

Базисное лечение ХОЗЛ: современные направления и будущие перспективы

30-31 марта в г. Виннице состоялась научно-практическая конференция «Терапия-2011: достижения и перспективы», в ходе которой ведущие украинские специалисты представили доклады о современных направлениях в лечении респираторных и кардиологических заболеваний. Одной из наиболее обсуждаемых тем стала диагностика и лечение хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии Татьяна Алексеевна Перцева представила доклад «Эпидемиология и диагностика ХОЗЛ».



— Внимание, которое сегодня во всем мире уделяется проблемам, связанным с ХОЗЛ, обусловлено неуклонным ростом заболеваемости и увеличением социального

бремени этого заболевания в мировом масштабе: ХОЗЛ является одной из ведущих причин стойкой утраты трудоспособности во многих странах. Сегодня диагноз ХОЗЛ имеют более 210 млн человек во всем мире, каждый час эта болезнь становится причиной смерти приблизительно 250 больных. Важность проблемы ХОЗЛ обусловлена также тем, что его наличие как сопутствующей патологии значительно повышает госпитальную смертность у пациентов с системными заболеваниями, пневмониями, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и другими патологиями. Кроме того, ХОЗЛ характеризуется существенным ухудшением качества жизни пациентов, ограничением их социальной активности; и на фоне этих проблем особую актуальность приобретают вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения данного заболевания.

ХОЗЛ — заболевание со сложным патогенезом, представления о котором неоднократно изменялись по мере накопления научных данных в этой области. Сегодня основной парадигмой его патогенеза является концепция порочного круга, представляющего собой взаимосвязь патологических изменений в организме, при которой нарушения, возникающие как следствие первичных изменений, в свою очередь, усугубляют факторы, являющиеся причиной этих нарушений.

Гипотеза, согласно которой большое значение в прогрессировании этого заболевания имеет инфекционный фактор, была сформулирована в работе S. Sethi в 2000 г. Важными звеньями этой замкнутой патогенетической цепи являются также нарушение микроциркуляции дыхательных путей, повреждение их эпителия и бактериальная колонизация, обуславливающие активацию воспалительных реакций и, как следствие, дальнейшее прогрессирование ХОЗЛ.

Гипотеза порочного круга проявлений ХОЗЛ определяет в качестве важного фактора недостаток физической нагрузки, приводящий к одышке и ограничению подвижности, следствием чего

являются социальная дезадаптация и развитие депрессии, обуславливающей усиление одышки.

Существование современного представления о порочном круге патогенеза и течения ХОЗЛ обуславливает более четкое понимание закономерностей его прогрессирования, а также указывает на основные направления осуществления лечебных и реабилитационных программ.

Но прежде чем рассматривать вопросы лечения ХОЗЛ, следует остановиться на проблемах, связанных с диагностикой этого заболевания.

Проблема гиподиагностики ХОЗЛ существует во всем мире, и трудности его выявления, как и позднее начало терапии, связаны с появлением выраженных клинических симптомов только на поздних стадиях патологического процесса, когда объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составляет <50%. В связи с этим важной задачей в настоящее время является повышение настороженности практических врачей в отношении ХОЗЛ. Следует отметить, что определенные шаги в этом направлении в Украине уже сделаны: на протяжении последних 10 лет внедряются масштабные образовательные проекты для специалистов, а начиная с 2009 г. это заболевание учитывается как отдельная нозологическая форма в отчетно-учетной документации, что позволит получить достоверную информацию о заболеваемости ХОЗЛ. Однако в настоящее время показатели заболеваемости (79,2 случая на 100 тыс. населения) и распространенности (1% взрослого населения) ХОЗЛ в Украине пока не соответствуют таковым в европейских странах, что свидетельствует о необходимости продолжения деятельности, направленной на улучшение его диагностики.

Сегодня не только специалисты в области пульмонологии, но и терапевты, которые, как правило, первыми сталкиваются с больными ХОЗЛ, должны знать главные факторы риска развития этого заболевания и те несложные критерии, сочетание которых является поводом для дальнейшего обследования пациентов с целью исключения или выявления ХОЗЛ.

Главным фактором риска ХОЗЛ является курение (курильщики составляют 80-90% данного заболевания). В то же время степень риска развития ХОЗЛ высока и у лиц, работающих в условиях неблагоприятного воздействия вредных веществ на дыхательные пути (горно-металлургическая промышленность, строительство, переработка зерна, хлопка, производство бумаги). ХОЗЛ чаще всего возникает у мужчин после 40 лет; наиболее характерны жалобы на кашель

(преимущественно по утрам) и одышку при физической нагрузке.

