



2010 рік в пульмонології: події,

Повести итоги прошедшего года мы попросили ведущего ученого в области пульмонологии нашей страны, главного специалиста по пульмонологии и фтизиатрии МЗ Украины, академика НАМН Украины, директора ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Юрия Ивановича Фещенко.



Ю.И. Фещенко

2010-й стал Годом легких

Ситуация с заболеваемостью и смертностью от патологии легких не может не вызывать обеспокоенности медицинской общественности. Сотни миллионов людей в мире страдают от таких заболеваний, как туберкулез, бронхиальная астма (БА), пневмония, рак легких, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), более 10 млн из них ежегодно умирают. Хронические респираторные заболевания становятся причиной приблизительно 7% всех смертей в мире, и, по данным ВОЗ, на них приходится около 4% глобального бремени болезней. При этом многие из этих заболеваний являются излечимыми и/или предотвратимыми.

Более 250 тыс. смертей в год от БА — результат отсутствия адекватного лечения. ХОЗЛ, которое по прогнозам экспертов к 2020 году переместится на третью позицию среди наиболее частых причин смерти, в настоящее время еще очень плохо диагностируется. Каждый год более 2 млн детей младше 5 лет умирают от пневмонии, то есть один ребенок каждые 15 секунд, несмотря на наличие эффективных и недорогих средств для лечения этого заболевания. За последние полстолетия не было создано ни одного нового препарата для лечения туберкулеза, а единственную вакцину разработали почти сто лет назад. Несмотря на ее применение, в 2007 году было зарегистрировано 9 млн новых случаев туберкулеза. Ежегодно это потенциально излечимое заболевание уносит 1,7 млн жизней.

По-прежнему остается легальным табакокурение, хотя оно убивает более 5 млн человек ежегодно, из которых 1,3 млн умирают от рака легких, и наносит вред здоровью сотен тысяч людей, подвергающихся пассивному курению. Приблизительно половина населения планеты живет на территориях с загрязненным атмосферным воздухом.

Заболевания, которые ранее считались характерными для индустриально развитых стран (БА, ХОЗЛ, рак легких), сегодня являются серьезной проблемой для стран с низким и средним уровнем доходов населения и грозят разорением их систем здравоохранения. Общие затраты, связанные с заболеваниями легких, достигают нескольких миллиардов долларов в год за счет прямых расходов в сфере здравоохранения и потери трудоспособности, не говоря уже о сокращении продолжительности жизни больных.

Но, несмотря на изложенные выше факты и на то, что между дыханием и жизнью существует фундаментальная связь, сохранение здоровья легких до сих

пор не относится к приоритетным задачам систем здравоохранения в большинстве стран мира. Очень мало внимания проблеме здоровья легких уделяют политики и общество в целом.

Однако сложившейся ситуацией серьезно обеспокоены авторитетные мировые научные организации в области пульмонологии, которые объединены в Форум международных респираторных обществ (Forum of International Respiratory Societies, FIRS). Его членами являются Европейское респираторное общество (European Respiratory Society, ERS), Американское торакальное общество (American Thoracic Society, ATS), Американская коллегия торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP), Международный союз по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease), Латиноамериканское торакальное общество (Asociación Latinoamericana del Thorax, ALAT), Азиатско-Тихоокеанское респираторное общество (Asia Pacific Society of Respiratory, APSR) и Панафриканское торакальное общество (Pan African Thoracic Society, PATS). На очередном собрании, которое состоялось 6 декабря 2009 года в городе Канкуне (Мексика) в рамках 40-й Всемирной конференции по проблемам здоровья легких, с учетом вышеизложенного FIRS объявил 2010-й Годом легких. Участники собрания признали, что для выхода из сложившейся ситуации начинать действовать следует незамедлительно, объединив для этого усилия различных международных и национальных организаций и повышая осведомленность общества в вопросах здоровья легких.

В Год легких FIRS призвал своих партнеров:

- оказывать всестороннюю поддержку более чем 160 нациям, которые ратифицировали первое в области здравоохранения международное соглашение — Рамочную конвенцию ВОЗ по борьбе с табакокурением, а также призывать другие страны присоединиться к ней;
- искать пути увеличения финансирования исследований, направленных на разработку новых диагностических средств и методов лечения в области респираторной медицины, включая вакцины и лекарственные препараты;
- способствовать укреплению систем здравоохранения, а также законному и справедливому распределению их ресурсов среди всех, кто нуждается в них;
- лоббировать внесение в законодательство мер, направленных на защиту атмосферного воздуха от загрязнения;
- способствовать распространению

среди населения знаний о рисках, профилактике и симптомах болезней легких.

В течение Года легких были проведены мероприятия, направленные на защиту здоровья легких. Среди них Всемирный день борьбы с туберкулезом (24 марта), Всемирный день борьбы с астмой (4 мая), Всемирный день без табака (31 мая), первый Всемирный день спирометрии (14 октября), Всемирный день борьбы с ХОЗЛ (17 ноября), а также ряд конференций и других общественных мероприятий.

