

Пацієнт с високим ризиком обострень ХОЗЛ: кто он и как ему помочь?

В последнее время на пульмонологических форумах и страницах медицинских изданий много говорится о клинической гетерогенности хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), его фенотипах и необходимости более индивидуализированного и дифференцированного подхода к ведению пациентов с этой патологией. Согласно новой редакции руководства Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD), представленной в конце 2011 г., выбор схемы лечения должен основываться не только на данных спирометрии, как рекомендовалось ранее, но и на таких важных критериях, как выраженность симптомов и риск обострений, которые, как было выяснено в последние годы, не очень строго коррелируют со степенью бронхообструкции. Обострениям ХОЗЛ недаром уделяется сегодня столь значительное внимание. Они являются важным фактором неблагоприятного прогноза заболевания, а их профилактика – одной из важнейших целей терапии ХОЗЛ согласно руководству GOLD. О том, как можно выявить пациентов с высоким риском обострений и какие подходы наиболее эффективны у этой категории больных, участникам II научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения больных ХОЗЛ» напомним член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева.

– Актуальность проблемы ХОЗЛ сложно переоценить. О том, что это заболевание представляет серьезную медико-социальную проблему, свидетельствуют очень высокие и непрерывно растущие показатели заболеваемости и смертности, а также экономический ущерб, который наносит эта болезнь современному обществу. Ежегодные расходы, связанные с ХОЗЛ, составляют приблизительно 2,4 млрд долларов США. Однако важно обратить внимание на тот факт, что более половины затрат (примерно 1,5 млрд) приходится на госпитализацию пациентов по поводу обострения ХОЗЛ. Так, в США средняя продолжительность пребывания пациента с ХОЗЛ в стационаре 10 дней, что обходится системе здравоохранения страны приблизительно в 10 тыс. долларов.

Обострения ХОЗЛ – это не только существенная статья расходов, но и одна из наиболее частых причин смертности. К сожалению, многие врачи и пациенты относятся к обострениям ХОЗЛ как к не очень серьезному состоянию, в то время как результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об обратном. Смертность после обострений ХОЗЛ по крайней мере не ниже чем после инфаркта миокарда. Так, госпитальная летальность при обострении ХОЗЛ составляет в среднем 8-11%, при инфаркте миокарда – 8-9,4%; смертность в течение первого года после госпитализации – 22-43% и 25-38% соответственно (N. Eriksen et al., 2003; K.H. Groenewegen et al., 2003; P. Almagro et al., 2002; A.F. Connors et al., 1996; T. Thom et al., 2006 и др.) (табл.). В течение трех лет после обострения ХОЗЛ, по данным S. Kim et al. (2006), умирают 39% больных.

Обострение ХОЗЛ приводит к усилению симптомов заболевания, прежде всего одышки, снижению показателей функции легких, ухудшению общего состояния пациента и, что очень важно, повышает риск госпитализации и смерти. Следует обратить внимание и на тот факт, что обострение имеет не только краткосрочные, но и отдаленные неблагоприятные последствия. Частые и особенно тяжелые обострения способствуют более быстрому прогрессированию заболевания, ухудшению качества жизни больных и существенному повышению смертности.

В настоящее время уделяется все большее внимание качеству жизни пациентов с хроническими заболеваниями как интегративному показателю их состояния здоровья. А вот как описывают влияние обострений на свою повседневную жизнь пациенты с ХОЗЛ:

«Самое ужасное, что я чувствую себя так, будто вот-вот задохнусь. Ощущение страшной усталости, кажется даже, что я сейчас просто упаду».

«Самое худшее при наступлении обострения – это усталость, слабость и вследствие этого вынужденная зависимость от других людей, так как самостоятельно обслуживать себя невозможно».

«Во время обострения я не могу нормально дышать, любое движение ухудшает мое состояние, кажется, что любая активность просто невозможна».

«Для меня наихудший вариант, если приступ начинается ранним утром, потому что в таком случае я не могу приступить к работе до его ухода в школу».

Подавляющее большинство пациентов, принимавших участие в исследовании Hidden Depths of COPD («Скрытые глубины ХОЗЛ»), отметили, что обострения оказывают значительное негативное воздействие на все аспекты их жизни, включая повседневную активность, профессиональную деятельность, сон и даже отношения с близкими людьми.

К сожалению, несмотря на такое существенное негативное влияние на течение и прогноз ХОЗЛ, а также на качество жизни больных, пациенты и врачи продолжают недооценивать серьезность проблемы обострений ХОЗЛ. Исследование Hidden Depths of COPD показало, что более четверти больных с обострением ХОЗЛ не обращаются за медицинской помощью, а еще 27% выжидают 3-4 дня после ухудшения самочувствия, прежде чем посетить лечащего врача.

