

Эволюция взглядов на возможности от купирования симптомов до модификации

По итогам научно-практической

О современных возможностях фармакотерапии при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ) рассказала старший научный сотрудник пульмонологической клиники ГУ «Научный центр радиационной медицины» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Людмила Ивановна Швайко, доклад которой был представлен на научно-практической конференции «ХОЗЛ – пути оптимизации профилактики, диагностики, лечения и реабилитации» (18 марта, г. Киев).



— ХОЗЛ — это заболевание легких, характеризующееся не полностью обратимым ограничением проходимости дыхательных путей, которое обычно прогрессирует и ассоциируется с необычным воспалительным ответом легких на вредоносные частицы или газы, попадающие в легкие преимущественно при курении. Наряду с поражением легких у больных ХОЗЛ очень часто отмечают выраженные внелегочные (системные) эффекты и сопутствующие заболевания, которые могут отягощать течение основной патологии. Однако, несмотря на прогрессирующий и системный характер, ХОЗЛ согласно современному определению — это заболевание, которое может быть предотвращено и поддается лечению.

Так как основным проявлением ХОЗЛ является бронхиальная обструкция, обязательным компонентом схемы лечения этого заболевания должны быть бронхолитические препараты. Сегодня для лечения ХОЗЛ используются следующие бронхолитики: β_2 -агонисты короткого и длительного действия, антихолинергические препараты короткого и длительного действия, метилксантины. Выбор бронходилататора для базисной терапии ХОЗЛ зависит от тяжести заболевания, индивидуального ответа пациента на бронхолитики, наличия сопутствующих заболеваний и т. д.

Согласно руководству GOLD (Глобальная инициатива по лечению хронического обструктивного заболевания легких) основными целями лечения ХОЗЛ являются предотвращение (замедление) прогрессирования заболевания, уменьшение выраженности симптомов, улучшение физического статуса пациента и повышение качества его жизни, профилактика и лечение обострений и осложнений, уменьшение риска смерти, минимизация побочных эффектов терапии.

Если эффективность медикаментозного лечения в отношении таких целей, как уменьшение выраженности симптомов, повышение толерантности к физической нагрузке и качества жизни, снижение частоты обострений, была доказана достаточно давно, то возможности фармакотерапии в отношении уменьшения смертности больных ХОЗЛ и замедления прогрессирования заболевания до последнего времени вызывали у врачей серьезные сомнения. Оценить влияние медикаментозной терапии именно на эти конечные точки было призвано многоцентровое исследование UPLIFT — самое масштабное на сегодня клиническое

испытание по изучению эффективности терапии ХОЗЛ.

Целью этого двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования была оценка долгосрочных эффектов тиотропия бромид (Спирива®, «Берингер Ингельхайм») при его длительном применении у больных ХОЗЛ (на фоне приема других лекарственных средств, рекомендованных для лечения ХОЗЛ, за исключением холинолитиков). Продолжительность исследования UPLIFT составила 4 года. Его первичной конечной точкой была скорость снижения пре- и постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ую секунду ($ОФВ_1$) через 4 года лечения. В качестве вторичных конечных точек были выбраны скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ); качество жизни, связанное с состоянием здоровья (определяли по респираторному опроснику госпиталя Св. Георгия — SGRQ); частота обострений ХОЗЛ и связанных с ними госпитализаций; общая смертность и смертность от респираторных причин.

В исследовании UPLIFT приняло участие беспрецедентно большое количество больных ХОЗЛ — 5993, причем 46% из них — пациенты со II стадией заболевания. Участников исследования рандомизировали на 2 группы — для лечения препаратом Спирива® (n=2987) и приема плацебо (n=3006). Однако группу плацебо в этом исследовании правильнее называть контрольной, так как ее пациенты получали адекватную базисную терапию, соответствующую современным рекомендациям по лечению ХОЗЛ, за исключением антихолинергических препаратов.

Достоверных различий между группами по скорости снижения $ОФВ_1$ (первичная конечная точка) не было установлено, однако такой результат не сложно объяснить. Как уже отмечалось, в исследовании UPLIFT участникам обеих групп разрешалось

принимать эффективные лекарственные средства для базисного лечения ХОЗЛ (β_2 -агонисты, ингаляционные кортикостероиды (ИКС) и др.), исключением являлись только антихолинергические препараты. Поэтому даже в контрольной группе исследования UPLIFT скорость снижения $ОФВ_1$ была меньше, чем в группах активного лечения в других исследованиях, и сопоставима с таковой в группах флутиказона и сальметерола в исследовании TORCH (табл.).

