



Современный взгляд на проблему ХОЗЛ

В рамках работы ежегодного конгресса Европейского респираторного общества (ERS), который в этом году проходил 7-11 сентября в г. Барселоне (Испания), состоялся сателлитный симпозиум «Бронходилатационная и противовоспалительная терапия в лечении хронического обструктивного заболевания легких: совокупность преимуществ», организованный компанией Takeda. Ведущими мировыми учеными были представлены современные взгляды на проблему хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), а также новые тенденции в терапии этой патологии.

Профессор E.D. Bateman (США) отметил, что основными задачами терапии ХОЗЛ являются увеличение интервалов между обострениями и снижение ранней смертности. В исследовании S. Suissa и соавт. (2012) оценивали выживаемость пациентов с момента первой госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ. Группу наблюдения составили 73 106 больных, которые были впервые госпитализированы по поводу обострения ХОЗЛ. Из них 50 580 умерли в течение 17 лет наблюдения. Через 3,6 года исследования смертность достигла 50%, через 7,7 года — 75%. Интервал от первой до второй госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ составил в среднем около 5 лет. Риск возникновения серьезного обострения увеличивался в 3 раза после 2-го обострения и в 24 раза — после 10-го. Схожие данные получены и в отношении уровня смертности. Таким образом, частые и особенно тяжелые обострения способствуют более быстрому прогрессированию заболевания и существенному повышению уровня смертности (рис. 1).

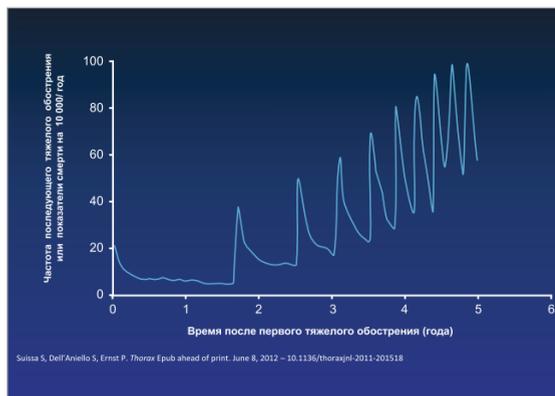


Рис. 1. Влияние частоты обострений на смертность у пациентов с ХОЗЛ

Было отмечено, что единственным достоверным предиктором обострений для заболевания всех степеней тяжести по GOLD является анамнез обострений. Другими словами, чем чаще обострения возникали в прошлом, тем выше риск их развития в будущем. Подтверждением гипотезы о существовании фенотипа частых обострений стали результаты исследования ECLIPSE. Было установлено, что частота обострений ассоциируется с тяжестью заболевания; в 1-й год наблюдения она составила 0,85 случая на 1 пациента среди участников с ХОЗЛ II ст., 1,34 — среди больных ХОЗЛ III ст., 2 — среди пациентов с ХОЗЛ IV ст.

Частые обострения (>2 на 1-м году наблюдения) имели место у 22% пациентов с ХОЗЛ II ст., у 33% — с III ст. и у 47% — с IV ст. Вместе с тем было показано, что фенотип частых обострений ХОЗЛ является устойчивым: высокая частота обострений (>2) отмечалась на 1-м году наблюдения у 30% пациентов, на 2-м и 3-м — у 50 и 30% больных соответственно.

В соответствии с руководством GOLD фармакотерапия ХОЗЛ направлена на уменьшение выраженности симптомов заболевания, частоты и тяжести обострений, а также на повышение толерантности к физическим нагрузкам. Докладчик отметил, что на сегодняшний день ни в одном из исследований не была показана способность лекарственных средств оказывать влияние на предотвращение снижения функции легких (GOLD, 2011). Вместе с тем, согласно результатам исследований TORCH, UPLIFT и POET, с помощью фармакотерапии возможно влиять на частоту обострений у больных ХОЗЛ. Было показано преимущество применения тиотропия в отношении предупреждения обострений (POET, UPLIFT). Предметом дискуссии является использование ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в лечении ХОЗЛ. R. Leigh и соавт. (2006) показали, что при эозинофилии мокроты (>3% эозинофилов)

у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ возможно достижение кратковременной клинической эффективности вследствие применения высоких доз ИКС.

