



Бронхиальная астма и хроническое обструктивное заболевание легких в свете новых рекомендаций

В рамках работы научно-практической конференции «Бронхиальная астма и ХОЗЛ в свете новых рекомендаций, на что необходимо обратить внимание в диагностике и лечении» ведущие ученые Украины в области пульмонологии познакомили слушателей с современными представлениями о бронхиальной астме и хроническом обструктивном заболевании легких, которые отражены в международных согласительных документах.



Директор Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фешенко, открывая работу конференции, подчеркнул успехи в украинской пульмонологии, которые стали возможными благодаря внедрению в практическую медицину ряда согласительных

документов, регламентирующих подходы к диагностике и лечению заболеваний органов дыхания и утвержденных соответствующими приказами Министерства здравоохранения Украины. В то же время приверженность врачей к выполнению клинических протоколов на практике все еще остается низкой, и в этом кроется потенциал повышения качества пульмонологической помощи. «Протоколы являются законами в медицине, обязательными для выполнения всеми специалистами», — подчеркнул лектор.

Под эгидой Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины проводятся традиционные мероприятия, которые способствуют повышению уровня знаний украинских специалистов: каждые 5 лет — Съезд фтизиатров и пульмологов Украины, ежегодно с 2007 года — Астма-конгресс, а также ряд других конференций на базе института.

В партнерстве с компанией «ГлаксоСмитКляйн» с 2008 по 2012 год была реализована масштабная образовательная программа — около 1200 семинаров для более чем 6500 терапевтов и семейных врачей по вопросам диагностики и лечения бронхообструктивных заболеваний. Комментируя сотрудничество с фармацевтическими компаниями, Ю.И. Фешенко отметил, что вопреки общественному мнению о сугубо коммерческом интересе последних в общении с врачами (что критикуется многими СМИ) трудно переоценить вклад исследовательских отделов компаний в решение насущных проблем медицины, а также их образовательную миссию.

Переходя к оценке пульмонологической помощи в Украине, Ю.И. Фешенко выделил основные проблемы:

- очень низкий процент пациентов с правильным и своевременно установленным диагнозом, что касается как бронхиальной астмы, так и ХОЗЛ;
- лишь небольшая часть пациентов с установленным диагнозом постоянно принимают базисную терапию препаратами пролонгированного действия.

С учетом данных о распространенности ХОЗЛ в других странах подсчитано, что в Украине около 3 млн жителей могут болеть ХОЗЛ, но только каждый десятый имеет установленный диагноз. Функция легких при ХОЗЛ снижается медленно, многие украинцы не обращаются за помощью, поскольку не воспринимают симптомы всерьез или связывают одышку и кашель с курением. Из тех же, кто обращается к медицине, многие предпочитают искать лечение в аптеках или попадают на прием к непрофильным врачам, которые не имеют достаточных навыков и инструментов диагностики бронхообструктивной патологии. В поле зрения пульмологов находится лишь небольшая часть больных.

Эта проблема актуальна не только для украинского здравоохранения. Так, по данным D.M. Mannino [1], в такой развитой стране, как США, более 12,5 млн жителей имеют диагноз ХОЗЛ, а еще 24 млн — нарушения функции легких, вероятно, обусловленные ХОЗЛ, но без подтверждения диагноза. Между тем ХОЗЛ входит в пятерку главных причин смерти во всем мире, причем показатель смертности от ХОЗЛ с 1970 по 2002 год стабильно растет, опережая такие причины, как сердечно-сосудистая патология, инсульт, онкологические заболевания и несчастные случаи [2].

Что касается БА, то расчетная распространенность этого заболевания в Украине превышает 3 млн, а диагноз устанавливается в каждом восьмом случае. Диагностика астмы — также непростая задача, особенно при сочетании симптомов БА и ХОЗЛ, а также у пациентов с особыми фенотипами, которые маскируются под другие заболевания.

Вторая проблема отечественной пульмонологии — недостаточный охват пациентов адекватной базисной терапией. Лектор отметил, что все препараты, необходимые для базисной терапии ХОЗЛ, зарегистрированы в Украине. Согласно рекомендациям GOLD и Приказу МЗ Украины № 555 от 27 июня 2013 г. подавляющее большинство пациентов с ХОЗЛ (клинически группы В, С и D) должны получать лечение пролонгированными М-холинолитиками (МХЛ ДД) или комбинацией ингаляционных кортикостероидов (ИКС) с длительно действующими β₂-агонистами (ДДБА). Пациенты, у которых установлен диагноз ХОЗЛ, в большинстве случаев получают эти назначения от врачей. Но анализ продаж препаратов, таких как тиотропий, высокодозовые комбинации ИКС с ДДБА (например, Серетид Дискус 50/500 мкг), показывает, что только каждый десятый пациент принимает такую терапию. Это связано как с нарушениями врачебных рекомендаций (например, больные прекращают лечение после улучшения состояния), так и с высокой стоимостью лекарств, которые в Украине пациент вынужден приобретать самостоятельно.