Кроме того, в исследовании UPLIFT только 30% пациентов являлись активными курильщиками, в то время как в других исследованиях их доля варьировала от 38 до 100% (табл.). Учитывая тот факт, что у некурящих лиц скорость снижения $ОФВ_1$ даже без лечения ниже, чем у курильщиков, в обеих группах исследования UPLIFT был изначально минимальный резерв для улучшения показателей.

Еще одной причиной отсутствия достоверных различий между группами тиотропия и контроля по скорости снижения $ОФВ_1$ могло быть выбывание из контрольной группы пациентов с быстрым снижением показателя $ОФВ_1$ на фоне плацебо в связи с неудовлетворенностью результатами лечения. В то же время участники контрольной группы, у которых скорость снижения функциональных показателей была меньше, с большей вероятностью заканчивали исследование. В результате средний показатель $ОФВ_1$ незначительно отличался от такового в группе тиотропия.

Что касается вторичных конечных точек, то в отношении этих показателей тиотропий продемонстрировал очень высокую эффективность. Хотя скорость снижения $ОФВ_1$ в группах тиотропия и контроля отличалась мало, абсолютный показатель $ОФВ_1$ к концу 4-летнего периода наблюдения был достоверно выше в группе тиотропия. Более того, через 48 мес пребронходилатационный показатель $ОФВ_1$ в группе Спиривы только вернулся к исходному

Таблица. Влияние медикаментозной терапии на скорость снижения $ОФВ_1$ по данным различных исследований						
Исследование (продолжительность)	Курильщиков на момент исследования	Исходный $ОФВ_1$, % от должного	Исследуемый препарат	Скорость снижения $ОФВ_1$, мл/год		
				Исследуемый препарат	Только плацебо	Плацебо + другие средства базисной терапии ХОЗЛ (кроме исследуемого препарата)
EUROSCOP	100%	79%	Будесонид	57	69	-
ISOLDE (3 года)	36-39%	50%	Флутиказон	50	59	-
LHS II (3,3 года)	90%	60%	Триамцинолон	44	47	-
BRONCUS (3 года)	41-51%	57%	N-ацетилцистеин	54	47	-
TORCH (3 года)	43%	48%	Сальметерол, Флутиказон, сальметерол/ флутиказон	42 42 39	55	-
UPLIFT (3 года)	30%	47%	Тиотропия бромид	37	-	42
UPLIFT (4 года)	30%	47%	Тиотропия бромид	40	-	42

Медикаментозной терапии ХОЗЛ: естественного течения заболевания

конференции, 18 марта, г. Киев

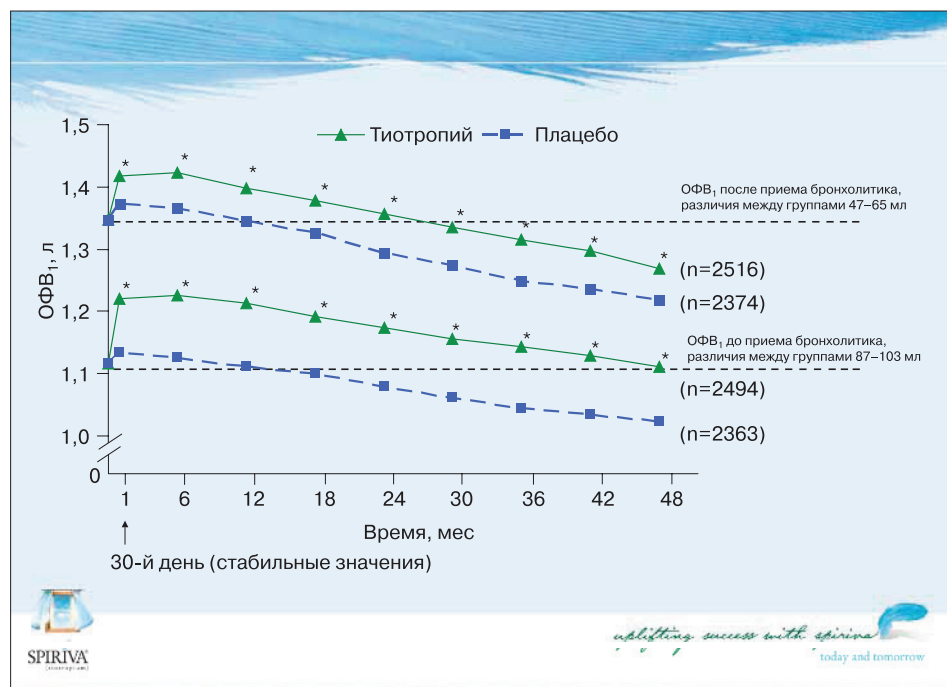


Рис. 1. Динамика изменения ОФВ₁ у пациентов группы тиотропия и группы контроля в исследовании UPLIFT

