

Контроль бронхиальной астмы и модификация течения ХОЗЛ – главные цели терапии

По материалам V Национального конгресса «Человек и лекарство – Украина», 20-22 марта, г. Киев

Традиционно на V Национальном конгрессе «Человек и лекарство – Украина», который проходил в конце марта в г. Киеве, большое внимание было уделено вопросам диагностики и лечения заболеваний нижних дыхательных путей. В данной статье предлагаем читателям ознакомиться с докладами ведущих отечественных экспертов в области пульмонологии, которые были представлены на сателлитном симпозиуме «Контроль бронхиальной астмы и модификация течения ХОЗЛ – главные цели терапии», проведенном при поддержке компании «ГлаксосмитКляйн».



Открыл симпозиум директор Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко. Он ознакомил врачей с основными положениями новой редакции руководства Глобальной инициативы по борьбе с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) (GOLD), которая увидела свет в конце 2011 г. Данные рекомендации нашли свое отражение в проекте нового приказа Министерства здравоохранения Украины по стандартам диагностики и лечения больных ХОЗЛ, основанным на методах доказательной медицины. Этот документ претерпел ряд важных изменений.

В настоящее время ХОЗЛ остается одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения в медицинском, социальном и экономическом плане. Вследствие старения населения и увеличения распространенности факторов риска ХОЗЛ, прежде всего курения, мы наблюдаем неуклонный рост количества больных с этой патологией. Согласно данным литературы, сегодня уже до 22% взрослого населения страдает ХОЗЛ, риск развития этого заболевания в течение жизни составляет 27,6%; но актуальность проблемы ХОЗЛ обусловлена не только его распространенностью. Эта патология является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Так, в 1990 г. ХОЗЛ было на 6-м месте среди причин смерти, к 2020 г. переместится на 3-е место, к 2030 г., по данным последних прогнозов, будет 4-й ведущей причиной смерти в мире. Около 20% случаев нетрудоспособности являются следствием ХОЗЛ. Экономический ущерб от этого заболевания оценивается в среднем в 316 тыс. долларов США на одного больного в год. К сожалению, у 50% пациентов с ХОЗЛ диагноз не установлен, что означает отсутствие адекватного лечения и, соответственно, худший прогноз заболевания.

Чрезвычайно актуальна проблема ХОЗЛ и для Украины, хотя реальный масштаб проблемы в нашей стране пока еще не ясен. Всего лишь 3 года назад ХОЗЛ было выделено в качестве отдельной нозологической формы в отечественной отчетно-учетной медицинской документации, соответственно, став системным и начал сбор реальных статистических данных относительно заболеваемости и распространенности указанной патологии. Следует отметить, что результаты этого важного шага на пути к улучшению выявляемости ХОЗЛ в нашей стране стали заметны уже через год. Если в 2009 г. в Украине было зарегистрировано около 377 тыс. случаев

ХОЗЛ, то в 2010 г. их количество возросло до 420 тыс., хотя реальные показатели заболеваемости и распространенности ХОЗЛ, безусловно, намного выше.

Прогноз этого тяжелого хронического заболевания во многом зависит от своевременности его выявления и адекватного лечения. Именно поэтому вопросам диагностики и терапии ХОЗЛ во всем мире уделяется очень большое внимание. Основным практическим руководством для врачей всего мира, занимающихся ведением пациентов с ХОЗЛ, является Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОЗЛ, разработанная международной группой экспертов GOLD. Впервые этот согласительный документ увидел свет в 2001 г. Руководство ежегодно обновляется с учетом полученных за год новых данных. В 2011 г. рекомендации претерпели ряд существенных изменений, поскольку к тому моменту уже накопилась достаточная доказательная база для пересмотра существовавших положений. Важно отметить, что обновленное руководство стало более лаконичным, что облегчит его внедрение в клиническую практику.

Изменения коснулись всех разделов, в том числе и определения заболевания. В руководстве GOLD-2011 оно сформулировано так: «ХОЗЛ – заболевание, которое можно предотвратить и которое поддается лечению, характеризующееся персистирующим ограничением воздухопроводящих путей, которое обычно прогрессирует и ассоциируется с необычным воспалительным ответом легких на вредные частички или газы. Обострения и сопутствующие заболевания усугубляют общую тяжесть состояния у отдельных пациентов». Как видим, фраза «частично обратимым ограничением воздушного потока» была заменена на «персистирующим ограничением воздушного потока», поскольку обратимость бронхиальной обструкции больше не считается дифференциально-диагностическим критерием ХОЗЛ. Кроме того, рабочая группа GOLD непосредственно в определении обратила внимание на негативное влияние сопутствующих патологических состояний и обострений заболевания на течение и прогноз ХОЗЛ.

В руководстве GOLD-2011 выделен целый ряд факторов, определяющих риск развития и прогрессирования ХОЗЛ. Курение является важнейшим из них, но не единственным. Эпидемиологические исследования убедительно показали, что ХОЗЛ нередко развивается у некурящих лиц, и в то же время далеко не все курильщики заболевают ХОЗЛ. В руководстве GOLD-2011 выделены следующие факторы риска ХОЗЛ:

– наследственная предрасположенность (например, тяжелый наследственный дефицит α_1 -антитрипсина или наличие

определенного аллеля гена, отвечающего за синтез металлопротеиназы 12 типа);

– возраст и пол (в частности, женщины больше подвержены негативному влиянию курения);

– нарушения развития и роста легких в пренатальном периоде и в детстве (например, у детей с низкой массой тела при рождении или в результате респираторных инфекций, перенесенных в раннем детстве);

– воздействие вредных частиц и газов (активное и пассивное курение, продукты сгорания биомассы, производственные вредности и т. д.);

– низкий социально-экономический статус;

– астма / бронхиальная гиперреактивность;

– хронический бронхит (наличие гиперпродукции мокроты и кашля);

– инфекции (ВИЧ/СПИД, туберкулез и др.).