Ситуация с лечением БА выглядит несколько лучше. Базисную терапию препаратами первой линии (ИКС и комбинация ИКС/ДДБА) получают около 70% пациентов с установленным диагнозом, но, к сожалению, прием препаратов также не всегда регулярный.

Социальная инициатива «Оранж Кард» компании «ГлаксоСмитКляйн», безусловно, сделала препарат базисной терапии Серетид намного доступнее для украинских пациентов. Однако, по данным компании, даже имея карточку с существенной скидкой на препарат, 64% пациентов покупают только 1-3 упаковки в год, 23% — 4-6 упаковок и 13% больных — больше 6 упаковок в год.

Препараты поддерживающей терапии обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения, однако полный эффект развивается через 3-4 мес, а при тяжелом течении заболевания и неадекватной предыдущей терапии этот период может продлиться до 6-12 мес. Короткий прием препаратов, который часто наблюдается на практике, не может обеспечить достаточной эффективности. Пациентам следует объяснять, что длительный и постоянный прием препаратов базисной терапии необходим для достижения и поддержания контроля астмы, замедления прогрессирования заболевания, профилактики обострений, расходы на лечение которых могут многократно превышать стоимость адекватной базисной терапии. Если добавить к этому непрямым расходы, связанные с ограничениями жизнедеятельности и работоспособности при обострениях, экономические преимущества поддерживающей терапии становятся очевидными для пациентов.

Программа «Оранж Кард» работает в Украине уже более 6 лет, и за это время, несмотря на стремительный рост курса валют и инфляцию, стоимость Серетид не выросла пропорционально величине девальвации гривны, как это происходит с большинством импортных лекарств, что все-таки облегчает доступ многим пациентам к эффективному лечению.

В заключение Ю.И. Фешенко обозначил пути решения упомянутых проблем:

- совершенствование системы первичной и вторичной профилактики БА и ХОЗЛ;
- более широкое внедрение в повседневную практику простых инструментов для оценки контроля заболеваний — шкалы одышки, теста астма-контроля, других опросников с целью как первичной диагностики, так и мониторинга эффективности лечения;
- активное использование областными и городскими пульмонологическими центрами спирометрии для диагностики БА и ХОЗЛ на ранних стадиях;
- продолжение образовательной работы с терапевтами, семейными врачами, врачами медицины неотложных состояний;
- совершенствование диалога врач-пациент.

Член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева (Днепропетровская медицинская академия) представила основные положения обновленных рекомендаций Всемирной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (GINA), изданных в 2014 г.



Основные изменения (по сравнению с предыдущей редакцией GINA) заключаются в следующем:

1) представлено новое, ориентированное на практику определение БА с акцентом на гетерогенность заболевания, вариабельность симптоматики и бронхиальной обструкции у пациентов;

2) сделан акцент на обязательном подтверждении диагноза БА во избежание как гипер-, так и гиподиагностики;

3) выделены два домена контроля БА: с одной стороны, это управление симптомами, а с другой — минимизация будущих рисков (обострений, необратимого ограничения воздушного потока, побочных эффектов от приема лекарственных препаратов);

4) подчеркнута важность оценки приверженности пациента лечению, правильности техники ингаляции лекарственных препаратов, роль коморбидных заболеваний и др.;

5) представлены новые возможности индивидуализации терапии с использованием базисных препаратов и комбинаций лекарственных средств.

Согласно новому определению бронхиальная астма — это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением в дыхательных путях и проявляется респираторными симптомами, такими как свистящее дыхание (хрипы), одышка, ощущение сдавленности в грудной клетке, кашель. Интенсивность симптомов может меняться со временем параллельно с изменениями в ограничении экспираторного дыхательного потока. Под гетерогенностью следует понимать значительные различия в патофизиологии и клинических характеристиках заболевания у разных больных.

Долгосрочной целью лечения больных остается достижение и поддержание полного контроля над заболеванием. Не изменились и критерии уровней контроля БА, оцениваемые на основании количества дневных и ночных симптомов, степени потребности в скорпомощных препаратах и степени ограничения жизнедеятельности.

