

ДОКТОР КЛУБ

Смена парадигм в лечении ХОЗЛ: какие новые подходы, основанные на пре...

пре
на

Смена парадигм (англ. paradigm shift) – термин, который был впервые введен историком науки Томасом Куном в книге «Структура научных революций» (1962), переведенной на десятки языков. Т. Кун взглянул на развитие науки как на смену в первую очередь «психологических парадигм», взглядов на научную проблему, порождающих новые гипотезы и теории. Он считал, что развитие знания определяется сменой господствующих парадигм, а не простым суммированием знаний, то есть происходят не только (и не столько) количественные, но и качественные изменения в структуре научных знаний. Процесс, в ходе которого та или иная научная дисциплина меняет одну парадигму на другую, Кун назвал «научной революцией».



Такою смену парадигм мы наблюдаем сегодня в пульмонологии, а именно в том ее разделе, который касается диагностики и лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Новая концепция подразумевает дифференцированный и индивидуализированный подход к ведению пациентов с ХОЗЛ, основанный на определении и учете фенотипа заболевания, тогда как раньше лечение подбиралось только исходя из степени бронхообструкции (стадии ХОЗЛ).

Почему происходит эта «научная революция»? Что новая парадигма даст практикующим врачам и пациентам? Ответы на эти вопросы постарались дать украинские эксперты в области пульмонологии, принимавшие участие в конференции «Новые возможности в терапии обострений ХОЗЛ» (7 октября, г. Ялта).

Определению фенотипов ХОЗЛ и их практического значения посвятила доклад **член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева.**

– Актуальность проблемы ХОЗЛ обусловлена сразу несколькими факторами, прежде всего высоким показателем распространенности данной патологии в популяции, ее непрерывным ростом, а также серьезным социальным и экономическим ущербом, ассоциированным с заболеванием.

Следует отметить, что официальные данные по распространенности ХОЗЛ в Украине (около 400 тыс. больных) не отражают реальную ситуацию, то есть имеет место гиподиагностика этого заболевания.

Еще одним важным аспектом проблемы ХОЗЛ является недостаточная высокая эффективность терапии в повседневной клинической практике, несмотря на наличие широкого арсенала современных лекарственных средств для его поддерживающей терапии. Это заставляет ученых искать новые подходы к ведению пациентов с ХОЗЛ, которые позволили бы повысить эффективность лечения.

Напомню, что традиционный подход к выбору схемы лечения ХОЗЛ основывается на стадии заболевания по классификации GOLD, которая, в свою очередь, определяется степенью бронхообструкции, а именно показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). В то же время анализ ряда масштабных эпидемиологических и клинических исследований последних лет позволил установить, что такие факторы, как наличие эмфиземы и гиперинфляции легких, сниженный питательный статус, дисфункция периферических мышц, выраженность одышки, пол, наличие сопутствующей патологии и некоторые другие, являются независимыми предикторами прогноза при ХОЗЛ. Когда стало понятно, что только выраженность бронхообструкции (стадия ХОЗЛ) не позволяет адекватно оценить степень тяжести и прогноз заболевания и что обязательного учета требуют вышеперечисленные факторы, в клиническую практику стали внедрять понятие фенотипа ХОЗЛ.

Термин «фенотип» предложил датский биолог, один из основоположников современной генетики W.L. Johansen около 100 лет назад, подразумевая под этим понятием совокупность всех свойств и признаков организма на определенной стадии его индивидуального развития. Фенотип формируется в результате

взаимодействия наследственных свойств организма (генотипа) и условий среды обитания.

Несколько позже появилось понятие фенотипа заболевания, то есть подтипа с определенными клиническими характеристиками. Первое разделение больных ХОЗЛ на подтипы принадлежит A. Dornhorst, который более 50 лет назад описал две группы пациентов с дыхательной недостаточностью: «розовые пыхельщики» (с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела) и «синие отечники» (с хроническим бронхитом, цианозом и отеками, признаками правожелудочковой сердечной недостаточности). В 1966 г. В. Wiggins и соавт. также описали две похожие группы больных ХОЗЛ – с эмфизематозным (тип А) и бронхитическим (тип В) фенотипами хронической обструкции дыхательных путей. Затем на долгие годы интерес к фенотипированию больных ХОЗЛ угас, и лишь недавно этому вопросу стали вновь уделять значительное внимание.