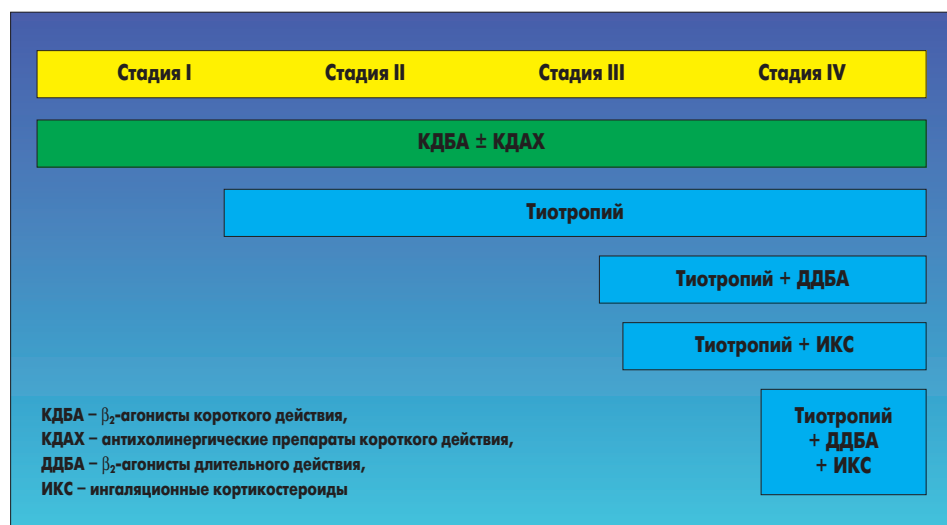


Рис. 2. Место тиотропия в современной схеме лечения ХОЗЛ (GOLD)

значению, в то время как в группе контроля он снизился по сравнению с исходным уровнем (рис. 1).

Статистически достоверная разница между абсолютными показателями ОФВ₁ в группе тиотропия и контроля сохранялась в течение всего периода исследования; более того, она практически не сокращалась (87-103 мл для пребронходилатационного ОФВ₁ и 47-65 мл для постбронходилатационного ОФВ₁). Это свидетельствует об отсутствии привыкания (тахифилаксии) к тиотропию, благодаря чему его можно с успехом применять на протяжении длительного периода времени.

Назначение тиотропия также приводило к достоверному увеличению такого показателя функции легких, как ФЖЕЛ, что косвенно указывает на уменьшение гиперинфляции легких у пациентов с ХОЗЛ. Так, увеличение ФЖЕЛ по сравнению с группой контроля в течение периода наблюдения составляло от 170 до 204 мл до приема бронхолитика и от 32 до 66 мл после его использования.

На фоне применения тиотропия достоверно повышалось качество жизни больных по сравнению с пациентами группы плацебо. Через 4 года наблюдения доля пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни (≥ 4 баллов по шкале SGRQ) в группе

снизилась не только на возможности тиотропия в лечении ХОЗЛ, но и на особенности клинического течения этого заболевания.

Принято считать, что пациенты с ХОЗЛ — это преимущественно пожилые курящие мужчины. Но, к сожалению, ХОЗЛ отмечается также у женщин и более молодых лиц. Субанализ результатов лечения больных ХОЗЛ моложе 50 лет в исследовании UPLIFT продемонстрировал высокую эффективность тиотропия у лиц данной возрастной категории. Следует отметить, что в подгруппе пациентов моложе 50 лет были больные со II, III и даже IV стадией заболевания. Особый интерес вызывает тот факт, что у более молодых пациентов скорость снижения ОФВ₁ на фоне тиотропия была статистически достоверно ниже, чем на фоне плацебо (постбронходилатационный ОФВ₁ — 38 и 58 мл/год соответственно; $p=0,01$). То есть у лиц более молодого возраста тиотропий достоверно замедляет прогрессирование заболевания. Риск развития обострений ХОЗЛ в подгруппе лиц моложе 50 лет был в целом ниже, чем в более старших возрастных подгруппах исследования UPLIFT, а на фоне тиотропия — на 27% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. При лечении тиотропием у больных 50 лет и младше существенно улучшались показатели качества жизни,

Спиривы составила 44,9%, в то время как в группе контроля — 36,2% ($p<0,001$).

