

# Опережая ХОЗЛ на шаг: прогнозирование и пр

По материалам VI Нац

**Симпозиум с таким названием вызвал неподдельный интерес у участников VI Национального астма-конгресса, состоявшегося 18-19 октября в Киеве. Следует отметить, что значительное внимание к этому мероприятию было вполне ожидаемым. Во-первых, в симпозиуме приняли участие ведущие украинские пульмонологи, пользующиеся большим авторитетом у практикующих врачей нашей страны. Во-вторых, на симпозиуме были рассмотрены самые новые данные о патогенезе и лечении ХОЗЛ – патологии, которая сегодня по праву считается самой актуальной проблемой пульмонологии и одной из наиболее приоритетных проблем медицины в целом. В свою очередь мы предлагаем нашим читателям, у которых не было возможности посетить астма-конгресс, ознакомиться с той полезной информацией, которая была представлена на данном мероприятии.**



Открыла симпозиум заведующая отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Яшина, выступившая с докладом «Местное и системное воспаление

в инициации, прогрессировании и развитии рисков при ХОЗЛ. Возможности современной терапии».

О ключевой роли воспаления в патогенезе ХОЗЛ известно уже давно. Раньше основное внимание уделяли местному воспалению в дыхательных путях, а сегодня ученые и клиницисты все больше говорят о роли системного воспаления при ХОЗЛ. Вопрос о том, первично ли системное воспаление при ХОЗЛ или же оно является следствием местного воспаления, пока остается предметом дискуссии. Тем не менее уже убедительно показано, что в популяции больных ХОЗЛ отмечается существенное повышение ряда биомаркеров системного воспаления – интерлейкина (ИЛ) 6, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли  $\alpha$ , (ФНО- $\alpha$ ), фибриногена и уровня лейкоцитов в крови. При этом также установлено, что наличие персистирующего системного воспаления ассоциируется с ухудшением исходов ХОЗЛ, в связи с чем было предложено выделить отдельный фенотип этого заболевания – с наличием системного воспаления (А. Agusti et al., 2012).

Есть веские основания полагать, что системное воспаление – основное связующее звено между ХОЗЛ с одной стороны и сопутствующими заболеваниями с другой стороны. Хорошо известно врачам исследование ECLIPSE, в котором было проведено всестороннее изучение ХОЗЛ, показало, что у больных ХОЗЛ статистически достоверно повышена распространенность патологии сердечно-сосудистой системы, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, аритмий, остеопороза, диабета, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки как по сравнению с контрольной группой некурящих лиц, так и с курящими людьми без ХОЗЛ.

Исследование ECLIPSE позволило выявить не только фенотип с частыми обострениями, о котором много говорится в последнее время, но и еще один важный с клинической точки зрения фенотип с персистирующим системным воспалением. Анализ исследования ECLIPSE, проведенный недавно А. Agusti et al. (2012), показал, что примерно у 70% пациентов с ХОЗЛ имеют место признаки системного воспаления, причем у 16% оно носит персистирующий характер (2 и более маркера в начале исследования и через год). В подгруппе пациентов с персистирующим системным воспалением были достоверно выше показатели общей смертности (13% vs 2%,  $p < 0,001$ ) и частота обострений (1,5 vs 0,9 per year,  $p < 0,001$ ) по сравнению с теми, у кого не было признаков системного воспаления. Таким образом, был выявлен новый фенотип ХОЗЛ с персистирующим системным воспалением, который ассоциируется с худшими исходами заболевания и может быть целью специфической противовоспалительной терапии и дальнейших исследований.

С какими же неблагоприятными исходами ассоциируется системное воспаление при ХОЗЛ? В настоящее время установлено, что системное воспаление при ХОЗЛ коррелирует с избыточной массой тела, наличием хронического бронхита, выраженностью одышки, ухудшением выносливости и качества жизни,

скоростью снижения функции легких в долгосрочной перспективе, потребностью в ингаляционных кортикостероидах (ИКС) и т.д.