Две трети опрошенных пациентов считают, что хорошо контролируют свое заболевание, но при этом у 69% имело место как минимум одно обострение в течение последнего года, у 54% – два и более обострения за год, у 8% – 6-10 обострений, у 5% – 11 и более в год, то есть каждый месяц. Это означает, что пациенты не понимают, что такое контроль заболевания и считают частые периоды существенного ухудшения

самочувствия неизбежными спутниками болезни.

Как показал проведенный в рамках исследования Hidden Depths of COPD опрос, врачи полагают, что обострения ХОЗЛ в долгосрочной перспективе оказывают меньшее негативное влияние на здоровье пациентов, чем инфаркт миокарда или инсульт, что идет в разрез с результатами вышеупомянутых эпидемиологических исследований.

► Таким образом, с учетом огромного медико-социального бремени обострений ХОЗЛ, эта проблема требует пристального внимания со стороны врачей, пациентов и членов их семей. Недаром в руководстве GOLD предупреждение и лечение обострений названы одной из основных задач лечения ХОЗЛ наряду с уменьшением выраженности симптомов, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением общего состояния здоровья и качества жизни пациентов, замедлением прогрессирования заболевания и снижением смертности.

В рекомендациях GOLD и раньше уделялось внимание профилактике и адекватному лечению обострений ХОЗЛ, но в новой редакции руководства, представленной в конце прошлого года, на проблеме обострений сделан особый акцент. Даже в определении ХОЗЛ подчеркивается их роль: «ХОЗЛ – широко распространенное, предотвратимое и поддающееся лечению заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и ассоциировано с чрезмерно выраженным воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния способствуют повышению степени тяжести заболевания у отдельных пациентов».



Т.А. Перцева

Кроме того, руководство GOLD-2011 предлагает оценивать тяжесть ХОЗЛ комплексно, основываясь не только на степени бронхообструкции, как это рекомендовалось ранее, но и на выраженности симптомов и степени риска обострений. Выраженность симптомов оценивают по шкале mMRC или тесту контроля над ХОЗЛ (CAT), а степень риска обострений – по данным спирометрии и/или частоте обострений в анамнезе. Два и более обострения в течение прошлого года или объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 50% от должного являются индикаторами высокого риска.

Согласно комплексной оценке пациентов ХОЗЛ разделили на 4 группы:

Группа А – низкий риск, мало симптомов; как правило, это пациенты со степенью нарушений функции дыхания GOLD 1 (ОФВ₁ ≥ 80% от должного) или GOLD 2 (50% ≤ ОФВ₁ < 80% от должного) и/или одним и более обострением за год и оценкой симптомов 0-1 балл по шкале mMRC или менее 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 (30% ≤ ОФВ₁ < 50% от должного) или GOLD 4 (ОФВ₁ < 30% от должного) и/или ≥ 2 обострений 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.

Таблица. Соотношение уровня смертности от обострений ХОЗЛ и инфаркта миокарда

| Обострения ХОЗЛ | Инфаркт миокарда |
|--|---|
| 22-43% пациентов, госпитализированных с обострениями ХОЗЛ, умирают в течение года ⁽¹⁻⁴⁾ | 25%-38% пациентов умирают в течение года после первого инфаркта миокарда ^(5,6) |
| Уровень смертности в больнице от обострений ХОЗЛ: 8-11% ^(1,2) | Уровень смертности в больнице от острого инфаркта миокарда: 8-9,4% ^(5,6) |

1. Eriksen N. et al. Ugeskr Laeger 2003; 165: 3499-3502. 2. Groenewegen K.H. et al. Chest 2003; 124: 459-467. 3. Almagro P. et al. Chest 2002; 121: 1441-1448. 4. Connors A.F. et al. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959-967. 5. Thom T. et al. Circulation 2006. 6. Heart and Stroke Foundation of Canada.