Общепринятого определения фенотипа ХОЗЛ пока нет. Группа экспертов в области пульмонологии (M.K. Han, A. Agustí, P.M. Calverley et al.) предложила в 2010 г. следующее определение фенотипа ХОЗЛ: «характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами с ХОЗЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть)».

В идеале лица, включенные в один фенотип и демонстрирующие сходные клинические исходы, должны также иметь и сходный профиль терапевтического ответа вследствие сходных биологических или патофизиологических механизмов.

Таким образом, фенотипы ХОЗЛ отражают определенные особенности пациентов, которые могут быть важными с точки зрения диагностики, лечения и определения прогноза заболевания.

Отдельные фенотипы ХОЗЛ могут быть выделены по следующим критериям:

- клинические и демографические параметры: наличие кашля и мокроты, частота обострений, системные проявления, степень нарушения функции дыхания, статус курения, пол, возраст и др.;
- ключевой этиологический фактор: курение, вдыхание дыма, образующегося при сгорании биомассы, воздействие других аэрополлютантов;
- патофизиологические особенности: выраженность эмфиземы и бронхообструкции, воспалительный паттерн (нейтрофильный, эозинофильный);
- особенности клинического течения: быстрое снижение функции легких, наличие сопутствующих заболеваний и др.

Сегодня на основании результатов ряда исследований клинически значимым с точки зрения определения прогноза заболевания и выбора оптимальной схемы терапии представляется выделение следующих фенотипов: по степени бронхообструкции (по стадии ХОЗЛ); по преобладанию эмфиземы или хронического бронхита; по частоте обострений (с отсутствием, редкими и частыми обострениями); по наличию коморбидности (с отсутствием, одним или несколькими сопутствующими заболеваниями); по возрасту (у лиц моложе и старше 50 лет).

Так, например, установлено, что множественная сопутствующая патология у пациентов со II стадией ХОЗЛ ассоциируется с более высокой смертностью, чем тяжелая бронхообструкция у больных с IV стадией заболевания при отсутствии коморбидности (Mannino et al., 2008).

Важно подчеркнуть, что определение фенотипа помогает не только определить прогноз

заболевания, но и подобрать оптимальную схему лечения. Пациентам с разными фенотипами ХОЗЛ могут быть показаны разные схемы лечения; также у них могут существенно отличаться клиническая эффективность и профиль побочных эффектов тех или иных препаратов.

В частности показано, что у больных с преимущественно эмфизематозным фенотипом ХОЗЛ комбинация β_2 -агониста длительного действия с ингаляционным кортикостероидом (89% участников исследования принимали салметерол/флутиказон) практически неэффективна. В то же время у пациентов с преобладанием бронхообструкции и отсутствием или незначительной выраженностью эмфиземы, а также при смешанном фенотипе эта комбинация демонстрирует достаточно выраженный эффект (J.H. Lee et al., 2010).

По данным Fujimoto и соавт. (2011), холинотик длительного действия тиотропий хоть и обладает у больных с ХОЗЛ и эмфиземой меньшей эффективностью, чем у пациентов с ХОЗЛ без эмфиземы, но в то же время оказывает достоверное положительное влияние на показатель ОФВ₁ у этой сложной категории больных и существенно превосходит по эффективности β_2 -агонист длительного действия салметерол. Последний и в этом исследовании не продемонстрировал способности к улучшению функции легких у больных с эмфиземой (рис. 1).

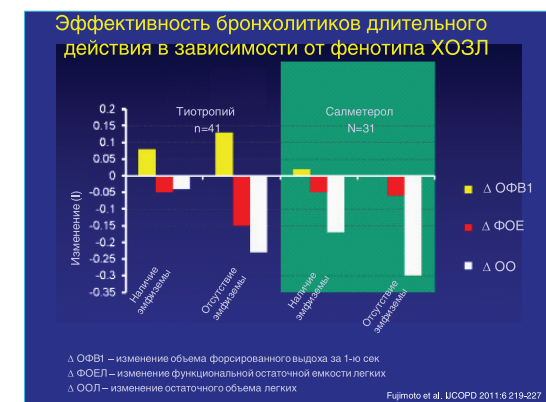


Рис. 1

Таким образом, у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОЗЛ холинотик длительного действия тиотропий является препаратом первого выбора.

