

Базисная терапия ХОЗЛ: возможна ли реализация основных целей лечения с помощью одного препарата?

По материалам научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения больных ХОЗЛ», 14 апреля 2011 года, г. Киев

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) в настоящее время является неизлечимой патологией, однако это не означает, что она не поддается лечению. Доказано, что с помощью своевременно начатой, адекватно подобранной и регулярной поддерживающей терапии можно влиять на клиническое течение этого заболевания. Поэтому с учетом возможностей современной фармакотерапии в руководстве Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) сформулированы основные цели лечения этой патологии: уменьшение выраженности симптомов, профилактика и лечение обострений, предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение общего состояния здоровья и качества жизни пациентов, увеличение их продолжительности жизни. На первый взгляд может показаться, что реализация всех этих целей невозможна или же в лучшем случае для решения такого количества задач придется прибегнуть к назначению нескольких препаратов и, вероятно, не удастся избежать полипрагмазии. Но, возможно, в арсенале врачей есть такой препарат, который может обеспечить реализацию всех указанных целей терапии?

Ответ на этот вопрос смогли получить участники научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения больных ХОЗЛ», которая состоялась 14 апреля на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины». Ведущие ученые нашей страны убедительно продемонстрировали преимущества базисной терапии ХОЗЛ тиотропием (препарат Спирива, «Берингер Ингельхайм»).

Согласно руководству GOLD пациентам с ХОЗЛ начиная со II стадии заболевания показано постоянное базисное лечение бронхолитиками длительного действия. Но с какого именно препарата стоит начинать поддерживающую терапию?



Помочь врачу в принятии решения могут данные, представленные в докладе члена-корреспондента НАМН Украины, заведующей кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Татьяны Алексеевны Передовой.

— В современных клинических рекомендациях предлагается несколько вариантов фармакотерапии для начала поддерживающего лечения ХОЗЛ, однако подчеркивается, что данных, позволяющих установить связь между выбранным стартовым препаратом и исходом заболевания, пока недостаточно. Чтобы врачи могли обоснованно выбирать начальную базисную терапию ХОЗЛ, необходимо проведение исследований с участием пациентов, которые до включения в них не получали поддерживающее лечение. Таким исследованием стало UPLIFT® (The Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) — одно из самых масштабных и продолжительных клинических испытаний в области фармакотерапии ХОЗЛ, в котором достаточно большая когорта больных (810 из 5993 участников, или 13,5%) не получала до рандомизации препараты для базисного лечения ХОЗЛ.

Напомню, что в исследовании UPLIFT® принимали участие пациенты с установленным диагнозом ХОЗЛ в возрасте ≥ 40 лет, со стажем курения ≥ 10 пачко-лет, постбронходилатационным показателем объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) $\leq 70\%$ от должного и соотношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (форсированная жизненная емкость легких) $\leq 0,7$. Основными критериями исключения были: наличие бронхиальной астмы или резекции легких в анамнезе, обострения ХОЗЛ или респираторные инфекции за 4 недели перед скринингом, серьезные сопутствующие заболевания, которые могли бы помешать участию пациента в исследовании или повлиять на его результаты, оксигенотерапия > 12 ч/сут.

Комбинированной первичной конечной точкой в исследовании UPLIFT® была выбрана скорость снижения до бронходилатационного (утром до применения исследуемых препаратов и бронхолитиков короткого действия) и постбронходилатационного

показателей $ОФВ_1$, начиная с 30-го дня исследования и до завершения периода двойного слепого лечения. Вторичными конечными точками были: скорость снижения ФЖЕЛ и жизненной емкости легких (ЖЕЛ); показатели спирометрии при каждом визите к врачу; изменение качества жизни, связанного со здоровьем, которое оценивали с помощью респираторного опросника Св. Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ); частота обострений и связанных с ними госпитализаций; смертность (общая и обусловленная патологией нижних дыхательных путей).