Что касается диагностики заболевания, то согласно новой редакции руководства спирометрия строго рекомендована для установления окончательного диагноза ХОЗЛ. Заподозрить ХОЗЛ можно на основании клинической картины и анамнеза (одышка, кашель, мокрота, воздействие известных факторов риска, семейный анамнез, особенная осторожность необходима при обращении лиц старше 40 лет), однако для подтверждения диагноза обязательно необходима спирометрия. Диагностическим критерием ХОЗЛ является снижение соотношения показателей $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ после приема бронхолитика. На степень тяжести бронхообструктивных нарушений указывает степень уменьшения $ОФВ_1$.

Как уже было отмечено, обратимость бронхообструкции в пробе с бронхолитиком больше не рассматривается как дифференциально-диагностический критерий ХОЗЛ. Дифференцировать ХОЗЛ и бронхиальную астму (БА) следует на основании анамнестических и клинических данных. Так, в пользу ХОЗЛ свидетельствует начало заболевания в среднем или пожилом возрасте, относительно медленное прогрессирование симптомов, длительный анамнез курения. На наличие БА может указывать начало заболевания в молодом возрасте, чаще всего в детстве, выраженная вариабельность симптомов день ото дня, ухудшение симптомов ночью или рано утром, наличие других аллергических заболеваний (ринита и/или атопического дерматита), отягощенный семейный анамнез (астма у кровных родственников).

В новой редакции руководства существенно изменилась классификация ХОЗЛ. Ранее в ее основе лежали результаты спирометрии, согласно которым выделяли 4 стадии заболевания – от легкой (I) до крайне тяжелой (IV). Однако со временем стало понятно, что степень бронхообструкции далеко не всегда отражает реальную тяжесть состояния пациента. Существенное негативное влияние на качество жизни и общее состояние пациента оказывают симптомы, выраженность которых не всегда четко коррелирует со степенью вентиляционных нарушений, а также обострения заболевания. Поэтому руководство GOLD-2011 предлагает оценивать тяжесть ХОЗЛ комплексно, основываясь

в первую очередь на выраженности симптомов (одышка – по шкале mMRC или симптомокомплекса – кашель, отделение мокроты, при какой выраженности физической нагрузки появляется одышка, переносимость физической нагрузки, влияние заболевания на ежедневную активность, сон, общее состояние человека – согласно тесту контроля над ХОЗЛ – CAT) и рисках неблагоприятных событий (обострений, госпитализаций, смерти) с учетом степени выраженности бронхообструкции, частоты обострений в анамнезе (особенно на протяжении последних 12 месяцев), наличия сопутствующих заболеваний. Как видим, спирометрическая классификация сохранена, но ей уже не отводится главенствующая роль. Теперь степень вентиляционных нарушений является не единственным, а одним из критериев оценки тяжести заболевания и выбора схемы лечения.

В руководстве GOLD-2011 спирометрическая классификация подразумевает выделение 4 степеней (а не стадий, как ранее) нарушений функции дыхания:

– GOLD 1 (легкая бронхообструкция): $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного;

– GOLD 2 (умеренная): $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного;

– GOLD 3 (тяжелая): $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должного;

– GOLD 4 (очень тяжелая): $ОФВ_1 < 30\%$ от должного.

Согласно комплексной оценке пациента с ХОЗЛ разделяются на 4 группы – А, В, С и D. В основу разделения положены наличие и выраженность симптомов, риски, связанные со степенью выраженности бронхообструкции (выраженная бронхообструкция – $ОФВ_1 < 50\%$ от должного – ассоциируется с высоким риском неблагоприятных событий в будущем) и количеством обострений в анамнезе (≥ 2 обострения ХОЗЛ за последние 12 мес также ассоциируются с высоким риском неблагоприятных событий (табл. 1).

Группа А – низкий риск (неблагоприятных событий в будущем), мало симптомов; как правило, это пациенты со степенью нарушений функции дыхания GOLD 1 или GOLD 2 ($ОФВ_1 > 50\%$ от должного) и/или ≤ 1 обострение за год и оценкой симптомов 0-1 балла по шкале mMRC или < 10 баллов по опроснику CAT.

Группа В – низкий риск, много симптомов; как правило, GOLD 1 или GOLD 2 и/или 0-1 обострение за год и оценка симптомов ≥ 2 балла по шкале mMRC или ≥ 10 баллов по опроснику CAT.

Группа С – высокий риск, мало симптомов; как правило, GOLD 3 или GOLD 4 ($< 50\%$ от должного) и/или ≥ 2 обострения за год и оценка симптомов 0-1 балл по шкале mMRC или < 10 баллов по опроснику CAT.

Группа D – высокий риск, много симптомов; как правило, GOLD 3 или GOLD 4 и/или ≥ 2 обострений в год и оценка симптомов ≥ 2 балла по шкале mMRC или ≥ 10 баллов по опроснику CAT.

Ведение больных со стабильным течением ХОЗЛ определяется тем, к какой группе относится пациент, то есть выраженностью симптомов и рисков.

В комплексную оценку состояния пациента также обязательно необходимо

Таблица 1. Модель оценки тяжести ХОЗЛ на основании выраженности симптомов и риска неблагоприятных событий в будущем

При оценке риска неблагоприятных событий в будущем следует выбрать наибольший риск исхода из степени выраженности бронхообструкции по классификации GOLD и анамнеза обострений

Риск Степень бронхо- обструкции по классификации GOLD	4	(C)	(D)	≥2	Риск Анамнез обострений
	3				
2		(A)	(B)	0	
1		mMRC 0-1	mMRC ≥2		
		CAT <10	CAT ≥10		
		Симптомы (оценка по шкале MRC или CAT)			

включать наличие сопутствующих заболеваний и системных проявлений ХОЗЛ и учитывать это при выборе лечения. В обновленном руководстве GOLD впервые выделен целый раздел, в котором освещены основные принципы ведения пациентов с ХОЗЛ и сопутствующими заболеваниями. Особого внимания требуют такие заболевания и патологические состояния, как сердечно-сосудистая патология, остеопороз, тревога и депрессия, рак легких, инфекции, метаболический синдром и диабет. Лечение сопутствующих заболеваний должно проводиться в полном объеме, как если бы у пациента не было ХОЗЛ.