Выступающий обратил внимание на немедикаментозные методы терапии, которые оказывают влияние на выживаемость больных ХОЗЛ: отказ от курения, длительную кислородотерапию, хирургическое лечение. В рандомизированном исследовании (N.R. Anthonisen et al., 2005) с участием 5877 пациентов оценивали влияние программ отказа от курения на смертность в течение 14,5 лет. Было сделано заключение о том, что отказ от курения, даже если он достигнут у небольшого количества участников программы, оказывает существенное влияние на уровень общей смертности.

Одним из актуальных направлений исследований является определение фенотипов ХОЗЛ, в частности фенотипа воспаления. В исследовании M. Bafadhel и соавт. (2011) определяли биомаркеры воспаления в мокроте и плазме крови (IL-1 β в индуцированной мокроте, уровень хемокина CXCL10 в плазме крови и количество эозинофилов периферической крови). У 86 из 145 пациентов зафиксировано 182 обострения ХОЗЛ. Были определены 4 независимых биологических кластера воспаления: бактериальный, вирусный, эозинофильный и с минимальным воспалением.

Еще одной проблемой в пульмонологии является перекрест фенотипов ХОЗЛ и бронхиальной астмы (БА) — Overlap Phenotype COPD-Asthma, у многих пациентов отмечаются признаки обоих заболеваний. У пациентов молодого возраста с ХОЗЛ и БА, а также у больных с недлительным анамнезом курения чаще наблюдаются тяжелые обострения, более быстрое снижение функции легких, рефрактерность к терапии ингаляционными и оральными кортикостероидами (M. Hardin et al., 2011).

Был достигнут консенсус относительно определения фенотипа Overlap Phenotype COPD-Asthma при наличии 2 больших и 2 малых критериев. К большим критериям относятся резкопозитивный бронходилатационный тест (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁ — >15% и >400 мл), эозинофилия мокроты и астма в анамнезе; к малым — высокий уровень IgE, атопия в анамнезе и позитивные показатели бронходилатационного теста (увеличение ОФВ₁ >12% и >200 мл).

При установлении фенотипа Overlap Phenotype COPD-Asthma рекомендуются индивидуальный подбор и раннее назначение ИКС. Y. Kitaguchi и соавт. (2012) показали, что увеличение ОФВ₁ в ответ на терапию ИКС было значительно более выраженным в группе пациентов Overlap Phenotype COPD-Asthma. Достоверная корреляция была установлена между повышением ОФВ₁ в ответ на терапию ИКС и содержанием эозинофилов в мокроте.

В заключение доклада профессор E.D. Bateman отметил наиболее значимые изменения в терапии пациентов с ХОЗЛ согласно последней редакции руководства GOLD (2013), а именно: применение ИКС в комбинации с β -агонистом или холинолитиком длительного действия у пациентов группы D как терапии 1-й линии, а также добавление ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4) с целью противовоспалительной терапии как препарата 2-й линии у пациентов групп C и D.

Профессор S.I. Rennard из Медицинского центра Университета Небраски (США) обратил внимание слушателей на проблему коморбидности у пациентов с ХОЗЛ. Данную проблему следует рассматривать в двух аспектах: влияния ХОЗЛ и его лечения на течение сопутствующих заболеваний и, наоборот, воздействия сопутствующих заболеваний и их терапии на тяжесть и прогноз ХОЗЛ.