Оценить эффективность терапии тиотропием у больных ХОЗЛ с разными фенотипами (с ранними стадиями заболевания; у пациентов, ранее не получавших терапии по поводу ХОЗЛ; лиц моложе 50 лет; курящих и некурящих и др.) позволило масштабное исследование UPLIFT. Напомним, что это рандомизированное контролируемое клиническое испытание длилось 4 года, проводилось в 490 исследовательских центрах 37 стран мира и включило 5993 больных ХОЗЛ.

У всех категорий пациентов с ХОЗЛ, принимавших участие в исследовании UPLIFT, терапия тиотропием обеспечивала улучшение показателей функции легких, снижение частоты обострений, повышение качества жизни и даже снижение смертности. Но наиболее эффективным этот препарат оказался в трех подгруппах больных – с ранними стадиями ХОЗЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ <70%, ОФВ₁ >50%), у пациентов младше 50 лет и у лиц, ранее не получавших базисную терапию ХОЗЛ. При этих фенотипах ХОЗЛ тиотропий, помимо вышеперечисленных положительных эффектов, обеспечил статистически достоверное замедление снижения показателя ОФВ₁ – основного маркера прогрессирования заболевания. Так, в когорте пациентов со II стадией ХОЗЛ по GOLD скорость снижения постбронходилатационного ОФВ₁ в группе тиотропия составила 43 мл в год по сравнению

преимущества даст врачам и пациентам на определении фенотипа заболевания?

Под парадигмами я подразумеваю признанные всеми научные достижения, которые в течение определенного времени дают модель постановки проблем и их решений научному сообществу.

Т. Кун

с 49 мл в год в контрольной группе ($p=0,024$). Подобным образом тиотропий замедлил снижение пост-бронходилатационного ОФВ₁ по сравнению с контрольной группой у лиц, ранее не получавших поддерживающую терапию ХОЗЛ (42 vs 53 мл/год; $p=0,026$), и у пациентов моложе 50 лет (38 vs 58 мл/год; $p<0,05$).

Таким образом, удалось показать, что при 3 фенотипах ХОЗЛ (у больных, ранее не получавших терапию по поводу этого заболевания; у пациентов моложе 50 лет и у лиц с ранними стадиями заболевания) длительная поддерживающая терапия тиотропием способна замедлить прогрессирование ХОЗЛ.

По-новому посмотреть на проблему ХОЗЛ и попытаться найти пути к повышению эффективности лечения этой тяжелой хронической патологии ученым и клиницистам позволило недавно завершившееся исследование ECLIPSE. Это продолжительное масштабное наблюдательное международное исследование преследовало 4 основные цели:

- определение клинически значимых подтипов (фенотипов) ХОЗЛ;
- выявление предикторов прогрессирования заболевания;
- обнаружение биологических маркеров, которые коррелируют с клинически значимыми подтипами ХОЗЛ и могут прогнозировать прогрессирование заболевания;
- выявление новых генетических факторов, связанных с клинически значимыми подтипами ХОЗЛ и маркерами прогрессирования этого заболевания.

В исследовании принимала участие большая ($n=2736$) и очень разнообразная когорта больных ХОЗЛ (мужчины и женщины 40-75 лет, со II-IV стадиями заболевания, курильщики и некурящие и т. д.), наблюдавшихся в 46 медицинских центрах 12 стран мира. В ходе испытания пациентов всесторонне обследовали.

Исследование ECLIPSE убедительно продемонстрировало, что внутри группы участников с одинаковой стадией ХОЗЛ наблюдается выраженная гетерогенность по другим параметрам, таким как клиническая картина (наличие и выраженность одышки, кашля, мокроты), частота обострений, переносимость физической нагрузки, качество жизни и др. А эти параметры, в свою очередь, оказывают значительное влияние на прогноз.