Доклад заведующей отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт пульмонологии и фтизиатрии им. Ф.Г. Яновского

НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Людмилы Александровны Яшиной был посвящен современным принципам базисной терапии ХОЗЛ, изложенным в GOLD и отраженным в проекте нового приказа МЗ Украины.

— В настоящее время в Украине представлены все группы современных лекарственных средств, рекомендованных сегодня для базисной терапии ХОЗЛ:

- β₂-агонисты короткого действия (БАКД) сальбутамол, фенотерол;
- β₂-агонисты длительного действия (БАДД) салметерол, формотерол, индакатерол;
- холинолитик длительного действия тиотропия бромид;
- комбинация БАДД и холинолитика короткого действия — фенотерол/ипратропия бромид;
- ксантины (теофиллин, доксофиллин);
- ингаляционные кортикостероиды (ИКС) беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат;
- комбинации БАДД и ИКС — салметерол/флутиказона пропионат, формотерол/будесонид;
- системные кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон);
- ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа рофлумиласт;
- нестероидные противовоспалительные средства (фенспирид);
- муколитики (карбоцистеин, ацетилцистеин);
- антиоксиданты (ацетилцистеин).

При условии своевременного и рационального использования имеющегося арсенала можно добиться хороших результатов у значительного количества пациентов с ХОЗЛ.

Как уже было отмечено, согласно новой редакции руководства GOLD выбор препарата или комбинации препаратов для базисной терапии ХОЗЛ зависит от нескольких факторов: выраженности симптомов, степени вентиляционных нарушений и частоты обострений; иными словами, от того, к какой клинической группе относится пациент.

Современные рекомендации по выбору медикаментозной базисной терапии ХОЗЛ, составленные на основании новой

редакции руководства GOLD и отечественного согласительного документа по диагностике и лечению ХОЗЛ, представлены в таблице 2. Как видно из этой таблицы, препаратами первого выбора, то есть обладающими наибольшей на сегодняшний день доказательной базой, у пациентов группы А являются БАКД или холинолитик короткого действия. Препараты второго выбора и альтернативные лекарственные средства имеют меньшую доказательную базу и/или менее благоприятное соотношение эффективности и безопасности, чем препараты первой линии. Соответственно, их можно использовать в тех случаях, когда применение препаратов первой линии по каким-либо причинам невозможно (противопоказания, непереносимость, экономические факторы и т. д.), или в дополнение к терапии первой линии при ее недостаточной эффективности.

Не следует опасаться назначения тройной и даже многокомпонентной схемы лечения, если терапия первой линии не обеспечивает контроль над симптомами заболевания и обострениями.

К сожалению, в настоящее время из-за несвоевременной диагностики ХОЗЛ большинство пациентов с этой патологией попадают в поле зрения врачей уже на более поздних стадиях заболевания, то есть с более выраженными нарушениями вентиляционной функции легких и/или частыми обострениями (группы С и D). Соответственно, значительная часть наших пациентов уже на старте нуждаются в комбинированной терапии бронхолитиками длительного действия и ИКС для достижения контроля над симптомами заболевания и будущими рисками. Одной из наиболее изученных и высокоэффективных фиксированных комбинаций ИКС и БАДД является препарат Серетид (салметерол/флутиказона пропионат).

Препарат Серетид в лечении ХОЗЛ имеет уже очень солидную доказательную базу. Он продемонстрировал высокую эффективность не только в сравнении с плацебо, но и с ИКС и бронхолитиками в виде монотерапии. Так, в исследовании TRISTAN с участием 1974 пациентов с ХОЗЛ было показано достоверное улучшение пиковой объемной скорости выдоха уже в первые дни после назначения лечения во всех группах активной терапии (салметерол, флутиказон, салметерол/флутиказон), однако наибольший эффект наблюдался именно в группе комбинированной терапии (V. Vestbo et al., 2005).

Подобные результаты были получены и в отношении ОФВ₁, который в группе салметерола/флутиказона вырос на 165 мл (17%), флутиказона — на 109 мл (11%), салметерола — на 91 мл (9%), плацебо — на 1мл (1%). Эффект препарата Серетид был статистически достоверным по сравнению с такимым плацебо и монотерапией бронхолитиком и поддерживался на достигнутом уровне на протяжении 24 нед терапии (N.A. Hanania et al., 2003).

Следует отметить, что в исследовании TORCH была показана высокая эффективность комбинации салметерола

Таблица 2. Медикаментозная базисная терапия при стабильном течении ХОЗЛ

Группа по GOLD	Первый выбор	Второй выбор	Альтернативный выбор*
A	БАКД (по потребности) или холинолитик КД (по потребности)	БАДД или БАКД + холинолитик КД или Холинолитик ДД	Доксофиллин Теофиллин Фенспирид
B	БАДД или холинолитик ДД	БАДД + холинолитик ДД	БАКД и/или холинолитик КД Доксофиллин Теофиллин Фенспирид
C	ИКС + БАДД или холинолитик ДД	БАДД + холинолитик ДД	Ингибитор ФДЭ-4 БАКД и/или холинолитик КД Доксофиллин Теофиллин
D	ИКС + БАДД или холинолитик ДД	БАДД + холинолитик ДД или ИКС + БАДД + ингибитор ФДЭ-4 или ИКС + БАДД + холинолитик ДД или ИКС + холинолитик ДД или бронхолитик ДД + ингибитор ФДЭ-4	БАКД и/или холинолитик КД Доксофиллин Теофиллин Карбоцистеин