Спектр коморбидной ХОЗЛ патологии включает сердечно-сосудистые заболевания (артериальную гипертензию — АГ, ишемическую болезнь сердца — ИБС,

застойную сердечную недостаточность — СН, аритмию), пневмонию, метаболический синдром и сахарный диабет (СД) 2 типа, коагулопатии, тромбоэмболии, мышечную атрофию и кахексию, остеопороз, депрессию, анемию, изменения со стороны кожи и других органов и систем. Наиболее распространенной в клинической практике является коморбидность ХОЗЛ, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. В масштабных популяционных исследованиях показано, что распространенность АГ, стенокардии, ИБС, СН, СД среди пациентов с ХОЗЛ достоверно выше, чем в общей популяции, включая курильщиков (F. Holguin, 2005; A. Agusti, 2010). Анализируя результаты Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES; США), D.D. Sin и соавт. (2005) пришли к выводу, что риск смерти или госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний находится в обратной зависимости от состояния функции внешнего дыхания, в частности от показателя ОФВ₁. Причинами смерти пациентов с ХОЗЛ средней тяжести, по данным D.M. Mannino (2003), чаще становятся не осложнения ХОЗЛ, а сердечно-сосудистые события, рак легких и другие коморбидные состояния.

Трудности ведения больных ХОЗЛ с множественными сопутствующими заболеваниями докладчик проиллюстрировал гипотетическим, но вполне наглядным примером: за помощью обратилась 79-летняя женщина с остеопорозом, остеоартритом, СД 2 типа, АГ и ХОЗЛ. В соответствии с 9 клиническими руководствами по лечению перечисленных нозологий пациентка должна получать 12 препаратов, что повышает риск нежелательных лекарственных взаимодействий и затрудняет подбор терапии каждого из заболеваний. Также следует учитывать тот факт, что назначенное другими специалистами лечение сопутствующих заболеваний не всегда соответствует экспертным рекомендациям. В связи с этим растет интерес исследователей и клиницистов к препаратам, которые, помимо основного действия, обладают дополнительными полезными свойствами, применимыми в терапии сопутствующих заболеваний. Противовоспалительный и метаболический эффекты рофлумиласта могут оказать существенную пользу в лечении коморбидных ХОЗЛ СД, атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии, улучшая прогноз.

E.F.M. Wouters и соавт. (2010) при изучении эффектов комбинированной терапии ХОЗЛ в плацебо контролируемом исследовании показали, что более выраженное снижение индекса массы тела больных в группе приема комбинации тиотропия + рофлумиласт по сравнению с таковым в группе тиотропия + плацебо происходило в первую очередь за счет уменьшения массы жировой ткани. В экспериментах на грызунах (S. Vollert et al., 2012) рофлумиласт повышал толерантность к глюкозе, что ассоциировалось с увеличением концентрации глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) в плазме крови. Агонисты GLP-1 в настоящее время используются в лечении СД 2 типа.

Установлено, что у пациентов с впервые диагностированным СД отмечалось достоверное снижение содержания гликозилированного гемоглобина на 12-й неделе лечения рофлумиластом по сравнению с таковым в группе плацебо (E.F.M. Wouters et al., 2012).

W.B. White и соавт. (2013), изучая кардиоваскулярную безопасность рофлумиласта у лиц со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ по данным клинических исследований длительностью до 52 нед, отметили, что в группах рофлумиласта серьезные кардиоваскулярные события (СКВС) возникали достоверно реже, чем в группах плацебо. Комбинированная конечная точка СКВС включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный мозговой инсульт. Авторы обзора не только сделали вывод о высокой кардиоваскулярной безопасности рофлумиласта, но и указали на целесообразность дальнейшего изучения потенциальной пользы препарата для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, коморбидными ХОЗЛ.

В настоящее время продолжается изучение внелегочных эффектов рофлумиласта: возможностей его применения в лечении СД 2 типа (исследование FORTUNA), неалкогольного стеатогепатита (в комбинации с пиоглитазоном); влияния на метаболический профиль и висцеральную жировую ткань у больных ХОЗЛ

(исследование RAMBO); воздействия на эндотелиальную функцию и атеросклероз у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (исследования ELASTIC и REVASC).