В частности, исследование ECLIPSE показало, что клиническая картина ХОЗЛ может существенно варьировать у разных пациентов. Три основных симптома заболевания (кашель, наличие мокроты и одышка) одновременно отмечаются только у трети больных. Четверть пациентов с ХОЗЛ не предъявляют жалоб на одышку, а у 12% она, наоборот, является единственным симптомом (рис. 2).

Исследование ECLIPSE подтвердило уже известный ранее факт, что одышка, коррелирующая со степенью бронхообструкции, более выражена на поздних стадиях заболевания. Так, средний балл по шкале mMRC при II стадии ХОЗЛ составил 1,3; при III – 1,8; при IV – 2,3. Однако интересным оказался тот факт, что во всех 3 подгруппах были пациенты как с отсутствием одышки (0 баллов), так и с ее максимальной выраженностью (4 балла). Таким образом, даже при II стадии заболевания с незначительной бронхообструкцией по результатам исследования функции внешнего дыхания может отмечаться очень тяжелая одышка, нарушающая физическую активность, трудоспособность и качество жизни больных (рис. 3).

Похожие данные были получены и в отношении переносимости физической

нагрузки. Дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой прогрессивно уменьшалась от II к IV стадии ХОЗЛ (от 405,4 до 289,2 м). Однако даже при II стадии заболевания некоторые пациенты за 6 мин смогли пройти только 100-200 м, в то время как некоторые больные с IV стадией ХОЗЛ преодолевали за это время дистанцию 450-570 м. Исследование ECLIPSE показало, что низкий результат теста с 6-минутной ходьбой является прогностическим фактором госпитализации и смертности пациентов с ХОЗЛ. Так, повышенный риск госпитализации отмечается у больных, преодолевших за указанное время дистанцию ≤ 357 м, смерти – ≤ 334 м.

Аналогичная картина наблюдалась и с показателем качества жизни, связанного со здоровьем, по опроснику Госпиталя св. Георгия. В целом этот показатель был значительно хуже при IV стадии ХОЗЛ, однако даже на ранних стадиях болезни качество жизни могло быть существенно сниженным.

Как и ожидалось, частота и тяжесть обострений ХОЗЛ в исследовании ECLIPSE возрастали по мере прогрессирования болезни (усугубления бронхообструкции). Но оказалось, что даже в группе пациентов

Продолжение на стр. 32.

СПИРИВА® – препарат, що найчастіше призначається у світі для підтримуючої терапії ХОЗЛ – представляє результати 4-річного глобального дослідження UPLIFT®*1

* UPLIFT® – Розуміння Довготривалих Потенційних Впливів при використанні Тиотропію

РАННІЙ ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ | активне життя довше

SPIRIVA®
(tiotropium)

Життя. Триває.

Підтримуюча терапія при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ), що включають хронічний бронхіт та емфізему; підтримуюча терапія задишки, зумовленої ХОЗЛ, та профілактика загострення захворювання.

Посилання: 1. Annual Report 2009. Boehringer Ingelheim GmbH, 2010. http://www.boehringer-ingelheim.com/corporate_profile/annual_report.html

Будь ласка, прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату для отримання докладнішої інформації. Інформація для розповсюдження серед лікарів під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.



Представництво Берінгер Інґельхайм РЦВ ГібіХ енд Ко КТ в Україні: Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Регістраційне посвідчення: UA/6495/01/01

Смена парадигм в лечении ХОЗЛ: какие преимущества даст врачам и пациентам новый подход, основанный на определении фенотипа заболевания?

Продолжение. Начало на стр. 30.