Т.А. Перцева напомнила, что возможность достижения полного контроля БА впервые обозначилась как реальная практическая цель после масштабного исследования GOAL. Ранее ни в каких других клинических исследованиях по изучению эффективности комбинации ИКС/ДДБА не использовались столь строгие критерии контроля БА, основанные на рекомендациях GINA [3]. В исследовании GOAL проводилось сравнение эффективности фиксированной комбинации флутиказона пропionato и сальметерола (препарат Серетид) в сравнении с монотерапией флутиказоном в течение 52 нед. Для достижения полного контроля симптомов у половины пациентов в группе Серетид потребовалось в два раза меньше времени, чем в группе монотерапии флутиказоном: 21 неделя против 44. Таким образом, Серетид является комбинированным препаратом, в отношении которого доказана возможность достижения полного контроля БА. Быстрое достижение эффекта очень важно еще и потому, что это повышает приверженность пациентов терапии.

Современная концепция лечения больных БА базируется на регулярной оценке уровня контроля и ответа на терапию для своевременной коррекции ее при необходимости, то есть подразумевает гибкий, динамический подход.

Ступенчатый подход к фармакотерапии больных БА предусматривает увеличение доз препаратов (шаг вверх) при недостаточном контроле над симптомами заболевания или уменьшение доз препаратов (шаг вниз) при поддержании хорошего контроля над симптомами в течение 3 мес. Перед шагом вверх необходимо проверить технику ингаляций, приверженность больного терапии, экспозицию аллергенов, а также оценить объективный статус относительно коморбидных заболеваний.

Основой базисной терапии больных по-прежнему остаются ИКС или комбинация ИКС/ДДБА. Такая терапия признана наиболее эффективной в уменьшении симптомов БА и снижении риска обострений, а также госпитализаций и смерти.

У взрослых и подростков, которые не принимали до этого контролирующих препаратов, комбинация ИГКС/ДДБА (например, препарат Серетид) в качестве

Продолжение на стр. 4.



Бронхиальна астма і хронічне обструктивне захворювання легких в світлі нових рекомендацій

Продолжение. Начало на стр. 3.

стартовой поддерживающей терапии позволяет достигать контроля в 5 раз быстрее, чем монотерапия ИКС. Это показал анализ результатов четырех исследований, где сравнивали комбинацию сальметерол/флутиказона пропионат (50/100 мкг) 2 раза в сутки с монотерапией флутиказона пропионатом (100 мкг) 2 раза в сутки у пациентов с неконтролируемой БА, которые до этого для купирования симптомов использовали только ингаляции сальбутамола [4]. Медиана времени до первой недели хорошо контролируемой БА составила 16 дней в группе комбинированной терапии и 72 дня в группе флутиказона (p<0,001). Комбинированная терапия обеспечила в 1,65 раза более вероятное достижение хорошего контроля БА у пациентов с двумя признаками плохого контроля до лечения и, что особенно важно, – в 2,6 раза более вероятное достижение хорошего контроля у пациентов с тремя признаками плохого контроля БА до лечения.

Таким образом, для лечения взрослых пациентов и подростков с умеренно персистирующей астмой можно назначать Серетид как стартовую поддерживающую терапию для быстрого достижения контроля над симптомами заболевания в режиме одна ингаляция сальметерола/флутиказона пропионата (50/100 мкг) 2 раза в сутки, что указано в инструкции к препарату.

В рекомендациях GINA-2014 отмечено, что комбинированная терапия является более дорогой, но программа «Оранж Кард» на препарат Серетид открывает возможность назначения Серетиды в качестве стартовой терапии украинским пациентам.

В заключение Т.А. Перцева подчеркнула важную роль клинического мышления врача при выборе схем терапии для конкретных клинических ситуаций.



Доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Яшина посвятила выступление проблеме воспаления при ХОЗЛ.

– Воспаление является патогенетической основой ХОЗЛ и БА. Выраженность воспаления наряду со степенью бронхообструкции всегда следует учитывать при комплексной оценке тяжести состояния пациента. Именно воспалительный процесс обуславливает морфологические и функциональные изменения в бронхах – нарушения мукоцилиарного клиренса, отек, фиброз. Как следствие, возникают такие симптомы заболевания, как кашель, выделение мокроты, одышка. Известно, что воспаление при ХОЗЛ носит преимущественно нейтрофильный характер. Но у многих больных можно обнаружить персистирующее «астмоподобное» эозинофильное воспаление, которое играет важную роль в патогенезе тяжелых обострений ХОЗЛ. Этим объясняется эффективность ИКС в предотвращении и лечении обострений у больных ХОЗЛ.

