

# Новые фармакотерапевтические подходы к терапии хронического обструктивного заболевания легких

**Ведение пациента с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) предполагает не только правильный подбор медикаментозной терапии. В последней редакции Глобальной инициативы по ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) подчеркивается необходимость систематического контроля симптомов заболевания с использованием глобальной шкалы, включающей результат тест-оценки ХОЗЛ (COPD Assessment Test), спирометрические показатели, а также риск развития обострений (Jones P.W., 2014; Vestbo J. et al., 2013).**

Такой подход, несмотря на некоторые ограничения, позволяет относительно объективно разделить всех пациентов с ХОЗЛ на группы. Однако эффективность тех или иных методов терапии в исследованиях, входящих в доказательную базу рекомендаций GOLD, оценивалась, как правило, по динамике спирометрических показателей у пациентов без учета некоторых неблагоприятных факторов, таких как курение, отсутствие профилактической вакцинации или низкий уровень физической нагрузки. В связи с этим некоторые методы, ранее считавшиеся эффективными, в реальной практике могут демонстрировать более скромные результаты.

За последние 20 лет удалось достичь определенного прогресса в лечении ХОЗЛ. На сегодня в соответствии с рекомендациями GOLD основными целями терапии этого заболевания являются контроль его симптомов, включая повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни, и замедление прогрессирования болезни, в том числе предупреждение и лечение обострений, снижение смертности. Эффективность некоторых широко используемых в терапии ХОЗЛ препаратов достаточно сложно оценить объективно. Это связано и с постоянным получением новых сведений, и с затруднениями при определении результативности лечения, ведь спирометрические показатели, например, далеко не всегда изменяются на фоне терапии антибиотиками, хотя последние широко применяются при ХОЗЛ. Кроме того, такие критерии, как снижение одышки и повышение толерантности к физической нагрузке, используемые для оценки эффективности того или иного средства в качестве профилактики обострений, являются достаточно субъективными и не всегда могут отражать реальное состояние пациента.

В данном обзоре рассмотрены вопросы эффективности современных лекарственных препаратов, применяемых в терапии ХОЗЛ, а также способы оптимизации лечения с помощью существующих средств с оценкой соотношения польза/риск.

## Модификация способов применения лекарственных средств

Для большинства пульмонологов своеобразной аксиомой является утверждение, что ингаляционный способ введения препаратов связан с меньшим количеством побочных эффектов и большей эффективностью по сравнению с системным применением аналогичных средств. Именно поэтому пациентам настоятельно рекомендуется использовать ингаляторы, хотя большинство из них предпочли бы таблетку.

Некоторые лекарственные препараты, такие как теofilлин и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ), демонстрируют хорошие результаты при пероральном применении. Однако вероятность возникновения нежелательных реакций (НР) в этих случаях значительно выше, чем при местном использовании. Несмотря на различия в размерах частиц и особенностях распыления между различными устройствами ингаляторов, на сегодня не существует убедительных доказательств того, что какая-то конкретная система доставки имеет клинические преимущества по сравнению с другой. Отказ от ингаляторов, содержащих хлорфторуглероды, привел к разработке фармацевтическими компаниями более эффективных и безопасных устройств. В связи с этим практикующим врачам рекомендуется сохранять определенный скептицизм при изучении данных исследований, указывающих на существенные недостатки одних и явные преимущества других современных ингаляторов.

## Модификация продолжительности действия препарата

ХОЗЛ ассоциируется с персистирующей обструкцией дыхательных путей, в связи с чем для обеспечения стабильного эффекта наиболее подходящими являются препараты 24-часового действия. Первым ингаляционным антихолинэргическим средством длительного действия был тиотропий, продемонстрировавший более выраженное влияние на показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), чем β-агонисты, применяемые 2 р/сут (Barr R.G. et al., 2006). Рандомизированное исследование РОЕТ с участием более 7 тыс. больных ХОЗЛ показало, что различия между клинической эффективностью тиотропия и сальметерола статистически достоверны: использование первого позволяет увеличить время ремиссии и снизить риск обострения на 17% (Vogelmeier C. et al.). Неудивительно, что большинство фармацевтических производителей сегодня стремятся выпускать препараты именно пролонгированного действия, использующиеся с частотой 1 р/сут. Среди

β-агонистов такими средствами являются индакатерол, вилантерол, олодатерол; среди М-холинолитиков – гликопирроний, умеклидиний, аклидиний.