Одним из первых мероприятий Года легких стала онлайн-конференция «Рак тоже можно предотвратить: контроль над табакокурением в Европе», которую проводило ERS 4 февраля 2010 года в рамках Всемирного дня борьбы с раком. Члены ERS имели возможность прослушать выступления председателя рабочей группы ERS по контролю над табакокурением и образовательным программам Carlos Jimenez Ruiz и профессора Elif Dagli, посвященные проблемам табакокурения и рака легких, а после этого принять участие в онлайн-дискуссии.

Следующим мероприятием стал Всемирный день борьбы с туберкулезом, который проходил 24 марта 2010 года под лозунгом: «Борьба с туберкулезом продолжается: используйте новые подходы для ускорения прогресса». 2010 год — это середина пути в осуществлении Глобального плана партнерства «Остановить туберкулез» на 2006–2015 гг. За прошедшие годы удалось добиться существенного прогресса в решении этой задачи, однако стало ясно, что для достижения намеченных целей, прежде всего двукратного сокращения к 2015 году распространенности туберкулеза и смертности от него, необходимо наращивать усилия и продолжать поиски новых и инновационных методов борьбы с туберкулезом.

4 мая во многих странах мира проходили мероприятия, посвященные Всемирному дню борьбы с астмой, под лозунгом, который уже несколько лет остается неизменным, — «Ты можешь контролировать свою астму!» Такой девиз выбран не случайно, так как эффективное лечение БА существует, в том числе и в нашей стране, и при правильной диагностике и адекватном лечении пациенты с БА могут прожить долгую и активную жизнь. В этот день Глобальная

инициатива по борьбе с БА (GINA) презентовала новую кампанию, цель которой — снижение частоты госпитализаций в связи с БА на 50% за пять лет. Многочисленные мероприятия были посвящены и Всемирному дню без табака (31 мая). Темой 2010 года ВОЗ выбрала «Гендерные аспекты и табак: особое внимание — маркетингу для женщин». То есть целью Всемирного дня без табака 2010 г. было привлечение особого внимания к вредным последствиям маркетинга табака, направленного на женщин и девушек. В 2010 году был проведен первый Всемирный день спирометрии, посвященный простому и доступному методу диагностики хронических обструктивных заболеваний легких — БА и ХОЗЛ. В рамках этого дня состоялось 412 мероприятий по всему миру и проведено более 100 тыс. бесплатных спирометрий. Тему спирометрии продолжил Всемирный день борьбы с ХОЗЛ, который в 2010 году проводился 17 ноября под лозунгом: «2010-й — Год легких: проверь свои легкие! Спроси у своего врача о таком простом дыхательном тесте, как спирометрия». Акцент был сделан на том, что спирометрия — золотой стандарт в диагностике ХОЗЛ, который позволяет выявить это заболевание на ранних стадиях, а следовательно, эффективно лечить и предупреждать его прогрессирование. В рамках Всемирного дня борьбы с ХОЗЛ состоялось более 120 мероприятий в 38 странах мира.

инициатива по борьбе с БА (GINA) презентовала новую кампанию, цель которой — снижение частоты госпитализаций в связи с БА на 50% за пять лет.

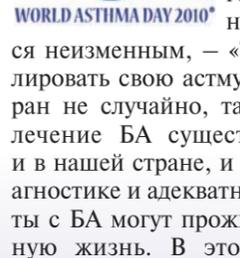
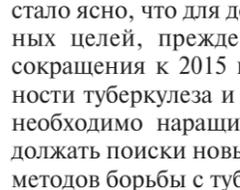
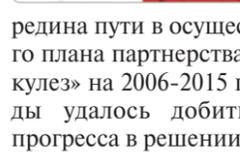
Многочисленные мероприятия были посвящены и Всемирному дню без табака (31 мая). Темой 2010 года ВОЗ выбрала «Гендерные аспекты и табак: особое внимание — маркетингу для женщин». То есть целью Всемирного дня без табака 2010 г. было привлечение особого внимания к вредным последствиям маркетинга табака, направленного на женщин и девушек.

В 2010 году был проведен первый Всемирный день спирометрии, посвященный простому и доступному методу диагностики хронических обструктивных заболеваний легких — БА и ХОЗЛ. В рамках этого дня состоялось 412 мероприятий по всему миру и проведено более 100 тыс. бесплатных спирометрий.

Тему спирометрии продолжил Всемирный день борьбы с ХОЗЛ, который в 2010 году проводился 17 ноября под лозунгом: «2010-й — Год легких: проверь свои легкие! Спроси у своего врача о таком простом дыхательном тесте, как спирометрия». Акцент был сделан на том, что спирометрия — золотой стандарт в диагностике ХОЗЛ, который позволяет выявить это заболевание на ранних стадиях, а следовательно, эффективно лечить и предупреждать его прогрессирование. В рамках Всемирного дня борьбы с ХОЗЛ состоялось более 120 мероприятий в 38 странах мира.