У пациентов с фенотипом системного воспаления существенно выше риск обострений, чем при его отсутствии – 1,5 и 0,9 эпизода на одного пациента в год, соответственно. И наконец, наличие системного воспаления значительно повышает общую смертность пациентов с ХОЗЛ, которая по данным А. Agusti et al. (2012) составляет 13% в год по сравнению с 2% в когорте лиц с ХОЗЛ, но без признаков системного воспаления. С. Gavin et al. (2010) показали, что обострение ХОЗЛ, которое ассоциируется с существенным повышением таких биомаркеров воспаления, как ИЛ-6 и фибриноген, приводит к значительному возрастанию риска ИМ.

Как же влиять на персистирующее воспаление при ХОЗЛ и системное воспаление в частности? Кортикостероиды традиционно считаются наиболее сильными противовоспалительными средствами. И действительно, они высокоэффективны при целом ряде заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет воспаление. Но с ХОЗЛ ситуация оказалась не столь оптимистичной, как например, с бронхиальной астмой. Достаточно скоро стала очевидна весьма умеренная эффективность кортикостероидов при этом заболевании. Было предложено несколько гипотез, объясняющих относительно низкую чувствительность к кортикостероидам при ХОЗЛ:

- преимущественно нейтрофильное воспаление,
- Th1 иммунный ответ,
- преобладание воспаления в дистальных дыхательных путях, что затрудняет доставку ИКС к мишени действия,
- коллагеновое ремоделирование периферических дыхательных путей (на фибробласты кортикостероиды не оказывают значимого влияния),
- снижение деацетилирования гистона вследствие оксидантного стресса.

М. J. Gizycki et al. (2002) показали, что терапия ИКС (флютиказона фураотом) пациентов с ХОЗЛ в течение 3 месяцев приводила к существенному снижению количества тучных клеток в биоптате бронхов, но количество нейтрофилов при этом не уменьшилось, более того была отмечена тенденция к его увеличению.

Ключевая роль местного и системного воспаления при ХОЗЛ заставляет искать новые средства для его контроля. Было установлено, что одним из важных звеньев воспалительного каскада при ХОЗЛ является фосфодиэстераза 4 типа (ФДЭ-4). Этот фермент разрушает цАМФ, снижая его уровень внутри клетки и тем самым способствуя повышению активности ряда клеток воспаления (нейтрофилов, альвеолярных макрофагов, эозинофилов). Кроме того, ФДЭ-4 обнаружена в гладкомышечных клетках (способствует их пролиферации и бронхоконстрикции), эпителиальных клетках, эндотелии сосудов, фибробластах, нервных клетках и т.д. Поэтому усилия ученых были направлены на разработку препаратов, ингибирующих ФДЭ-4. Подавляя активность этого фермента, ингибиторы ФДЭ-4 снижают активность воспалительных клеток, уменьшая выраженность как местного, так и системного воспаления, и соответственно оказывая влияние как на легочные симптомы, так и на системные проявления (слабость скелетных мышц, метаболические нарушения, остеопороз и т.д.). Также предполагается, что эти препараты влияют и на иные звенья патогенеза ХОЗЛ за счет воздействия на другие клетки-мишени ФДЭ-4.

Наиболее изученным представителем этого класса лекарственных средств сегодня является рофлумиласт.

Его противовоспалительные свойства были убедительно продемонстрированы в ряде экспериментальных и клинических исследований. Так, в 4-недельном перекрестном исследовании (D.C. Grootendorst et al., 2007) рофлумиласт обеспечивал существенное сокращение общего количества клеток в индуцированной мокроте больных ХОЗЛ – на 34% по сравнению с плацебо ( $p=0,0023$ ), в том числе нейтрофилов на 35,5% ( $p=0,0017$ ) и эозинофилов на 50% ( $p=0,0005$ ). Кроме того, у пациентов, получавших рофлумиласт, отмечено достоверное снижение уровней маркеров воспаления в мокроте – ИЛ-8, нейтрофильной эластазы, эозинофильного катионного белка,  $\alpha 2$ -макроглобулина.

Milaga et al. (2012) показали, что рофлумиласт защищает бронхиальный эпителий от потери реснитчатых клеток и снижения частоты биения ресничек, индуцированных сигаретным дымом. Ранее Ivars et al. (2010) установили, что рофлумиласт способен предупреждать индуцированную табачным дымом экспрессию мРНК муцина MUC5AC. Таким образом, обе работы показали, что препарат улучшает мукоцилиарную функцию в условиях воздействия сигаретного дыма.