В последние годы значительный интерес представляет изучение не только местных воспалительных реакций в дыхательных путях, но и системного воспаления у больных ХОЗЛ. Системный воспалительный ответ является одним из важных звеньев патогенеза коморбидных заболеваний, приводит к нарушениям со стороны различных систем и органов. В рамках наблюдательного исследования ECLIPSE три года мониторировали течение заболевания у 2138 пациентов с ХОЗЛ, независимо от применявшегося лечения. Среди разных параметров в рамках этого исследования определяли уровень маркеров системного воспаления. Наличие лейкоцитоза, стойкого повышения уровня С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6 у 30% больных позволило говорить о выделении фенотипа пациентов с системными воспалительными реакциями. Также в этом и других популяционных исследованиях было показано, что у пациентов с ХОЗЛ и системным воспалением выше риск обострений, обращаемость за медицинской помощью и показатель смертности.

По данным крупных когортных исследований в популяции Копенгагена (M. Thomsen et al., 2013), воспалительные биомаркеры помогают в оценке абсолютного риска тяжелых обострений ХОЗЛ. Частота обнаружения биомаркеров воспаления коррелирует с выраженностью симптомов (группы В, D), тяжестью нарушений функции внешнего дыхания (по классификации степени тяжести бронхообструкции согласно GOLD), высоким риском

обострений: чем тяжелее бронхообструкция, более выражены симптомы, частые обострения – тем больше маркеров системного воспаления можно обнаружить. Коморбидные заболевания у больных ХОЗЛ – сердечно-сосудистые, депрессия, остеопороз, сахарный диабет – также ассоциируются с повышением маркеров воспаления.

С учетом ключевой патогенетической роли воспаления при ХОЗЛ обосновано применение ИКС, которые подавляют активность клеток и медиаторов воспаления, способствуют снижению бронхиальной гиперреактивности. Доказано, что эозинофилия мокроты – это предиктор хорошего клинического ответа на терапию ИКС. По данным исследования EUROSCOP, клиническая эффективность ИКС у больных ХОЗЛ также объясняется влиянием на атопию (выявлена у 18,3% больных), вследствие чего уменьшается кашель и отделение мокроты.

Комбинированное лечение ИКС+ДДБА сочетает бронходилатирующий эффект и влияние на воспаление. Доказано влияние препарата Серетид (комбинация флутиказона и сальметерола) на нейтрофилию индуцированной мокроты и легочно-специфический маркер системного воспаления – сурфактантный протеин D. Снижение уровня этого протеина ассоциируется с замедлением падения ОФВ₁ и улучшением качества жизни больных ХОЗЛ. Влияние комбинации флутиказона и сальметерола на нейтрофильное воспаление также подтверждается сокращением пула клеток CD8, снижением уровней интерлейкина-8 и металлопротеиназы-9. Дополнительный эффект подавления нейтрофильного воспаления обеспечивает рофлумиласт, который может назначаться в комбинации с ИКС и ДДБА.

Влияние базисной терапии на системное воспаление у больных ХОЗЛ положительно отражается на клинических исходах, связанных с сопутствующими заболеваниями. Как известно, многие пациенты с ХОЗЛ умирают от сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании TORCH у пациентов, получающих терапию Серетидом, отмечали снижение частоты кардиоваскулярных событий и общей смертности. Это объясняется тем, что системное воспаление участвует в патогенезе метаболического синдрома и атеросклероза – главных факторов риска ишемической болезни сердца, инфарктов и инсультов.

Не все больные хорошо отвечают на терапию ИКС. Например, при наличии выраженной эмфиземы с необратимой бронхообструкцией ИКС, как правило, не эффективны. Выделены фенотипы ХОЗЛ, при которых ИКС могут принести максимальную пользу. Это сочетание ХОЗЛ с обратимой бронхообструкцией с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Получены данные о том, что перспективным предиктором хорошего ответа на ИКС у больных ХОЗЛ может быть содержание эозинофилов в крови $\geq 2\%$. Таким образом, уже сегодня становится возможной оптимизация терапии ХОЗЛ в свете современных представлений о роли местного и системного воспаления.



Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой предложил обсудить некоторые дискуссионные моменты в рекомендациях GINA-2014. Лектор напомнил, что внедрение стратегий, рекомендованных GINA, в практику отечественного здравоохранения не происходит автоматически, а требует оценки их выполнимости и приемлемости в украинских реалиях, с учетом местных социально-экономических условий. В том числе должна быть изучена новая составляющая рекомендаций.

По мнению докладчика, вопросы появляются начиная с определения БА. В нем нет упоминания об удушье как проявлении астматического приступа. Именно с удушьем ассоциируется это заболевание у пациентов и врачей. Термин «удушь» присутствует в определениях БА по авторитетным зарубежным пособиям, переведенным на русский язык: в учебнике внутренней медицины Т.Р. Харрисона, терапевтическом справочнике Вашингтонского университета (Ч. Кэри, Х. Ли, К. Вельте, 2000), а также в унифицированном клиническом протоколе по БА, утвержденном приказом МЗ Украины № 868 от 8 октября 2013 г.

В рекомендациях GINA не упоминается проблема коморбидности БА и сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем, по данным зарубежных авторов, а также исследований, проведенных на кафедре пропедевтики внутренней медицины Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, такая коморбидность у больных БА является самой распространенной и клинически значимой. При БА в 1,40 раза повышается риск развития ишемической болезни сердца, в 1,20 раза – цереброваскулярных заболеваний, в 2,14 раза – сердечной недостаточности [8]. Анализ национальной базы данных Великобритании показал, что каждый второй умерший в стационаре пациент с диагнозом БА имел сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [9]. Возникает вопрос: нужна ли в согласительном документе по БА тезисная или расширенная информация об особенностях лечения заболеваний сердца у данной категории больных?

При недостаточном контроле астмы, несмотря на назначенное лечение, консенсус GINA рекомендует повторно оценить и провести коррекцию факторов риска, к которым эксперты отнесли кроме коморбидных заболеваний, курения и аллергенов прием β -блокаторов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако не дано рекомендаций, чем заменить β -блокаторы и НПВП, если они показаны пациенту с сопутствующими сердечно-сосудистыми или ревматическими заболеваниями. Рекомендации GOLD-2013, а также приказ МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г. по ведению больных ХОЗЛ содержат следующие положения в отношении β -блокаторов для лечения коморбидной патологии сердца:

- польза от селективных β_1 -блокаторов, когда они показаны, значительно превышает потенциальный риск;
- бисопролол уменьшает ОФВ₁, но не ухудшает симптомы и качество жизни больных ХОЗЛ;
- применение селективных β_1 -блокаторов может повышать выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью при наличии ХОЗЛ, и это должно быть аргументом для больных, не получающих надлежащей терапии.

По-видимому, в таких же уточнениях нуждается согласительный документ по БА.

НПВП у пациентов с БА можно заменить на парацетамол, селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы), а у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями для снижения риска тромбозов использовать вместо ацетилсалициловой кислоты клопидогрель, тикагрелор, ривароксабан или дабигатран.

Наконец, большое влияние на выбор терапии в стране без страховой медицины оказывает фактор стоимости препаратов. В рекомендациях GINA по выбору терапии у взрослых и подростков, не принимавших до этого контролирующей терапии, указано, что комбинация низких доз ИКС/ДДБА в качестве стартовой поддерживающей терапии уменьшает симптомы и улучшает функцию легких по сравнению с низкими дозами только ИКС, но такая терапия является более дорогой. Анализ отечественного рынка пульмонологических препаратов показывает, что благодаря программе «Оранж Кард» для украинских пациентов Серетид Дискус или Серетид Эвохалер обходятся примерно в два раза дешевле (даже высокие дозировки), чем монотерапия ИГКС.

Очевидно, фармакоэкономические показатели также следует учесть при практической имплементации руководства GINA в Украине.



Доктор медицинских наук, профессор Александр Ярославович Дзюблик напомнил слушателям основные принципы диагностики и формулировки диагноза ХОЗЛ.

Выделение ХОЗЛ в отдельную графу статистической отчетности в 2009 г. дало ощутимый результат. Если в 2009 г., по данным МЗ Украины, было зарегистрировано 377 256 случаев ХОЗЛ, то в 2013 г. – уже 439 735 случаев, в том числе впервые выявлено 30 339 пациентов. В 2013 г. в целом по Украине распространенность ХОЗЛ составила 1135 случаев на 100 тыс. населения, что соответствует 1,13% населения. Однако, по мнению экспертов ВОЗ, распространенность менее 6% свидетельствует о гиподиагностике этого заболевания в стране.