Год легких в Украине

В нашей стране также был проведен ряд мероприятий, посвященных ключевым датам 2010 года. К Всемирному дню борьбы с туберкулезом (24 марта) были приурочены мастер-класс для СМИ «Грант Глобального фонда — как Украина будет бороться с туберкулезом» (напомню,



Новости, результаты ключевых исследований

что в прошлом году Глобальный фонд по борьбе с ВИЧ/СПИДом, туберкулезом и малярией выделил Украине грант на борьбу с эпидемией туберкулеза на сумму 100 млн долларов США), а также открытие первого фтизиатрического учебного центра для медицинских работников при Донецкой областной туберкулезной больнице, организованного при поддержке фонда Рината Ахметова «Развитие Украины». Этот фонд уже несколько лет занимается реализацией проекта «Остановим туберкулез» в нашей стране.

13 мая 2010 года в Киеве состоялся круглый стол, посвященный Всемирному дню борьбы с астмой, который организовала компания «ГлаксоСмитКляйн». В нем приняли участие ведущие специалисты Украины в области аллергологии и пульмонологии, а также представители общественной организации «Астма-ассоциация». А в Донецке в рамках Всеукраинской социальной программы «Легко дышать – легко жить!», инициированной компанией «АстраЗенека», прошел цикл семинаров по БА для пациентов, приуроченных ко Всемирному дню борьбы с астмой.

Всемирный день спирометрии проводился в Украине также при поддержке компании «АстраЗенека» (как одна из инициатив социальной программы «Легко дышать – легко жить!») и участия ведущих специалистов. Так, 14 ноября состоялась пресс-конференция, посвященная Всемирному дню спирометрии, 16 октября – специальная информационная акция для населения на Майдане Незалежности в Киеве. В течение нескольких недель работала горячая линия в поддержку кампании «День спирометрии в Украине». В рамках этого проекта каждый желающий при наличии направления мог бесплатно определить функцию внешнего дыхания с помощью спирометрии (в Киеве на базе нашего института, а также в Днепропетровске и Донецке).

В конце года мы провели совещание, на котором ведущие пульмонологи и терапевты всех регионов страны представили отчет о своих достижениях в улучшении выявляемости и лечения пациентов с ХОЗЛ за прошедший год, поделились положительным опытом, а также постарались найти причины неудач. Так как собрать всех главных областных специалистов в одном городе достаточно сложно, совещание было проведено в формате видеоконференции, что стало возможным благодаря поддержке компании «Берингер Ингельхайм».

Основные научные форумы в области пульмонологии 2010 года

Среди международных событий в области пульмонологии 2010 года, безусловно, в первую очередь следует выделить юбилейный 20-й конгресс ERS, который проходил 18-22 сентября в Барселоне. На этом мероприятии было

проведено около 400 сессий различного формата – симпозиумы, научные сессии, лекции, встречи с профессорами, совещания рабочих групп, интерактивные, постерные и электронные сессии и т.д. По своему масштабу этот конгресс не имеет аналогов в нашей отрасли медицины. В 2010 году он собрал более 22 тыс. ученых и клиницистов, занимающихся респираторной медициной, из разных уголков мира, на конгресс было направлено свыше 6500 тезисов и более 5 тыс. из них принято. Напомню, что на этом мероприятии был представлен новый президент ERS – известный ученый и ведущий мировой эксперт в области пульмонологии профессор Марс Descramer из Католического университета г. Левена (Бельгия).

Также среди ключевых событий прошлого года отмечу Международную конференцию ATS в Новом Орлеане (США, 14-19 мая 2010 года), Ежегодную встречу ACCP (CHEST-2010) в Ванкувере (Канада, 30 октября – 4 ноября 2010 года) и 41-ю Всемирную конференцию по проблемам здоровья легких, которую проводил International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 11-15 ноября в Берлине (Германия).

В Украине главным событием 2010 года стал IV Национальный астма-конгресс, который проходил в Киеве. Конгресс традиционно собрал ученых и практикующих врачей различных специальностей, занимающихся диагностикой и лечением БА – пульмонологов, аллергологов, терапевтов, педиатров, врачей функциональной диагностики и др.

Кроме того, в прошлом году было проведено несколько научно-практических конференций национального масштаба по проблемам диагностики и лечения БА, ХОЗЛ и туберкулеза, а также региональных конференций, симпозиумов, школ для врачей по отдельным вопросам пульмонологии.

Как и в прошлые годы, большое внимание проблеме инфекций дыхательных путей было уделено на XIII Украинской школе по антимикробной химиотерапии.

Новые данные в лечении ХОЗЛ и БА Скрытые глубины ХОЗЛ

В 2010 году были представлены результаты международного исследования Hidden Depths of COPD («Скрытые глубины ХОЗЛ»), проведенного при поддержке компании «Никомед» и показавшего, что пациенты с ХОЗЛ и их лечащие врачи недооценивают тяжесть заболевания и негативное влияние обострений на состояние здоровья и качество жизни. В нем приняли участие 2 тыс. пациентов с установленным диагнозом ХОЗЛ и 1,4 тыс. врачей (пульмонологов и врачей общей практики) из 14 стран мира, которые заполняли специальные анкеты для субъективной оценки тяжести заболевания. Объективную оценку

состояния проводили с помощью шкалы выраженности одышки MRC (Medical Research Council).