Чтобы оценить долгосрочную эффективность тиотропия в качестве стартового препарата для базисной терапии ХОЗЛ, T. Troosters et al. (2010) провели дополнительный анализ результатов исследования UPLIFT®, в который включили 810 пациентов (403 в группе тиотропия и 407 в группе плацебо), исходно не получавших лекарственных средства для поддерживающего лечения ХОЗЛ, такие как ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, ингаляционные кортикостероиды (ИКС), холинолитики длительного действия и/или метилксантины. В ходе исследования всем пациентам разрешалось принимать любые препараты для базисной терапии ХОЗЛ, назначенные лечащим врачом (за исключением других ингаляционных холинолитиков).

Изучавшаяся во вторичном анализе когорта пациентов, не получавших базисную терапию до начала исследования ($n=810$), отличалась от получавших ее. Так, больные, не принимавшие ранее поддерживающую терапию ХОЗЛ, были моложе, имели менее продолжительный анамнез ХОЗЛ, меньшую тяжесть заболевания (количество пациентов со II стадией заболевания составило 60 vs 44%) и лучшие показатели функции легких. Среди них было больше активных курильщиков (43 vs 28%). Также были отмечены некоторые различия между этими популяциями по географическому распределению пациентов.

В то же время в изучаемой в данном анализе когорте, как и в общей популяции исследования UPLIFT®, группы тиотропия и плацебо были сопоставимы по всем исходным характеристикам.

Как показали результаты этого вторичного анализа, тиотропий уже с первого месяца исследования

обеспечивал существенное и устойчивое улучшение показателей функции легких по сравнению с группой контроля, которое сохранялось на протяжении всех четырех лет исследования. Так, пребронходилатационный показатель $ОФВ_1$ был достоверно больше в группе тиотропия по сравнению с контролем во всех временных точках исследования (рис.1).

! Более того, в изучаемой когорте пациентов тиотропий обеспечивал статистически достоверное замедление снижения показателей функции легких, в частности постбронходилатационного $ОФВ_1$, а это значит, что он замедлял прогрессирование заболевания. Это одна из наиболее амбициозных на сегодняшний день целей в лечении ХОЗЛ, и в данном случае тиотропий справился с этой задачей. Так, скорость снижения постбронходилатационного $ОФВ_1$ в группе тиотропия составила 42 ± 4 мл/год, тогда как в контрольной группе — 53 ± 4 мл/год ($p=0,026$).

Уже в первые 6 мес терапии в группе тиотропия удалось достичь более высокого качества жизни, чем в контрольной. К этому времени различия между группами были статистически достоверными как по общей сумме баллов по SGRQ, так и по всем шкалам этого опросника, и, что очень важно, достоверная разница сохранялась в течение всего исследования (рис. 2). Тиотропий не только обеспечил улучшение показателя качества по сравнению с контрольной группой, но и смог замедлить его ухудшение. С 6-го месяца лечения снижение качества жизни (увеличение общей суммы баллов по SGRQ) в контрольной группе происходило значительно быстрее, чем в группе тиотропия, — на $1,71 \pm 0,24$ и $0,66 \pm 0,23$ балла в год соответственно ($p=0,0019$). В результате к концу 4-го года лечения разница между группами достигла 4,57 балла, то есть была не только статически, но и клинически значимой.

В группе тиотропия по сравнению с контролем отмечалась тенденция к уменьшению частоты обострений (0,49 и 0,58 обострения на одного пациента в год соответственно; $p=0,08$) и времени до первого обострения (26,9 и 20,6 мес соответственно; $p=0,24$).

Как и в общей популяции исследования UPLIFT®, в изучаемой когорте в группе тиотропия меньше пациентов досрочно выбыли из исследования по сравнению с группой контроля (38 vs 43%; $p=0,14$).

Еще одним положительным моментом стала тенденция к снижению смертности на фоне терапии тиотропием. Так, за период двойного слепого лечения в группе плацебо умерли 56 пациентов (13,8%), а в группе тиотропия — 44 (10,9%), таким образом, риск снизился на 26% ($p=0,14$). По результатам ИТТ-анализа (анализ в соответствии с намерением применить вмешательство), в который также включали выбывших из исследования пациентов, смертность составила 15,7% в группе плацебо и 12,2% в группе тиотропия, то есть снизилась на 24% ($p=0,16$). Смертность, связанная с патологией нижних дыхательных путей, за период двойного слепого лечения составила 5,2% в группе