Еще в одном экспериментальном исследовании было установлено, что рофлумиласт может замедлять прогрессирование эмфиземы у мышей при воздействии сигаретного дыма (P. Martorana et al., 2005).

Противовоспалительные эффекты рофлумиласта, обнаруженные и доказанные в экспериментальных работах, нашли свое подтверждение в клинических исследованиях, что выражалось, прежде всего, в снижении частоты обострений у больных тяжелым ХОЗЛ с симптомами хронического бронхита и обострениями в анамнезе (P. Calverley et al., 2009).

А как с клинической точки зрения проявляется влияние рофлумиласта на системное воспаление? Как уже было отмечено, системное воспаление считают связующим звеном между ХОЗЛ и сопутствующей патологией, в частности сердечно-сосудистой. Объединенный анализ 14 клинических исследований по изучению рофлумиласта показал, что этот препарат снижает риск кардиоваскулярных событий у пациентов с ХОЗЛ, в том числе фатальных, по сравнению с плацебо (White et al., 2011).

Еще одним патологическим состоянием, сопутствующим ХОЗЛ, являются метаболические нарушения, включая избыточную массу тела/ожирение и сахарный диабет. Уже упоминалось, что системное воспаление по данным исследования ECLIPSE ассоциируется с избытком массы тела (средний ИМТ был выше в группе лиц с 2 и более маркерами системного воспаления). В свою очередь терапия рофлумиластом по данным клинических исследований приводит к некоторому снижению массы тела пациентов (на 2,17 кг по данному объединенному анализу M-124 и M-125). Ранее это снижение рассматривалось как нежелательное явление терапии. Однако позже были получены данные, свидетельствующие о том, что снижение веса происходило преимущественно за счет уменьшения массы жировой ткани и в основном у лиц с исходно повышенным индексом массы тела (с наличием метаболического синдрома). Это позволило по-иному посмотреть на это явление и рассматривать его как положительный метаболический эффект терапии.

Подробное изучение влияния рофлумиласта на метаболические параметры стало целью исследования FORTUNA, в котором оценивали динамику гликозилированного гемоглобина в качестве первичной конечной точки и ряда вторичных конечных точек (уровней свободных жирных кислот, глицерола, глюкозы, глюкагона, С-пептида, инсулина) на фоне терапии этим ингибитором ФДЭ-4. В нем приняли участие 487 пациентов 35-70 лет с недавно выявленным СД 2 типа без ХОЗЛ, ранее не получавшие медикаментозной сахароснижающей терапии. После 12 недель применения рофлумиласта было отмечено существенное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> по сравнению с группой плацебо (-0,79% и -0,33% соответственно). Уменьшение HbA<sub>1c</sub> от исходного уровня в группе рофлумиласта было

# и предупреждение будущих рисков заболевания

## ам VI Национального астма-конгресса

статистически значимым. Также после терапии рофлумиластом наблюдалось снижение уровня глюкозы крови натощак и инсулина.

► Таким образом, в настоящее время системное воспаление рассматривается как связующее звено между ХОЗЛ и сопутствующими заболеваниями, более того оно выступает фактором, посредством которого эти заболевания усугубляют течение друг друга. Поэтому очень важно при выборе схемы лечения пациента с ХОЗЛ учитывать возможное ее влияние на системное воспаление. В свою очередь препарат Даксас, убедительно показавший влияние на местное воспаление, а также, согласно имеющимся сегодня данным, потенциально влияющий на системное воспаление, может рассматриваться как перспектива для пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей патологией. Кроме того, планируется изучить возможность применения рофлумиласта при других заболеваниях, ассоциированных с местным и системным воспалением (стероидрезистентная бронхиальная астма, идиопатический фиброз легких, СД 2 типа, неалкогольный стеатогепатит, легочная и артериальная гипертензия).



