

# Перспективы терапии хронического обструктивного заболевания легких

Одним из наиболее значимых событий в мировой медицине является ежегодный конгресс Европейского респираторного общества, который в этом году проходил в г. Барселоне (Испания) 7-11 сентября. Традиционно на конгрессе были представлены доклады ведущих ученых мира в сфере пульмонологии. Среди множества тем внимание слушателей по-прежнему было обращено к проблеме хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). В докладе профессора внутренней медицины в сфере пульмонологии и неотложной медицины Fernando J. Martinez (США) были представлены современная тактика лечения ХОЗЛ, включая ведение пациентов с сопутствующей соматической патологией, и оценка будущего терапии ХОЗЛ.



С точки зрения современной медицины главными составляющими ХОЗЛ являются обструкция дыхательных путей и воспаление. В последние годы растет интерес исследователей к изучению роли системного воспаления при ХОЗЛ, а также таких коморбидных состояний, как ожирение, кардиоваскулярные заболевания и сахарный диабет. Докладчик обратил внимание на то, что в последнем руководстве Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD) была признана новая парадигма, которая делает акцент не только на уменьшении симптомов заболевания, но и на снижении будущих рисков. При этом снижение частоты обострений является приоритетным.

Докладчик отметил, что комплексный подход к ХОЗЛ, кроме оценки выраженности симптомов и степени бронхообструкции, включает определение риска развития обострений, диагностику коморбидных состояний и является необходимым условием для проведения адекватной терапии этого заболевания. Риск обострений устанавливается на основании степени бронхообструкции согласно классификации GOLD и анамнеза обострений. Пациенты, у которых ОФВ<sub>1</sub> составляет менее 50% от должного и отмечалось два и более обострений в анамнезе, составляют группу высокого риска. Кроме этого, даже одна или более госпитализаций по поводу обострения ХОЗЛ относят пациента в группу высокого риска. Проведение адекватной терапии ХОЗЛ позволяет достичь значительного снижения риска обострений. В руководстве GOLD 2013 указано, что применение ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4) рофлумиласта способствует снижению риска обострений у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должного и частыми обострениями в анамнезе.

Таким образом, актуальными являются вопросы: как кардиоваскулярная коморбидность влияет на тактику лечения ХОЗЛ, как препараты для лечения ХОЗЛ действуют на сердечно-сосудистый риск и как кардиологические средства влияют на течение и прогноз ХОЗЛ?

Кардиоваскулярная безопасность терапии ХОЗЛ является актуальной проблемой ввиду высокой распространенности кардиологической коморбидности среди больных ХОЗЛ. Целью исследования White W.B. et al. (2013) было оценить влияние нового ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта на развитие серьезных кардиоваскулярных событий (СКВС). В обзор были включены плацебо-контролируемые исследования, которые длились от 12-14 до 52 нед, с участием пациентов с умеренными и тяжелыми стадиями ХОЗЛ. Независимым экспертным комитетом были оценены такие СКВС, как кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт. Из 6523 пациентов, которые принимали рофлумиласт, у 52 отмечались СКВС (14,3 на 1,000 пациенто-лет). Тогда как в группе плацебо (n=5491) СКВС наблюдались у 76 больных (22,3 на 1,000 пациенто-лет). Таким образом, добавление в схему лечения рофлумиласта позволяет значительно снизить уровень СКВС в сравнении с плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45-0,93; p=0,019). Также было отмечено преимущество применения ингаляционных кортикостероидов в комбинации с рофлумиластом у пациентов с кардиоваскулярной коморбидностью.

Также было отмечено, что наличие сопутствующей патологии играет значительную роль в увеличении тяжести ХОЗЛ и связано с системным воспалением. Включение в схему лечения мероприятий, направленных на системное воспаление, ассоциируется с улучшением исходов у этой группы пациентов.