Доклад профессора W. Wedzicha (США) был посвящен принципам терапии ХОЗЛ и необходимости влияния на системное воспаление. Преимуществами применения бронходилататоров являются улучшение функции легких, уменьшение выраженности одышки, а также повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение частоты обострений и улучшение качества жизни. Casaburi и соавт. (2005) было показано, что при приеме тиотропия во время реабилитационной программы повышалась выносливость при выполнении тредмил-теста и значительно уменьшалась выраженность одышки. Достигнутые результаты сохранялись в течение 3 мес после завершения программы реабилитации. Вместе с тем докладчик обратил внимание на необходимость проведения противовоспалительной терапии при ХОЗЛ. В перекрестном исследовании 38 больных ХОЗЛ (средний возраст – 63,1 года, ОФВ₁ после приема бронходилататора составлял 61% от должного) принимали 500 мкг рофлумиласта или плацебо 1 р/день в течение 4 нед. Исследование индуцированной мокроты проводили перед началом лечения, через 2 и 4 нед. Спирометрия выполнялась каждую неделю. Согласно результатам исследования, количество нейтрофилов и эозинофилов в мокроте при приеме рофлумиласта значительно снижалось по сравнению с таковым при приеме плацебо, также повышался постбронходилатационный ОФВ₁ (средняя разница между группами терапии – 68,7 мл; 95% доверительный интервал – ДИ – 12,9–124,5; p=0,018). Авторы исследования пришли к выводу, что именно противовоспалительный эффект рофлумиласта обуславливает улучшение постбронходилатационного ОФВ₁ (D.C. Grootendorst et al., 2007).

Особое внимание профессор W. Wedzicha обратила на плацебо контролируемые двойные слепые мультицентровые исследования M2-124 и M2-125. Критериями включения были постбронходилатационный ОФВ₁ ≤50% от должного, как минимум одно тяжелое или среднетяжелое обострение в анамнезе в течение года перед исследованием и хронический продуктивный кашель в течение 3 мес за последние 2 года. Первичные конечные точки – изменение пребронходилатационного ОФВ₁ и снижение частоты тяжелых и среднетяжелых обострений. Пациенты были рандомизированы в группы рофлумиласта (n=1537) и плацебо (n=1554). Согласно результатам исследования, при приеме рофлумиласта пребронходилатационный ОФВ₁ был на 48 мл больше, чем в группе плацебо (p<0,0001), а постбронходилатационный ОФВ₁ – на 54 мл больше. Кроме того, следует отметить, что при приеме рофлумиласта частота тяжелых и среднетяжелых обострений снижалась на 16,9% (1,14 обострения на 1 пациента в год в группе рофлумиласта и 1,37 – в группе плацебо; 95% ДИ от -8 до -25; p=0,0003). Обобщенный анализ исследований M2-124/125 показал, что риск тяжелых обострений (т. е. обострений, ассоциированных с госпитализацией или смертью) при лечении рофлумиластом снижался на 21,6% по сравнению с таковым при приеме плацебо. Согласно данным E.D. Bateman и соавт., наиболее эффективно проведение терапии рофлумиластом у пациентов с частыми обострениями в анамнезе (>2 обострения в течение предшествующего года). Было установлено, что в этой когорте пациентов частота обострений при приеме рофлумиласта снизилась на 22,3% по сравнению с таковой в группе плацебо (ДИ от -34,0 до -9,0; p=0,0017).

При оценке частоты обострений у всех участников исследования, принимавших рофлумиласт, этот показатель составил 16,9% (ДИ от -25,0 до -8,0). J.A. Wedzicha и соавт. (2013) выполнили post hoc анализ обобщенных данных плацебо контролируемых исследований M2-124 и M2-125 с целью установить влияние рофлумиласта на статус обострений у больных ХОЗЛ. На основании анамнеза обострений пациенты были разделены на две группы: частых обострений (≥2 обострения в течение предыдущего года) и нечастых обострений (<2). В группе частых обострений только у 32,0% пациентов, которые получали рофлумиласт, в течение года было отмечено ≥2 обострения, тогда как при приеме плацебо этот показатель составил 40,8% (ОР 0,799; p=0,0148); т. е. 68% пациентов спустя 12 мес терапии рофлумиластом перешли из группы частых обострений в группу нечастых (рис. 2). Риск остаться в группе частых обострений был ниже на 20% при лечении рофлумиластом.

