

Новая парадигма диагностики и лечения больных ХОБЛ: место β_2 -агонистов длительного действия

З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова

В соответствии с определением, представленным в последней редакции Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) 2011 г., хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить и которое характеризуется стойким ограничением скорости воздушного потока, обычно прогрессирующим и связанным с усиленным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц и газов. Существенный вклад в общую тяжесть ХОБЛ у пациентов также вносят обострения и сопутствующие заболевания [1].

Сформированная в 1998 г. в содружестве со Всемирной организацией здравоохранения, Национальным институтом здоровья и Национальным институтом сердца, легких и крови США, GOLD изначально ставила своими задачами: повышение уровня знаний врачей, сотрудников здравоохранения и населения о ХОБЛ; улучшение диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; снижение заболеваемости и смертности от ХОБЛ; стимулирование научных разработок в области ХОБЛ.

Впервые рекомендации GOLD были выпущены в 2001 г., пересмотр документа происходил ежегодно, а каждые 5 лет производился выпуск новой версии. Рекомендации GOLD являются стратегическим документом, на основе которого формируются национальные рекомендации по лечению ХОБЛ [1].

В последнюю редакцию GOLD внесен ряд существенных изменений, которые свидетельствуют о том, что сформировалась новая парадигма подходов к оценке и лечению ХОБЛ. Эти изменения появились в связи с тем, что в последние годы были накоплены данные, основанные на результатах ключевых исследований и меняющие представления об этом заболевании.

НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

Заурбек Рамазанович Айсанов – профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований.

Елена Николаевна Калманова – канд. мед. наук, зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики.

Основные изменения в терминологии

Одним из, казалось бы, не очень важных изменений в документе является отказ от термина “стадия” и замена его на термин “степень” в классификации тяжести заболевания (табл. 1).

Такие поправки на первый взгляд кажутся несущественными, однако они отражают те изменения, которые произошли во взглядах на прогрессирование заболевания. Сам термин “стадия” предполагает неуклонное прогрессирование и обязательный переход заболевания из более легкой в более тяжелую стадию вследствие ускорения снижения легочной функции у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами. Долгое время прогрессирование ХОБЛ было принято оценивать по скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁): у здоровых лиц старше 25 лет она составляет 25–40 мл/год, а у больных ХОБЛ – 40–80 мл/год [2]. Считалось, что этот признак наиболее кардинально отражает прогрессирование болезни и является характерным для ХОБЛ.

Результаты недавно проведенного исследования ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), включавшего 2163 пациента, которых наблюдали в течение 3 лет, показали, что скорость снижения легочной функции у больных ХОБЛ вариабельна и популяция ХОБЛ в отношении этой характеристики является гетерогенной (рис. 1) [3].

В обследованной популяции больных ХОБЛ в течение 3 лет наблюдения у 817 человек (38%) скорость снижения ОФВ₁ составляла более 40 мл/год, у 676 (31%) – от 21 до

Таблица 1. Классификация ХОБЛ в соответствии со степенью тяжести

Степень по GOLD	ОФВ ₁ , % от должного
I – легкая	≥80
II – умеренная	≥50 и <80
III – тяжелая	≥30 и <50
IV – крайне тяжелая	<30

Примечание. Для установления диагноза **необходимо** проведение спирометрии. Отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7 **после ингаляции бронходилататора** подтверждает наличие ограничения воздушного потока и, следовательно, диагноз ХОБЛ. Обозначения: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

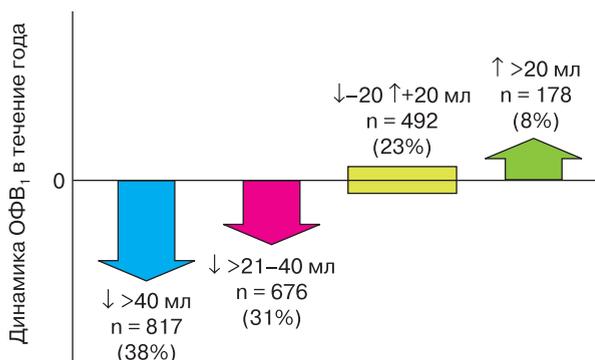


Рис. 1. Скорость снижения легочной функции в исследовании ECLIPSE (по [3]).