Индакатерол был первым β-агонистом 24-часового действия, при этом в исследованиях он продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с плацебо, формотеролом или комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат. Во многих из этих первоначальных испытаний было показано улучшение спирометрических результатов и уменьшение одышки на фоне его приема. Однако при сравнении эффективности индакатерола и пролонгированных М-холинолитиков различия были менее впечатляющими. В 26-недельном исследовании Donohue и соавт. (2010) была продемонстрирована сопоставимая эффективность индакатерола и тиотропия в отношении влияния на спирометрические показатели и уменьшение одышки. Исследование INVIGORATE (Decramer M.L. et al., 2010), проведенное с участием 3444 пациентов, также показало аналогичное влияние индакатерола и тиотропия на улучшение спирометрических показателей, при этом последний был более эффективным в предотвращении обострений. Олодатерол и вилантерол в исследованиях продемонстрировали быстрое начало действия, 24-часовой эффект и отсутствие тахифилаксии, при этом прямых сравнений эффективности с другими препаратами пока не проводилось.

Новый М-холинолитик гликопирроний в исследовании SPARK (Wedzicha J.A. et al., 2013) показал высокую эффективность в отношении профилактики обострений ХОЗЛ, однако количество НР оказалось несколько выше, чем в группе сравнения (тиотропий). Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) 24-часового действия (флутиказона фураат) в исследованиях демонстрируют устойчивое улучшение ОФВ<sub>1</sub> на протяжении суток, однако показатели легкой функции и выраженность одышки далеко не так чувствительны к действию препарата (Martinez F.J. et al., 2013). В связи с этим ИКС не рекомендуются при ХОЗЛ в качестве монотерапии.

## Оптимизация дозового режима

В целом препараты для лечения ХОЗЛ отличаются низкой вариабельностью доз. Как правило, рекомендованная производителем доза представляет собой компромисс между эффективностью и безопасностью. Например, индакатерол изначально был рекомендован к применению по 300 мг/сут, однако регуляторные органы США сегодня допускают к продаже только дозировку 150 мг/сут, в то время как в Европе применяются обе дозы препарата. Эта ситуация отражает сохраняющуюся обеспокоенность по поводу кардиотоксичности β-агонистов, хотя многочисленные данные исследований препаратов данной группы для двукратного суточного применения демонстрируют их безопасность при ХОЗЛ (Calverley P.M. et al., 2010).

В отличие от бронходилататоров эффективность ИКС в меньшей степени зависит от дозы препарата. Так, в 6-месячном исследовании показано, что при увеличении дозы флутиказона с 100 до 200 мкг различий во влиянии на легочную функцию практически не наблюдалось (Martinez F.J. et al., 2013). Однако в более масштабном сравнительном исследовании высокие дозы ингаляционных стероидов ассоциировались с лучшей эффективностью в отношении профилактики обострений, несмотря на минимальные различия в динамике показателя ОФВ<sub>1</sub> (Dransfield M.T. et al., 2013). В конечном итоге доза представляет собой компромисс между результативностью в плане профилактики обострений и вероятностью развития пневмонии.

Альтернативой увеличению дозы одного препарата является использование сочетания двух лекарственных веществ с подобным механизмом действия, но с различным профилем НР. Впервые комбинированный препарат ипратропия бромида и сальбутамола был успешно применен около 20 лет назад, его популярность стала предпосылкой к созданию множества современных комбинированных средств.

К настоящему времени накоплено достаточно доказательств эффективности лекарственных комбинаций индакатерол + гликопирроний, умеклидиний + вилантерол, олодатерол + тиотропий и др. Как и следовало ожидать, сочетанное применение бронходилататоров обеспечивает более выраженное улучшение ОФВ<sub>1</sub>, чем каждый из компонентов по отдельности. Однако и здесь есть свои особенности. Так, в 6-недельном исследовании BLAZE (Mahler D.A. et al., 2014) комбинация индакатерол + гликопирроний оказалась более эффективной, чем монотерапия гликопирронием или тиотропием. При этом в исследовании M. Decramer и соавт. (2014) комбинация умеклидиний + вилантерол

продемонстрировала сопоставимые с монотерапией тиотропием результаты в отношении купирования симптомов, улучшения качества жизни и длительности ремиссии.

