

Контроль над ХОЗЛ — возможен ли он сегодня?

Круглый стол с ведущими пульмонологами Украины

Стремительное развитие фармации и медицины позволило человечеству добиться контроля над некоторыми хроническими заболеваниями, ранее приводившими к быстрой утрате трудоспособности и преждевременной смерти, например, такими как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Среди заболеваний легких ярким примером может служить бронхиальная астма (БА), при которой адекватная базисная терапия позволяет добиться полного контроля над заболеванием у большинства больных. Это означает не только устранение симптомов и предупреждение обострений, но и существенное продление жизни пациентов. Кроме того, качество жизни больных БА, достигших полного контроля над своей болезнью, практически не отличается от качества жизни здоровых лиц. А возможно ли в настоящее время достижение контроля над еще одним не менее распространенным хроническим заболеванием легких — ХОЗЛ, особенно при его тяжелом течении? Чтобы выяснить это, мы обратились к ведущим пульмонологам нашей страны.



Об актуальности проблемы ХОЗЛ, целях и современных возможностях лечения этой патологии мы беседовали с главным пульмонологом и фтизиатром МЗ Украины, академиком НАМН Украины, директором ГУ

«Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктором медицинских наук, профессором Юрием Ивановичем Фещенко.

► В последнее время проблеме ХОЗЛ уделяется большое внимание как в мире, так и в Украине. Чем обусловлен такой интерес медицинской общественности к этому заболеванию?

— ХОЗЛ является хронической и непрерывно прогрессирующей патологией. Еще не так давно ХОЗЛ называли неизлечимым заболеванием, и лишь разработка и внедрение в клиническую практику современных лекарственных средств для поддерживающего лечения позволили дать этой болезни менее пессимистичное определение — «поддающаяся лечению». Это значит, что своевременно назначенная, адекватная, длительная базисная терапия ХОЗЛ позволяет не только устранить или уменьшить симптомы заболевания, повысить качество жизни пациента, но и продлить ее.

Однако из-за несвоевременного выявления ХОЗЛ, часто неадекватного лечения или даже его отсутствия проблема ХОЗЛ не только не приближается к своему решению, но и становится все более острой. Смертность, связанная с ХОЗЛ, стремительно растет с каждым годом. По прогнозам экспертов, к 2020 году это заболевание переместится с четвертого на третье место в структуре общей смертности. По данным ВОЗ, в 2007 году не менее 210 млн человек в мире страдали ХОЗЛ. В 2005 году эта патология стала причиной смерти более чем трех миллионов человек, что составило около 5% всех случаев смерти в мире за этот год. Приблизительный расчет показывает, что каждый час 340 человек умирает по причинам, связанным с ХОЗЛ.

Также очень важным фактором, обуславливающим актуальность проблемы ХОЗЛ, является высокая стоимость этой патологии для систем здравоохранения и общества в целом. Согласно данным Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD) в ЕС ежегодные прямые затраты на ХОЗЛ достигают 38,6 млрд евро. В США в 2005 году этот показатель составил 21,8 млрд долларов, а не прямые затраты превысили 17 млрд долларов.

► Приведенные цифры свидетельствуют о том, что ХОЗЛ — очень дорогостоящее заболевание. А какова структура расходов, связанных с этой патологией?

— На лечение одного пациента с ХОЗЛ в разных странах расходуются различные суммы. Так, прямые медицинские затраты системы здравоохранения составляют в США 4119 долларов на одного больного в год, в Испании — 3196 долларов,

в Нидерландах — 606 долларов, во Франции — 522 доллара. Однако в большинстве стран более половины из этих средств (от 52 до 84%) расходуется на госпитализацию пациентов в связи с обострением ХОЗЛ (E.F. Wouters, 2003).