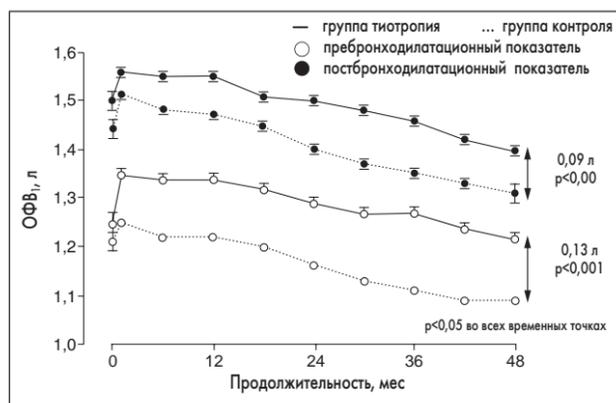


Рис. 1. Динамика показателей $ОФВ_1$, у пациентов, не получавших до включения в исследование базисную терапию ХОЗЛ, в группах тиотропия и контроля в исследовании UPLIFT®

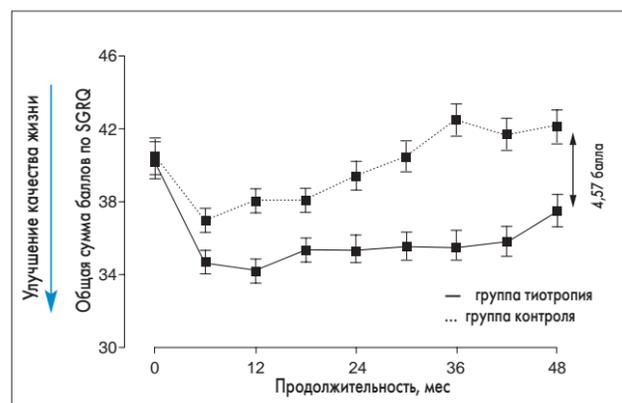


Рис. 2. Динамика показателя качества жизни по SGRQ у пациентов, не получавших до включения в исследование базисную терапию ХОЗЛ, в группах тиотропия и контроля в исследовании UPLIFT®

плацебо и 3,2% в группе тиотропия, иными словами, уменьшилась почти вдвое ($p=0,13$).

Необходимо также обратить внимание на такой аспект, как возникающая по мере прогрессирования заболевания необходимость в усилении базисной терапии, то есть в назначении дополнительных препаратов, что повышает риск нежелательных явлений и увеличивает стоимость лечения. По данным рассматриваемого субанализа результатов исследования UPLIFT® тиотропий продемонстрировал способность отсрочивать необходимость в назначении дополнительных респираторных препаратов. Так, без применения сопутствующих препаратов для базисной терапии ХОЗЛ (β_2 -агонистов длительного действия и/или ИКС) завершили исследование 37% пациентов в группе тиотропия и 28% в группе плацебо. Применение тиотропия ассоциировалось с более низким риском начала приема ИКС – на 24% ($p=0,01$), β_2 -агонистов длительного действия – на 28% ($p=0,006$) и комбинации ИКС и β_2 -агонистов длительного действия – на 23% ($p=0,04$).

Результаты проведенного анализа позволили сделать вывод о том, что тиотропий является эффективным препаратом для стартовой базисной терапии ХОЗЛ. У пациентов, впервые получавших в ходе исследования поддерживающее лечение, тиотропий по сравнению с контролем обеспечивал:

- устойчивое улучшение показателей функции легких и замедление снижения постбронходилатационного показателя ОФВ₁;
- клинически значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, после 4 лет терапии;
- отсрочку начала применения других препаратов для базисного лечения ХОЗЛ (β_2 -агонистов длительного действия и/или ИКС).

Одной из важнейших задач лечения ХОЗЛ является профилактика обострений, которые ассоциируются с высокими показателями смертности, приводят к более быстрому прогрессированию заболевания и представляют собой серьезное экономическое бремя для пациента, его семьи и общества в целом.