Было представлено клинический случай, который демонстрирует комплексный характер ХОЗЛ. Пациент 77 лет, мужчина, предъявляет жалобы на прогрессирующую одышку, болен ХОЗЛ 10 лет, за последний год перенес два обострения заболевания. Данные инструментального исследования: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 2,93 (67%), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 0,69 (25%), диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO) – 6,62 (27%). Оценка по шкале BODE – 8, CAT – 20. Основному заболеванию сопутствуют артериальная гипертензия, остеопороз, сахарный диабет, гиперлипидемия. Терапия включает прием β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия (БАДД), антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия, пероральных сахароснижающих препаратов, антигипертензивных средств и статинов. Согласно модели оценки тяжести ХОЗЛ на основании выраженности симптомов и степени риска больной был отнесен к группе D.

Как комментарий прозвучало то, что в группах В и D наблюдается более высокий кардиоваскулярный риск в сравнении с группами А и С. Смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше в группе В по сравнению с группой А (p<0,001), а в группе D – в сравнении с группой С (p=0,008) (Lange P. et al., 2012). Также было



отмечено, что у пациентов из группы В более выражена одышка, ниже уровень выживаемости, несмотря на более высокий уровень ОФВ<sub>1</sub>, в сравнении с группой С.

В анамнезе или риск их развития. Оценивают терапию флутиказона фураотом (кортикостероид), вилантеролом (БАДД) и их комбинацией в сравнении с плацебо. Целью исследования является определить влияние комбинации флутиказона фураота и вилантерола на выживаемость пациентов с ХОЗЛ. Вторичной конечной точкой являются снижение ОФВ<sub>1</sub> и кардиоваскулярные события (Vestbo J., 2013).

Также следует обратить внимание на исследования, которые направлены на изучение эффективности применения рофлумиласта в дополнение к основной терапии ХОЗЛ. В исследовании REACT и RESPOND включены 1934 и 2300 пациентов соответственно. Все участники перенесли два или более обострений в течение года (ОФВ<sub>1</sub> ≤ 50%) и получили лечение фиксированной комбинацией БАДД и ИКС. Целью этих плацебо-контролируемых исследований является определить влияние приема рофлумиласта (500 мг 1 раз в день) в дополнение к основной терапии ХОЗЛ на частоту возникновения обострений заболевания и функцию легких у больных ХОЗЛ. Также в рамках вышеуказанных исследований предусмотрено проведение анализа тяжелых кардиоваскулярных событий.

Может ли воспаление влиять на определение тактики лечения пациентов с ХОЗЛ? Установлено, что у больных ХОЗЛ обнаруживается системное воспаление, которое может иметь влияние на возникновение коморбидных состояний. Повышение уровня С-реактивного протеина (СРП), фибриногена, а также количества лейкоцитов ассоциировано с коморбидностью. Thomsen M. et al. (2013) рассмотрели 8656 случаев ХОЗЛ из двух больших популяционных исследований с целью проверить гипотезу относительно ассоциации повышенного уровня этих трех биомаркеров воспаления с риском коморбидности при ХОЗЛ. Оценивали исходные показатели СРП, фибриногена, количества лейкоцитов, а также регистрировали госпитализации по поводу ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности (СН), диабета 2 типа, рака легких, пневмонии, легочной эмболии, перелома бедренной кости и депрессии за пятилетний период. Пациенты, у которых уровень СРП был выше 3 мг/л, фибриногена – выше 14 ммоль/л, а лейкоцитов – более 9×10<sup>9</sup>/л, риск ишемической болезни сердца повышался в 2,19 раза (95% ДИ 1,48-3,23) в сравнении с больными, у которых эти показатели были ниже. Также было отмечено повышение риска инфаркта миокарда, СН, сахарного диабета, рака легких и пневмонии. Не было установлено существенного повышения риска возникновения легочной эмболии, перелома бедренной кости или депрессии относительно уровня этих трех биомаркеров. Таким образом, одновременное повышение уровня СРП, фибриногена и лейкоцитов ассоциируется с удвоением риска возникновения тяжелых

Какие новые данные ожидают получить относительно терапии ХОЗЛ, коморбидного с кардиоваскулярными заболеваниями?