Основной проблемой при проведении и анализе подобных исследований является отсутствие возможности учесть особенности терапии, которую пациент получал до начала испытаний, что теоретически может вносить существенные коррективы в результаты. В этой связи хочется упомянуть исследование BRONCUS (2005), в котором была показана эффективность включения N-ацетилцистеина в схему базисной терапии. Такое лечение продемонстрировало улучшение показателей спирометрии, качества жизни, длительности ремиссии, однако сложно не учитывать тот факт, что применение этого секретолитика в исследовании осуществлялось у пациентов без учета особенностей их базисной терапии. В новом испытании китайских ученых этот момент был учтен (Zheng J.P. et al., 2014), однако достоверные данные о том, эффективен ли N-ацетилцистеин в монотерапии или результаты в полной мере проявляются лишь в сочетании с ИКС, только предстоит получить. Это лишний раз демонстрирует необходимость изучения эффективности тех или иных препаратов для лечения ХОЗЛ с учетом базисной или предыдущей схемы лечения.

## Дополнительные механизмы модификации терапии

Хотя наиболее изученными препаратами для лечения ХОЗЛ остаются бронходилататоры и ИКС, непрерывно предпринимаются попытки оптимизировать терапию с помощью принципиально новых средств. Среди особенно перспективных направлений сегодня называют воздействие на ФДЭ. К настоящему времени разработан ряд ингибиторов ФДЭ, но только рофлумиласт в пероральной дозе 500 мкг/сут был зарегистрирован в странах Северной Америки и Европы.

В комбинации с другими средствами, такими как ИКС, рофлумиласт демонстрирует улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub> (Calverley P.M. et al., 2007; Rabe K.F. et al., 2005), увеличение толерантности к физической нагрузке (O'Donnell D.E. et al., 2012), уменьшение частоты обострений ХОЗЛ (Rennard S.I. et al., 2011; Calverley P.M. et al., 2009). В исследованиях также была показана способность препарата снижать частоту обострений без дополнительного применения бронходилататоров (Fabbri L.M. et al., 2009) или с использованием средств непродолжительного действия (Calverley P.M. et al., 2007). В целом рофлумиласт может быть рекомендован пациентам с частыми обострениями ХОЗЛ (Bateman E.D. et al., 2011), что, возможно, подтвердится в ходе текущего исследования REACT.

Большинство обострений ХОЗЛ имеют инфекционное происхождение: вирусное или бактериальное (Wedzicha J.A. et al., 2014); а у пациентов со значительной колонизацией нижних дыхательных путей течение болезни может усугубляться вовлечением в процесс атипичных возбудителей (Sethi S. et al., 2002). Исследования микробиома респираторного тракта показали, что нижние дыхательные пути не столь стерильны, как считалось ранее (Dickson R.P. et al., 2014); следовательно, патогенизация сапрофитной флоры также может оказывать существенное влияние на количество обострений ХОЗЛ.

Во многих исследованиях была продемонстрирована эффективность антибактериальной терапии в лечении ХОЗЛ. В частности, в публикации Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), посвященной исследованию MACRO, отражено положительное воздействие азитромицина в дозе 250 мг/сут ежедневно в течение года в отношении снижения частоты обострений заболевания (Albert R.K. et al., 2011). В среднем длительные курсы антибиотиков эффективны у 30% больных ХОЗЛ, наилучшие результаты достигаются у бывших курильщиков, пациентов, использующих небольшое количество препаратов в качестве базисной терапии, а также у лиц, относящихся к классу II по GOLD на основании показателей спирометрии (Han M.K. et al., 2014). Аналогичные положительные результаты лечения макролидами были отмечены и в исследовании COLUMBUS (Uzun S. et al., 2014). Предстоит выяснить, эффективны ли в профилактике обострений ХОЗЛ антибиотики других классов.

В некоторых публикациях сообщалось о потенциальной эффективности статинов в профилактике обострений ХОЗЛ (Albert P., Calverley P.M., 2008). Однако в канадском исследовании STATCOPE (2014) было продемонстрировано, что частота обострений и другие клинические исходы в группах пациентов, получавших симвастатин и плацебо, оказались идентичными, несмотря на то что уровни холестерина липопротеинов низкой плотности у участников контрольной группы были достоверно ниже (Criner G.J. et al., 2014).

Ряд других препаратов (ингибитор киназы p38 лосмапимод, бенрализумаб) в отдельных исследованиях также показали свою эффективность в терапии ХОЗЛ, однако полученные результаты необходимо подтвердить в крупномасштабных испытаниях с высоким уровнем доказательств.