На вопрос о том, какой препарат для поддерживающей терапии ХОЗЛ обеспечивает максимальную защиту от обострений, ответила **заведующая отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Яшина.**

Обострения ХОЗЛ могут развиваться на всех стадиях ХОЗЛ и оказывают негативное влияние на течение и исход заболевания: ускоряют снижение функции легких; требуют длительного времени для восстановления состояния пациента и качества его жизни до уровня, наблюдавшегося до обострения (у многих больных такое восстановление так и не происходит); снижают физическую активность; повышают риск смерти. Кроме того, обострения ХОЗЛ значительно увеличивают нагрузку на систему здравоохранения.

Установлено, что значительная часть случаев обострения ХОЗЛ вызвана инфекционными агентами – бактериями (~50%) и вирусами (~30%). Тем не менее неинфекционные обострения (вызванные курением, аэрополлютантами, изменением климата, несоблюдением режима лечения и т. д.) также встречаются достаточно часто и, кроме того, способствуют развитию инфекционных обострений. Поэтому профилактика обострений подразумевает не только проведение мероприятий, направленных на предупреждение респираторных инфекций (например, вакцинации), но и регулярную базисную терапию, которая позволяет значительно снизить риск инфекционных и неинфекционных обострений.

Все ли препараты для базисной терапии ХОЗЛ эффективны в отношении снижения риска обострений этого заболевания? В исследовании UPLIFT® было показано, что холинолитик длительного действия тиотропий снижает риск развития обострений на 14% по сравнению с группой контроля, в которой пациенты применяли не только плацебо, но и другие препараты

для базисного лечения ХОЗЛ, включая β_2 -агонисты длительного действия и ИКС, при этом разница между группами контроля и тиотропия оказалась статистически высокодостоверной ($p<0,001$). Такой же результат получен в отношении обострений, требующих госпитализации (ОР 0,86; $p=0,002$). Способность тиотропия снижать риск обострений, в том числе требующих госпитализации, была подтверждена в метаанализе D. Halpin et al. (2009), включавшем 9 рандомизированных плацебо контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности этого бронхолитика.

Однако во всех исследованиях, которые обладали достаточной статистической мощностью для оценки влияния терапии на риск обострений, тиотропий сравнивали с плацебо. В свою очередь прямые сравнительные исследования тиотропия с другими препаратами были недостаточно длительными и не обладали необходимой статистической мощностью для оценки влияния терапии на риск обострений. Поэтому, чтобы определить, имеет ли тиотропий преимущества перед другими препаратами базисной терапии ХОЗЛ, в первую очередь β_2 -агонистами длительного действия, по влиянию на эту конечную точку, необходимы были прямые сравнительные исследования достаточной статистической мощности.

Исследование POET-COPD® (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD), результаты которого опубликовали совсем недавно, стало первым прямым сравнительным клиническим испытанием, специально разработанным для сравнения тиотропия и салметерола (одного из β_2 -агонистов длительного действия) по их влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов со II-IV стадией ХОЗЛ. Время до первого обострения ХОЗЛ в этом исследовании было первичной конечной точкой.

POET-COPD® – широкомасштабное 12-месячное рандомизированное двойное слепое с двойной маскировкой исследование в параллельных группах, в котором принимали участие более 7 тыс. пациентов, получавших лечение в 725 медицинских центрах 25 стран мира. Критериями включения в исследование служили: подтвержденный диагноз ХОЗЛ II-IV стадии, постбронходилатационный ОФВ₁ $\leq 70\%$ от должного, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ $\leq 70\%$, возраст ≥ 40 лет, статус курения ≥ 10 пачко-лет, по крайней мере одно документально подтвержденное обострение в течение предыдущего года, потребовавшее лечения системными кортикостероидами и/или антибиотиками и/или госпитализации.

После двухнедельного вводного периода пациентов рандомизировали на две группы. Первая группа получала тиотропий 18 мкг один раз в сутки через доставочное устройство HandiHaler® (препарат Спирива, «Берингер Ингельхайм») и плацебо 2 раза в сутки через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ). Вторая группа принимала салметерол 50 мкг 2 раза в сутки через ДАИ и плацебо 1 раз в сутки через HandiHaler®. В период двойного слепого лечения пациентам разрешали принимать любые препараты для базисной терапии ХОЗЛ за исключением других антихолинергических средств и β_2 -агонистов длительного действия. Двойное слепое лечение длилось 360 дней, после чего был предусмотрен 30-дневный период последующего наблюдения для оценки статуса выживания.