Средний возраст больных в этом исследовании составил 53 года; более 20% из них были в возрасте от 35 до 44 лет, 35% – от 45 до 54 лет. Это обращает наше внимание на то, что ХОЗЛ может поражать не только лиц пожилого возраста, но и молодых людей, зачастую занимающихся активной трудовой деятельностью.

Две трети пациентов считали, что у них заболевание хорошо контролируется, однако у 7 из 10 больных было хотя бы одно обострение в течение последнего года, а более чем у половины участников – 2 и более обострений за год.

Многие врачи считают, что обострения ХОЗЛ оказывают в долгосрочной перспективе меньшее влияние на здоровье пациентов, чем инфаркт миокарда. Но на самом деле уровень смертности в первые 12 мес после госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ выше, чем по поводу инфаркта миокарда (D. Halpin, 2008). Установлено, что в первый год после госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ умирают около 23% больных, в течение двух лет – 32%, трех – 39% пациентов.

Несмотря на общеизвестный факт, что раннее начало терапии обострения ХОЗЛ улучшает прогноз (T. Wilkinson et al., 2004), более трети больных с обострением не спешили обращаться за медицинской помощью. Только 13% пациентов отказывались от курения. Во время обострения дозы принимаемых препаратов увеличивали 27% пациентов, начинали прием новых лекарственных средств – 25%. Четверть больных перед тем, как обратиться за помощью к специалистам, ждали в среднем 3-4 дня.

Было установлено, что обострения ХОЗЛ оказывают значительное негативное влияние на все аспекты жизни пациентов, включая повседневную активность. Шесть из 10 пациентов отметили ухудшение отношений с близкими и родными во время обострения ХОЗЛ.

Таким образом, исследование показало, что тяжесть течения ХОЗЛ недооценивают как пациенты, так и врачи, ежедневно сталкивающиеся с данной патологией. Обострения при этом заболевании встречаются чаще, чем они предполагают, особенно у больных с выраженной одышкой по шкале MRC. Обострения ХОЗЛ оказывают значительное негативное влияние на все аспекты жизни пациентов, включая профессиональную деятельность, отношения с близкими людьми и социальное благополучие. Врачи недооценивают важность госпитализации пациентов с обострением ХОЗЛ, несмотря на более высокий риск смерти в первые 12 мес после обострения ХОЗЛ по сравнению с таковым при инфаркте миокарда.

Эффективность тиотропия у разных категорий пациентов с ХОЗЛ: результаты субанализов исследования UPLIFT

Одним из основных препаратов для базисной терапии ХОЗЛ является холинолитик длительного действия тиотропий. В 2010 году было представлено несколько субанализов одного из самых масштабных исследований в истории изучения ХОЗЛ – UPLIFT, в котором изучалась эффективность этого препарата.

Еще в 2009 году Decramer et al. представили данные, подтвердившие эффективность тиотропия у пациентов со II стадией ХОЗЛ согласно критериям GOLD, принимавших участие в 4-летнем исследовании UPLIFT. Однако в опубликованном ранее обзоре (Wilt et al., 2007) был сделан вывод о том, что преимущества базисной терапии ХОЗЛ доказаны только для пациентов с ОФВ₁ <60% от должного. Чтобы оценить эффективность тиотропия у пациентов со II стадией ХОЗЛ и постбронходилатационным показателем ОФВ₁ (постОФВ₁) ≥60%, был проведен подгрупповой анализ данных исследования UPLIFT (D. Tashkin et al., 2010). Его результаты представлены на конгрессе ERS 2010.

Исходно постОФВ₁ ≥60% от должного (диапазон 60-78%) был определен у 1210 пациентов (578 из группы плацебо и 632 из группы тиотропия) из 5992 участников исследования UPLIFT. Субанализ убедительно продемонстрировал высокую клиническую эффективность тиотропия у данной категории больных.

Средняя скорость снижения постОФВ₁ составила 49 мл/год в группе плацебо и 41 мл/год в группе тиотропия (p=0,07); пребронходилатационного ОФВ₁ (преОФВ₁) – 37 и 32 мл/год соответственно (p=0,24). Улучшение утренних показателей преОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в группе тиотропия по сравнению с плацебо составляло 87-127 мл и 139-186 мл соответственно (p<0,001 для всех временных точек). Улучшение показателя качества жизни по респираторному опроснику Св. Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) в группе тиотропия по сравнению с плацебо составляло 2-2,9 балла (p<0,05 для всех временных точек). В группе тиотропия у большего количества пациентов было достигнуто клинически значимое (>4 баллов) улучшение показателя качества жизни по сравнению с исходными данными (p<0,05). Применение тиотропия способствовало также сокращению частоты обострений (относительный риск (ОР) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71-0,96). Тиотропий повышал выживаемость пациентов этой подгруппы в течение определенного

Продолжение на стр. 8.



2010 год в пульмонологии: события, новости, результаты ключевых исследований

Продолжение. Начало на стр. 6.

протоколом периода лечения (ОР смерти 0,66; 95% ДИ 0,45-0,96).