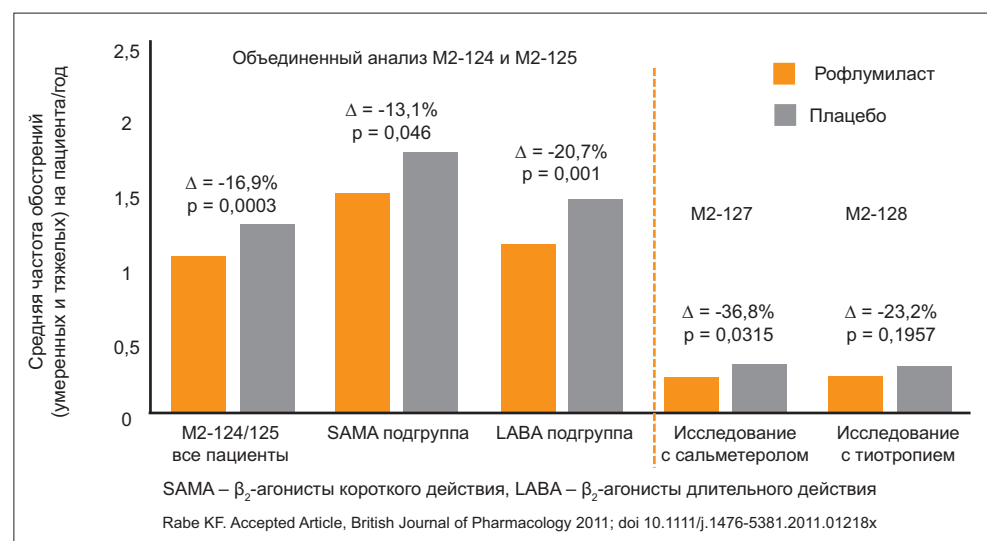


Рис. Уменьшение частоты обострений при добавлении рофлумиласта к бронходилататорам

► Таким образом, руководство GOLD дает ответ на первый вопрос: пациент с высоким риском обострений ХОЗЛ: кто он? Это больной с выраженной бронхообструкцией (ОФВ₁ < 50% от должного) и/или частыми обострениями в анамнезе (≥ 2 в год). При этом для отнесения пациента к группе высокого риска (С или D) достаточно только одного из указанных критериев, то есть пациенты с частыми обострениями в анамнезе относятся к группе высокого риска независимо от показателей функции легких.

Также помощь в идентификации пациентов высокого риска оказывает наличие такого симптома, как хронический кашель с выделением мокроты, иными словами, это больные ХОЗЛ с бронхитическим фенотипом. В исследовании P.R. Burgel et al. (2009) было показано, что риск обострений почти в 2,5 раза выше у пациентов с ХОЗЛ и симптомами хронического бронхита по сравнению с теми пациентами, у которых, несмотря на диагноз ХОЗЛ, отсутствует хронический кашель с выделением мокроты (p < 0,0001).

Согласно руководству GOLD у пациентов высокого риска (группы С и D) терапией первой линии является комбинация ингаляционного кортикостероида (ИКС) с β₂-агонистом длительного действия или холинолитик длительного действия. Поскольку этой терапии очень часто оказывается недостаточно для эффективного контроля заболевания (симптомов и будущих рисков, прежде всего обострений) у этих категорий больных, лечение можно и необходимо усиливать препаратами второго ряда и альтернативными средствами. При этом в первую очередь стоит обращать внимание на препараты, способные обеспечить снижение риска обострений как одного из важнейших факторов

риска прогрессирования ХОЗЛ и его неблагоприятного исхода.

Одним из таких препаратов является рофлумиласт (Даксас). Он показан пациентам высокого риска как из группы С (как альтернативное средство), так и группы D (как препарат второго выбора). В руководстве GOLD подчеркивается, что рофлумиласт снижает частоту обострений (от умеренных до очень тяжелых), требующих применения кортикостероидов, на 15-20% у пациентов с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ, с симптомами хронического бронхита и обострениями в анамнезе. Причем эта рекомендация имеет наивысший уровень доказательности А.

► Таким образом, согласно современным рекомендациям терапия рофлумиластом показана больным ХОЗЛ с выраженным кашлем и мокротой (бронхитический фенотип) и высоким риском обострений (пациенты групп С и D).

В целом ряде исследований было убедительно продемонстрировано, что Даксас обеспечивает эффективную профилактику обострений ХОЗЛ у пациентов с симптомами хронического бронхита и/или частыми обострениями.

Так, объединенный анализ нескольких исследований, проведенный F.G. Martinez et al. (2010), показал, что рофлумиласт достоверно снизил частоту обострений в общей когорте пациентов с ХОЗЛ на 14,3% по сравнению с плацебо (p=0,026). Однако у больных ХОЗЛ с симптомами хронического бронхита этот эффект был еще более выраженным – Даксас обеспечил сокращение риска обострений на 26,2% (p=0,001).

Еще один объединенный подгрупповой анализ (E. Vatempan et al., 2010) подтвердил, что Даксас эффективно снижает частоту обострений в общей когорте

больных ХОЗЛ (на 16,9% по сравнению с плацебо; p=0,0003). В подгруппе пациентов с частыми обострениями ХОЗЛ в анамнезе это снижение было еще большим и составило 22,3% (p=0,002).