Рис. 2

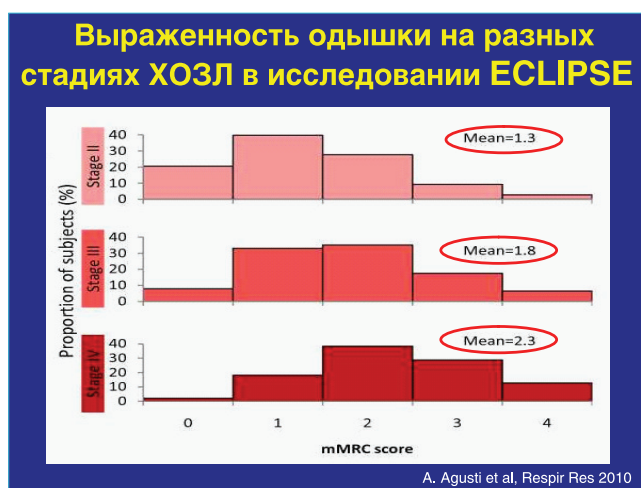


Рис. 3

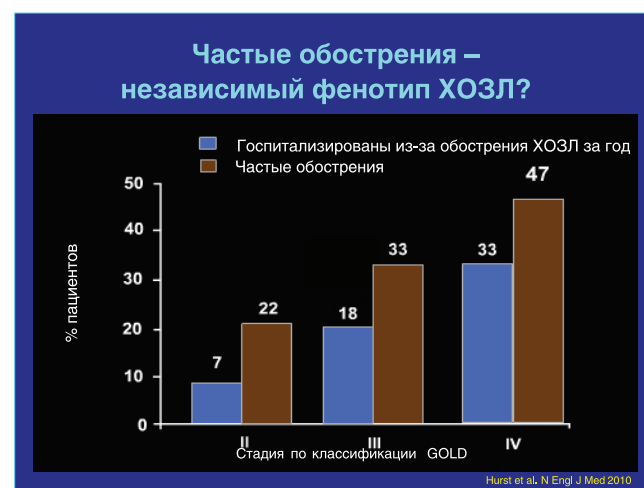


Рис. 4

со II стадией ХОЗЛ у 22% больных отмечались частые обострения (≥ 2 в год) в первый год наблюдения. В группах пациентов с III и IV стадиями доля больных с частыми обострениями составила 33 и 47% соответственно. Около 7, 18 и 33% больных со II, с III и IV стадиями соответственно были госпитализированы в связи с обострением ХОЗЛ в 1-й год наблюдения (рис. 4). Тот факт, что у немалого количества пациентов частые обострения развиваются на любой стадии заболевания, позволило предположить существование независимого фенотипа ХОЗЛ с частыми обострениями.

Эта гипотеза подтвердилась при проведении дальнейшего углубленного анализа результатов исследования ECLIPSE. Было установлено, что из всех проанализированных факторов наиболее сильным предиктором развития обострений на протяжении 1-го года наблюдения было их наличие в течение предшествующего года, то есть обострения чаще развивались у тех, у кого они уже были в анамнезе. Также была выявлена

достоверная связь повышенного риска обострений с другими факторами (снижением ОФВ₁, клинически значимым снижением качества жизни (на ≥ 4 балла), наличием в анамнезе гастроэзофагеального рефлюкса или изжоги, лейкоцитозом). Однако роль этих предикторов была менее значимой, чем связь с наличием обострений в анамнезе.

В пользу существования фенотипа частых обострений свидетельствовал также тот факт, что частота обострений в исследовании ECLIPSE была достаточно стабильным параметром. У 71% пациентов с частыми обострениями на протяжении первых 2 лет наблюдения они отмечались и на протяжении 3-го года. В свою очередь, у 74% больных, не имевших обострений в течение первых 2 лет наблюдения, они не развились и на протяжении 3-го года.

Фенотип частых обострений можно легко определить в клинической практике. Для этого необходимо тщательно собрать анамнез, то есть узнать у пациента

частоту эпизодов ухудшения самочувствия, потребовавших применения бронхолитиков короткого действия, антибиотиков, системных кортикостероидов и/или госпитализации, за прошедший год.

Суммируя вышесказанную информацию, можно сделать следующие выводы:

- пациентов с ХОЗЛ можно распределить на фенотипы;
- некоторые фенотипы значимы в отношении прогноза заболевания, их можно распознать клинически;
- фенотипирование позволяет выявлять больных, которые смогут получить максимальную пользу от лечения;
- фенотипирование может обеспечить оптимальное лечение с точки зрения клинической и фармакоэкономической эффективности;
- фенотипы ХОЗЛ следует учитывать при разработке дизайна клинических исследований и анализе их результатов.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Оперативно р Хроніка ключових подій головне

Новости FDA

FDA одобрило Inlyta для лечения пациентов с распространенным раком почек

27 января Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) одобрило препарат Inlyta (акситиниб) производства компании Pfizer Inc. для лечения пациентов с поздними стадиями рака почки (почечно-клеточной карциномы), у которых ранее проводимая терапия другими препаратами была не эффективной.