Взгляд на обострение ХОЗЛ сквозь призму патогенеза заболевания представила **член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева.**

– Проблему ХОЗЛ в целом и его обострений в частности можно смело сравнить с айсбергом, поскольку с одной стороны еще очень многое об этой патологии нам неизвестно, а с другой – многое просто остается вне поля нашего зрения, в том числе и сами обострения. Так, установлено, что в ходе клинических исследований примерно о половине обострений ХОЗЛ пациенты не сообщают исследователям, поскольку не связывают ухудшение своего самочувствия с обострением ХОЗЛ. Еще один важный момент, которому уделяется недостаточное внимание – это механизмы, лежащие в основе развития обострений ХОЗЛ. Врачи хорошо знают о том, что наиболее частой причиной обострений ХОЗЛ являются инфекционные агенты (вирусы и бактерии), реже – аэрополлютанты. Однако мало кто помнит, что обострение ХОЗЛ – это, прежде всего, манифест воспаления, как местного, так и системного. И именно на воспалении должен быть сосредоточен максимум нашего внимания. В связи с этим возникает интересный вопрос: что первично – воспаление или обострение?

► Для большинства врачей очевидным покажется ответ, что воздействие повреждающих факторов окружающей среды (инфекционных, физических или химических) вызывает воспаление в дыхательных путях. Однако сегодня имеются данные о том, что у пациентов, у которых уровни маркеров воспаления выше в стабильной фазе заболевания, чаще отмечаются обострения ХОЗЛ. То есть воспаление является как проявлением, так вероятно и фактором, способствующим развитию обострений ХОЗЛ.

В действительности актуальность проблемы обострений ХОЗЛ сложно переоценить. Известно, что 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. При этом 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. Смертность после обострений ХОЗЛ по крайней мере не ниже чем после ИМ. Так, госпитальная летальность при обострении ХОЗЛ

составляет в среднем 8-11%, при ИМ – 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. 1).

В течение трех лет после обострения ХОЗЛ, по данным S. Kim et al. (2006), умирают 39% больных. Поэтому профилактика, своевременное выявление и адекватное лечение обострений ХОЗЛ сегодня являются одними из наиболее приоритетных задач в ведении пациентов с ХОЗЛ.

Обострение ХОЗЛ	versus	Инфаркт миокарда
22-43% пациентов, госпитализированных с обострениями ХОЗЛ, умирают в течение года		25-38% пациентов умирают в течение 1 года после первого инфаркта миокарда
Уровень смертности в больнице от обострений ХОЗЛ: 8-11%		Уровень смертности в больнице от острого инфаркта миокарда: 8-9,4%

Таким образом, мы видим, что проблема обострений ХОЗЛ с одной стороны является чрезвычайно актуальной, а с другой – недооценивается врачами и пациентами. Как же не пропустить обострение ХОЗЛ и, что еще более важно, как предупредить его развитие?

Согласно руководству GOLD-2011 обострение ХОЗЛ – острый эпизод, характеризующийся усилением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за пределы нормальной суточной вариабельности и требует изменения терапии. Интересно, что в большинстве случаев симптомы ХОЗЛ не усугубляются резко, в течение одного дня. Обычно усиление симптоматики начинается за 1-2 недели до развития клинически явного обострения ХОЗЛ, то есть постепенно, в течение нескольких дней усиливается одышка, кашель, появляется боль в груди и т.д. (Calverley et al., 2005). Следовательно, внимательное отношение пациента к своему самочувствию и состоянию, а в идеале ведение дневника самонаблюдения, будут способствовать более ранней диагностике обострений ХОЗЛ, их более эффективно-му лечению и улучшению прогноза в целом.

► С точки зрения улучшения прогноза обострения, безусловно, лучше предупреждать, а не лечить. У каких пациентов с ХОЗЛ профилактика обострений должна стать одной из важнейших задач терапии? Ответ очевиден – у больных с высоким риском развития обострений. Руководство GOLD-2011 дает четкие и простые рекомендации относительно того, как определить категорию пациентов с высоким риском обострений ХОЗЛ. Для этого необходимо оценить анамнез обострений и данные спирометрии. Два и более обострения за прошедший год и/или ОФВ<sub>1</sub> <50% от должного (группы С и D) являются индикаторами высокого риска.

В схему лечения пациентов групп С и D, согласно руководству GOLD-2011, наряду с бронхолитиками длительного действия и ИКС рекомендуется включать ингибитор ФДЭ-4 (в качестве альтернативного выбора в группе С и второго выбора в группе D). На чем основана такая рекомендация? В GOLD-2011 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 (уровень доказательств А)». Основанием для такой рекомендации стало исследование Martinez et al. (2010), в котором рофлумиласт обеспечил снижение частоты обострений в общей популяции больных ХОЗЛ на 14,3%, а в подгруппе больных с хроническим бронхитом – на 26,2%.