Важным объективным признаком ХОЗЛ является прогрессирующая необратимая (или частично обратимая) бронхообструкция, степень тяжести которой оценивается с помощью спирометрических показателей. В настоящее время эти показатели считаются важными и необходимыми критериями при постановке диагноза и определении тяжести течения ХОЗЛ, а в качестве главного маркера бронхиальной обструкции согласно рекомендациям GOLD (2009) рассматривается ОФВ₁ (для установления диагноза ХОЗЛ важное значение имеет проведение постбронходилатационного исследования ОФВ₁ с ингаляцией сальбутамола в дозе 400 мкг).

Однако, несмотря на то что ОФВ₁ является ценным диагностическим инструментом в диагностике ХОЗЛ, данный показатель не в полной мере отражает сложную картину этого заболевания. Следует помнить, что для бронхообструкции и клинических признаков ХОЗЛ характерна слабая корреляция, а к многочисленным факторам, обуславливающим влияние этого заболевания на жизнь пациента, относятся степень тяжести симптомов, бронхообструкции, обострений, наличие осложнений, дыхательной недостаточности, сопутствующих заболеваний и количество препаратов, необходимых для лечения.

Важным этапом в понимании течения ХОЗЛ стало появление в его контексте нового понятия «модификация заболевания», отражающего улучшение клинического течения заболевания. Модификация ХОЗЛ рассматривается как снижение выраженности симптомов заболевания, повышение качества жизни пациентов, замедление скорости снижения показателей легочной функции, снижение частоты обострений и уровня смертности. Формирование этого понятия позволяет рассматривать цели и результаты лечения, а также подходы к терапии данного заболевания с несколько иной точки зрения.

Основным направлением, в котором на современном этапе проводятся исследования в области лечения ХОЗЛ, является изучение возможностей влияния на воспаление как основной фактор прогрессирования патологического процесса. На сегодня определены основные составляющие комплексного подхода к лечению ХОЗЛ как многокомпонентного заболевания, при котором воспаление присутствует уже на ранних стадиях, приобретающая в дальнейшем системный характер



и обнаруживая связь с сопутствующими патологиями. Этот подход предполагает длительную постоянную терапию, которая должна начинаться как можно раньше. Обязательными компонентами такой терапии являются бронходилататоры (короткого или длительного действия в зависимости от тяжести ХОЗЛ). Кроме того, применяются ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) — одни из немногих препаратов, способных воздействовать на системное воспаление.

В авторитетных клинических исследованиях последних лет продемонстрированы возможности уменьшения выраженности воспаления и улучшения клинических симптомов у пациентов с ХОЗЛ при использовании ИГКС и бронходилататоров длительного действия. Эти препараты сегодня широко применяются в лечении заболевания, однако в клинической практике можно наблюдать ситуации, в которых средства базисной терапии оказывают неодинаковый эффект при лечении разных больных ХОЗЛ.

Рассматривая эту проблему, следует обратиться к фенотипической классификации ХОЗЛ, включающей два основных фенотипа — эмфизематозный и бронхитический (обструктивный), — характеризующихся разным клиническим течением.

Известно, что бронхитический вариант ХОЗЛ отличается более тяжелым течением с выраженным цианозом, ранним развитием легочного сердца, сниженной сатурацией кислорода в крови. В отношении преобладания частоты одного из фенотипов единое мнение не выработано, и в литературе встречаются противоречивые данные. Концепция фенотипирования данного заболевания находится в начале своего развития, но уже сегодня она позволяет объяснить особенности его течения у отдельных пациентов и облегчает выбор препаратов для проведения терапии. Именно эта концепция послужила основой для проведения исследования по изучению эффективности различных препаратов, используемых в лечении ХОЗЛ, у лиц с разными фенотипическими вариантами заболевания.

Целью исследовательской работы J.H. Lee и соавт. (2010) была проверка гипотезы о существовании разного ответа на медикаментозную терапию ХОЗЛ у больных с различными фенотипами заболевания. Результаты исследования подтвердили данную гипотезу, и авторы

сделали вывод, что использование комбинации ИГКС флутиказона и агониста β_2 -адренорецепторов длительного действия салметерола было более эффективным у пациентов с преимущественно обструктивным вариантом ХОЗЛ — именно у этих больных в процессе лечения наблюдались больший прирост ОФВ₁ и более выраженное уменьшение диспноэ. Данная тактика лечения была также эффективна у пациентов со смешанными вариантами ХОЗЛ, но не привела к каким-либо функциональным или клиническим изменениям у больных с преимущественно эмфизематозным вариантом заболевания. Таким образом, для определения ведущих механизмов прогрессирования эмфизематозного варианта этого заболевания и оптимальных схем его лечения целесообразно проведение дополнительных исследований в будущем.