Примечания. * Могут назначаться как самостоятельно, так и в комбинации с препаратами 1 и 2 выбора. КД – короткого действия, ДД – длительного действия, ФДЭ-4 - фосфодиэстераза 4 типа

и флутиказона пропионата (Серетид) у пациентов с ОФВ₁ <60% от должного. Соответственно, в руководстве GOLD-2011 отмечено, что «регулярная терапия ИКС улучшает симптомы, функцию легких, качество жизни и уменьшает частоту обострений у пациентов с ХОЗЛ и ОФВ₁ <60% от должного». Важно подчеркнуть, что это рекомендация имеет наивысший уровень доказательств — А. Таким образом, уже начиная с такого показателя ОФВ₁ можно рекомендовать пациентам комбинированную терапию БАДД и ИКС. К слову, в не менее авторитетных рекомендациях NICE по диагностике и лечению ХОЗЛ, которые наряду с руководством GOLD будут учтены при разработке нового отечественного протокола по ведению пациентов с этим заболеванием, также рекомендовано более раннее назначение комбинации БАДД и ИКС, если для этого есть показания (прежде всего при частых обострениях).

Результаты исследования TORCH чрезвычайно интересны еще и потому, что они продемонстрировали способность медикаментозной терапии, а именно препарата Серетид, достоверно замедлять скорость снижения ОФВ₁, то есть скорость прогрессирования бронхообструкции. Так, скорость снижения ОФВ₁ в группе пациентов, принимавших Серетид, составила 39 мл/год, а в группе плацебо — 55 мл/год (p<0,001). До получения результатов данного исследования замедление прогрессирования ХОЗЛ с помощью фармакотерапии считалось невозможным. Наибольшая эффективность препарата Серетид в отношении замедления прогрессирования заболевания наблюдалась в подгруппе больных со II стадией по старой классификации GOLD (M. Decramer, C.V. Cooreg, 2010), что еще раз подчеркивает целесообразность более раннего начала применения комбинации ИКС и БАДД у больных ХОЗЛ.

В последнее время большое внимание акцентируется на роли обострений в ухудшении течения и прогноза ХОЗЛ. В исследовании TORCH было показано достоверное снижение частоты тяжелых обострений ХОЗЛ, требующих госпитализации и назначения системных кортикостероидов, при применении препарата Серетид.

Установлено, что качество жизни пациентов с ХОЗЛ тесно коррелирует с показателем ОФВ₁; в свою очередь, Серетид не только улучшает функцию легких и повышает качество жизни больных, оцениваемое с помощью респираторного опросника госпиталя Св. Георгия, как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с монотерапией ИКС или бронхолитиком длительного действия (Jones et al., 2011).

Следует обратить внимание на то, что эффективность препарата Серетид при ХОЗЛ была показана при его применении в адекватной дозе, которая при данном заболевании составляет 50/500 мкг.

Применение высокой дозы необходимо потому, что при ХОЗЛ имеют место некоторое снижение чувствительности к кортикостероидам из-за оксидантного стресса и снижение активности гистоновой деацетилазы.

Немаловажным фактором является высокий профиль безопасности препарата Серетид. В литературе указывается на повышение сердечно-сосудистого риска при применении β₂-агонистов. Однако P. Calverley и соавт. (2010) показали, что частота кардиоваскулярных нежелательных явлений при лечении салметеролом в монотерапии и в комбинации с флутиказоном не превышала таковую в группе плацебо, а абсолютный риск смерти от любой причины при применении препарата Серетид был на 2,6% ниже, чем в группе плацебо, что соответствует относительному снижению риска на 17,5% (p=0,052). Известно, что терапия ИКС может повышать риск пневмонии у больных ХОЗЛ, однако анализ, проведенный С. Crim и соавт. (2009), показал, что риск развития пневмонии у больных ХОЗЛ зависит от целого ряда факторов. В исследовании TORCH он был повышен у пациентов старше 55 лет, при ОФВ₁ <50%, при ИМТ <20 кг/м² и выраженной одышке, то есть, возможно, было обусловлено более тяжелым состоянием пациентов.

Применение фиксированной комбинации ИКС и БАДД, в частности препарата Серетид, обеспечивает высокую приверженность больных ХОЗЛ лечению, что обусловлено такими факторами, как быстрое улучшение состояния, стабильный эффект, простая схема и техника применения, доступность (благодаря программе «Оранжевый кард»).

Помимо применения лекарственных средств, схема ведения пациентов со стабильным ХОЗЛ должна включать также немедикаментозные методы. Так, во всех группах пациентов высокоэффективным и чрезвычайно важным методом является отказ от курения, для чего в ряде случаев может понадобиться и медикаментозная поддержка. Не менее значимой у пациентов групп В, С и D является легочная реабилитация. Всем пациентам с ХОЗЛ рекомендуется адекватная физическая нагрузка.

Что касается вакцинации (противогриппозной и противопневмококковой), то при принятии решения руководство GOLD рекомендует ориентироваться на локальные рекомендации. Вакцинация против гриппа проводится ежегодно. Вакцинация против пневмококка рекомендована больным ХОЗЛ старше 65 лет, а также пациентам младше 65 лет при ОФВ₁ <40 % от должного или наличии клинически значимой сопутствующей патологии.

Пациентам с хронической вентиляционной недостаточностью рекомендована

Продолжение на стр. 30.

Контроль бронхиальной астмы и модификация течения ХОЗЛ – главные цели терапии

Продолжение. Начало на стр. 28.

длительная оксигенотерапия (>15 ч/сут). Она повышает выживаемость пациентов с тяжелой гипоксемией в покое.