Почему именно у пациентов с хроническим бронхитом рофлумиласт оказался наиболее эффективен в снижении частоты обострений? Было установлено, что наличие хронического кашля с мокротой (хронического бронхита), как следствие персистирующего воспаления в нижних дыхательных путях, представляет собой один из важных предикторов частых обострений. Так, в исследовании Burgel et al. (2009) было показано, что у лиц с хроническим кашлем и мокротой частота обострений примерно в 2,5 раза выше по сравнению с теми, у кого нет симптомов хронического бронхита. Такое же наблюдение было сделано и в исследовании PLATINO (n=5134), в котором частота обострений, в том числе потребовавших обращения за медицинской помощью, была достоверно выше при наличии симптомов хронического бронхита.

На основании результатов исследования ECLIPSE наиболее мощным предиктором частых обострений ХОЗЛ в будущем сегодня признано наличие обострений в анамнезе. То есть чем чаще обострения встречались в прошлом, тем выше риск развития их в будущем. Этот феномен получил название фенотипа ХОЗЛ с частыми обострениями, требующего особых подходов к ведению, прежде всего акцента на профилактике развития обострений в будущем. Следует отметить, что по данным того же исследования ECLIPSE этот фенотип является достаточно устойчивым – 71% лиц с частыми обострениями на первом и втором году наблюдения так же часто страдали от обострений и в течение третьего года. Этот факт является не очень удивительным и указывает на ограниченные возможности фармакотерапии в переводе пациента из фенотипа частых обострений в фенотип редких обострений. Но есть препараты, которые могут обеспечить такой результат, например ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт. Wedzicha et al. (2011) показали, что 68% пациентов с ХОЗЛ, исходно имевших фенотип с частыми обострениями, перешли в группу нечастых обострений после года терапии рофлумиластом (рис.).

- 32% пациентов с частыми обострениями остались в группе «частые обострения»
- 68% пациентов перешли в группу «нечастые обострения» после года терапии рофлумиластом

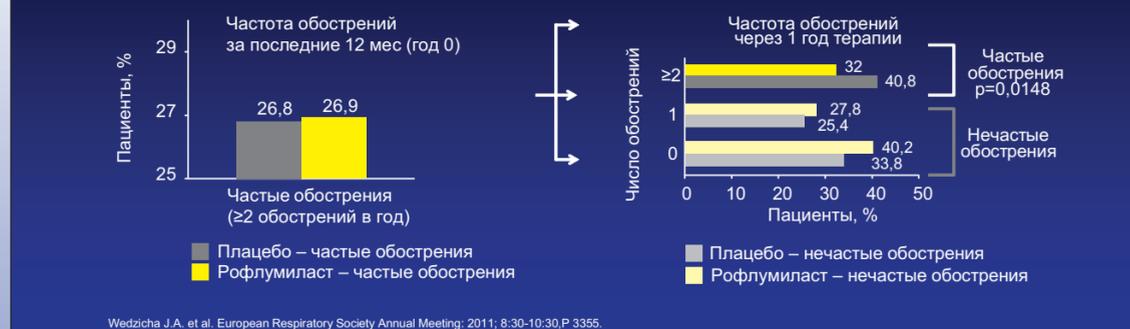


Рис. Влияние рофлумиласта на динамику фенотипа ХОЗЛ с частыми обострениями

Продолжение на стр. 10.

# Опережая ХОЗЛ на шаг: прогнозирование и предупреждение будущих рисков заболевания

По материалам VI Национального астма-конгресса

Продолжение. Начало на стр. 8.

По данным Bateman et al. (2010) снижение частоты обострений ХОЗЛ при применении рофлумиласта по сравнению с плацебо в общей популяции больных ХОЗЛ составило 16,9%, а в подгруппе с частыми обострениями ( $\geq 2$  за год) – 22,3%. Таким образом, рофлуиласт демонстрирует высокую клиническую эффективность у пациентов с фенотипом частых обострений.