Основным международным документом, регламентирующим подходы к диагностике и терапии ХОЗЛ с 1998 г.,



является руководство GOLD. Последняя его редакция издана в 2014 г. А.Я. Дзюблик обратил внимание слушателей на редакцию 2011 г., в которой впервые появилась новая классификация ХОЗЛ: вместо стадийности заболевания была введена степень тяжести бронхообструкции. К спирометрическим критериям была добавлена оценка выраженности симптомов и риска обострений.

В нашей стране устаревший диагноз «хронический обструктивный бронхит» уступил место ХОЗЛ с 2003 г., в приказе МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 г. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». В настоящее время действующим является унифицированный клинический протокол оказания первичной, вторичной и третичной медицинской помощи и медицинской реабилитации «Хронічне обструктивне захворювання легень», утвержденного приказом МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г.

Диагноз ХОЗЛ следует заподозрить у пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и/или воздействием характерных факторов риска (курение, профессиональные вредности, загрязненность воздуха), а также семейным анамнезом бронхообструктивных заболеваний.

Первым этапом диагностики является оценка симптомов. Одышка — самый дезадаптирующий симптом ХОЗЛ. Как правило, она персистирующая (то есть постоянная), прогрессирующая и обычно усиливается при физической нагрузке. Хронический кашель чаще всего появляется раньше одышки, многие годы может оставаться единственным проявлением ХОЗЛ, возникает эпизодически и может быть непродуктивным. Любой случай хронического отхождения мокроты может указывать на ХОЗЛ.

Текущая степень выраженности симптомов у пациента оценивается по модифицированному опроснику Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) и тесту САТ. Если mMRC оценивает только выраженность одышки (от 0 до 4 степени), то тест САТ оценивает кашель, отхождение мокроты и влияние симптомов на жизнедеятельность, однако в клинической практике эти инструменты являются взаимозаменяемыми.

Следующий шаг — спирометрическое подтверждение диагноза. Наличие бронхообструкции подтверждается, если у пациента соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ (оценивается после ингаляции бронходилататора: сальбутамол или ипратропия бромид). По GOLD выделяется 4 степени ограничения скорости воздушного потока:

- GOLD 1 — легкая ($ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного);
- GOLD 2 — умеренная ($50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного);
- GOLD 3 — тяжелая ($30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должного);
- GOLD 4 — крайне тяжелая ($ОФВ_1 < 30\%$ от должного).

Затем оценивается частота обострений ХОЗЛ и сопутствующие заболевания. Наиболее часто у пациентов с ХОЗЛ встречаются сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция скелетных мышц, метаболический синдром, остеопороз, депрессия и рак легкого. Сопутствующие заболевания могут иметь место у пациентов с любой степенью бронхообструкции, оказывают независимое от ХОЗЛ влияние на смертность и частоту госпитализаций и требуют специального лечения.

С учетом выраженности симптомов, частоты обострений и степени бронхообструкции проводится комплексная оценка ХОЗЛ с отнесением пациента в одну из четырех клинических групп: А, В, С, D.

Если анамнестические данные не соответствуют степени бронхообструкции по данным спирометрии, группа определяется по более выраженному признаку. Например, если степень обструкции GOLD 2 (умеренная), но в анамнезе 3 обострения в год, пациента следует отнести в группу С или D. Даже при отсутствии частых обострений пациенты, принадлежащие к спирометрическим классам GOLD 3 и GOLD 4, подвергаются большему риску госпитализации и смерти. Следовательно, таких пациентов нужно отнести к группам высокого риска обострений (С или D).

Клиническая группа пациента с ХОЗЛ определяет выбор терапии. Для пациентов группы А (низкий риск обострений, низкий индекс симптомов) терапией первой линии является бронхолитик короткого действия (МХЛ или КДБА). В группе В (низкий риск обострений, высокий индекс симптомов) назначаются бронхолитик длительного действия (МХЛ ДД или ДДБА). В группе С (высокий риск обострений, низкий индекс симптомов) показана базисная терапия комбинацией ИКС/ДДБА (например, Серетид) или МХЛ ДД. В группе D (высокий риск обострений, высокий индекс симптомов) к базисной комбинированной терапии ИКС/ДДБА или МХЛ ДД может присоединяться ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (рофлумиласт).