В группе нечастых обострений в последующем было отмечено ≥2 обострений у 17,5% пациентов, получавших лечение рофлумиластом, и у 22,9% лиц на фоне терапии плацебо (ОР 0,768; p=0,0018); т. е. риск перейти из группы нечастых обострений в группу частых при лечении рофлумиластом был ниже на 23%, чем при терапии плацебо (рис. 2).

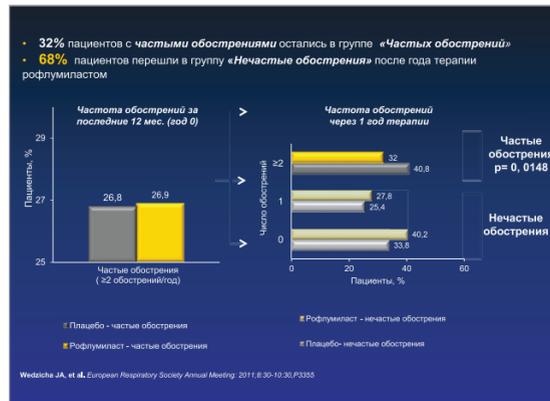


Рис. 2. Влияние рофлумиласта на динамику фенотипа ХОЗЛ с частыми обострениями

Таким образом, назначение рофлумиласта позволяет стабилизировать статус пациента (перевести из группы частых обострений в группу нечастых обострений). Более того, при приеме рофлумиласта в комбинации с β₂-агонистом длительного действия (БАДД) обострения отмечались значительно реже по сравнению с соответствующим показателем на фоне терапии БАДД + плацебо (1,23 против 1,55 обострения на 1 пациента в год соответственно) (E.D. Bateman, 2011).

Таким образом, несмотря на то что прием бронходилататоров позволяет уменьшить проявления одышки, риск возникновения обострения ХОЗЛ остается высоким. Согласно результатам множества исследований, назначение рофлумиласта в комбинации с бронходилататорами позволяет снизить частоту обострений и улучшить качество жизни пациентов с ХОЗЛ.

В заключительном докладе профессора F.J. Martinez (США) акцентировалось внимание на современной тактике лечения ХОЗЛ, включая ведение пациентов с сопутствующей соматической патологией, а также оценивались перспективы 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, сердечно-сосудистые заболевания и СД. Докладчик обратил внимание на то, что в последнем руководстве GOLD представлена новая парадигма, сфокусированная не только на уменьшении симптомов заболевания, но и на минимизации будущих рисков. При этом снижение частоты обострений является приоритетным. Выступающий отметил, что комплексная оценка ХОЗЛ, которая, кроме оценки выраженности симптомов, включает определение риска обострений и диагностику коморбидных состояний, является необходимым условием для проведения адекватной терапии этого заболевания. Риск обострений устанавливается на основании степени бронхообструкции согласно GOLD и анамнезу обострений. Пациенты, у которых ОФВ₁ составляет <50% и отмечалось >2 обострения в анамнезе, составляют группу высокого риска. Кроме того, пациенты, у которых зарегистрировано более 1 госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ, относятся к группе высокого риска. Адекватная терапия ХОЗЛ позволяет достичь значительного снижения вероятности обострений. В руководстве GOLD (2013) указано, что применение ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта способствует уменьшению риска обострений у пациентов с ОФВ₁ <50% от должного и частыми обострениями в анамнезе. Кроме того, следует помнить о снижении вероятности обострений при терапии пероральными глюкокортикоидами в комбинации с рофлумиластом.

Кардиоваскулярная безопасность терапии ХОЗЛ является актуальной проблемой ввиду высокой распространенности нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы среди больных ХОЗЛ. В настоящее время выполняется рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое исследование по типу «случай – контроль» SUMMIT (Study to Understand and Mortality and Morbidity in COPD) с участием 16 тыс. больных ХОЗЛ средней тяжести (прогнозируемый ОФВ₁

50–70%), у которых имеют место сердечно-сосудистые события в анамнезе или риск их развития. Оценивают терапию флутиказона фуоатом (кортикостероидом), вилантеролом (БАДД) и их комбинацией в сравнении с приемом плацебо. Цель исследования – определить влияние комбинации флутиказона фуоата и вилантерола на выживаемость пациентов с ХОЗЛ. Вторичной конечной точкой являются снижение ОФВ₁ и кардиоваскулярные события (J. Vestbo, 2013).