Современные аспекты базисной терапии пациентов с ХОЗЛ были рассмотрены в докладе **заведующего отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Александра Ярославича Дзюблика.**



— На современном этапе главными целями базисной терапии ХОЗЛ являются профилактика и контроль симптомов заболевания, уменьшение частоты и тяжести обострений, а также предупреждение развития и уменьшение тяжести осложнений. Достижение этих целей в конечном итоге способствует не только улучшению физической работоспособности, общего состояния здоровья и качества жизни пациентов, но и снижению уровня смертности.

Согласно современным международным рекомендациям по лечению ХОЗЛ (GOLD) при проведении базисной терапии необходимо применять дифференцированный подход в зависимости от степени тяжести заболевания. Обязательными компонентами комплексного лечения ХОЗЛ являются бронходилататоры короткого и длительного действия; у пациентов с III и IV стадией заболевания и частыми обострениями могут дополнительно назначаться ИГКС. Короткодействующие бронходилататоры применяют в качестве терапии по требованию при ХОЗЛ любых стадий. Со II стадии заболевания в качестве базисной терапии предпочтительны длительно действующие препараты (β_2 -агонисты адренорецепторов или холинолитики длительного действия). Выбор между β_2 -агонистами, антихолинергическими препаратами, метилксантинами и комбинированными бронходилататорами осуществляется с учетом соотношения эффективность/безопасность в определенной клинической ситуации. Эти параметры следует оценивать с учетом данных доказательной медицины, накопленных в отношении конкретного препарата.

Если рассматривать с этой точки зрения β_2 -агонисты длительного действия, то они занимают одно из центральных мест среди бронходилататоров, использующихся

в лечении ХОЗЛ. Ведущие позиции препаратов этой группы обусловлены наличием не только выраженного специфического действия, но и ряда небронхолитических эффектов, среди которых самым важным является подавление высвобождения медиаторов воспаления, что позволяет оказывать дополнительное влияние на главную мишень терапии ХОЗЛ — воспалительный процесс. Кроме того, препараты этой группы уменьшают динамическую гиперинфляцию, повышают функциональную активность диафрагмы межреберных мышц, улучшают мукоцилиарный транспорт. Эти свойства позволяют их использовать в длительном лечении ХОЗЛ.

При назначении базисной терапии ХОЗЛ следует отдавать предпочтение наиболее изученным препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Рассмотрим с этой точки зрения хорошо известные ИГКС флутиказон и β_2 -агонист длительного действия салметерол, комбинация которых сегодня широко используется в клинической практике.

С целью изучения эффективности применения этих препаратов в качестве базисной комбинированной терапии ХОЗЛ было проведено крупное международное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование Towards a Revolution in COPD Health (TORCH), результаты которого оказали существенное влияние на дальнейшую тактику ведения пациентов с этим заболеванием.

В исследование TORCH включили 6200 больных ХОЗЛ из 444 клинических центров 42 стран. Критериями включения в исследование являлись: возраст 40-80 лет, стаж курения ≥ 10 пачко-лет, обратимость бронхообструкции $< 10\%$, уровень ОФВ₁ до применения бронходилататора $< 60\%$ от нормы, значение ОФВ₁/ФЖЕЛ $\leq 70\%$. После 2-недельного вводного периода больные были рандомизированы на четыре группы в соотношении 1:1:1:1: группу комбинированной терапии салметеролом в дозе 50 мкг 2 р/сут и флутиказоном в дозе 500 мкг 2 р/сут (комбинированный препарат Серетид, GlaxoSmithKline), группы монотерапии салметеролом или флутиказоном в тех же дозах и группу плацебо. Все препараты применялись с помощью



порошкового ингалятора (Diskus/Accuhaler, GlaxoSmithKline). Продолжительность исследования составила 3 года. В течение этого срока оценивали общую смертность (первичная конечная точка), смертность от ХОЗЛ, частоту обострений заболевания и качество жизни (по респираторному опроснику Госпиталя св. Георгия), а также функцию внешнего дыхания по данным постбронходилатационной спирометрии.

Согласно результатам исследования в группе комбинированной терапии

наблюдалась тенденция к снижению смертности от ХОЗЛ: снижение абсолютного риска смерти при комбинированной терапии по сравнению с плацебо составило 2,6%, однако оно было статистически незначимым. Ежегодный уровень госпитализаций в группе комбинированной терапии был на 17% ниже по сравнению с плацебо; в этой же группе качество жизни и показатели спирометрии через 3 года были значительно лучше, чем во всех остальных группах. Кроме того, у пациентов, принимавших Серетид, наблюдалась наиболее низкая скорость снижения ОФВ₁ и наименьшая частота обострений ХОЗЛ, потребовавших применения системных кортикостероидов.

Однако положительные эффекты комбинированной терапии в исследовании TORCH не исчерпываются только этими данными. В 2009 г. Jenkins и соавт. провели ретроспективный анализ результатов исследования с разделением пациентов на три группы в зависимости от тяжести течения ХОЗЛ. Результаты этого анализа показали, что различия в степени риска наступления летального исхода и в замедлении снижения ОФВ₁ между группами плацебо и Серетида прямо коррелировали с тяжестью ХОЗЛ.