Еще один субанализ результатов исследования UPLIFT, опубликованный в июле 2010 года в *European Respiratory Journal*, был посвящен изучению эффективности тиотропия в качестве стартового препарата для поддерживающей терапии ХОЗЛ, то есть у пациентов, ранее не получавших базисного лечения по поводу этого заболевания (T. Troosters et al.). Было показано, что применение тиотропия у этой подгруппы больных (n=810; 403 из группы тиотропия и 407 из группы плацебо) приводит к замедлению прогрессирования заболевания (средняя скорость снижения постОФВ₁ в группе тиотропия составила 42 мл/год, в группе плацебо – 53 мл/год; p=0,026). К концу 4-летнего периода наблюдения преОФВ₁ в группе тиотропия был на 134 мл выше, чем в группе контроля (p<0,001), а общая сумма баллов по опроснику SGRQ отличалась на 4,6 балла (клинически значимая и статистически достоверная разница; p<0,001).

В третьем субанализе, опубликованном в октябре 2010 года в журнале *Respiratory Medicine*, изучали эффективность применения тиотропия у мужчин и женщин (D. Tashkin et al.). Из 5992 участников UPLIFT 75% составляли мужчины и 25% – женщины. Через 48 мес наблюдения улучшение преОФВ₁ по сравнению с группой контроля составило 92 мл для мужчин и 77 мл для женщин и было статистически достоверным для обоих полов (p<0,001). Достоверные различия по скорости снижения функции легких (первичная конечная точка) между тиотропием и плацебо не были установлены ни у мужчин, ни у женщин. ОР развития первого обострения при назначении тиотропия по сравнению с плацебо составил 0,87 для мужчин (95% ДИ 0,81-0,93) и 0,83 – для женщин (0,74-0,94). Среднее количество обострений при назначении тиотропия достоверно снижалось и у мужчин (с 0,82 случая на одного пациента в год до 0,71), и у женщин (с 0,92 до 0,77) (p<0,005 для обоих полов). ОР госпитализации в связи с обострением в группе тиотропия составил 0,89 (0,79-0,99) и 0,77 (0,62-0,94); ОР смерти – 0,85 (0,72-0,99) и 0,85 (0,62-1,18) соответственно. Улучшение показателя по SGRQ (тиотропий vs контроль) через 1, 2, 3 и 4 года составляло: -2,8; -2,3; -3,6; -2,4 (мужчины) и -2,7; -2,6; -2,6; -2,1 (женщины) (p<0,05 для обоих полов и всех временных точек). Таким образом, анализ показал, что тиотропий одинаково эффективен и у мужчин, и у женщин.

И, наконец, четвертый post hoc анализ (A.H. Morice et al.) был опубликован в журнале *Respiratory Medicine* в ноябре 2010 года и посвящен оценке

эффективности тиотропия у 356 пациентов с ХОЗЛ более молодого возраста (<50 лет). В данной подгруппе больных тиотропий также обеспечивал существенное замедление снижения функции легких. Так, средняя скорость снижения преОФВ₁ в группе тиотропия составила 34 мл/год, тогда как в группе плацебо – 41 мл/год (разница 34%; p=0,34). Еще более выраженным и статистически достоверным было различие для постОФВ₁ – 38 vs 58 мл/год (разница 38%; p=0,01). Риск развития обострения ХОЗЛ в подгруппе более молодых пациентов с ХОЗЛ был в целом ниже, чем в старших возрастных группах исследования UPLIFT (ОР=0,87; 95% ДИ 0,68-1,13). Тем не менее назначение тиотропия более молодым пациентам существенно снижало риск обострений ХОЗЛ (на 27%) по сравнению с плацебо. Кроме того, при лечении тиотропием у пациентов 50 лет и младше значительно улучшались показатели качества жизни, связанного со здоровьем.

Проведенные субанализы подтверждают целесообразность более раннего начала базисной терапии ХОЗЛ с применением тиотропия, в том числе у таких категорий больных, как лица моложе 50 лет, пациенты с ранними стадиями заболевания (ОФВ₁ ≥60% от должного), пациенты, не получавшие ранее другие препараты для поддерживающего лечения. Назначение тиотропия этим категориям пациентов позволяет не только улучшить функцию легких, сократить частоту обострений, повысить качество жизни, но и, что крайне важно, замедлить прогрессирование заболевания (снижение ОФВ₁).

Кардиоваскулярная безопасность салметерола в виде монотерапии и в комбинации с флутиказоном: post hoc анализ результатов исследования TORCH

В опубликованных ранее исследованиях было показано, что продолжительное применение β₂-агонистов для лечения ХОЗЛ может повышать риск развития кардиоваскулярных событий. Целью post hoc анализа результатов исследования TORCH, опубликованного в августе 2010 года в журнале *Thorax* (P.M. Calverley et al.), было установить, повышает ли риск нежелательных сердечно-сосудистых событий продолжительное (в течение трех лет) применение β₂-агониста длительного действия салметерола у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ.