Следует обратить внимание и на исследования REACT и RESPOND (n=1934 и n=2300 соответственно), направленные на изучение эффективности применения рофлумиласта в дополнение к основной терапии ХОЗЛ. Все участники перенесли ≥2 обострения в течение года (ОФВ₁ ≤50% от должного) и получили лечение фиксированной комбинацией БАДД и ИКС. Целью этих плацебо контролируемых исследований является изучение влияния приема рофлумиласта (500 мкг 1 р/день) в дополнение к основной терапии ХОЗЛ на частоту возникновения обострений и функцию легких у пациентов с данной патологией. В рамках вышеуказанных исследований предусмотрено также проведение анализа тяжелых кардиоваскулярных событий.

Докладчик отметил, что повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, а также количества лейкоцитов у больных ХОЗЛ ассоциировано с наличием сопутствующей патологии. M. Thomsen и соавт. (2013) рассмотрели 8656 случаев ХОЗЛ из двух больших популяционных исследований с целью проверки гипотезы относительно ассоциации повышенного уровня этих трех биомаркеров воспаления с риском коморбидности при ХОЗЛ. Оценивали исходные показатели СРБ, фибриногена, количества лейкоцитов, а также регистрировали количество госпитализаций по поводу ИБС, инфаркта миокарда, СН, СД 2 типа, рака легких, пневмонии, легочной эмболии, перелома бедренной кости и депрессии за 5-летний период. Пациенты, у которых уровень СРБ был >3 мг/л, фибриногена – >14 г/л, а лейкоцитов – >9×10⁹/л, риск ИБС увеличивался в 2,19 раза (95% ДИ 1,48–3,23). Кроме того, было отмечено повышение вероятности инфаркта миокарда, СН, СД, рака легких и пневмонии. Таким образом, сочетание увеличения уровня СРБ, фибриногена и лейкоцитов ассоциируется с удвоением риска возникновения тяжелых сопутствующих состояний у пациентов с ХОЗЛ.

Согласно данным Aquisti и соавт. (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 6 биомаркеров воспаления (количество лейкоцитов, уровни СРБ, IL-6, IL-8, фибриногена, TNF). Было установлено, что у 30% больных ХОЗЛ клинические признаки системного воспаления не отмечались, тогда как у 16% пациентов имело место персистирующее системное воспаление. При наличии сопоставимой легочной патологии у лиц с персистирующим воспалением отмечались значительно более высокие общая смертность (13 против 2%; p<0,001) и частота обострений. Таким образом, был сделан вывод о том, что возможно выделение нового фенотипа ХОЗЛ. Перспективным в данном контексте является применение ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта, действие которого направлено на устранение как легочных, так и системных проявлений воспаления при ХОЗЛ, что было подтверждено результатами ряда исследований и метаанализов.

Подводя итог, докладчик отметил, что в соответствии с тенденциями современной медицины ХОЗЛ следует рассматривать как синдром. Комплексная оценка ХОЗЛ включает анализ симптомов заболевания, оценку функции внешнего дыхания при помощи спирометрии и риска развития обострения.

Пациенты с ХОЗЛ должны получать терапию, направленную в первую очередь на снижение риска развития обострения. В соответствии с руководством GOLD внедрение в клиническую практику ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта позволяет значительно снизить риск обострений у пациентов с ОФВ₁ <50% от должного и частыми обострениями в анамнезе. Кроме того, следует проводить оценку и адекватное лечение коморбидных состояний. Определение биомаркеров воспаления необходимо для коррекции терапии у этой группы больных. Актуальной является разработка руководств, направленных на обеспечение координированного ведения пациентов с ХОЗЛ.

Подготовила Елена Молчанова