Было рандомизировано 7384 пациента, из них 83,2% завершили исследование. Риск досрочного прекращения лечения, в первую очередь в связи с развитием нежелательных явлений или недостаточной эффективностью, оказался на 12% ниже в группе тиотропия ($p=0,02$).

Результаты исследования POET-COPD® показали, что тиотропий может значительно продлевать время до первого обострения ХОЗЛ. Этот показатель в группе тиотропия составил 187 дней, что было на 42 дня больше, чем в группе салметерола (145 дней). Таким образом, снижение риска развития первого обострения в течение 12-месячного наблюдения с помощью тиотропия составило 17% и было статистически высокодостоверным ($p<0,001$) (рис. 3). Тиотропий также значительно уменьшал риск развития тяжелых обострений, потребовавших госпитализации, – на 28% по сравнению с салметеролом ($p<0,001$) (рис. 4).

Частота обострений составила 0,64 случая на одного пациента в год в группе тиотропия и 0,72 в группе

салметерола, что соответствует снижению риска на 11% с помощью тиотропия ($p=0,002$), при этом достоверно сокращалась частота среднетяжелых обострений на 7% (0,54 vs 0,59; $p=0,048$) и тяжелых на 27% (0,09 vs 0,13; $p<0,001$). Более подробный анализ показал, что тиотропий обеспечивал уменьшение частоты обострений, требующих лечения системными кортикостероидами, на 18% (0,33 vs 0,41; $p<0,001$), антибиотиками – на 10% (0,53 vs 0,59; $p=0,004$), системными кортикостероидами и антибиотиками – на 20% (0,23 vs 0,28; $p<0,001$).

Субанализ результатов исследования позволил установить, что преимущество тиотропия перед салметеролом в отношении снижения риска обострений наблюдается во всех подгруппах больных – разного возраста и пола, с разным статусом курения (курильщик или бывший курильщик), тяжестью ХОЗЛ (стадией по классификации GOLD), индексом массы тела (с кахексией или нормальной массой тела), применявших или не применявших ИКС до начала исследования. Отмечена тенденция к более высокой эффективности тиотропия у лиц с очень тяжелым течением ХОЗЛ по сравнению с пациентами с более ранними стадиями заболевания, а также у лиц с дефицитом массы тела (ИМТ < 20 кг/м²) по сравнению с больными с нормальным или повышенным ИМТ.

Очень важным наблюдением в исследовании POET-COPD® стало то, что в группе тиотропия отмена ИКС у пациентов, которые получали эти препараты исходно, не привела к повышению риска обострений. Так, частота обострений у пациентов, которые прекратили принимать ИКС, составила 0,67 эпизода на одного пациента в год, а у тех, кто продолжил их прием в ходе исследования, – 0,78. В группе салметерола эти показатели составили соответственно 0,86 и 0,81 эпизода на одного пациента в год. Возможным объяснением этого наблюдения может быть наличие у тиотропия противовоспалительных свойств. Известно, что во время курения повышается продукция ацетилхолина, обладающего провоспалительным эффектом, а применение тиотропия этот эффект блокирует.

Что касается безопасности терапии, то частота серьезных нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах лечения – 14,7% в группе тиотропия и 16,5% в группе салметерола. Наиболее частыми из них были обострения ХОЗЛ, которые отмечены у 7,3 и 9,1% пациентов соответственно. В ходе исследования было зафиксировано 180 случаев пневмонии, из которых 158 (87,8%) были подтверждены рентгенологически (70 в группе тиотропия и 88 в группе салметерола). Как минимум один рентгенологически подтвержденный эпизод пневмонии был зарегистрирован