Уже говорилось о взаимосвязи ХОЗЛ и ожирения, которая вероятнее всего опосредована системным воспалением. Важно отметить, что эта связь является двусторонней, то есть и ХОЗЛ, и ожирение способствуют усилению системного воспаления и тем самым усугубляют течение друг друга. Что касается влияния ожирения на течение ХОЗЛ, то показано, что метаболический синдром значительно повышает риск обострений ХОЗЛ (Kureli et al., 2010). В свою очередь рофлуиласт способствует снижению массы тела у лиц с ее избытком или ожирением и таким образом, вероятно, обеспечивает еще один механизм снижения частоты обострений у больных ХОЗЛ.

Суммируя изложенную информацию, можно сделать следующие выводы:

► **На сегодняшний день обострения ХОЗЛ все еще остаются нерешенной и в то же время серьезно недооцениваемой медицинской проблемой. Ключевую роль в развитии обострений ХОЗЛ играет воспаление. Противовоспалительный препарат для базисной терапии ХОЗЛ рофлуиласт (Даксас) эффективно снижает частоту обострений у пациентов высокого риска – с тяжелым и очень тяжелым течением ХОЗЛ, с симптомами хронического бронхита и частыми обострениями в анамнезе ( $\geq 2$  за год) и, что очень важно, способствует переходу значительной части пациентов из группы с частыми обострениями в группу с нечастыми обострениями. Очевидны положительные метаболические эффекты рофлуиласта у пациентов с избыточной массой тела. Более пристальное изучение влияния рофлуиласта на воспаление в жировой ткани может открыть новые перспективы терапии пациентов с ХОЗЛ и метаболическими нарушениями.**



О том, как хроническое воспаление влияет на жизнь пациента с ХОЗЛ, на клиническом примере продемонстрировал заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор **Николай Николаевич Островский**.

– Проанализировав результаты масштабных исследований по изучению эффективности фармакотерапии ХОЗЛ, мы можем увидеть, что применение препаратов первого ряда для базисной терапии ХОЗЛ (бронхолитики длительного действия и ИКС) позволяют снизить частоту обострений максимум на 14–25%. То есть, используя даже тройную комбинацию ( $\beta_2$ -агонист длительного действия, холинолитик длительного действия и ИКС), мы не в состоянии удержать пациента с ХОЗЛ в постоянной фазе ремиссии, то есть обострения неизбежны.

Но поскольку обострения оказывают значительное негативное влияние на течение и прогноз ХОЗЛ, крайне желательно дальнейшее снижение риска их развития. С учетом того, что в патогенезе обострений ХОЗЛ важнейшая роль отводится воспалению, представляется целесообразным включение в схему лечения больных ХОЗЛ с высоким риском обострений противовоспалительных препаратов, способных купировать специфичное для ХОЗЛ воспаление, в частности рофлуиласта. Такой подход рекомендован в международном руководстве GOLD-2011.

Таблица 2. Схема терапии пациентов с ХОЗЛ согласно рекомендациям GOLD-2011

Пациент	Первый выбор	Второй выбор	Альтернативный выбор
A	КДХ или КДБА	ДДХ или ДДПА или КДХ и ДДХ	Теofilлин
B	ДДХ или ДДБА	ДДХ и ДДБА	КДБА и/или КДХ Теofilлин
C	ИКС + ДДБА или ДДХ	ДДХ и ДДБА	иФДЭ4 КДБА и/или КДХ Теofilлин
D	ИКС + ДДБА или ДДХ	ИКС или ДДХ или ИКС + ДДБА и ДДХ или ИКС + ДДБА и иФДЭ4 или ДДХ и ДДБА или ДДХ и иФДЭ4	Карбоцистеин КДБА и/или КДХ Теofilлин

Примечание: КДБА –  $\beta_2$ -агонист короткого действия; КДХ – холинолитик короткого действия; ДДХ – холинолитик длительного действия; ДДБА –  $\beta_2$ -агонист длительного действия; ИКС – ингаляционный кортикостероид; иФДЭ4 – ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа.

Что на практике дает включение рофлуиласта в схему лечения больного ХОЗЛ с высоким риском? Для поиска ответа на этот вопрос рассмотрим реальный клинический пример.

Пациент М., 68 лет, обратился с жалобами на одышку в состоянии покоя, сухой непродуктивный кашель, ощущение стеснения в груди, быструю утомляемость. Стаж курения – 39 пачко-лет. Отмечает постепенное снижение массы тела. ИМТ на момент осмотра 24 кг/м<sup>2</sup>. Аускультативно: дыхание резко ослабленное, с «ватным» оттенком, удлинена фаза выдоха, на выдохе сухие рассеянные хрипы.