В TORCH, которое наряду с UPLIFT является одним из самых масштабных исследований по изучению эффективности фармакотерапии ХОЗЛ, пациенты были разделены на четыре группы: салметерола 50 мкг 2 раза в сутки, флутиказона 500 мкг 2 раза в сутки, комбинации салметерола/флутиказона 50/500 мкг 2 раза в сутки и плацебо. Частота нежелательных кардиоваскулярных событий

составила 24,2% в группе плацебо, 22,7% в группе салметерола, 24,3% в группе флутиказона и 20,8% в группе салметерола/флутиказона. Наличие инфаркта миокарда в анамнезе в два раза повышало риск сердечно-сосудистых событий, однако их частота оставалась сопоставимой во всех группах терапии.

Таким образом, этот post hoc анализ показал, что продолжительная терапия салметеролом не приводит к повышению риска кардиоваскулярных событий у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ.

Пневмония у пациентов с ХОЗЛ: новые данные из исследования INSPIRE

Пневмония является одним из осложнений ХОЗЛ и, по данным опубликованных ранее исследований, чаще развивается при применении ингаляционных кортикостероидов (ИКС). В настоящее время имеется еще недостаточно информации об особенностях клинического течения и предрасполагающих факторах развития пневмонии у пациентов с ХОЗЛ. P.M. Calverley et al. (2010) изучили характеристики пациентов с ХОЗЛ, у которых развилась пневмония, а также симптомы, предшествовавшие ей. Для этого они проанализировали данные, полученные в исследовании INSPIRE. Напомним, что в этом исследовании сравнивали салметерол/флутиказон 50/500 мкг 2 раза в сутки и тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки.

Всего за двухлетний период наблюдения у 1323 участников исследования было зафиксировано 87 случаев пневмонии (62 в группе салметерола/флутиказона и 25 – тиотропия) у 74 пациентов (50 и 24 соответственно). За этот же период количество обострений ХОЗЛ составило 2255 (1185 и 1070 соответственно). Пневмония чаще развивалась у пациентов с исходно очень выраженной одышкой и уровнем С-реактивного белка >10 мг/л. Количество пневмоний de novo (которым не предшествовали симптомы обострения ХОЗЛ) было сопоставимо между группами. В то же время после неразрешенного обострения ХОЗЛ (леченного или не леченного) пневмония чаще развивалась у пациентов, получавших ИКС (в группе салметерола/флутиказона – 32, тиотропия – 7). Похожие результаты были получены и при проведении анализа частоты рентгенологически подтвержденных случаев пневмонии.

Таким образом, исследование INSPIRE показало, что пневмония встречается значительно реже, чем обострение ХОЗЛ, у изученной когорты пациентов. Более высокая частота пневмонии у больных, получающих ИКС, может быть связана с затяжным течением клинически манифестных обострений ХОЗЛ. Будущие исследования должны установить, способно ли раннее выявление и лечение

обострений ХОЗЛ предотвращать развитие пневмонии.

Раннее начало антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ снижает частоту обострений и смертность госпитализированных пациентов

Приблизительно в 50-80% случаев обострения ХОЗЛ вызваны инфекционными агентами. При наличии показаний (двух или трех критериев обострения ХОЗЛ по Anthonisen, обязательным из которых является наличие гнойной мокроты) в схему лечения обострения ХОЗЛ необходимо включать антибиотики. Опубликованное в прошлом году в *Journal of the American Medical Association* ретроспективное обсервационное исследование M.V. Rothberg et al., включившее около 85 тыс. пациентов, показало, что раннее назначение антибиотиков при обострении ХОЗЛ, требующем госпитализации, может существенно снизить частоту осложнений и летальность больных. Так, необходимость в механической вентиляции легких после второго дня госпитализации у пациентов, которые получали антибиотики, была ниже, чем у лиц, которые не принимали антибактериальные препараты в первые два дня после госпитализации (1,07 vs 1,8%). Похожие результаты получены и в отношении таких показателей, как госпитальная летальность (1,04 vs 1,59%), риск неудачи терапии (9,77 vs 11,75%), частота повторных госпитализаций по поводу обострения ХОЗЛ (7,91 vs 8,79%).

Авторы этого исследования пришли к заключению, что раннее назначение антибиотиков пациентам, госпитализированным с обострением ХОЗЛ, улучшает исходы заболевания. Но, к сожалению, это исследование также показало, что более 20% пациентов с тяжелыми обострениями ХОЗЛ не получают антибиотики в первые два дня после поступления в стационар.

Неконтролируемая БА у подростков и взрослых пациентов: повышение дозы ИКС или добавление β₂-агониста длительного действия?

Согласно современным рекомендациям у пациентов с БА, неконтролируемой с помощью монотерапии низкими и средними дозами ИКС, возможны два варианта усиления терапии – добавление β₂-агониста длительного действия либо увеличение дозы ИКС.

В майском номере журнала *Allergy and Asthma Proceedings* было опубликовано ретроспективное обсервационное исследование T.E. Delea, M. Nagiwa et al. (2010), посвященное сравнению этих двух стратегий (двукратное увеличение дозы флутиказона пропионата или добавление салметерола к флутиказону) у лиц 12 лет и старше (n=1744). Оценивали влияние этих двух режимов терапии на контроль БА и частоту обострений. Исходно группы увеличения дозы флутиказона пропионата (n=557) и добавления салметерола (n=1187) были сопоставимы по клиническим и демографическим характеристикам.