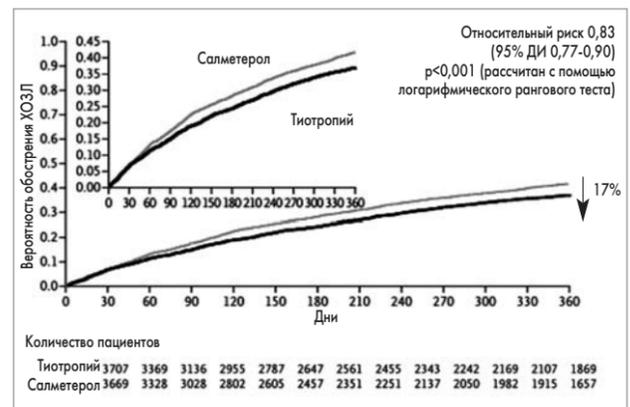


Рис. 3. Вероятность развития первого обострения ХОЗЛ в группах тиотропия и салметерола в исследовании POET-COPD®

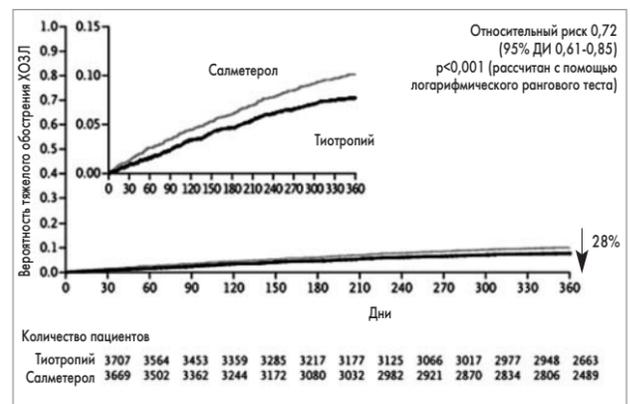


Рис. 4. Вероятность развития первого тяжелого обострения ХОЗЛ в группах тиотропия и салметерола в исследовании POET-COPD®

Продолжение на стр. 22.

Базисная терапия ХОЗЛ: возможна ли реализация основных целей лечения с помощью одного препарата?

Продолжение. Начало на стр. 20.

у большего количества пациентов, получавших в период двойного слепого лечения сопутствующую терапию ИКС (в течение ≥ 1 дня), по сравнению с теми, кто не принимал ИКС (2,7 vs 1,5%). Таким образом, сопутствующая терапия ИКС повышала риск пневмонии.

За 12 мес наблюдения было зарегистрировано 142 случая смерти (включая смерть пациентов, которые досрочно выбыли из исследования) – 64 в группе тиотропия и 78 в группе салметерола. Снижение риска смерти от любой причины в группе тиотропия по сравнению с салметеролом составило 19% ($p=0,21$).

Подытоживая вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

- исследование РОЕТ-COPD® стало первым клиническим испытанием, специально разработанным для прямого сравнения холинолитика длительного действия тиотропия и β_2 -агониста длительного действия салметерола по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов со II-IV стадией ХОЗЛ;

- эффективность тиотропия в этом исследовании существенно превысила таковую салметерола по всем оцениваемым конечным точкам, связанным с обострениями, во всех основных подгруппах пациентов;

- нежелательные явления, наблюдавшиеся в исследовании РОЕТ-COPD®, согласовывались с хорошо установленным долгосрочным профилем безопасности тиотропия.



О возможностях и ограничениях современной фармакотерапии ХОЗЛ рассказал **заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Ивано-Франковского медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Николай Николаевич Островский.**

– Согласно официальным статистическим данным, в 2009 году в Украине было зарегистрировано 380 тыс. пациентов с ХОЗЛ. В то же время, согласно прогнозам экспертов, их реальное количество может достигать 2,5 млн. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХОЗЛ в нашей стране после установления II группы инвалидности составляет всего пять с половиной лет, что в первую очередь свидетельствует об отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения этой патологии.

Современные принципы терапии больных ХОЗЛ регламентированы приказом МЗ Украины №128 от 19 марта 2007 г. «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология» и международным руководством GOLD, которое было обновлено в конце прошлого года. На эти документы украинские врачи должны обязательно ориентироваться при ведении больных ХОЗЛ.

Основным клиническим проявлением ХОЗЛ является бронхообструкция, которая вызывает ощущение одышки и кашель. Поэтому основные терапевтические усилия при этом заболевании направлены на устранение бронхоконстрикции. Для бронхолитической терапии ХОЗЛ в приведенных выше регламентирующих документах рекомендованы следующие группы препаратов: ингаляционные холинолитики короткого и длительного действия, ингаляционные β_2 -агонисты короткого и длительного действия, ингаляционные и системные кортикостероиды, метилксантины. Каждая из перечисленных групп препаратов имеет определенное показание к назначению.