Риск обострений ХОЗЛ — важнейшего фактора, способствующего прогрессированию заболевания, — на фоне приема тиотропия сокращался на 14%, а период времени до первого обострения увеличился на 4,1 мес.

Важным результатом стало улучшение выживаемости больных ХОЗЛ на фоне лечения тиотропием. В ходе исследования было установлено 16% снижение общей смертности в группе Спиривы по сравнению с группой контроля, при этом достоверное отличие сохранялось до конца периода наблюдения (1440-й день) и еще в течение 30 дней после окончания терапии.

Что касается профиля безопасности тиотропия, то частота серьезных нежелательных реакций как со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда), так и со стороны органов дыхания (острая дыхательная недостаточность, пневмония) при его применении не только не увеличивалась, но и незначительно снижалась по сравнению с группой контроля.

В 2009-2010 гг. были представлены данные нескольких субанализов результатов исследования UPLIFT, которые позволяют по-новому взгля-

на связанного со здоровьем. Таким образом, ранняя диагностика и начало лечения ХОЗЛ у пациентов моложе 50 лет позволяют существенно повлиять на течение заболевания.

В еще одном субанализе результатов исследования UPLIFT (M. Decramer et al., 2009) изучали влияние тиотропия на течение ХОЗЛ у пациентов со II стадией заболевания. UPLIFT — это исследование, включавшее наибольшую когорту больных со II стадией ХОЗЛ как в относительных (46%), так и в абсолютных числах ($n=2739$). В этой подгруппе было показано наиболее выраженное улучшение всех показателей функции внешнего дыхания и статистически достоверное замедление снижения ОФВ₁ при применении Спиривы по сравнению с плацебо (скорость снижения постбронходилатационного ОФВ₁ — 43 и 49 мл/год соответственно; $p=0,024$). Как и в общей когорте больных, у пациентов со II стадией заболевания отмечалось достоверное улучшение качества жизни, снижение частоты обострений и связанных с ними госпитализаций на фоне терапии тиотропием по сравнению с плацебо. Таким образом, результаты этого субанализа еще раз подтвердили преимущества раннего начала базисной терапии ХОЗЛ (на II стадии), так как в этом случае вероятность замедлить прогрессирование заболевания выше. Именно поэтому в руководстве GOLD применение тиотропия в качестве препарата базисной терапии рекомендовано начиная со II стадии ХОЗЛ (рис. 2).

И наконец, в третьем субанализе, опубликованном в начале текущего года (Troosters et al., 2010), было изучено влияние тиотропия на течение ХОЗЛ у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу этого заболевания ($n=810$). Было отмечено, что применение тиотропия и у этой подгруппы больных приводит к замедлению прогрессирования заболевания (снижение постбронходилатационного ОФВ₁ в группе тиотропия составило 42 мл/год, в группе плацебо — 53 мл/год; $p=0,026$). К концу периода наблюдения пребронходилатационный ОФВ₁ в группе тиотропия был на 134 мл выше, чем в группе контроля ($p<0,001$), а общая сумма баллов по шкале SGRQ отличалась на 4,6 балла (клинически значимая и статистически достоверная разница; $p<0,001$). Результаты данного субанализа помогают ответить на вопрос, с какого препарата следует начинать базисную терапию ХОЗЛ у пациентов, не получавших ранее медикаментозной терапии.

Таким образом, результаты исследования UPLIFT и проведенных субанализов позволяют сделать следующие выводы. Длительная поддерживающая терапия тиотропием приводит к улучшению показателей функции легких, повышению качества жизни больных, уменьшению риска развития обострений, снижению летальности, уменьшению частоты нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. И, что очень важно, медикаментозная терапия, в частности применение тиотропия, может замедлять снижение показателя ОФВ₁, иными словами — прогрессирование заболевания. Поэтому в настоящее время к основным достижимым целям терапии ХОЗЛ (уменьшение/устранение симптомов, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, профилактика и лечение обострений и осложнений) можно добавить модификацию естественного течения заболевания.

Подготовила **Наталья Мищенко**