Вентиляционная поддержка – комбинация неинвазивной вспомогательной вентиляции с длительной оксигенотерапией – показана пациентам с выраженной дневной гиперкапнией. CPAP- и BiPAP-терапия рекомендованы также при сочетании ХОЗЛ и синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна.

У пациентов с преимущественно верхнедолевой эмфиземой и сниженной переносимостью физической нагрузки хирургическое лечение (операции по уменьшению объема легких и буллэктомия) существенно улучшает эффект медикаментозной терапии. Указанные вмешательства могут быть выполнены как трансторакально, так и эндоскопическим путем.

В руководстве GOLD-2011 подчеркивается, что базисная терапия стабильного ХОЗЛ должна преследовать две цели – краткосрочную (уменьшение выраженности симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение общего состояния здоровья) и долгосрочную, то есть снижение будущих рисков (предотвращение прогрессирования заболевания, профилактика обострений, госпитализаций, уменьшение смертности). На современном этапе развития медицины и фармакологии эти цели вполне достижимы.

Одним из условий эффективности лечения ХОЗЛ является регулярный мониторинг состояния пациента. Он включает ежегодное проведение спирометрии, а также оценку на каждом визите следующих параметров: выраженность симптомов ХОЗЛ, частота обострений и госпитализаций, статус курения, применяемая схема лечения, техника ингаляции, приверженность к терапии, течение сопутствующих заболеваний.



Складом «Бронхиальная астма: проблемы и решения» выступила **член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндоринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева.**

– Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многочисленные клетки и медиаторы воспаления. Хроническое воспаление лежит в основе развития бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди, кашля, особенно ночью или ранним утром. Обструкция дыхательных путей при БА является, как правило, обратимой – либо спонтанно, либо под действием лечения.

Следует помнить, что БА – заболевание, гетерогенное по своей природе и вариабельное по течению. В связи с этим выделяют ряд фенотипов БА, о которых пойдет речь ниже.

Особого внимания требует клинический фенотип тяжелой БА. Около 80% всех затрат на лечение больных БА приходится лишь на 20% пациентов, страдающих более тяжелой ее формой. Исследование ENFUMOSA (2003) позволило выделить

три подгруппы тяжелой БА в зависимости от особенностей течения заболевания:

- пациенты с персистирующими симптомами БА и повторяющимися обострениями, несмотря на высокие дозы ИКС и бронходилататоров длительного действия;
- больные БА, нуждающиеся в постоянном приеме системных кортикостероидов для достижения контроля;
- пациенты с угрожающими жизни приступами БА в анамнезе.

Еще одним важным клиническим фенотипом БА является мультисимптомная астма. Этим термином называют БА, которая диагностирована врачом, требует применения бронхолитиков, сопровождается приступами одышки, характеризуется периодическим свистящим дыханием и наличием одышки при физической нагрузке и/или при вдыхании холодного воздуха (L. Ekerljung et al., 2011). Выявление пациентов с мультисимптомной БА важно из-за высокого риска госпитализаций, более частых обращений к врачу, более высокого риска преждевременной смерти. Пациенты с мультисимптомной БА составляют 24,4% всех астматиков, при этом ее распространенность не зависит от возраста; у женщин она встречается в 2,4 раза чаще. У пациентов с мультисимптомной БА очень часто выявляется аллергический ринит.

Профессиональная астма – еще один клинический фенотип БА. Она вызывается профессиональными факторами либо усугубляется из-за них. Пациентам, у которых диагностирована профессиональная БА, по возможности следует избегать контакта с раздражителем.

Серьезную проблему представляет фенотип БА второй половины жизни. БА у лиц пожилого возраста характеризуется высоким риском смертности и поэтому требует пристального внимания. Несмотря на это, БА у пациентов пожилого возраста плохо диагностируют. Кроме того, таким больным редко назначают адекватную базисную терапию, в частности комбинацию ингаляционных кортикостероидов с β_2 -агонистами длительного действия.

Также выделяют несколько воспалительных фенотипов БА:

- эозинофильный (количество эозинофилов в мокроте >1-2,75%);
- нейтрофильный (количество нейтрофилов в мокроте >51-65%);
- олигогранулоцитарный (в мокроте эозинофилов <1-2,75% и нейтрофилов <51-65%).

Воспалительный паттерн у взрослых пациентов является стабильным, даже в период обострений (Simpson, 2006; Jayaram, 2006).

Согласно руководству GINA (2006-2009) главной целью, критерием выбора и оценки эффективности лечения БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием, а не просто уменьшение выраженности симптомов, при этом объем терапии должен регулярно переоцениваться в зависимости от степени контроля.

В соответствии с рекомендациями GINA БА считается контролируемой при соблюдении следующих условий: дневные симптомы отсутствуют (или появляются не более 2 раз в неделю), нет ограничений активности, препараты для купирования приступов не используются или применяются не более 2 раз в неделю, функция легких (ОФВ₁ или ПСВ) не нарушена, отсутствуют обострения.

В связи с реформированием отечественного здравоохранения важно определить, какие показатели контроля БА должны

По материалам V Национального конгресса «Человек и лекарство – Украина», 20-22 марта, г. Киев

применять в своей деятельности врачи общей практики, а какие – узкие специалисты (пульмонологи и аллергологи). Врачи общей практики могут оценивать контроль БА на основании данных физикального осмотра, определения ПСВ и результатов теста контроля над астмой (АСТ). Пульмонологи и аллергологи, помимо перечисленных методов, должны использовать спирометрию, а также могут применять тест АСГ и определять маркеры воспаления в мокроте и выдыхаемом воздухе (эозинофилы, NO). Очень важно оценивать перечисленные показатели в динамике.