На сегодняшний день проводится рандомизированное многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование типа «случай-контроль» SUMMIT (Study of Understand Mortality and Morbidity in COPD) с участием 16 тыс. больных ХОЗЛ средней тяжести (прогнозируемый ОФВ<sub>1</sub> 50-70%), которые имеют сердечно-сосудистые события

сопутствующих состояний ХОЗЛ. Эти биомаркеры могут стать дополнительным инструментом для обеспечения терапии коморбидных ХОЗЛ состояний.

Согласно данным Aqusti et al. (2012) персистирующее системное воспаление ассоциируется с ухудшением клинического исхода у пациентов с ХОЗЛ. В периферической крови 1755 больных ХОЗЛ, а также 297 курильщиков с нормальными показателями спирометрии и 202 некурящих участников исследования определяли шесть биомаркеров воспаления (количество лейкоцитов, СРП, IL-6, IL-8, фибриноген, TNF). Было установлено, что у 30% больных ХОЗЛ не было клинических признаков системного воспаления, тогда как 16% имели персистирующее системное воспаление. При наличии сопоставимой легочной патологии у пациентов с персистирующим воспалением отмечали значительно более высокий уровень смертности по всем причинам (13 против 2%, p<0,001), а также частоту обострений. Был сделан вывод о том, что возможно выделение нового фенотипа ХОЗЛ, который может стать специфической целью исследований и лечения. Перспективным в данном направлении является применение ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта, действие которого направлено на лечение как легочных, так и системных проявлений воспаления при ХОЗЛ. Последнее было подтверждено результатами недавних исследований и метаанализов.

Отражен ли этот многосторонний подход к лечению в действующих рекомендациях?

В руководстве GOLD 2013 указано, что СН является наиболее частым коморбидным состоянием при ХОЗЛ. Около 30% больных со стабильным ХОЗЛ имеют ту или иную степень СН или прогрессирование СН, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциальной диагностики обострения ХОЗЛ. У трети больных СН диагностируется ХОЗЛ, что создает трудности при фармакотерапии этой группы пациентов. Согласно руководству GOLD СН у больных ХОЗЛ следует лечить соответственно действующим руководствам по терапии СН. Назначение селективных β<sub>1</sub>-адреноблокаторов оказывает существенное влияние на выживаемость при СН. Вместе с тем наличие ХОЗЛ является наиболее важной причиной отсутствия адекватной терапии этой группы пациентов. Согласно проведенным исследованиям назначение биспролола больным ХОЗЛ и СН снижает ОФВ<sub>1</sub>, но не оказывает влияния на симптомы заболевания и качество жизни. Тем не менее селективные β<sub>1</sub>-адреноблокаторы имеют преимущества перед неселективными β-адреноблокаторами у страдающих СН, коморбидной с ХОЗЛ. Польза применения селективных β<sub>1</sub>-адреноблокаторов превышает потенциальные риски, ассоциированные с терапией, даже у пациентов с тяжелым ХОЗЛ. В некоторых обсервационных исследованиях был обнаружен повышенный риск смерти и госпитализации у больных СН, которые получали лечение ингаляционными β-агонистами, что указывает на необходимость более тщательного наблюдения пациентов с тяжелой СН, которые получают лечение ХОЗЛ.

Как резюме прозвучало то, что согласно тенденциям современной медицины ХОЗЛ следует рассматривать как комплексный синдром. Докладчик отметил, что комплексная оценка ХОЗЛ включает анализ симптомов заболевания, ограничения воздушного потока при помощи спирометрии и риска развития обострения. Комплексный подход к оценке ХОЗЛ позволит улучшить тактику лечения больных с этой патологией. Вместе с тем пациенты с ХОЗЛ должны в первую очередь получать терапию, направленную на снижение риска развития обострения. Согласно руководству GOLD 2013 применение в клинической практике ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта позволяет значительно снизить риск обострений у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> менее 50% от должного и частыми обострениями в анамнезе. Определение биомаркеров воспаления необходимо для коррекции терапии этой группы больных. Также следует проводить оценку и адекватное лечение коморбидных состояний. Актуальным является создание руководств, направленных на обеспечение координированного лечения пациентов с ХОЗЛ.

Подготовила Елена Молчанова