Чем тяжелее обострения и чем выше их частота, тем выше затраты на ведение пациентов с ХОЗЛ. С. Fornari et al. в своем исследовании продемонстрировали, что лечение пациентов без обострений (а это, как правило, лица, получающие адекватную и постоянную базисную терапию) обходится значительно дешевле (2930 евро на одного пациента в год), чем лечение пациентов с нетяжелыми (4647 евро) и особенно тяжелыми обострениями ХОЗЛ (9699 евро). Эти данные четко показывают, что базисная терапия ХОЗЛ (иногда и дорогостоящими препаратами) может быть, тем не менее, очень выгодной с фармакоэкономической точки зрения, так как позволяет предупредить обострения и расходы на их лечение, которые, как мы видим по приведенным выше цифрам, являются очень и очень существенными.

► Но экономический фактор — не единственная причина, по которой так важно предотвращать обострения ХОЗЛ?

— Совершенно верно. Профилактика обострений ХОЗЛ является одной из важнейших целей терапии этого заболевания не только в связи со значительными затратами на их лечение. В многочисленных исследованиях было показано, что частые обострения ассоциируются с более быстрым снижением функции легких, прежде всего объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁), повышением смертности, снижением качества жизни пациентов и нарушением их повседневной и социальной активности.

Госпитальная летальность при обострениях ХОЗЛ варьирует от 2,5 до 25%, риск повторной госпитализации среди выживших пациентов в течение первого года после выписки из стационара достигает 25-55%, риск смерти за этот же период — 25-50%. Смертность в течение 12 месяцев после госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ выше, чем у пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом.

► Можно ли предотвратить обострения у пациента с ХОЗЛ?

— Имеющаяся сегодня доказательная база по лечению ХОЗЛ позволила определить ряд методов и средств, позволяющих сократить риск обострений у больных ХОЗЛ. К таким методам относятся вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа и применение иммуномодуляторов бактериального происхождения (так как значительная часть обострений являются инфекционными), а также, безусловно, базисная терапия ХОЗЛ с помощью ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и бронхолитиков длительного действия.

Эффективность современных препаратов для поддерживающего лечения ХОЗЛ в профилактике обострений была показана в многочисленных исследованиях,

в том числе в таких масштабных клинических испытаниях, как TORCH и UPLIFT. В исследовании TORCH частоту обострений удалось статистически достоверно снизить во всех группах активной терапии по сравнению с плацебо. Наибольшее снижение было отмечено в группе комбинированной терапии ИКС (флутиказоном) и β₂-агонистом длительного действия (салметеролом): на 25% по сравнению с группой плацебо (p<0,001), на 12% по сравнению с салметеролом (p=0,002) и на 9% по сравнению с флутиказоном (p=0,02) (P.M.A. Calverley et al., 2007; R.C. Bartolome et al., 2008). В исследовании UPLIFT применение холинолитика длительного действия тиотропия обеспечивало достоверное удлинение периода времени до первого обострения по сравнению с плацебо (16,7 vs 12,5 мес) и до первой госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ (отношение риска госпитализации в группе тиотропия по сравнению с плацебо 0,86; p=0,002). Частота обострений в группе тиотропия была ниже на 14% (0,73 vs 0,85 случаев на одного пациента в год; ОР 0,86; p<0,001), сократилось также количество дней с обострением — 12,11 vs 13,64 (ОР 0,89; p<0,001) (D.P. Tashkin et al., 2008; M. Decramer et al., 2009).

► Приведенные вами данные показывают, что даже пациенты, принимающие современные лекарственные средства для поддерживающей терапии ХОЗЛ, не застрахованы от обострений.

— Действительно, на современном этапе развития медицины мы можем снизить риск и частоту обострений ХОЗЛ, но не можем полностью предотвратить их у большинства больных, особенно со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Это связано как с недостаточной приверженностью больных терапии, неправильным применением ингаляционных доставочных устройств, наличием сопутствующих заболеваний, так и все еще ограниченными возможностями используемых в настоящее время лекарственных средств. Поэтому сегодня наша основная задача — минимизировать частоту обострений, что позволит замедлить скорость снижения функции легких, повысить качество жизни больных и даже продлить ее.