Продолжение на стр. 19.

# Аерофілін

Відкриваючи  
ДИХАННЯ ...



## Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Доксофілін. Код АТС R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлюкс, можливо рідко – діарея,

диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль, безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: тахипное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – гіперглікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судоми (тонічні, клонічні), ажитація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антидоту немає, у разі передозування слід застосовувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

Р.п.:№UA/4391/01/01

**МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

## Новые фармакотерапевтические подходы к терапии хронического обструктивного заболевания легких

Продолжение. Начало на стр. 17.

### Соотношение риска и пользы

Большинство препаратов, широко используемых в терапии ХОЗЛ, характеризуются хорошим профилем безопасности. По данным ряда публикаций (Crim S. et al., 2009, 2015; Calverley P.M. et al., 2011), длительные курсы ИКС могут спровоцировать развитие пневмонии, причем вероятность ее возникновения значительно выше у пациентов из группы риска (у пожилых лиц, больных с выраженной одышкой и т. д.). Такой риск существует, несмотря на хороший эффект ИКС в отношении снижения количества обострений ХОЗЛ. Именно в связи с этим пациентам с ХОЗЛ рекомендуется назначать ИКС с осторожностью, взвешивая соотношение потенциального риска и пользы.

Ингибиторы ФДЭ также связывают с целым рядом НР, среди которых наиболее часто (до 15% случаев) отмечаются диарея, тошнота и головная боль. На сегодня существует необходимость в изучении возможности титрования дозы ингибиторов ФДЭ. Считается, что рофлумиласт относительно благоприятен для сердечно-сосудистой системы (небольшое количество указанных НР), однако на фоне его приема у пациентов довольно часто отмечается потеря массы тела от 2 до 2,5 кг (как правило, обратимая).

Длительная терапия азитромицином достаточно хорошо переносится, тем не менее есть данные об увеличении числа случаев внезапной коронарной смерти на фоне такого лечения (Albert R.K., Schuller J.L., 2014). Вероятность развития нейросенсорной тугоухости при длительном лечении азитромицином, возникающей в среднем у 50 человек на 1000 пациенто-лет, примерно на 50% выше, чем риск пневмонии при использовании ИКС (Albert R.K. et al., 2011). Одним из наиболее опасных последствий широкого применения макролидов является быстрый рост антибиотикорезистентности, который непосредственно связывают с длительной терапией азитромицином (Serisier D.J., 2013). С учетом вышесказанного использование макролидов должно быть строго ограничено; допускается их назначение пациентам с высоким уровнем ожидаемой пользы от лечения.

### Выбор подходящей терапии для конкретного пациента

Алгоритмы ведения ХОЗЛ описаны в действующем руководстве GOLD (Vestbo J. et al., 2013). В схожем британском согласительном документе указаны препараты, рекомендуемые для пациентов с недостаточным ответом на стартовую терапию; однако расширенные алгоритмы

лечения ХОЗЛ еще предстоит разработать (O'Reilly J. et al., 2010).

Одной из аксиом терапии бронхиальной астмы (БА) является то, что активность лечения может снижаться в случае стабилизации состояния пациента. Однако к больным ХОЗЛ до недавнего времени этот принцип не применялся. Многие исследователи отметили учащение обострений после резкой отмены ИКС, в т. ч. у пациентов, получающих бронходилататоры длительного действия (Jarad N.A. et al., 1999; Wouters E.F. et al., 2005). Целью нового исследования WISDOM было изучить изменение состояния больных ХОЗЛ после исключения из схемы терапии ИКС (Magnussen H. et al., 2014).

В исследовании приняли участие 2488 пациентов с ХОЗЛ, получавших комбинацию β-агонист + ИКС и М-холинолитик в течение 6 нед. Всех участников рандомизировали на 2 группы: с постепенным сокращением дозы ИКС в течение 6 мес либо с сохранением прежней схемы терапии. К удивлению авторов, спустя 9 мес не было обнаружено никаких достоверных различий в частоте обострений у пациентов обеих групп. Ввиду ограниченности исследования необходимо с осторожностью интерпретировать полученные результаты. Тем не менее разумно предположить, что принцип терапии БА, заключающийся в уменьшении активности лечения после достижения стабильного состояния больного, может быть вполне применим и в случае с ХОЗЛ.