При обострении ХОЗЛ в схему лечения включают ингаляционные бронхолитики короткого действия, метилксантины, кортикостероиды. При обострениях вирусной этиологии, которые составляют около 30-40% всех случаев обострений ХОЗЛ, более выраженный бронхолитический эффект оказывают холинолитики. Известно, что в таких случаях бронхообструкция в значительной степени обусловлена дисфункцией M_2 -холинорецепторов, поэтому назначение неселективного холинолитика ипратропия бромида является патогенетически обоснованным и позволяет достичь желаемого бронходилатационного эффекта.

Также холинолитики являются препаратами первого выбора у пожилых пациентов с ХОЗЛ. β_2 -Агонисты короткого и длительного действия следует применять при обострении ХОЗЛ в случае преобладания гиперреактивности бронхов и при отсутствии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. При выраженном воспалительном компоненте обострения назначают ИКС в высоких дозах, при их недостаточной эффективности – системные кортикостероиды курсом 7-10 дней. В случае обострения ХОЗЛ в схему лечения также целесообразно включать метилксантины, которые уменьшают утомляемость дыхательной мускулатуры и резистентность к кортикостероидам. Среди препаратов этой группы предпочтение следует отдавать доксифиллину.

Базисная терапия ХОЗЛ подразумевает применение холинолитиков и β_2 -агонистов длительного действия, ИКС и теофилинов. Согласно высказыванию известного пульмонолога Peter J. Barnes, ХОЗЛ – это заболевание, при котором повышенный холинергический тонус является единственным обратимым компонентом. Поэтому стартовая базисная терапия ХОЗЛ антихолинергическим препаратом длительного действия Спирива является эффективной в отношении замедления прогрессирования заболевания, уменьшения частоты обострений и смертности, повышения качества жизни пациентов.

Схема базисной терапии зависит от стадии ХОЗЛ. Регулярное базисное лечение на I стадии заболевания (легкое течение) в современных руководствах не предусмотрено; таким пациентам рекомендуют применять только бронхолитики короткого действия (холинолитики или β_2 -агонисты) по требованию. На II стадии (умеренная степень тяжести) уже необходимо начинать регулярную и непрерывную терапию бронхолитиками длительного действия (холинолитиками или β_2 -агонистами). На этой стадии начинают также легочную реабилитацию (физические упражнения, диету и т. д.). На III стадии ХОЗЛ (тяжелое течение) в случае частых обострений рекомендуется добавить к схеме лечения ИКС. На IV стадии (очень тяжелое течение) в дополнение к медикаментозному лечению рекомендуют оксигенотерапию (при наличии хронической дыхательной недостаточности); также следует рассмотреть возможность хирургического лечения.

Клиническое течение ХОЗЛ имеет некоторые особенности на разных стадиях заболевания, а также может зависеть от индивидуальных характеристик пациента (возраста, массы тела и т. д.), что требует определенных терапевтических подходов. Так, недавно было установлено, что у больных ХОЗЛ младше 55 лет ОФВ₁ снижается более быстрыми темпами, чем у пожилых пациентов, несмотря на то что это наблюдение противоречит описанной ранее модели снижения функции легких при ХОЗЛ (С. Flether, R. Peto, 1997). Скорость снижения ОФВ₁ также коррелирует с исходным объемом легких, расой, ИМТ. Все это необходимо учитывать при выборе схемы лечения. Но еще более важно то, что, согласно результатам проведенных в последние годы исследований, наиболее быстро ОФВ₁ снижается на ранних стадиях ХОЗЛ: на I и II – в среднем на 50-60 мл/год, на III – на 40 мл/год, на IV – на 20 мл/год.

Приведенные данные указывают на необходимость раннего начала адекватной базисной терапии ХОЗЛ с применением препаратов, для которых доказана способность к замедлению прогрессирования (модификации течения) заболевания. Одним из таких препаратов является Спирива. По данным вторичных анализов исследования UPLIFT®, тиотропий достоверно замедляет снижение функции легких в трех подгруппах пациентов с ХОЗЛ: у лиц младше 55 лет, с ранними стадиями заболевания и у тех, кому этот препарат был назначен в качестве стартовой базисной терапии ХОЗЛ.