Пациент делится: «Доктор, мне надо быть здоровым. Моя жена и дочь работают за границей, а я тут с внуком. Для меня худшее время – утро. Я просыпаюсь и боюсь пошевелиться, так как сразу начнется кашель, отделение мокроты и одышка. Часто (3–4 раза за зиму) такое состояние длится неделю или больше. Я тогда даже не могу собрать внука в школу».

По данным спирометрии: ОФВ<sub>1</sub> – 37% от должного, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 41,6%. Обратимость обструкции в пробе с сальбутамолом – 9,26%.

Больной получает такое лечение:

- формотерол 12 мкг 2 раза в сутки,
- будесонид 400 мкг 2 раза в сутки,
- метилпреднизолон 20 мг в сутки,
- неофиллин 300 мг 2–3 раза в сутки,
- ингаляции сальбутамола по потребности (3–4 раза в сутки).

Согласно международным рекомендациям GOLD пациент относится к группе D, так как имеет выраженные симптомы заболевания и высокий риск. В данном случае высокий риск обусловлен и большой частотой обострений в анамнезе (3–4 за год) и показателем ОФВ<sub>1</sub> меньше 50% от должного (37%).

Пациенту установлен диагноз: ХОЗЛ 3, тяжелое течение, фаза ремиссии. Перибронхиальный пневмосклероз. Эмфизема легких. ЛН III ст.

При недостаточной эффективности препаратов первого выбора для улучшения контроля заболевания GOLD-2011 рекомендует усиление терапии, например добавление ингибитора ФДЭ-4 (табл. 2).

На основании клинической картины, результатов обследования и современных рекомендаций схема лечения пациента была откорректирована следующим образом:

- тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки;
- будесонид 400 мкг 2 раза в сутки;
- рофлуиласт (Даксас) 500 мкг в сутки;
- метилпреднизолон 20 мг в сутки;
- ингаляции сальбутамола по потребности (3–4 раза в сутки).

Назначенное лечение привело к ощутимому улучшению переносимости физических нагрузок, уменьшению физических признаков бронхообструкции, улучшению общего состояния, сна, аппетита и, что очень важно – отсутствию обострений за полгода последующего наблюдения. ОФВ<sub>1</sub> по данным спирометрии повысился до 43 и 45% от должного на 90-й и 180-й день лечения соответственно.

Важно подчеркнуть, что исходно нормальный вес пациента (ИМТ 24 кг/м<sup>2</sup>) не изменился в ходе лечения. Это соответствует результатам международных клинических исследований по изучению рофлуиласта, в которых некоторое снижение средней массы тела участников происходило преимущественно за счет лиц с избыточным весом и ожирением, в то время как у пациентов с исходно нормальным или сниженным ИМТ достоверное уменьшение массы тела на фоне терапии рофлуиластом не было зафиксировано.

Сам пациент отмечает следующее: «Мне стало лучше, мне легче дышать, реже бужу внука кашлем вместо будильника, не боюсь наступления утра и хожу в воскресенье утром в церковь, могу отстоять службу и не перебивать ее своим кашлем».

На данный момент схема его лечения выглядит следующим образом:

- тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки;
- будесонид 400 мкг 2 раза в сутки;
- рофлуиласт (Даксас) 500 мкг в сутки;
- метилпреднизолон 5–10 мг в сутки (периодически);
- ингаляции сальбутамола по потребности (0–1 раз в сутки);
- неофиллин не принимает.

► **В завершение следует подчеркнуть, что базисная терапия ХОЗЛ обязательно должна состоять из двух основных компонентов – бронхолитического и противовоспалительного. Применение препарата Даксас в комплексной схеме лечения ХОЗЛ в рассматриваемом клиническом случае позволило:**

- стабилизировать эндобронхиальное хроническое воспаление;
- пролонгировать фазу ремиссии ХОЗЛ;
- стабилизировать показатели функции внешнего дыхания;
- уменьшить потребность в ингаляционных бронхолитиках короткого действия;
- отменить прием пролонгированных теофиллинов;
- восстановить толерантность к физическим нагрузкам;
- повысить качество жизни;
- остановить снижение массы тела.

Подготовила **Наталья Мищенко**

37