройство HandiHaler (Boehringer Ingelheim) плюс плацебо 2 р/сут через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) или салметерола 50 мкг 2 р/сут через ДАИ плюс плацебо 1 р/сут через HandiHaler. Другими словами, исследование было двойным слепым с двойной маскировкой.

Пациентам обеих групп разрешалось продолжать принимать их обычные препараты для лечения ХОЗЛ, кроме антихолинергических препаратов и длительнодействующих β_2 -агонистов. Это было сделано для того, чтобы повысить приверженность больных к лечению и минимизировать вероятность досрочного выхода из исследования.

В период с января 2008 по апрель 2009 года в исследование были включены 7384 пациента, из них 7376 участников подверглись рандомизации (3707 — в группу тиотропия и 3669 — в группу салметерола). По исходным характеристикам, в том числе по наличию сопутствующих заболеваний, группы не различались. Мужчин было 75%, средний возраст участников составил 63 года; курили во время исследования 48% пациентов; длительность ХОЗЛ составила в среднем 8 лет. Примерно у половины пациентов имело место среднетяжелое течение ХОЗЛ (II стадия по GOLD), у остальных — тяжелое и очень тяжелое течение (III и IV стадии).

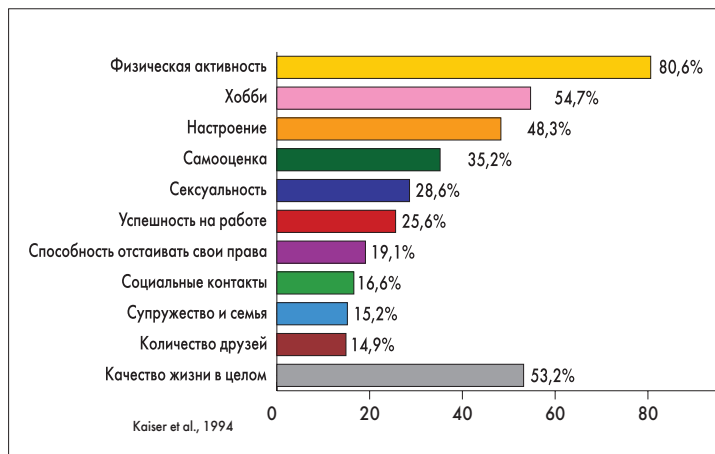


Рис. 1. Влияние легкой и умеренной легочной обструкции на качество жизни, связанное со здоровьем

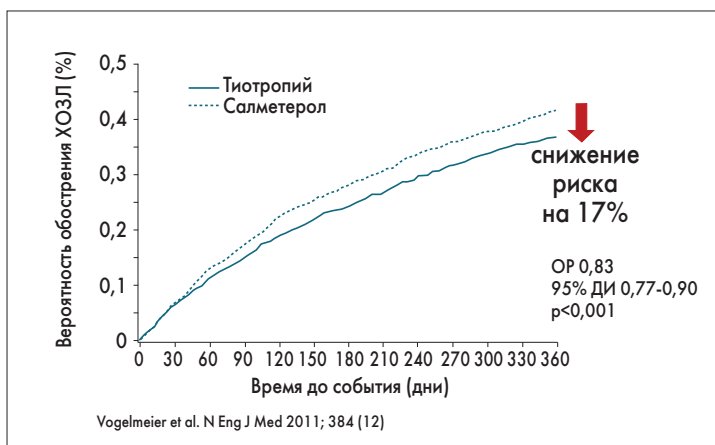


Рис. 2. Исследование РОЕТ-COPD®: тиотропий значительно отодвигает время до первого обострения

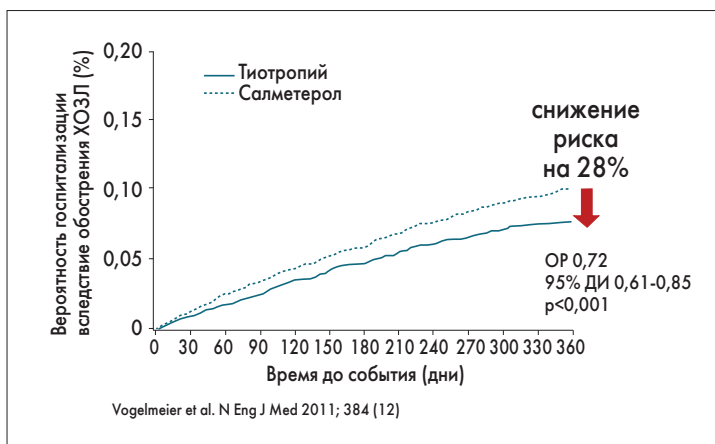


Рис. 3. Исследование РОЕТ-COPD®: тиотропий значительно отодвигает время до первого тяжелого обострения

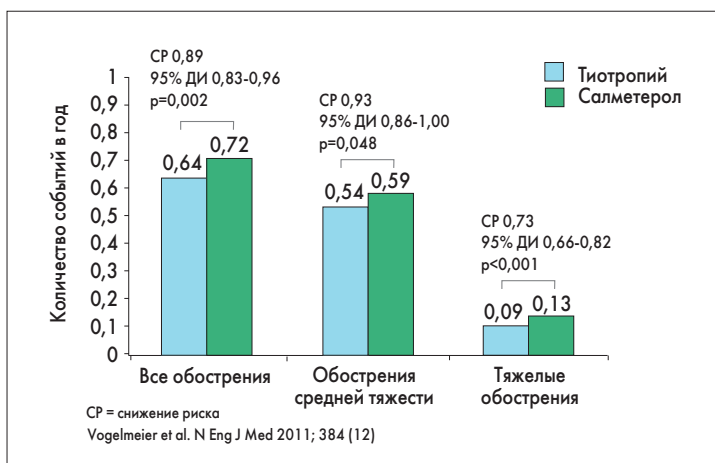


Рис. 4. Исследование РОЕТ-COPD®: тиотропий значительно уменьшает количество обострений