Таким образом, комплексный подход к оценке ХОЗЛ, внедренный с 2011 г. в рекомендациях GOLD, полнее характеризует разные аспекты заболевания, чем одномерный

анализ ограничения скорости воздушного потока, ранее использовавшийся для определения стадии ХОЗЛ, и формирует основу для рекомендаций по индивидуализированному лечению.



Кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины Сергей Сергеевич Симонов проанализировал доказательную базу комбинированной ИКС-содержащей терапии ХОЗЛ в аспекте достижения современных целей лечения больных.

Лектор напомнил, что в лечении ХОЗЛ существуют краткосрочные и долгосрочные цели. Краткосрочные цели — это облегчение симптомов, повышение толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни, то есть влияние на клинические проявления заболевания в текущий момент. Долгосрочные цели подразумевают уменьшение риска неблагоприятного течения и исхода заболевания: предотвращение прогрессирования заболевания, предотвращение обострений, снижение смертности.

Наибольшей доказательной базой в отношении достижения всех перечисленных целей обладает на сегодня комбинированная терапия ИКС + ДДБА, а именно комбинация сальметерол/флутиказона пропионат (препарат Серетид).

По данным исследования TRISTSAN указанная комбинация значительно улучшает функцию легких уже через 24 ч после ингаляции, обеспечивая максимальный прирост показателя пиковой скорости выдоха по сравнению с плацебо и монокомпонентами препарата [10]. В этом же исследовании Серетид значительно и достоверно уменьшал одышку через 2 дня лечения по сравнению с плацебо и монотерапией сальметеролом или флутиказоном пропионатом. Кроме того, уже через 3 дня отмечалось достоверное уменьшение частоты ночных пробуждений, а в течение 4 дней на терапию реагировал кашель.

В исследовании Mahler et al. [11] в течение одной недели достигалось клинически значимое уменьшение одышки на терапии Серетидом по сравнению с исходными показателями и плацебо. Важно отметить, что клинически значимым считалось такое улучшение, которое мог ощутить пациент — оценка 1 и выше по транзиторному индексу одышки. При продолжении терапии Серетидом достигнутый результат сохранялся в течение следующих 6 мес, а монотерапия компонентами комбинации не обеспечивала клинически значимого контроля одышки.

Таким образом, Серетид отвечает краткосрочным целям терапии, обеспечивая быстрое облегчение основных симптомов заболевания с первых дней.

Что касается долгосрочных целей, то главной из них является профилактика обострений. Частота обострений — важнейший прогностический признак, который непосредственно связан с ожидаемой продолжительностью жизни больных ХОЗЛ. При этом пациенты могут сообщать врачам не обо всех обострениях, поэтому данный фактор часто недооценивается. Обострения — главная причина прогрессирования заболевания, каждое из них оставляет после себя необратимый дефицит функции легких. Чем чаще обостряется течение ХОЗЛ, тем быстрее темпы снижения $ОФВ_1$. Существует и обратная зависимость: частота обострений ХОЗЛ увеличивается пропорционально тяжести бронхообструкции (снижения $ОФВ_1$), что было установлено в исследованиях ISOLDE, EUROSCOP, Copenhagen City Lung Study.

Возможность достижения долгосрочных целей терапии ХОЗЛ при использовании разных режимов изучалась в многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании TORCH с длительностью наблюдения 3 года [12]. Пациенты были рандомизированы в четыре группы: 1) плацебо; 2) сальметерол в дозе 50 мкг; 3) флутиказона пропионат в дозе 500 мкг; 4) комбинация сальметерол/флутиказона пропионат в дозе 50/500 мкг. Все препараты принимались два раза в день через порошковый ингалятор Дискус.

В результате за три года комбинация сальметерол/флутиказона пропионат снизила частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОЗЛ на 25% в сравнении с плацебо ($p < 0,001$), на 12% в сравнении с монотерапией сальметеролом ($p = 0,002$) и на 9% в сравнении с флутиказоном ($p = 0,024$) (рис.).

Среднее снижение $ОФВ_1$ на фоне применения Серетида составило 39 мл, что сопоставимо с физиологической потерей $ОФВ_1$ после 40 лет (17–46 мл). Кроме того, комбинированная терапия на 43% снижала частоту обострений ХОЗЛ, требующих назначения системных ГКС, и на 17% уменьшала риск тяжелых обострений, требующих госпитализации, за трехлетний период по сравнению с плацебо.