Для сравнения стоит напомнить, что препарат первой линии базисной терапии ХОЗЛ тиотропий обеспечил снижение частоты обострений в исследовании UPLIFT на 14% по сравнению с контрольной группой, а комбинация флутиказона и сальметерола в исследовании TORCH – на 25% по сравнению с плацебо.

Поскольку в настоящее время рофлумиласт рекомендован в качестве альтернативного препарата или препарата второй линии, важно знать, насколько эффективно его назначение при добавлении к препаратам базисной терапии первой линии и позволит ли он дополнительно снизить частоту обострений?

Объединенный анализ исследований M2-124 и M2-125 убедительно показал, что добавление рофлумиласта к β₂-агонистам длительного действия обеспечило дополнительное снижение частоты средних и тяжелых обострений на 20,7% по сравнению с монотерапией бронхолитиками (p=0,0011). Добавление рофлумиласта к сальметеролу в исследовании M2-127 привело к дополнительному сокращению частоты обострений на 37% по сравнению с монотерапией бронхолитиком (p=0,0315), добавление к тиотропию в исследовании M2-128 – на 23,2% (p=0,1957) (K.F. Rabe et al., 2011) (рис.).

Согласно данным post-hoc анализа результатов исследований M2-111 и M2-112 добавление рофлумиласта к ИКС обеспечило дополнительное снижение частоты обострений на 18,8% (p=0,0137) (F.G. Martinez et al., 2010).

Назначение препарата Даксас обеспечивает не только сокращение риска обострений, но и существенное улучшение

функции легких, даже при его добавлении к бронхолитикам. Так, исследования M2-124 и M2-125 показали достоверное увеличение пре- и постбронходилатационного показателя ОФВ₁ по сравнению с группой плацебо (на 48 и 55 мл соответственно; p < 0,0001).

► Таким образом, обострения ХОЗЛ являются серьезной медико-социальной проблемой, требующей пристального внимания со стороны врачей и пациентов. Они оказывают выраженное негативное влияние на течение и прогноз ХОЗЛ, а также значительно снижают качество жизни больных.

К сожалению, врачи недооценивают серьезность проблемы обострений ХОЗЛ, несмотря на более высокий риск смерти в первые 12 месяцев после обострения ХОЗЛ по сравнению с таковым при инфаркте миокарда.

Предупреждение и лечение обострений снижает будущие риски у пациентов с ХОЗЛ – смертность, ухудшение функций легких, частые госпитализации.

Согласно руководству GOLD-2011 к группе высокого риска обострений относятся больные ХОЗЛ с ОФВ₁ < 50% от должного и пациенты, перенесшие два и более обострений в предыдущем году.

Больные ХОЗЛ с хроническим кашлем и мокротой страдают от обострений в два раза чаще, чем пациенты без этих симптомов.

Согласно руководству GOLD-2011 назначение рофлумиласта (препарата Даксас) может быть рекомендовано больным ХОЗЛ с бронхитическим фенотипом и высоким риском обострений (группы С и D).

У этих категорий пациентов Даксас при добавлении к любой поддерживающей терапии обеспечивает не только существенное снижение частоты обострений, но и улучшает функцию легких.

Подготовила Наталья Мищенко

3

Дайджест

Раннее назначение системных кортикостероидов снижает риск госпитализации у детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой

Канадские ученые провели исследование, целью которого было изучение эффективности раннего назначения системных кортикостероидов при обострении бронхиальной астмы – БА (в течение 60-75 мин после появления симптомов) – по сравнению с более поздним их применением (>75 мин).

В этом проспективном обсервационном когортном исследовании приняли участие дети в возрасте от 2 до 17 лет, обратившиеся в отделение неотложной помощи со среднетяжелой или тяжелой БА, на что указывала оценка по шкале PRAM (Pediatric Respiratory Assessment Measure) от 5 до 12 баллов. Конечными точками исследования были частота госпитализаций и повторного появления симптомов, а также длительность периода активного лечения.

Из 406 детей, соответствовавших критериям включения в исследование, у 88% была среднетяжелая и у 22% тяжелая БА. Средний возраст пациентов составил 4 года (межквартильный диапазон от 3 до 8 лет), 64% составили мальчики. Раннее назначение кортикостероидов детям с БА отмечено в 50% случаев, отсроченное – в 33%, в 17% случаев эти препараты не назначались. Госпитализация потребовалась 36% детей. Раннее назначение кортикостероидов по сравнению с более поздним применением снижало вероятность госпитализации на 0,4 ч (95% ДИ 0,2-0,7) и продолжительности активного лечения на 0,7 ч (95% ДИ от 1,3 до -0,8), но не оказывало достоверного влияния на риск повторного появления симптомов. Была отмечена положительная корреляция между отсроченным назначением кортикостероидов и установленной в отделении неотложной помощи очередностью оказания медицинской помощи, а также негативная корреляция с оценкой по шкале PRAM.