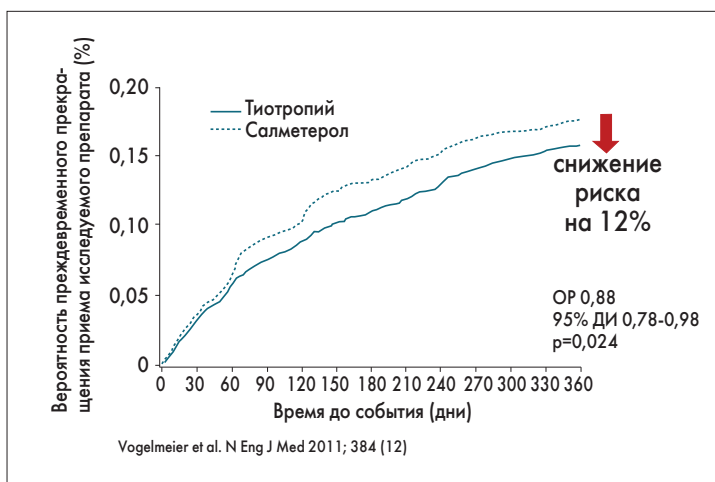


Рис. 5. Исследование РОЕТ-COPD®: тиотропий обеспечивал значительно лучшую приверженность к лечению

Важнейшим результатом исследования РОЕТ-COPD® стало доказательство того, что тиотропий значительно отодвигает время до первого обострения ХОЗЛ; снижение риска составило 17% в пользу тиотропия (рис. 2). В отношении времени до первого тяжелого обострения ХОЗЛ преимущество тиотропия было еще более очевидным (рис. 3). Аналогичные данные были получены в отношении частоты обострений ХОЗЛ на 1 пациента в год: тиотропий достоверно снижал количество всех обострений, среднетяжелых и тяжелых обострений (рис. 4).

На протяжении исследования кривые общей смертности в группах тиотропия и салметерола были близки. Через 1 год от начала терапии общая смертность была на 19% ниже в группе тиотропия, но различие не достигло уровня статистической значимости (p=0,21). Тем не менее эти данные подтверждают благоприятный профиль безопасности тиотропия, что было показано в более ранних клинических исследованиях.

Помимо общей смертности, о безопасности лечения многое может сказать такой показатель, как количество пациентов, досрочно прекративших прием исследуемого препарата. Как правило, пациент отказывается от лечения в рамках клинического исследования, имея для этого веские основания. Чаще всего причиной отказа от продолжения терапии становится то, что пациент не ощущает эффекта от приема препарата или же терапия сопровождается развитием неприемлемых для него побочных явлений. В исследовании РОЕТ-COPD® вероятность досрочного прекращения лечения была достоверно ниже в группе тиотропия по сравнению с таковой в группе салметерола (рис. 5). Это свидетельствует о том, что пациенты в большей степени были удовлетворены приемом тиотропия, чем применением салметерола, а удовлетворенность лечением прямо указывает на то, что препарат «работает» и не вызывает существенных побочных эффектов.

Какое значение будет иметь исследование РОЕТ-COPD® для клинической практики? Несомненно, это крупнейшие испытание значительно расширило доказательную базу по эффективности и безопасности применения длительнодействующих бронходилататоров при ХОЗЛ. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХОЗЛ среднетяжелого, тяжелого и очень тяжелого течения и с обострениями в анамнезе, — а это большинство больных ХОЗЛ, — тиотропий должен рассматриваться как препарат выбора (вместо салметерола) для поддерживающей терапии. Данные, полученные в исследовании РОЕТ-COPD®, упрочили позиции тиотропия как предпочтительного препарата, формирующего основу поддерживающей терапии, благодаря его способности снижать риск обострений ХОЗЛ. Каких-либо тревожных сигналов относительно безопасности тиотропия в исследовании РОЕТ-COPD® получено не было. Более того, в группе тиотропия меньше пациентов досрочно выбыли из исследования и наблюдалась тенденция к снижению общей смертности. Побочные эффекты тиотропия в РОЕТ-COPD® полностью соответствовали хорошо изученному профилю безопасности этого препарата.

В заключение следует напомнить, что профилактика обострений должна быть первоочередной целью лечения ХОЗЛ, учитывая, какое негативное влияние оказывают обострения на жизнь пациентов и их родных, прогрессирование болезни, общую заболеваемость и смертность. Поэтому всегда следует искать оптимальные пути, позволяющие максимально снизить частоту обострений. В настоящее время мы располагаем убедительными доказательствами того, что тиотропий очень эффективен в снижении риска обострений и значительно превосходит по этому показателю длительнодействующий β_2 -агонист салметерол. Назначение уже на старте лучшей поддерживающей терапии может обеспечить лучшие клинические исходы.

Мы ожидаем, что результаты РОЕТ-COPD® станут основанием для изменений национальных и международных руководств по ведению пациентов с ХОЗЛ.

Видеорепортаж с пресс-брифинга, посвященного исследованию РОЕТ-COPD®:

<http://boehringer-ingelheim-webcast.com/spiriva/>

Полная версия статьи, посвященной результатам исследования РОЕТ-COPD®, в журнале New England Journal of Medicine:

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1008378>

Подготовил Алексей Терещенко