Существует значительная теоретическая привлекательность идеи выявления пациентов, в большей или меньшей степени реагирующих на различные препараты в зависимости от наличия специфических генетических мутаций (Rabe K.F. et al., 2014). Перспективные исследования стратификации больных в соответствии с их генотипом представляют научный интерес, однако, вероятно, еще долгие годы не окажут существенного влияния на клиническую практику.

В ходе исследования WISDOM было выдвинуто предположение, что ИКС обеспечивают ожидаемый эффект далеко не у всех пациентов. Британские исследования демонстрируют наибольшую эффективность ИКС у больных с высоким уровнем эозинофилов в крови, в то время как пациенты с нормальным содержанием этих клеток хорошо отвечают на терапию бронходилататорами (Bafadhel M. et al., 2012, 2014). Количество эозинофилов может быть важным клиническим маркером астматического компонента и критерием добавления ИКС к схеме лечения у лиц с низким ответом на стандартную терапию ХОЗЛ β-агонистами и М-холинолитиками. Недавнее канадское исследование

(Gershon A.S. et al., 2014) продемонстрировало высокую эффективность комбинации пролонгированных β-агонистов и ИКС у пациентов старшей возрастной группы, имеющих в анамнезе эпизоды БА. Таким образом, при назначении лечения конкретному больному важным представляется детальное изучение анамнеза с оценкой возможности наличия астматического компонента ХОЗЛ.

### Выводы

В данном обзоре была предпринята попытка рассмотреть некоторые особенности терапии ХОЗЛ, используя данные современных исследований и индивидуальный подход. Резюмируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы.

1. Пациенты со сниженной легочной функцией и частыми обострениями ХОЗЛ, как правило, требуют назначения большего количества лекарственных средств в схеме базисной терапии.

2. Ингаляционные препараты пролонгированного действия независимо от технических характеристик ингалятора являются эффективными и безопасными средствами терапии ХОЗЛ, при этом монотерапия М-холинолитиками в большинстве случаев оказывается эффективнее таковой β-агонистами.

3. Добавление второго бронходилататора улучшает спирометрические показатели при ХОЗЛ, однако практически не влияет на частоту возникновения обострений.

4. ИКС увеличивают период ремиссии, снижая частоту обострений, но при этом достаточно слабо влияют на легочную функцию. Потенциальная эффективность ИКС выше у пациентов с содержанием эозинофилов в крови >2% или у лиц с БА в анамнезе.

5. Средства дополнительного лечения ХОЗЛ (азитромицин, ингибиторы ФДЭ) могут быть рассмотрены для пациентов с плохо контролируемым течением ХОЗЛ, однако их назначение требует ограниченного и строго индивидуального подхода.

6. Интенсивность терапии ХОЗЛ предопределяется стабильностью заболевания. Допустимым является снижение интенсивности терапии при стабильном состоянии пациента.

Статья печатается в сокращении.

Peter Calverley. New Pharmacotherapeutic Approaches for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36 (4).

Перевела с англ. Александра Меркулова



Українське наукове медичне товариство  
оториноларингологів

Щорічна традиційна весняна конференція

Новітні технології в діагностиці  
та лікуванні запальних та алергічних  
захворювань ЛОР-органів

16-17 травня, м. Одеса

Місце проведення: готельний комплекс «Одеса»  
(Гагаринське плато, 5).

Форми участі: усна доповідь; стендова доповідь; публікація тез.

### Контакти

Тел.: +38 (044) 483-12-82  
Тел./факс: +38 (044) 483-15-80;  
E-mail: amtc@kndio.kiev.ua; kholodenko@list.ru

Детальну інформацію про конференцію розміщено  
на веб-сайті Українського наукового медичного товариства  
оториноларингологів: www.ents.com.ua

ФІЛАТОВСЬКІ  
ЧИТАННЯ  
2016

19-20 травня 2016  
Одеса, Україна

Науково-практична конференція,  
присвячена 80-річчю від дня заснування  
Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова  
НАМН України

Організатори: Товариство офтальмологів України  
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії  
ім. В.П. Філатова НАМН України»  
За підтримки: Національної академії медичних наук України  
Міністерства охорони здоров'я України  
Місце проведення: Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова  
Організатори: Телефони: +380487465208; +380661466070  
Сайт: www.tou.org.ua  
E-mail: filatovinstitut@ukr.net