Препаратами первой линии в лечении ХОЗЛ являются бронхолитики длительного действия — β₂-агонисты длительного действия и холинолитики. Однако монотерапия этими лекарственными средствами не позволяет достичь контроля над симптомами и обострениями у значительного количества больных ХОЗЛ, особенно при его тяжелом течении. В ряде исследований показано, что комбинированная базисная терапия среднетяжелого и тяжелого ХОЗЛ с включением препаратов, направленных на различные звенья его патогенеза, позволяет в большей степени уменьшить выраженность симптомов и сократить риск обострений, чем монотерапия. Первым шагом в усилении терапии является добавление в схему лечения второго бронхолитика с другим механизмом действия, однако и это часто не дает необходимого результата.

Так как в основе развития ХОЗЛ лежит хронический воспалительный процесс, то к бронхолитикам на определенном этапе добавляют противовоспалительные препараты. Согласно современным рекомендациям начиная с III стадии многим пациентам с ХОЗЛ показаны ИКС, которые позволяют дополнительно уменьшить выраженность симптомов и сократить частоту обострений. Однако эти мощные противовоспалительные средства не позволяют при ХОЗЛ в отличие от БА добиться полного контроля над воспалительным процессом и течением заболевания. Кроме того, при регулярном длительном приеме ИКС у пациентов с ХОЗЛ достоверно повышается риск развития пневмонии.

Поэтому усилия ученых и фармацевтических компаний в последние десятилетия были направлены на разработку новых противовоспалительных препаратов, которые позволили бы контролировать хроническое нейтрофильное воспаление нижних дыхательных путей у больных ХОЗЛ. Долгие годы бронхолитики и ИКС являлись единственными классами препаратов для базисной терапии ХОЗЛ. Сегодня ситуация изменилась и большие надежды клиницисты возлагают на новый класс противовоспалительных средств для поддерживающей терапии ХОЗЛ — селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Первый представитель этого класса — препарат рофлумиласт (Даккас) для перорального применения — был недавно выведен компанией Nucymed на фармацевтический рынок.

6 июня 2010 года компания Nucymed сообщила о регистрации препарата Даккас в ЕС. В настоящее время рофлумиласт уже зарегистрирован в Украине с такими же, как и в ЕС, показаниями: «для поддерживающей терапии ХОЗЛ тяжелого течения (ОФВ₁ при применении бронходилататоров менее 50% от должного), которые связаны с хроническим бронхитом у взрослых пациентов и частыми обострениями в анамнезе, как дополнительное средство к бронходилатационной терапии».

Эффективность и безопасность препарата Даккас подтверждены в ряде клинических исследований. Что касается влияния на частоту обострений, то при добавлении рофлумиласта (Даккас) к β₂-агонистам длительного действия количество умеренных и тяжелых обострений снижается на 21% (p=0,0011) по сравнению с группой пациентов, получающих только β₂-агонисты длительного действия (N.A. Hanania et al., 2010).



Более подробно о препарате Даккас мы попросили рассказать одного из ведущих пульмонологов нашей страны, заведующую отделением диагностики, терапии и клинических фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Людмилу Александровну Яшину.

► Чем Даккас отличается от применяющихся в настоящее время препаратов для базисной терапии ХОЗЛ?

— В основе ХОЗЛ, как и в случае БА, лежит хроническое воспаление, однако характер воспалительного процесса при ХОЗЛ отличается от такового при БА. Даккас — это первый пероральный противовоспалительный препарат, разработанный

специально для лечения пациентов с ХОЗЛ. Действующее вещество препарата Даксас – рофлумиласт – является мощным и высокоселективным ингибитором ФДЭ-4.

► Как действуют ингибиторы ФДЭ-4?