Исследование TORCH впервые продемонстрировало положительное влияние фармакотерапии на смертность при ХОЗЛ. Исследователи сделали вывод, что эффект терапии Серетидом, полученный в этом исследовании (снижение относительного риска смерти на 17,5% и абсолютного — на 2,6%), являлся клинически значимым и был сопоставим с таковым при применении статинов при ИБС и прекращении курения при ХОЗЛ. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности назначения комбинации флутиказон/салметерол в дозах 50/500 мкг/сут больным ХОЗЛ с пребронходилатационным ОФВ₁ $< 60\%$ и сохраняющимися симптомами на фоне регулярной бронходилатационной терапии и наличием обострений в анамнезе. Данные, полученные в этом исследовании, явились основанием для расширения показаний к применению Серетида у пациентов с ХОЗЛ в странах Европейского Союза в 2007 г. В современных рекомендациях GOLD (2010) указывается, что у пациентов с ХОЗЛ и ОФВ₁ $< 60\%$ применение комбинации длительно действующего β_2 -агониста и ИГКС более эффективно, чем использование этих компонентов в отдельности, в снижении частоты обострений, улучшении легочной функции и общего состояния здоровья. В 2008 г. назначение Серетида пациентам данной категории было рекомендовано украинским советом экспертов.

Результаты исследования TORCH были подтверждены данными небольшого исследования GLUCOLD, в ходе которого изучалось влияние комбинированного применения флутиказона и салметерола на воспаление и функцию легких у больных ХОЗЛ II-III стадии со стажем курения, ранее не принимавших ИГКС. Согласно результатам этого исследования, назначение флутиказона как в монотерапии, так и в комбинации с салметеролом не только способствовало снижению выраженности воспаления, но и замедляло темпы снижения легочной функции. Таким образом, исследование GLUCOLD продемонстрировало

возможности модификации прогрессирующего ухудшения легочной функции у пациентов со среднетяжелым течением ХОЗЛ и длительным курением в анамнезе, не получавших ранее ИГКС.

Следует отметить, что преимущества фиксированной комбинации флутиказона и салметерола были продемонстрированы не только по сравнению с монотерапией этими препаратами и плацебо, но и в отношении другого длительно действующего бронходилататора — холинолитика тиотропия бромидом. С целью сравнения влияния двух режимов лечения — фиксированной комбинации флутиказон/салметерол (Серетид) и монотерапии тиотропием бромидом — на частоту обострений ХОЗЛ было организовано многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations), в котором приняли участие 1300 пациентов с ХОЗЛ тяжелой или очень тяжелой стадии.

В качестве первичной конечной точки исследования оценивали частоту обострений ХОЗЛ, требующих затрат ресурсов здравоохранения, на протяжении 2 лет лечения. Вторичными конечными точками являлись частота симптомных обострений, качество жизни, смертность от любых причин, время до исключения пациентов из исследования, уровень ОФВ₁ после бронходилатационной пробы, частота нежелательных эффектов терапии.

Согласно полученным результатам обе схемы терапии продемонстрировали сопоставимое влияние на частоту госпитализаций, связанных с обострениями ХОЗЛ. Тем не менее терапия комбинацией флутиказон/салметерол обеспечивала более значимое снижение количества обострений, требовавших назначения пероральных глюкокортикоидов. В то же время применение флутиказона/салметерола ассоциировалось с более высокой частотой обострений, требовавших назначения антибиотиков. Кроме того, применение комбинации флутиказона и салметерола по сравнению с лечением тиотропием привело к более выраженному повышению качества жизни пациентов и статистически достоверному снижению относительного риска смерти на 52% ($p=0,012$). Необходимо также отметить, что количество пациентов, которые досрочно были из исследования, оказалось на 29% больше в группе терапии тиотропием по сравнению с группой Серетида.

Таким образом, результаты клинических исследований последних лет указывают практическим врачам направления эффективного влияния на качество жизни пациентов с ХОЗЛ, а также на частоту и длительность периодов нетрудоспособности, связанных с обострениями заболевания. Кроме того, накопленные научные данные и практический опыт позволили задуматься над целесообразностью внесения изменений в концепцию лечения ХОЗЛ, и сегодня исследователи (M. Decramer, C.V. Cooreg, 2010) высказывают мнение о возможности пересмотра существующих подходов к лечению этого заболевания и рассмотрения вопроса о применении активной фармакотерапии уже на самых ранних стадиях развития патологического процесса, когда скорость его прогрессирования наибольшая.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Статья печатается при поддержке «ГлаксоСмитКляйн»

SRTD/10\UA/12.04.2011/4847

Краткая инструкция к препарату Серетид находится на стр. 52.

3