К сожалению, несмотря на доступность эффективной терапии, более половины больных БА не достигают контроля заболевания, что проявляется частыми и/или выраженными симптомами, приводит к ограничениям в повседневной жизни и частым посещениям врача. До 80% пациентов с БА утверждают, что болезнь ограничивает их жизнь, около 90% больных воспринимают симптомы астмы как обязательные, т. е. не считают, что возможно их полное отсутствие. Причиной сложившейся ситуации является отсутствие адекватной базисной терапии у значительного количества таких пациентов.

Напомним, что базисная терапия БА подразумевает в большинстве случаев применение ИКС или комбинации ИКС с БАДД. Комбинированные препараты, в частности Серетид (сальметерол / флутиказона пропионат), позволяют достигать контроля БА при использовании меньшей дозы ИКС в сравнении с монотерапией ИКС, что обеспечивает более высокую безопасность терапии.

Важным критерием выбора базисного препарата для лечения БА является скорость достижения и стабильность контроля заболевания. В исследовании GOAL сравнивали эффективность терапии комбинированным препаратом флутиказон/сальметерол (Серетид) с монотерапией флутиказона пропионатом у пациентов с БА. Уже на 4-й неделе терапии контроль БА в группе флутиказона/сальметерола был достигнут практически у 50% больных, тогда как в группе флутиказона пропионата – у 35%. Разница в частоте достижения контроля БА сохранялась в течение всего дальнейшего периода наблюдения. На 48-й неделе испытания контроль БА был достигнут у 78% пациентов из группы Серетида и 67% пациентов из группы флутиказона (Godart, 2004). Это исследование продемонстрировало, что количество больных, достигших контроля БА, неуклонно возрастает при продолжительном лечении.

Терапия БА согласно рекомендациям GINA следует усиливать до обеспечения контроля заболевания. Когда он поддерживается в течение 3 мес, объем терапии может быть уменьшен до доз препаратов, на которых сохраняется контроль.

В продолжительном исследовании V. Lundback и соавт. (2006) было показано, что через 3 года терапии Серетидом гиперреактивность дыхательных путей, оцениваемая с помощью пробы с метахолином, была устранена у трети пациентов. Это в очередной раз убедительно демонстрирует возможность достижения контроля БА с помощью препарата Серетид.

В заключение следует еще раз отметить, что БА – гетерогенное заболевание, включающее различные клинические фенотипы. Классификация БА, основанная только на тяжести течения, плохо отражает возможные патогенетические механизмы. При тяжелом рефрактерном течении БА

следует лечить пациента по индивидуальной программе с учетом степени контроля и клинического фенотипа заболевания.



Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой

напомнил участникам симпозиума о программе «Оранжевый кард», позволившей повысить доступность современной базисной терапии БА и ХОЗЛ для украинских пациентов. Он также представил результаты собственного исследования, в котором определялись факторы, оказывающие влияние на частоту назначения адекватной базисной терапии больным БА и ХОЗЛ.

– Комбинированный препарат Серетид (сальметерол / флутиказона пропионат) является одним из наиболее эффективных и широко назначаемых препаратов для базисной терапии ХОЗЛ и БА. Следует отметить, что данное лекарственное средство давно зарегистрировано в Украине, но в течение некоторого времени было доступно не всем пациентам с хроническими бронхообструктивными заболеваниями. В 2008 г. компанией «ГлаксосмитКляйн» в Украине была начата реализация беспрецедентной социальной программы «Оранжевый кард», призванная, с одной стороны, повысить доступность препарата Серетид для пациентов и, с другой, увеличить информированность врачей в вопросах диагностики и лечения БА и ХОЗЛ. В рамках данной программы цена препарата Серетид была снижена в среднем на 60-70%. Еще одной инициативой компании «ГлаксосмитКляйн» было проведение респираторных семинаров, в которых приняли участие около 7 тыс. врачей общей практики и терапевтов.

Несомненно, программа «Оранжевый кард» дала прекрасные результаты – на сегодняшний день около 90 тыс. больных БА и ХОЗЛ в Украине получают современную эффективную базисную терапию препаратом Серетид. Но следует отметить, что частота назначения данного лекарственного средства врачами разных специальностей существенно отличается. Несмотря на то что в респираторных семинарах принимали участие преимущественно врачи общей практики, Серетид чаще всего назначают пульмонологи. По всей видимости, врачи общей практики не решаются самостоятельно назначать базисную терапию и направляют пациентов с БА и ХОЗЛ к пульмонологам. Сложившаяся ситуация не может сохраняться длительное время, поскольку в соответствии с нынешней концепцией развития системы здравоохранения основная роль в ведении таких больных должна быть возложена на врачей общей практики, а количество узких специалистов, в том числе пульмонологов и аллергологов, будет сокращаться.

Проанализировав имеющиеся у нас данные, мы установили, что среди больных БА, находящихся на диспансерном учете, программой «Оранжевый кард» в среднем по стране охвачено 32% лиц. Мы считали этот показатель удовлетворительным, поскольку у одних пациентов имеет место интермиттирующая БА, не требующая проведения базисной терапии; у других – легкая персистирующая БА, при которой показана монотерапия ИКС; и наконец, часть пациентов может получать другие комбинации БАДД и ИКС.

Но при общем показателе охвата больных БА, находящихся на диспансерном учете, программой «Оранж кард» в 32%, в одних областях этот показатель превышал 50%, а в других составлял только около 10%, например, в Сумской области – 8%, Закарпатской – 11%, Черниговской – 14%, то есть многие пациенты с персистирующей БА средней и тяжелой степени в этих регионах не используют комбинированную терапию и принимают только быстродействующие препараты, что противоречит современным рекомендациям.

Что же является причиной низкого охвата больных программой «Оранж кард», косвенно отражающего невысокую приверженность базисной терапии в ряде регионов нашей страны? Мы определили 15 областей, в которых показатель охвата комбинированной терапией является низким, и попытались понять причину сложившейся ситуации. Выделив экономическую, медицинскую и ментальную составляющие, мы решили определить, какой из этих факторов является ведущим.