– Фермент ФДЭ-4, который отвечает за разрушение цАМФ, играет ключевую роль в воспалительном каскаде, ассоциированном с ХОЗЛ. Он экспрессируется основными воспалительными клетками, принимающими участие в патогенезе ХОЗЛ, в частности нейтрофилами и макрофагами. Известно, что при повышении содержания цАМФ в этих клетках, их провоспалительная активность снижается, а при снижении, соответственно, повышается. Блокада фермента ФДЭ-4 в нейтрофилах и макрофагах с помощью рофлумиласта способствует поддержанию высокого уровня цАМФ в них и тем самым обеспечивает противовоспалительное действие.

► Была ли изучена противовоспалительная активность препарата Даксас при ХОЗЛ в клинических исследованиях?

– Противовоспалительные свойства препарата Даксас были четко продемонстрированы в экспериментальных исследованиях на клеточных культурах и моделях ХОЗЛ на животных (A. Hatzelmann et al., 2010). У пациентов с ХОЗЛ они были изучены в 4-недельном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании D.C. Grootendorst и соавт. (2007). В этом клиническом испытании Даксас обеспечивал существенное сокращение количества нейтрофилов (на 35%; $p=0,002$), лимфоцитов (-34,8%; $p=0,022$), макрофагов (-24,4%; $p=0,067$) и эозинофилов (-50,0%; $p=0,001$) в индуцированной мокроте больных ХОЗЛ по сравнению с плацебо. Также у пациентов группы рофлумиласта отмечено достоверное снижение активности нейтрофилов, которую определяли по уровню маркеров активации клеток воспаления в мокроте (ИЛ-8, нейтрофильной эластазы и т.д.) и активности эозинофилов (снижению уровня эозинофильного катионного белка).

Противовоспалительная активность рофлумиласта проявлялась снижением частоты и тяжести обострений, в том числе тяжелых, требующих назначения пероральных кортикостероидов. Кроме того, выраженное противовоспалительное действие препарата Даксас отражалось в существенном улучшении пре- и постбронходилатационных показателей ОФВ₁ по сравнению с группой плацебо (+79,5 мл, $p<0,001$, и +68,7 мл, $p=0,018$, соответственно).

► Проводились ли исследования по сравнению препарата Даксас с ИКС, которые до недавнего времени были единственными противовоспалительными препаратами, рекомендованными для поддерживающего лечения ХОЗЛ?

– Хочу еще раз подчеркнуть, что Даксас является первым противовоспалительным препаратом, разработанным специально для подавления воспаления в дыхательных путях при ХОЗЛ, с особо выгодным эффектом на табакоиндуцированное воспаление, фиброз и ремоделирование легких, нарушение мукоцилиарного клиренса и оксидантный стресс. Это совершенно новый подход к лечению данного заболевания, с принципиально иным механизмом действия по сравнению с ИКС. Поэтому Даксас дополняет, а не заменяет терапию ИКС, возможности которых при ХОЗЛ более ограничены, чем при БА.

Post hoc анализ результатов 12-месячных исследований, в которых пациентам разрешалось продолжать прием ИКС в течение всего периода наблюдения, показал, что Даксас эффективно снижает частоту обострений и улучшает

функцию легких даже при его добавлении к терапии ИКС (P.M.A. Calverley et al., 2010).

► Насколько безопасной является терапия столь мощным противовоспалительным средством?

– Объединенный анализ данных по безопасности рофлумиласта при ХОЗЛ, полученных в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях II и III фазы с участием более 12 тыс. пациентов, продемонстрировал достаточно высокий профиль безопасности терапии рофлумиластом. Чаще, чем в группах плацебо, отмечались такие нежелательные реакции, как диарея, тошнота и головная боль, но в большинстве случаев они были умеренно выраженными и не требовали отмены терапии. Несколько чаще отмечались нежелательные реакции со стороны нервной системы и психики (тревога, депрессия и др.). В то же время частота серьезных нежелательных явлений и смертность при применении рофлумиласта были сопоставимы с таковыми на фоне плацебо. Терапия рофлумиластом не повышала риск развития пневмонии и других инфекционных заболеваний легких, сердечно-сосудистых событий и осложнений, онкопатологии.

