

Значение результатов UPLIFT для лечения ХОЗЛ: мнения украинских специалистов

В настоящее время проблема хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является одной из самых актуальных не только для пульмонологов, но и для врачей смежных специальностей: количество больных данной патологией, значительно ухудшающей качество жизни и приводящей к инвалидизации пациентов, стремительно возрастает как в Украине, так и во всем мире. «Медична газета «Здоров'я України» – участник ежегодного конгресса Европейского респираторного общества (ERS) – продолжает публикации, посвященные этой теме.

В одном из авторитетных журналов были опубликованы последние данные о результатах масштабного международного исследования UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium), наиболее полно на сегодняшний день освещающего вопрос адекватной терапии ХОЗЛ. Эти данные также перекликаются с данными представленных на конгрессе докладов и касаются, в первую очередь, проблемы лечения пациентов с ранними стадиями ХОЗЛ. Как показали последние анализы исследования, уже на I-II стадиях ХОЗЛ представляет собой клиническую проблему и требует проведения терапии с целью замедления дальнейшего прогрессирования болезни. Эти данные оказались крайне важными для врачей-практиков, и некоторые из них пожелали прокомментировать новую информацию.

Доцент кафедры торакальной хирургии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Людмила Владимировна Юдина:



— Пожалуй, одним из наиболее важных моментов исследования UPLIFT была выборка пациентов, в которую включавшая наибольшее количество больных со II стадией ХОЗЛ по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), поскольку все ранее проведенные исследования больше касались пациентов с III-IV стадиями ХОЗЛ (ОФВ₁ 36-45% от должного). Таким образом, врачам ничего не было известно о характере течения болезни на начальных стадиях и эффективности раннего применения терапии.

Сегодня благодаря результатам UPLIFT и нескольким проведенным на его основе постанализам мы четко знаем, что на II и иногда даже на I стадии ХОЗЛ у пациентов значительно снижается качество жизни: появляются такие симптомы, как кашель, выделение мокроты, ограничивается физическая активность. Прогрессирование ХОЗЛ может быть стремительным и не обязательно линейным: так, у пациента с I-II стадией может резко наступить ухудшение состояния здоровья, в результате чего может быть диагностирована IV стадия заболевания по GOLD.

Исследование UPLIFT характеризовалось достаточно большой продолжительностью – более четырех лет, в течение которых удалось собрать значительное количество информации о ХОЗЛ и его симптомах. Эта информация крайне важна для нас, врачей-практиков, ведь симптоматика ХОЗЛ неспецифична, и ее не всегда удается обнаружить даже у пациентов с III стадией заболевания. Для сравнения можно представить результаты одного проспективного исследования, в котором больным, обратившимся в клинику по поводу различных соматических заболеваний, проводили спирометрию и предлагали заполнить специальный опросник. У 40 из 153 пациентов были выявлены признаки обструкции дыхательных путей, при этом только у 14 из них уже был установлен диагноз ХОЗЛ и назначена соответствующая терапия (бронходилататоры). По данным еще одного исследования, из 194 пациентов с хроническим кашлем и выделением мокроты и без установленного диагноза ХОЗЛ 96 больных уже имели, по крайней мере, II стадию по GOLD. При этом 31% пациентов ранее не давали рекомендаций о необходимости клинического обследования, лечения или хотя бы отказа от курения!

Таким образом, систематизация знаний о ХОЗЛ, четкие рекомендации, основанные на доказательной базе, – это те преимущества из исследования UPLIFT, которые получили практикующие пульмонологи и врачи других специальностей для эффективной и своевременной помощи своим пациентам.

Доцент кафедры внутренних болезней и общей практики – семейной медицины факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, кандидат медицинских наук Валентина Анатольевна Ефременко:

— Дизайн исследования UPLIFT и последующих анализов его результатов представляет значительный интерес для специалистов. Кратко напомним, в чем он заключался. UPLIFT – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, длившееся 4 года. В нем принимали участие пациенты с клинически подтвержденным ХОЗЛ II-III стадии старше 40 лет, стаж курения у которых был ≥ 10 пачко-лет, ОФВ₁ $\leq 70\%$ от должного. Исследование проходило в 487 научных центрах 37 стран. В нем приняли участие 5993 пациента, которых рандомизировали для получения

тиотропия бромида 18 мкг или плацебо один раз в сутки. В обеих группах пациентам в качестве сопутствующей терапии разрешалось получать любые препараты для лечения обструктивных заболеваний легких, кроме ингаляционных антихолинэргических средств. Это стало настоящей революцией в плане проведения исследований, ведь благодаря этому группа, получавшая плацебо, подвергалась гораздо меньшему риску, чем в предыдущих исследованиях, и при этом достоверность результатов не нарушалась; кроме того, достигалось соответствие модели исследования повседневному лечению пациентов, которые в большинстве случаев получают комплексную терапию.