Результаты исследования показали, что комбинированная терапия (фиксированная комбинация салметерола/флутиказона) по сравнению с повышением дозы флутиказона обеспечивала снижение ОР обострений БА на 41% ($p < 0,001$), потребности в β_2 -агонистах короткого действия – на 36% ($p < 0,001$), а также увеличение на 32% количества повторно выписанных рецептов, что свидетельствует о большей приверженности пациентов к лечению.

Таким образом, согласно результатам этого исследования добавление салметерола к флутиказону у пациентов с неконтролируемой БА на фоне монотерапии ИКС ассоциируется со снижением частоты обострений и улучшением контроля БА по сравнению с увеличением дозы флутиказона.

Когда у пациента длительное время поддерживается контроль БА, врач может рассмотреть возможность step-down терапии – снижения дозы ИКС или отмены β_2 -агониста длительного действия. Результаты еще одного исследования тех же авторов показали, что первая стратегия (продолжение приема фиксированной комбинации салметерола/флутиказона, но в меньших дозах) ассоциируется с меньшей частотой госпитализаций по поводу обострений (на 48%), меньшей потребностью в β_2 -агонистах короткого действия (на 30%) и системных кортикостероидах (на 26%) по сравнению с отменой салметерола.

Недостаточный контроль БА у детей на фоне терапии средними дозами ИКС: добавление β_2 -агониста длительного действия или повышение дозы ИКС?

В отличие от современных рекомендаций по лечению БА у взрослых пациентов место β_2 -агонистов длительного действия в ступенчатой терапии БА у детей четко не определено в связи с недостаточной доказательной базой их эффективности и безопасности.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, результаты которого были опубликованы в ноябре 2010 года в American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (A. Vaessen-Verberne et al.), сравнивали эффективность и безопасность двух стратегий усиления терапии БА у детей при отсутствии контроля над заболеванием на монотерапии ИКС. Исследуемая стратегия заключалась в добавлении β_2 -агониста длительного действия салметерола 50 мкг к флутиказону пропионату 100 мкг (фиксированная комбинация 2 раза в сутки). Ее сравнивали с широко применяющейся в настоящее время в педиатрической практике стратегией двукратного повышения дозы ИКС (в данном исследовании – флутиказона пропионата до 200 мкг 2 раза в сутки). Все препараты применяли с помощью доставочного устройства Diskus в течение 26 недель. Оценивали влияние двух режимов терапии на контроль БА и показатели функции легких. Целью данного исследования было показать, что исследуемая схема терапии не уступает по эффективности режиму

сравнения (так называемый non-inferiority дизайн исследования).

В исследовании было включено 158 детей (91 мальчик и 67 девочек; средний возраст – 9,3 года), у которых сохранялись симптомы БА, несмотря на применение флутиказона пропионата 100 мкг 2 раза в сутки в течение 4 недель вводного периода исследования.

В последние 10 недель наблюдения группы практически не отличались по такому показателю, как количество дней без симптомов БА (на 2,6% меньше в группе салметерола/флутиказона, 95% ДИ -8,1-13,4). Тем не менее в обеих группах было показано существенное увеличение количества дней без симптомов БА: с 22,8% в группе флутиказона и 22,2% в группе салметерола/флутиказона до 52,1 и 49,8% соответственно к концу периода лечения (для обеих групп $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными). Между группами также не выявили отличий по таким показателям, как частота обострений, ОФВ₁, ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость потока в середине форсированного выдоха (МОС₅₀), гиперреактивность бронхов, содержание NO в выдыхаемом воздухе. В первую неделю лечения было зафиксировано небольшое увеличение показателя МОС₅₀ в группе салметерола/флутиказона по сравнению с группой флутиказона. Частота нежелательных реакций и темп роста детей оказались сопоставимы в обеих группах.

Авторы исследования сделали вывод о том, что комбинация салметерола/флутиказона настолько же эффективна, как удвоение дозы флутиказона пропионата, у детей с БА, у которых не удалось достичь контроля над заболеванием с помощью монотерапии средними дозами ИКС.

Будесонида/формотерола для поддерживающей симптоматической терапии и купирования симптомов при БА: результаты метаанализа

В апреле 2010 года в International Journal of Clinical Practice были опубликованы результаты метаанализа семи рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности будесонида/формотерола в режиме SMART (один препарат для поддерживающей терапии и купирования симптомов). Его сравнивали с ИКС (в эквивалентных или более высоких дозах) в виде монотерапии или комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (S.J. Edwards et al.). В качестве первичной конечной точки была выбрана частота тяжелых обострений, требующих применения пероральных кортикостероидов в течение трех и более дней, обращения за неотложной помощью и/или госпитализации.