► Даксас – инновационный препарат, широкое внедрение которого в рутинную практику еще впереди. А когда он появится в клинических руководствах по лечению ХОЗЛ?

– Несмотря на то что рофлумиласт был зарегистрирован для применения в странах ЕС только полгода назад, он уже включен в качестве нового терапевтического средства в основное международное руководство по диагностике и лечению ХОЗЛ – GOLD (декабрь 2010 г.). Столь быстрое внедрение препарата в клинические рекомендации можно объяснить тем, что ведущие мировые эксперты, занимающиеся обновлением данного руководства, признают важную роль рофлумиласта в лечении этого тяжелого заболевания и понимают необходимость максимального быстрого доведения этой информации до практикующих врачей.

В руководстве GOLD отмечено, что «у пациентов с тяжелым ХОЗЛ (III стадия) и очень тяжелым ХОЗЛ (IV стадия), наличием обострений в анамнезе и хронического бронхита ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт снижает частоту обострений, лечение которых требует применения пероральных кортикостероидов. Этот эффект наблюдается и в том случае, если рофлумиласт добавляется к терапии длительно действующими бронхолитиками; сравнительные исследования с ИКС не проводились».



К еще одному ведущему специалисту в области пульмонологии, члену-корреспонденту НАМН Украины, доктору медицинских наук, профессору Татьяне Алексеевне Перцевой мы обратились с просьбой рассказать о том, какие результаты врачи и пациенты смогут получить на практике при использовании инновационного препарата Даксас.

► Какие данные были получены в первых клинических исследованиях по изучению эффективности рофлумиласта?

– В двух базовых многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых 12-месячных исследованиях III фазы (M2-124 и M2-125) приняли участие в общей сложности более 3 тыс. пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением

ХОЗЛ. Использование рофлумиласта в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия у этой категории больных обеспечило достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений (на 17%) и улучшение функции легких (увеличение ОФВ₁ на 48 мл).

В объединенном анализе этих двух исследований были получены еще более значимые результаты: комбинированная терапия рофлумиластом (Даксас) и β_2 -агонистами длительного действия способствовала снижению частоты обострений по сравнению с монотерапией бронходилататорами на 21% ($p=0,0011$).

► Проводились ли другие исследования по изучению препарата Даксас?

– Еще два многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых 6-месячных исследования III фазы с участием более чем 1600 пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ были посвящены изучению эффективности рофлумиласта в комбинации с салметеролом (исследование M2-127) и тиотропием (M2-128). Эти клинические испытания представили дополнительные доказательства того, что Даксас обеспечивает существенное и статистически достоверное улучшение показателей функции легких у больных ХОЗЛ, уже получающих базисную терапию бронходилататорами длительного действия. Так, добавление рофлумиласта к салметеролу привело к дополнительному повышению показателя ОФВ₁ на 49 мл по сравнению с монотерапией салметеролом ($p<0,0001$), добавление к тиотропию – на 80 мл ($p<0,0001$).

Хотя эти 6-месячные исследования не разрабатывались специально для изучения влияния рофлумиласта на частоту обострений, полученные в них результаты полностью коррелируют с данными исследований M2-124 и M2-125. Средняя частота умеренных и тяжелых обострений была одной из вторичных конечных точек в исследовании с тиотропием (M2-128), а также оценивалась в post hoc анализе результатов исследования с салметеролом (M2-127). Когда Даксас добавили к базисной терапии тиотропием, частота среднетяжелых и тяжелых обострений сократилась на 23% ($p=0,1957$). При добавлении Даксаса к салметеролу снижение было еще более значительным и составило 37% ($p=0,0315$). Еще раз напомним, что это дополнительное снижение частоты к уже достигнутому эффекту с помощью ранее назначенной бронхолитической терапии.

► Будут ли пациенты ощущать улучшение своего состояния на фоне терапии препаратом Даксас?