Оценка среднемесячного дохода на одного жителя в каждой из областей показала, что экономический фактор не играет решающей роли. Например, в Донецкой области средний доход на одного жителя составляет 1820 грн/мес, а в Черкасской значительно ниже – 1270 грн. Однако охват пациентов программой «Оранж кард» в Черкасской области существенно превышает аналогичный показатель в Донецкой (39 и 26% соответственно). В Сумской области, где доход на одного жителя (1253 грн/мес) сопоставим с таковым в Черкасской, охват программой «Оранж кард» практически в 5 раз ниже (39 и 8% соответственно). Таким образом, экономическая составляющая при очень доступной цене препарата Серетид в рамках программы «Оранж кард» является несущественной.

При анализе медицинской составляющей оказалось, что обеспеченность пульмонологами в Закарпатской области самая высокая в Украине – 0,39 на 10 тыс. населения, тогда как в Донецкой – 0,12, в Черкасской – только 0,06 (аллергологами – 0,07; 0,23 и 0,05 соответственно). Вопреки такой высокой обеспеченности пульмонологами охват программой «Оранж кард» в Закарпатской области является одним из самых низких (11%). Таким образом, мы пришли к выводу, что обеспеченность пульмонологами и аллергологами также не оказывает значительного влияния на охват пациентов базисной терапией.

Следующим этапом исследования стала оценка влияния доступности препарата, а именно количества аптек, принимающих участие в программе «Оранж кард», на охват пациентов базисной терапией препаратом Серетид. Оказалось, что и этот фактор не играет значительной роли. Например, в Днепропетровской области Серетид по программе «Оранж кард» можно приобрести в 120 аптеках, а охват больных БА составляет 33%. В Черкасской – только 7 аптек задействованы в данной программе, тогда как охват пациентов является наиболее высоким (39%). В Донецкой области ситуация сходна с Днепропетровской – 48 аптек и 26% пациентов, охваченных программой «Оранж кард».

Полученные данные позволили нам сделать вывод о том, что основная причина недостаточного охвата пациентов с БА и ХОЗЛ адекватной базисной терапией в ряде регионов нашей страны – низкая приверженность к терапии, что в свою очередь в значительной степени является недоработкой врачей. Напомним, что, согласно литературным данным среди пациентов с хроническими заболеваниями, наиболее высокая приверженность к лечению отмечается у больных сахарным

диабетом – 88,24-95,56% (Y.L. Santhosh, M.R. Naveen, 2011). В то же время у пациентов с персистирующей БА легкой степени приверженность к терапии составляет всего 15%, с персистирующей БА тяжелой степени – 40% (N.S. Breehvelde-Postma et al., 2004), с ХОЗЛ II стадии – 2-7% (G.S. Gaude, 2010).

Важным условием высокой приверженности пациентов с БА и ХОЗЛ к базисному лечению является диалог врача с больным, включающий опровержение мифов, которые лежат в основе стероидо- и ингаляторофобии, разъяснения относительно природы заболевания (хронического воспалительного процесса с необходимостью длительного противовоспалительного лечения), предупреждение о возможности

реального снижения качества жизни вплоть до инвалидности в случае отказа от адекватной базисной терапии.

В контексте вопроса приверженности больных хроническими бронхообструктивными заболеваниями к терапии следует отметить, что доставочное устройство Дискус, в котором выпускается Серетид, позволяет достичь хорошего комплайенса. Оно простое и удобное в использовании, поскольку не требует координации вдоха с нажатием на баллончик, а также обеспечивает эффективную доставку препарата в нижние дыхательные пути и, соответственно, высокую клиническую эффективность и безопасность.

В заключение следует отметить, что привлечение пациентов с БА и ХОЗЛ к программе «Оранж кард» предоставляет

реальную возможность оказать им качественную помощь, назначив современный эффективный препарат, являющийся мировым лидером в терапии хронических бронхообструктивных заболеваний. Решающую роль в вопросе приобретения препарата Серетид и формирования приверженности пациентов к лечению играет не экономический компонент – ключевой фигурой, обеспечивающей приверженность больного ХОЗЛ к лечению, является врач, который должен обучать пациента и убеждать его в необходимости длительной базисной терапии.

SRTD/06/UA/17.04.2012/6097

Статья подготовлена при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн.

Подготовила Наталья Мищенко



Коротка інформація для медичного застосування препарату Серетид™:

ФОРМА ВИПУСКУ. В Україні препарат Серетид™ представлений наступними формами випуску: Серетид™ Евохалер™ (сальметерол 25 мкг, флутиказон пропіонат 50 або 125 або 250 мкг), Серетид™ Діскус™ (сальметерол 50 мкг, флутиказон пропіонат 100 або 250 або 500 мкг). **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ.** Регулярне лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, включаючи астму у дітей та дорослих, у випадках, коли необхідне застосування комбінації бронходилататора та інгаляційного кортикостероїду. **ПРЕПАРАТ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ:** пацієнтів, що отримують ефективні підтримочні дози селективних агоністів β₂-адренорецепторів тривалої дії та інгаляційні кортикостероїди, у яких на фоні лікування інгаляційними кортикостероїдами спостерігаються симптоми захворювання; пацієнтів, що регулярно отримують бронходилататори та потребують застосування інгаляційних кортикостероїдів. Базисна терапія хронічних обструктивних захворювань легень, у тому числі хронічного бронхіту та емфізема легень. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Серетид призначений лише для інгаляційного застосування. Пацієнти повинні усвідомлювати, що Серетид застосовується для профілактики захворювання і тому повинен застосовуватися регулярно, навіть у період відсутності нападів астми. Пацієнти повинні регулярно проходити медичне обстеження, їм необхідно підбирати оптимальну дозу Серетиду, змінювати її можна лише за призначенням лікаря. Якщо симптоми астми недостатньо контролюються при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів самостійно, такий контроль може покращитися при заміні інгаляційної кортикостероїдної терапії на Серетид з терапевтично еквівалентною дозою кортикостероїду. Для пацієнтів, симптоми астми яких контролюються достатньою мірою при самостійному застосуванні кортикостероїдів, заміна їх на Серетид може дозволити зменшити дозу кортикостероїдів при збереженні контролю за симптомами астми. **РЕКОМЕНОВАНІ ДОЗИ: СЕРЕТИД™ ЕВОХАЛЕР™** Дорослі та підлітки віком 12 років і старші: • дві інгаляції 25 мкг сальметеролу/50 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу; • або дві інгаляції 25 мкг сальметеролу/125 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу; • або дві інгаляції 25 мкг сальметеролу/250 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу. Дорослі віком 18 років і старші: коли дорослому пацієнту необхідна короткострокова (до 14 днів) додаткова терапія інгаляційним кортикостероїдом, йому можна застосовувати подвійну дозу будь-якої форми Серетиду Евохалеру, що за профілем безпеки та переносимості буде порівняна із застосуванням звичайної дози Серетиду Евохалеру 2 рази на добу. Діти віком 4 років і старші: дві інгаляції 25 мкг сальметеролу/50 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу. Немак данки щодо застосування Серетиду Евохалеру у дітей віком до 4 років. **СЕРЕТИД™ ДІСКУС™** Дорослі та підлітки 12 років і старші: • одна інгаляція 50 мкг сальметеролу/100 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу; • або одна інгаляція 50 мкг сальметеролу/250 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу; • або одна інгаляція 50 мкг сальметеролу/500 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу. Дорослі 18 років і старші: коли дорослому пацієнту необхідна короткострокова (до 14 днів) додаткова терапія інгаляційним кортикостероїдом, йому можна застосовувати подвійну дозу будь-якої форми Серетиду, що за профілем безпеки та переносимості буде порівняна із застосуванням звичайної дози Серетиду 2 рази на добу. Діти 4 років і старші: одна інгаляція (50 мкг сальметеролу/100 мкг флутиказону пропіонату) двічі на добу. Немак данки щодо застосування Серетиду у дітей віком до 4 років. **ПОБІЧНІ ДІЯ.** Оскільки Серетид містить сальметерол та флутиказон пропіонат, можна очікувати побічних реакцій тих типів та ступеня тяжкості, які характерні для кожного компонента. Додаткові побічні ефекти при одночасному застосуванні двох компонентів не спостерігаються. Як і при інших видах інгаляційної терапії, може спостерігатися парадоксальний бронхоспазм із нетриманим збільшенням задишки після інгаляції. Цей стан слід терміново лікувати за допомогою інгаляційного бронходилататора швидкої та короткої дії. Препарат Серетид слід негайно відмінити, пацієнта обстежити та при необхідності призначити альтернативну терапію. Звичайно повідомлялось про такі побічні дії: закриптість голосу/дисфонія, подраження горла, головний біль, кандидоз рота і горла, відчуття серцебиття. У пацієнтів із ХОЗЛ можливий розвиток пневмонії. Частота проявів закриптість та кандидозу може бути зменшена полосканням рота та горла водою після застосування препарату. Симптоматичний кандидоз можна лікувати місцевими протигрибковими препаратами, не припиняючи при цьому застосування Серетиду Діскусу. Можливі системні ефекти включають синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення надиркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, змінення мінералізації кісток, катаракту та глаукому (див. «Спеціальні застереження»). Існують поодинокі повідомлення про виразку гортаноглотки. Є поодинокі повідомлення про несподівані порушення сну та зміни поведінки, включаючи гіперреактивність та збудження (головним чином у дітей). **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ.** Серетид не є препаратом для зняття гострих симптомів, при яких потрібне застосування швидко- та короткодіючих бронходилататорів (наприклад, сальбутамолу). Слід порадити пацієнту завжди мати при собі препарат для полегшення симптомів. Збільшення використання бронходилататорів короткої дії для полегшення симптомів астми свідчить про погіршення контролю над астмою. З огляду на ризик виникнення загострення астми лікування Серетидом не можна припиняти раптово, дозу слід зменшувати поступово під наглядом лікаря. Вартість та лактація. Призначення медикаментів під час вагітності та лактації доцільне лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує будь-який можливий ризик для плоду. **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ.** Слід уникати одночасного призначення неселективних та селективних β-блокаторів, крім випадків, коли для цього є серйозні підстави. Слід уникати одночасного застосування флутиказону пропіонату та ританавіру, за винятком випадку, коли користь від такого застосування буде більшою за ризик системного впливу кортикостероїдів. **УМОВИ ВІДПУСКУ.** За рецептом. **ВИРОБНИК.** Глаксо Оперейшнз ЮК Лімітед (Великобританія). **ПЕРЕД ПРИ ЗНАЧЕННЯМ ТА ЗАСТОСУВАННЯМ ОБОВ'ЯЗКОВО ОЗНАЙОМІТЬСЯ З ПОВНИМ ТЕКСТОМ ІНСТРУКЦІЙ ДО ПРЕПАРАТІВ Серетид™ Евохалер™ та Серетид™ Діскус™!** РІ. № UA/8524/01/01/02/03 від 01.07.2008. РІ. № UA/4827/01/01/02/03 від 05.05.2011.

«Оранж Кард»

Телефон БЕЗКОШТОВНОЇ гарячої лінії: 0800 50-50-71

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна за тел. (044) 585-51-85.

За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 03038, м. Київ, вул. Лінійна, 17. Тел./факс: (044) 585-51-85/-86, www.gsk.ua