Таким образом, в данном исследовании с участием детей со среднетяжелой или тяжелой БА, обратившихся в отделение неотложной помощи, раннее назначение системных кортикостероидов (в течение 75 мин после обращения) снижало частоту госпитализаций и уменьшало продолжительность периода активного лечения, что

позволяет сделать вывод об оптимальной эффективности такого подхода.

Bhogal S.K. et al. Ann Emerg Med. 2012 Mar 10

Нарушения сна у пациентов с ХОЗЛ

Целью этого одномерного (поперечного) исследования была оценка распространенности нарушений сна у пациентов с ХОЗЛ, а также выявление демографических и клинических предикторов этих нарушений. Был проведен опрос 183 больных ХОЗЛ, 72 из которых (30 лиц с нарушениями сна и 42 – без них), помимо этого, вели дневники сна. Всем участникам исследования также проводили 7-дневную актиграфию.

Инсомния (хронические нарушения сна, связанные с нарушением дневного функционирования) наблюдалась у 27,3% пациентов. Повышенный риск инсомнии наблюдался у курильщиков (ОШ 2,13) и у лиц с частыми эпизодами тревоги или сниженного настроения (ОШ 3,57), в то время как кислородотерапия ассоциировалась со снижением риска нарушений сна (ОШ 0,35). У лиц с ХОЗЛ и инсомнией качество жизни было сниженным, а распространенность дневной сонливости – повышенной. Актиграфия выявила у них более короткую продолжительность и меньшую эффективность сна, а дневники сна показали более низкую оценку качества сна самими пациентами.

Авторы исследования сделали вывод, что нарушения сна широко распространены у пациентов с ХОЗЛ. Курение и наличие тревоги или депрессии повышают риск инсомнии, тогда как кислородотерапия его снижает. У пациентов с ХОЗЛ и инсомнией ниже качество жизни и чаще отмечается дневная сонливость. Эти пациенты менее удовлетворены качеством своего сна.

Budhiraja R. et al. Sleep 2012; 35 (3): 369-375

Бронхообструкция, легочная функция и риск развития сердечной недостаточности: результаты исследования ARIC

Американские ученые изучили взаимосвязь между показателем ОФВ₁, наличием бронхообструкции и частотой

развития сердечной недостаточности. Для этого были использованы показатели функции легких по данным спирометрии у 15 792 участников исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) за 1987-1989 гг. Частоту развития сердечной недостаточности рассчитывали на основании медицинских записей и свидетельств о смерти до 2005 г. в когорте 13 660 пациентов, соответствовавших критериям включения.

В целом за период наблюдения, который составил в среднем 14,9 года, развитие сердечной недостаточности было зафиксировано у 1369 пациентов (10%). Скорректированный по возрасту и росту относительный риск (ОР) сердечной недостаточности равномерно возрастал по мере снижения ОФВ₁ у лиц обоего пола, любой расы и с различным статусом курения. С учетом поправки на традиционные кардиоваскулярные факторы риска и рост ОР сердечной недостаточности при сравнении самого низкого и самого высокого квартиля ОФВ₁ составил 3,91 (95% ДИ 2,4-6,35) у женщин европеоидной расы; 3,03 (95% ДИ 2,12-4,33) – у женщин негроидной расы; 2,23 (95% ДИ 1,37-3,59) – у мужчин негроидной расы. Достаточно слабая, но статистически достоверная корреляция сохранялась между ОФВ₁ и риском сердечной недостаточности после поправки на маркеры системного воспаления.

Скорректированный по многочисленным факторам ОР сердечной недостаточности был достоверно выше при соотношении ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких < 70% по сравнению с ≥ 70% (у мужчин: ОР 1,44; 95% ДИ 1,20-1,74; у женщин: ОР 1,40; 95% ДИ 1,13-1,72). Устойчивая положительная корреляция наблюдалась между риском сердечной недостаточности и наличием, по словам пациентов, диагноза эмфиземы или ХОЗЛ, но не БА.

Таким образом, в этом большом популяционном исследовании с продолжительным периодом наблюдения было установлено, что снижение показателя ОФВ₁ и наличие ХОЗЛ являются сильными независимыми предикторами развития сердечной недостаточности.

Agarwal S.K. et al. Eur J Heart Fail. 2012 Feb 25

Подготовила Наталья Мищенко