– Безусловно, уменьшение выраженности воспалительного процесса и повышение показателей функции легких при терапии рофлумиластом отразится на улучшении самочувствия пациентов и уменьшении выраженности симптомов, однако это будет происходить не так быстро, как при назначении бронхолитиков. И это закономерно, так как Даксас – противовоспалительный препарат, для проявления клинического эффекта которого необходимо определенное время.

Но, несмотря на постепенное начало действия рофлумиласта, уже в первый год лечения (в 6- и 12-месячных клинических исследованиях) было отмечено статистически достоверное уменьшение выраженности одышки, оцениваемой по специальным шкалам.

В базовых исследованиях по изучению эффективности рофлумиласта не проводилась оценка влияния препарата на общее состояние здоровья пациентов, как одну из конечных точек. Однако в других исследованиях было показано, что при таком снижении частоты обострений, которое зафиксировано в исследованиях по препарату Даксас, общее состояние здоровья больных ХОЗЛ существенно улучшается.

► Насколько значительным является уменьшение частоты обострений на фоне применения препарата Даксас по сравнению с другими видами базисной терапии ХОЗЛ? Можно ли считать такое снижение клинически значимым?

– Так как Даксас разрабатывали для применения в качестве дополнительного средства базисной терапии ХОЗЛ при недостаточной эффективности препаратов первой линии (бронхолитиков в виде монотерапии или в комбинации с ИКС), то его эффективность и безопасность были изучены и доказаны преимущественно в комбинации с этими видами лечения. По этой же причине прямые сравнительные исследования рофлумиласта с другими классами препаратов для поддерживающего лечения ХОЗЛ до настоящего времени не проводились, хотя, возможно, в будущем такая необходимость возникнет.

Важно понимать, что сокращение частоты обострений, наблюдавшееся в исследованиях с препаратом Даксас, получено сверх того снижения, которого уже добились с помощью препаратов первой линии – бронхолитиков и ИКС. В частности, дополнительное снижение частоты обострений у пациентов, уже получающих β_2 -агонисты длительного действия, составило 21% и было статистически достоверным ($p=0,0011$). Такое снижение считается клинически высоко релевантным и сопоставимо с данными, полученными в клинических исследованиях по изучению эффективности других препаратов, широко используемых для базисной терапии ХОЗЛ (TORCH, UPLIFT).

► Но может показаться, что снижение на 21% – это не очень много...

– Понять, насколько клинически значимым является такое снижение частоты обострений, помогает показатель NNT (в данном случае – количество пациентов, которых необходимо пролечить тем или иным препаратом для базисной терапии в течение одного года, чтобы предотвратить одно обострение). Для препарата Даксас этот показатель составляет всего 3 (N.A. Hanania et al., 2010), что значительно меньше, чем NNT статинов для предотвращения одного случая инфаркта миокарда (B.M. Cheung et al., 2004).

Такое существенное снижение частоты обострений имеет очень важное значение для категории пациентов, которым показан рофлумиласт, то есть для лиц с тяжелым и очень тяжелым течением ХОЗЛ, так как они являются основной группой риска развития частых обострений. Еще раз напомним, что обострения ХОЗЛ ассоциируются с увеличением скорости падения функции легких, снижением качества жизни, нарушением повседневной и социальной активности и повышением смертности. Поэтому у указанной категории пациентов не стоит пренебрегать дополнительным снижением частоты обострений на 21% в дополнение к тому сокращению, которое уже получено при помощи бронходилататора длительного действия.

Уже совсем скоро препарат Даксас появится в украинской аптечной сети, и отечественные врачи и пациенты смогут на практике убедиться в тех преимуществах, которые дает рофлумиласт в терапии ХОЗЛ. Благодаря этому лекарственному средству такая сложная категория пациентов, как больные с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ, получит реальный шанс если не на полный контроль заболевания, то как минимум на значительное улучшение функции легких, уменьшение частоты и длительности обострений, частоты госпитализаций, а следовательно – улучшение самочувствия и повышение качества жизни.

Подготовила Наталья Мищенко

3