Механизм действия Inlyta заключается в блокаде киназ, которые играют определенную роль в росте и прогрессировании рака. Препарат в форме таблеток принимается 2 р/сут. «Начиная с 2005 г. это уже седьмой препарат, который был одобрен для лечения почечно-клеточной карциномы поздних стадий, – отметил доктор Ричард Паздур (Richard Pazdur), директор подразделения гематологических и онкологических продуктов Центра по оценке и исследованию лекарств FDA. – Это значительно изменило парадигму терапии метастатического рака почки и предлагает пациентам несколько вариантов лечения». Другие недавно утвержденные препараты для лечения рака почки включают сорафениб (2005), сунитиниб (2006), темсириломус (2007), эверолимус (2009), бевацизумаб (2009) и пазопаниб (2009).

Безопасность и эффективность Inlyta оценивались в открытом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 723 пациентов, у которых болезнь прогрессировала, несмотря на применение системной терапии. Исследование продемонстрировало, что препарат Inlyta повышает выживаемость без прогрессирования заболевания на 43% по сравнению с препаратом сорафениб. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов в группе акситиниба составила 6,7 мес по сравнению с 4,7 мес в группе сорафениба. Наиболее распространенные побочные эффекты, наблюдавшиеся у более 20% участников исследования, включали диарею, повышение артериального давления, повышенную утомляе-

мость, снижение аппетита, тошноту, потерю голоса, ладонно-подошвенный синдром, снижение массы тела, рвоту, астению и запор.

Одобен препарат для лечения наиболее распространенной формы рака кожи

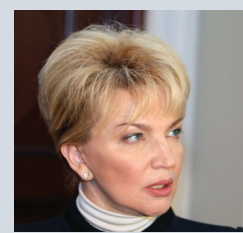
30 января FDA одобрило Egrivedge (висмодегид) для лечения взрослых пациентов с базальноклеточной карциномой – наиболее распространенной формой рака кожи. Препарат предназначен для лечения больных, которым не показано оперативное вмешательство или лучевая терапия, а также для пациентов с наличием метастазов в других органах.

Заявка на одобрение Egrivedge рассмотрена по ускоренной процедуре, предусмотренной для препаратов, прием которых может способствовать значительному улучшению состояния больных. Механизм действия висмодегида заключается в ингибировании специфических путей межклеточной сигнализации, характерных для базальноклеточной карциномы и клеток волосяных фолликулов. Egrivedge будет производиться в форме таблеток; препарат рекомендуют принимать 1 р/сут.

Безопасность и эффективность Egrivedge оценивались в одном многоцентровом клиническом исследовании с участием 96 пациентов с местнораспространенной или метастатической базальноклеточной карциномой. Согласно результатам исследования, у 30% больных с метастатической карциномой, применявших Egrivedge, отмечалось уменьшение размера, а у 43% пациентов с местнораспространенным раком – полное или частичное исчезновение злокачественных новообразований. Среди наиболее распространенных побочных эффектов, наблюдаемых у пациентов на фоне приема Egrivedge, были мышечные спазмы, алоpecia, потеря веса, тошнота, диарея, усталость, искажение или потеря вкуса, снижение аппетита, запор, рвота.

Egrivedge производит компания Genentech – подразделение Roche Group.

Подготовила **Ольга Татаренко**



Указом Президента Украины от 14.02.2012 г. № 89/2012 вице-премьер-министром Украины – министром здравоохранения Украины назначена Раиса Васильевна Богатырева.

Р.В. Богатырева в 1977 г. с отличием окончила Харьковский медицинский институт. После окончания института работала врачом, заместителем главного врача по вопросам организации помощи детям и матерям в различных учреждениях здравоохранения. В период с 1994 по 1999 год занимала пост заместителя министра здравоохранения Украины, в 1999–2000 гг. – министра здравоохранения Украины. В 1996 г. защитила кандидатскую диссертацию по специальности «Социальная медицина», в 2000 г. – докторскую диссертацию; имеет ученое звание профессора. В декабре 2011 г. избрана членом-корреспондентом Национальной академии медицинских наук Украины.