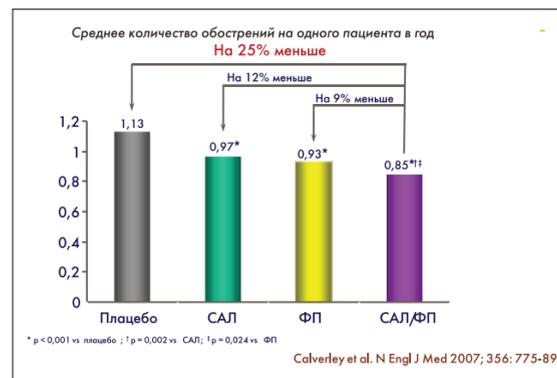


Рис. САЛ/ФП снижает на 25% частоту среднетяжелых и тяжелых обострений в течение 3 лет

В этом исследовании также было установлено, что длительное применение препарата Серетид улучшает качество жизни больных, которое оценивали по опроснику госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ).

Изначально суммарный балл SGRQ улучшился по сравнению с исходным во всех терапевтических группах, при этом наибольшие изменения наблюдались при использовании комбинации сальметерол/флутиказона пропионат. К окончанию 3 лет лечебного периода пациенты, которые получали комбинированную терапию, с большей вероятностью сохраняли качество жизни на исходном уровне или отмечали клинически значимое улучшение (4 балла и более) в сравнении с группами плацебо и монотерапии.

Хотя достоверных различий выживаемости пациентов между терапевтическими группами получено не было, в группе Серетида наблюдалась тенденция к снижению смертности. Снижение абсолютного риска смерти больных ХОЗЛ составило 2,6% ($p = 0,052$). В группах монотерапии сальметеролом или флутиказоном риск смерти был сопоставим с группой плацебо.

В заключение лектор напомнил, что препарат Серетид зарегистрирован в 145 странах мира, опыт его применения насчитывает около 15 лет, а общая длительность применения составляет более 64 млн пациенто-лет при астме и ХОЗЛ. Для терапии ХОЗЛ рекомендуется только Серетид Дискус в дозировке 50/500. Монотерапия ИКС не должна применяться, так как перечисленные исследования убедительно доказали преимущественность комбинации ИКС/ДДБА в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов ХОЗЛ.

Литература

- Mannino D.M., Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2007 Oct 1; 4 (7): 502-6.
- Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. JAMA. 2005 Sep 14; 294 (10): 1255-9.
- Woodcock A.A., Bagdonas A., Boonsawat W., Gibbs M.R., Bousquet J., Bateman E.D.; GOAL Steering Committee & Investigators. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. Prim Care Respir J. 2007 Jun; 16 (3): 155-61.
- Barnes N.C., Jacques L., Goldfrad C., Bateman E.D. Initiation of maintenance treatment with salmeterol/fluticasone propionate 50/100 microg bd versus fluticasone propionate 100 microg bd alone in patients with persistent asthma: integrated analysis of four randomised trials. Respir Med. 2007 Nov; 101 (11): 2358-65.
- Miravittles M., Soriano J.B., Ancochea J., Munoz L., Duran-Tauleria E., Sanchez G., Sobradillo V., Garcia-Ro F. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. Respir Med. 2013 Jul; 107 (7): 1053-60.
- Fu J.J., McDonald V.M., Gibson P.G., Simpson J.L. Systemic Inflammation in Older Adults With Asthma-COPD Overlap Syndrome. Allergy Asthma Immunol Res. 2014 Jul; 6 (4): 316-24.
- Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C., Gerbase M.W., Schwartz J., Frey M., Russi E.W., Ackermann-Lieblich U., Leuenberger P.; SAPALDIA Team. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. Thorax. 2006 Aug; 61 (8): 671-7.
- Iribarren C., Tolstykh I. V., Miller M. K., Sobel E., Mark D. Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart Failure. A Prospective Study of 2 Matched Cohorts. Am J Epidemiol. 2012; 176 (11): 1014-1024.
- Watson L., Turk F., James P., Holgate S.T. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. Respir Med. 2007 Aug; 101 (8): 1659-64.
- Vestbo J., Pauwels R., Anderson J.A., Jones P., Calverley P.; TRISTSAN study group. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005 Apr; 60 (4): 301-4.
- Mahler D.A., Wire P., Horstman D., Chang C.N., Yates J., Fischer T., Shah T. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Oct 15; 166 (8): 1084-91.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W., Yates J.C., Vestbo J.; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007 Feb 22; 356 (8): 775-89.

Підготував **Дмитрий Молчанов**

Публикується при підтримці
ООО «ГлаксосмітКляйн Фармасьютикалс Україна».
UA/SFC/0076/14.12.11