Перед началом исследования, а также на протяжении испытания всем участникам проводили спирометрию: в 1-й день рандомизации, на

30-й день лечения, каждые 6 мес в течение 4 лет исследования, по окончании лечения и после завершения периода последующего наблюдения. Пациенты регулярно заполняли опросник качества жизни. Все больные прошли отмывочный период. В качестве главной конечной точки был выбран уровень снижения ОФВ₁ от начала исследования до его завершения. Дополнительными конечными точками были функция легких во время каждого обследования, качество жизни по данным респираторного опросника St. George (SGRQ), уменьшение количества обострений и госпитализаций, а также снижение общей смертности и смертности от респираторных причин. Обострения определялись при появлении либо усугублении по крайней мере одного из таких симптомов, как кашель, отделение мокроты и одышка, продолжающихся более трех дней и требующих применения антибиотиков, кортикостероидов или их комбинации. Также определяли показатель смертности пациентов от респираторных и всех причин.

Из 5993 рандомизированных пациентов у 2739 (46%) была II стадия заболевания по GOLD. Из них 1384 больных рандомизировали в группу титотропия и 1355 – в группу плацебо.

Таким образом, пациенты с ранними стадиями ХОЗЛ составили большую исследуемую группу, чего не было достигнуто в других исследованиях. Так, ранее считалось, что I-II стадии ХОЗЛ клинически не проявляются, и, соответственно, эти пациенты не попадали в зону внимания терапевтов.

Благодаря UPLIFT стало известно, что уже на ранних стадиях заболевания по GOLD у больных могут появляться симптомы, в значительной мере

влияющие на качество жизни, а назначенное адекватное лечение с применением бронходилататоров длительного действия дает возможность не только существенно замедлить этот процесс, но и способствовать обратному развитию, что на более поздних стадиях ХОЗЛ представляет значительные трудности. Однако, исходя из данных исследования, результаты лечения титотропием гораздо более впечатляющие именно у пациентов с III-IV стадией ХОЗЛ. Это объясняется тем, что степень поражения дыхательной системы на поздних стадиях гораздо больше, соответственно, и улучшение может отмечаться более выраженное.

Доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, главный областной пульмонолог, кандидат медицинских наук Надежда Дмитриевна Рудницкая:



— Результаты исследования UPLIFT оказались действительно впечатляющими: лечение титотропием достоверно уменьшало скорость

снижения ОФВ₁ (40 против 47 мл/год соответственно). Кроме того, в процессе лечения в группе титотропия отмечалось статистически значимое уменьшение риска смерти на 16%. Такой эффект сохранялся на протяжении всех четырех лет клинического исследования, даже после того как в анализ были включены случаи смерти, возникшие после раннего прекращения лечения. Кроме снижения смертности от респираторной патологии, у пациентов, принимавших титотропий, удалось достичь снижения смертности от сердечно-сосудистых и всех причин; более того, в группе титотропия достоверно уменьшилась кардиоваскулярная заболеваемость.

Однако одним из наиболее важных результатов, на мой взгляд, является значительное уменьшение количества обострений у пациентов, принимавших титотропий. Известно, что именно обострения играют ключевую роль в прогрессировании заболевания, а с каждым новым обострением функция легких все больше ухудшается и многие изменения становятся необратимыми. Прием титотропия по сравнению с плацебо у больных ХОЗЛ способствовал снижению общего количества обострений на 14%. Кроме того, у больных группы активной терапии существенно увеличивался интервал времени до первого обострения – 16,7 против 12,5 мес в группе плацебо. Также прием титотропия способствовал увеличению интервала до первой госпитализации больных и снижению

числа обострених ХОБЛ, приводящих к госпитализации. Препарат заметно улучшал качество жизни больных ХОЗЛ: клинически значимое повышение качества жизни (уменьшение суммы баллов по опроснику SGRQ) достоверно чаще наблюдалось у больных группы тиотропия (через 1 год терапии – 49 против 41%; через 2 года – 48 против 39%; через 3 года – 46 против 37%; через 4 года – 45 против 36%).

Таким образом, если ранее считалось, что ХОЗЛ не поддается лечению, сегодня благодаря результатам UPLIFT появилась возможность значительно улучшать состояние пациентов с этим заболеванием, устраняя его симптомы, а также улучшать прогноз и уменьшать риск смерти.

Доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Эдуард Михайлович Ходош:



– До недавнего времени считалось, что II стадия ХОЗЛ еще является асимптомной. Однако на практике часто оказывалось, что у паци-

ентов с ранними стадиями по GOLD уже проявляются значительные нарушения состояния здоровья, что подтверждается как данными спирометрии, так и результатами опросника SGRQ: в ряде исследований подтверждено, что даже при I стадии ХОЗЛ пациенты могут страдать от одышки и ограниченной физической активности, а рациональная фармакотерапия на ранних стадиях способна значительно замедлить течение заболевания. У пациентов с ранними стадиями ХОЗЛ диагностируют сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз, при этом лечение ХОЗЛ благоприятно сказывается на терапии этих состояний.

Такое положение вещей представляло собой значительную проблему: не существовало протоколов лечения, основанных на доказательной медицине, которые врачи могли бы использовать в лечении больных ХОЗЛ. Исследование UPLIFT, включавшее большую когорту пациентов именно со II стадией заболевания, способствовало более глубокому пониманию процессов, которые происходят на этой стадии, а также продемонстрировало возможность лечения таких пациентов.

Показано, что скорость снижения ОФВ₁ на II стадии ХОЗЛ гораздо выше, чем на более поздних стадиях, то есть на начальных этапах болезнь прогрессирует очень быстро. С учетом этого жизненно важно как можно раньше начать ее лечение, ведь оказалось, что ХОЗЛ может прогрессировать скачкообразно, а не линейно, и III-IV стадия может наступить на очень ранних сроках заболевания.

В исследовании UPLIFT показано, что у пациентов со II стадией ХОЗЛ тиотропий способствует уменьшению

скорости прогрессирования легочной дисфункции и риска обострений по сравнению с контрольной группой. У этой категории больных риск смерти от всех причин и смерти от респираторных причин также был ниже в группе лечения тиотропием по сравнению с плацебо в течение всего периода лечения. Схожие результаты были получены и относительно пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании.

Таким образом, в настоящее время пациентам, которым при помощи спирометрии и опросника был установлен диагноз ХОЗЛ II стадии по GOLD, следует в обязательном порядке назначать терапию тиотропием, что

подтверждается данными ряда пост-анализов.

Однако есть ряд моментов, о которых не следует забывать, оценивая результаты исследования UPLIFT. Во-первых, клинические симптомы у больных со II стадией ХОЗЛ, включенных в исследование, могут не быть репрезентативными для всех пациентов на данной стадии. Поскольку в исследование включались пациенты преимущественно пульмонологических отделений, симптоматика у них могла быть более острой, чем у пациентов врачей общей практики. Кроме того, критерием включения в исследование был ОФВ₁ ≤ 70% от должного; таким образом, пациенты с менее выраженной

клинически II стадией ХОЗЛ (ОФВ₁ 70-80% от должного) в поле зрения исследователей не попали. Во-вторых, поскольку пациентов в этом исследовании наблюдали пульмонологи, возможно, врачам предъявлялись более специфические жалобы.

Таким образом, врачам общей практики следует обращать внимание не только на совокупность симптомов, характерных для ранних стадий ХОЗЛ, но и на отдельные симптомы, такие как перемежающийся кашель, периодическая одышка, частые заболевания дыхательной системы, особенно у курильщиков.

Подготовила **Татьяна Спринсян**

3

СПИРИВА® – препарат № 1 у світі для підтримуючої терапії ХОЗЛ – представляє результати 4-річного глобального дослідження UPLIFT®*1

* UPLIFT – Розуміння Довготривалих Потенційних Впливів при використанні Тиотропію

РАННІЙ ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ | активне життя довше

Життя. Триває.

Підтримуюча терапія при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ), що включають хронічний бронхіт та емфізему; підтримуюча терапія задишки, зумовленої ХОЗЛ, та профілактика загострення захворювання.

У довгострокових клінічних дослідженнях препарату СПИРИВА® найбільш розповсюдженою побічною дією була сухість у роті (<10% пацієнтів), яка загалом була помірною та досить швидко минала. Інші небажані ефекти траплялись з частотою < 1%.

Посилання: 1. Data on file. Boehringer Ingelheim International GmbH; 2008.

Будь ласка, прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату для отримання докладнішої інформації.

Представництво Boehringer Ingelheim Pharma в Україні: Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Представництво Pfizer H.C.P. Corporation в Україні: 02098, Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 490-53-35; факс: (044) 490-53-51

Регістраційне посвідчення: UA/6495/01/01

SPI-007-10/08