При применении будесонида/формотерола в режиме SMART частота тяжелых обострений была существенно ниже по сравнению с высокими дозами будесонида в виде монотерапии (на 41%; $p < 0,00001$); с эквивалентными дозами будесонида/формотерола только для поддерживающей терапии 2 раза в сутки

(на 43%; $p < 0,00001$); с более высокими дозами салметерола/флутиказона 2 раза в сутки (на 24%; $p = 0,002$); с более высокими дозами будесонида/формотерола 2 раза в сутки (на 26%; $p = 0,02$). Статистически достоверная гетерогенность включенных в анализ исследований не установлена ($p > 0,1$). Вторичный анализ подтвердил преимущество будесонида/формотерола в режиме SMART в отношении снижения частоты тяжелых обострений по сравнению с более высокими дозами будесонида в виде монотерапии, эквивалентными дозами будесонида/формотерола 2 раза в сутки и более высокими дозами салметерола/флутиказона 2 раза в сутки.

Новые препараты для лечения ХОЗЛ

Внимание клиницистов в 2010 году привлекло появление на европейском фармацевтическом рынке двух новых препаратов для лечения ХОЗЛ – рофлумиласта (препарат Даксас компании «Никомед») и индакатерола (препарат Онбрез компании «Новартис»), уже накопивших к настоящему времени достаточно солидную доказательную базу.

Рофлумиласт – новый противовоспалительный препарат, разработанный специально для лечения ХОЗЛ

На конгрессе ERS 2010 были представлены результаты объединенного анализа двух многоцентровых 12-месячных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (M2-124 и M2-125) по применению рофлумиласта 500 мкг 1 раз в сутки у пациентов с ХОЗЛ с тяжелой или очень тяжелой бронхообструкцией, частыми обострениями в анамнезе и наличием хронического бронхита. Напомним, что частые обострения ХОЗЛ являются ключевым фактором риска прогрессирования заболевания и неблагоприятного исхода. Объединенный анализ показал, что рофлумиласт при его добавлении к β_2 -агонистам длительного действия позволяет снизить частоту среднетяжелых и тяжелых обострений на 21% по сравнению с монотерапией бронходилататорами ($p = 0,0011$). Важно, что способность рофлумиласта снижать частоту обострений наблюдалась даже у тех пациентов, которые принимали ИКС (P.M.A. Calverley et al., 2010).

Анализ результатов 14 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований рофлумиласта ($n = 12\,054$) подтвердил хорошую переносимость препарата и отсутствие неожиданных побочных эффектов. В целом профиль безопасности рофлумиласта был оценен как достаточно высокий. В частности, анализ показал, что риск развития психоневрологических нежелательных событий (тревога, депрессия и др.), по поводу которых ранее имелись некоторые опасения, является в действительности невысоким.

В настоящее время рофлумиласт уже зарегистрирован в Украине, что предоставит возможность украинским врачам более эффективно лечить пациентов с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ (с более

подробной информацией об этом новом препарате, представленной ведущими специалистами Украины, можно ознакомиться в статье, опубликованной на с. 10-11 этого тематического номера. – Прим. ред.).

Индакатерол – первый β_2 -агонист длительного действия для однократного применения в сутки

Начинается активное внедрение в клиническую практику еще одного нового препарата для лечения ХОЗЛ – индакатерола, первого β_2 -агониста длительного действия, который применяется только один раз в сутки (в зарубежной литературе его часто называют препаратом ультралдлительного действия).

В прошлом году были опубликованы и представлены на международных научных форумах результаты нескольких масштабных исследований этого бронхолитика. В них принимали участие пациенты с длительным стажем курения (≥ 20 пачколет) и установленным диагнозом ХОЗЛ среднетяжелого или тяжелого течения.

В INLIGHT ($n = 416$) индакатерол сравнивали только с плацебо, в то время как в других исследованиях пациенты контрольных групп принимали другие современные бронхолитики для базисной терапии ХОЗЛ. Так, в 26-недельном исследовании INHANCE ($n = 1683$) и 12-недельном INTENSITY ($n = 1598$) индакатерол сравнивали с плацебо и тиотропием, в 52-недельном исследовании INVOLVE ($n = 1732$) – с плацебо и формотеролом, в 26-недельном исследовании INLIGHT-2 ($n = 998$) и 12-недельном INSIST ($n = 1123$) – с плацебо и салметеролом. Эти исследования показали, что по способности улучшать функцию легких, в частности ОФВ₁, а также уменьшать выраженность одышки и потребность в бронхолитиках короткого действия индакатерол превосходит салметерол и формотерол. Индакатерол как минимум не уступает по эффективности тиотропию, а по влиянию на некоторые вторичные конечные точки даже превосходит его (исследования INHANCE и INTENSITY, посвященные сравнению индакатерола и тиотропия, имели non-inferiority дизайн). Во всех указанных выше исследованиях индакатерол в дозе 150 и 300 мкг обеспечивал достоверное снижение частоты обострений ХОЗЛ по сравнению с плацебо.

Что касается безопасности, то в самом продолжительном 52-недельном исследовании INDORSE частота нежелательных явлений (в том числе сердечно-сосудистых событий) при применении индакатерола в дозе 150 и 300 мкг была сравнима с плацебо за исключением кашля, который чаще отмечался в группах индакатерола.

В настоящее время компания «Новартис» активно изучает эффективность и безопасность двух новых комбинированных препаратов на основе индакатерола – мометазона/индакатерола и индакатерола/гликопирролата (мометазон – ИКС, гликопирролат – антихолинэргическое средство).

Подготовила Наталья Мищенко

3