На сегодняшний день доказано, что уменьшению скорости снижения ОФВ₁ у курильщиков способствуют регулярные физические упражнения (J. Garcia-Aymerich et al., 2007). В то же время на скорость ухудшения функции легких не влияют короткодействующие холинолитики, N-ацетилцистеин и, по данным

большинства исследований, ИКС, хотя для флутиказона, а также салметерола и их комбинации в исследовании TORCH была продемонстрирована способность к замедлению снижения ОФВ₁. Но если в исследовании TORCH с помощью салметерола/флутиказона удалось сохранить показатель ОФВ₁ не ниже исходного уровня в течение 30 мес, то в группе тиотропия в исследовании UPLIFT® – в течение 48 мес.

Кроме того, исследования последних лет позволили установить некоторые новые факты относительно безопасности базисной фармакотерапии ХОЗЛ. Так, применение ИКС (в монотерапии и в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия) достоверно ассоциируется с повышением частоты развития пневмонии по сравнению как с плацебо, так и с монотерапией β_2 -агонистами длительного действия (исследование TORCH). При этом было установлено, что вопреки имевшимся ранее опасениям современные ИКС не оказывают достоверного негативного влияния на орган зрения и костную ткань. Также не были подтверждены опасения относительно кардиоваскулярной безопасности холинолитиков длительного действия. Более того, тиотропий продемонстрировал способность к статистически достоверному снижению частоты серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности) по сравнению с контрольной группой.

В отношении влияния препаратов для поддерживающей терапии ХОЗЛ на смертность сегодня известно следующее. В исследовании TORCH комбинация ИКС и β_2 -агонистов длительного действия обеспечивала снижение риска смерти по сравнению с монотерапией ИКС; в то же время не было показано статистически достоверного влияния такой комбинации на смертность по сравнению с группой плацебо, пациенты которой применяли только бронхолитики короткого действия. В свою очередь тиотропий, по данным исследования UPLIFT®, снижал риск смерти у пациентов с ХОЗЛ на 16% по сравнению с группой контроля. Это снижение было статистически значимым в конце периода терапии ($p=0,034$), но не через 30 дней ($p=0,086$).

Важнейшей целью в лечении ХОЗЛ является профилактика обострений, и в этом отношении тиотропий показал высокую эффективность. Несмотря на то что в исследовании UPLIFT® пациентам обеих групп разрешалось применять другие препараты для поддерживающего лечения ХОЗЛ, включая ИКС и β_2 -агонисты длительного действия (то есть больные контрольной группы получали адекватную базисную терапию ХОЗЛ), в группе тиотропия удалось снизить частоту обострений на 14%, а безрецидивный период увеличить на 4,2 мес.

Таким образом, согласно имеющейся сегодня доказательной базе адекватная и постоянная базисная терапия ХОЗЛ, то есть регулярный прием бронхолитиков длительного действия и ИКС в фазу ремиссии, а не только во время обострений, позволяет поддерживать показатели функции легких на уровне не ниже чем до начала лечения в течение 4 лет.

К сожалению, сегодня мы не можем постоянно поддерживать состояние ремиссии у пациентов с ХОЗЛ, но можем увеличить период времени между обострениями.

Основой лечения ХОЗЛ по-прежнему остаются бронхолитики длительного действия, их применение следует начинать уже на ранних стадиях заболевания. Следует информировать пациентов о наличии бронхолитиков, специально разработанных для базисного лечения ХОЗЛ, в частности тиотропия, а также о преимуществах регулярной поддерживающей терапии.

Перспективным направлением в лечении ХОЗЛ является воздействие на разные звенья хронического нейтрофильного воспаления в легких, например подавление фосфодиэстеразы-4 (в настоящее время эти препараты показаны при тяжелом и очень тяжелом течении ХОЗЛ и частых обострениях) или нейтрофильной эластазы (эти лекарственные средства находятся на этапе изучения).

Подготовила **Наталья Мищенко**