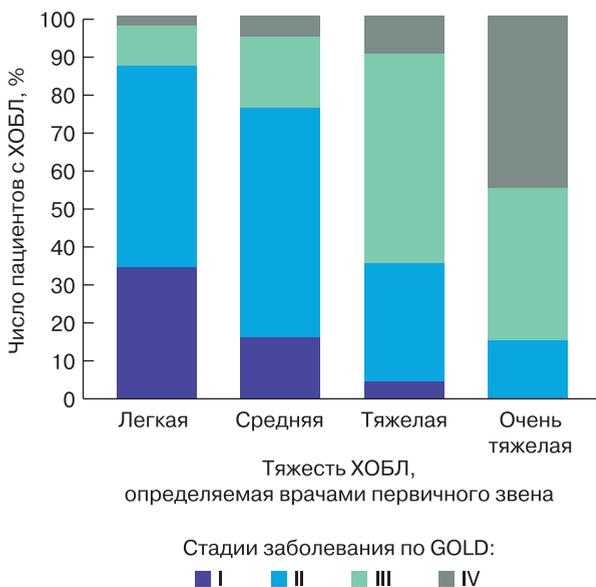


Рис. 2. Оценка у пациентов тяжести ХОБЛ врачами первичного звена в сравнении с классификацией стадий по GOLD (n = 1817) [5].

40 мл/год. У 492 больных (23%) легочная функция в указанный период оставалась практически стабильной. В целом ее колебания составили от +20 до -20 мл/год. Но наиболее интересные данные были получены в отношении 178 больных ХОБЛ (8%), у которых в течение 3-летнего наблюдения ОФВ₁ возрастал более чем на 20 мл/год.

Эти результаты исследования ECLIPSE ставят под сомнение представление о ХОБЛ как о заболевании с обязательным неуклонно прогрессирующим снижением функции легких. Именно поэтому нельзя рассматривать изменение легочной функции как стадийный процесс с неизбежным переходом из легкой стадии в тяжелую. Таким образом, более корректно говорить не о стадии, а о степени тяжести ХОБЛ.

Инструменты комплексной оценки ХОБЛ Легочная функция

Несмотря на то что исследование легочной функции, в частности определение ОФВ₁, является важным инстру-

ментом в оценке и классификации ХОБЛ, тем не менее этот показатель не дает полного представления о совокупной тяжести течения заболевания.

Прежде всего, ОФВ₁ слабо коррелирует с такими важными характеристиками ХОБЛ, как одышка по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского совета (Modified British Medical Research Council Questionnaire – mMRC), статус здоровья по респираторному вопроснику клиники святого Георгия (St. George’s Respiratory Questionnaire – SGRQ), результаты теста с 6-минутной ходьбой и количество обострений [4]. Кроме того, при проведении исследования по клинической оценке тяжести ХОБЛ, в котором участвовали врачи первичного звена, было отмечено неполное соответствие между оценкой тяжести ХОБЛ врачами первичного звена и стадией заболевания по GOLD (коэффициент ранговой корреляции Спирмена 0,462 (95% доверительный интервал 0,427–0,497)) (рис. 2) [5].

Всё это свидетельствует о том, что для интегральной оценки тяжести ХОБЛ недостаточно только проведения спирометрии и необходимо использовать дополнительные инструменты.

Частота обострений

Помимо выявления слабой корреляции ОФВ₁ с числом обострений в исследовании ECLIPSE показано, что значительная часть больных ХОБЛ II стадии относилась к категории пациентов с частыми обострениями: у них отмечалось два и более обострений в год. В то же время более чем у 1/3 больных ХОБЛ IV стадии обострения полностью отсутствовали [4].

Также было отмечено, что при ежегодной оценке числа обострений в течение 3 лет наиболее мощным прогностическим фактором, определяющим вероятность обострений в следующем году, оказался не ОФВ₁, а число обострений за предыдущий год. На рис. 3 хорошо видно, как с каждым годом возрастает пропорция пациентов, которые перенесли не менее двух обострений за предыдущий год. Точно так же отсутствие обострений в предыдущем году повышает вероятность их отсутствия и в следующем [6].

Таким образом, можно утверждать, что склонность к обострениям является довольно устойчивой характеристикой ХОБЛ, а число обострений в прошлом наряду со степенью тяжести ХОБЛ по ОФВ₁ в значительной степени определяет вероятность возникновения новых обострений.

Симптоматика

Одним из инструментов оценки ХОБЛ является вопросник COPD Assessment Test (CAT). В исходной версии этот вопросник проходил предварительную оценку для определения его клинической значимости. Поскольку главной целью вопросника было улучшение взаимопонимания между врачом и пациентом, то его пункты отражают общее видение болезни врачами и пациентами. Вопросник состоит из 8 пунктов по оценке нарушения состояния здоровья при ХОБЛ. Пункты сформированы по 6-балльной семантичес-

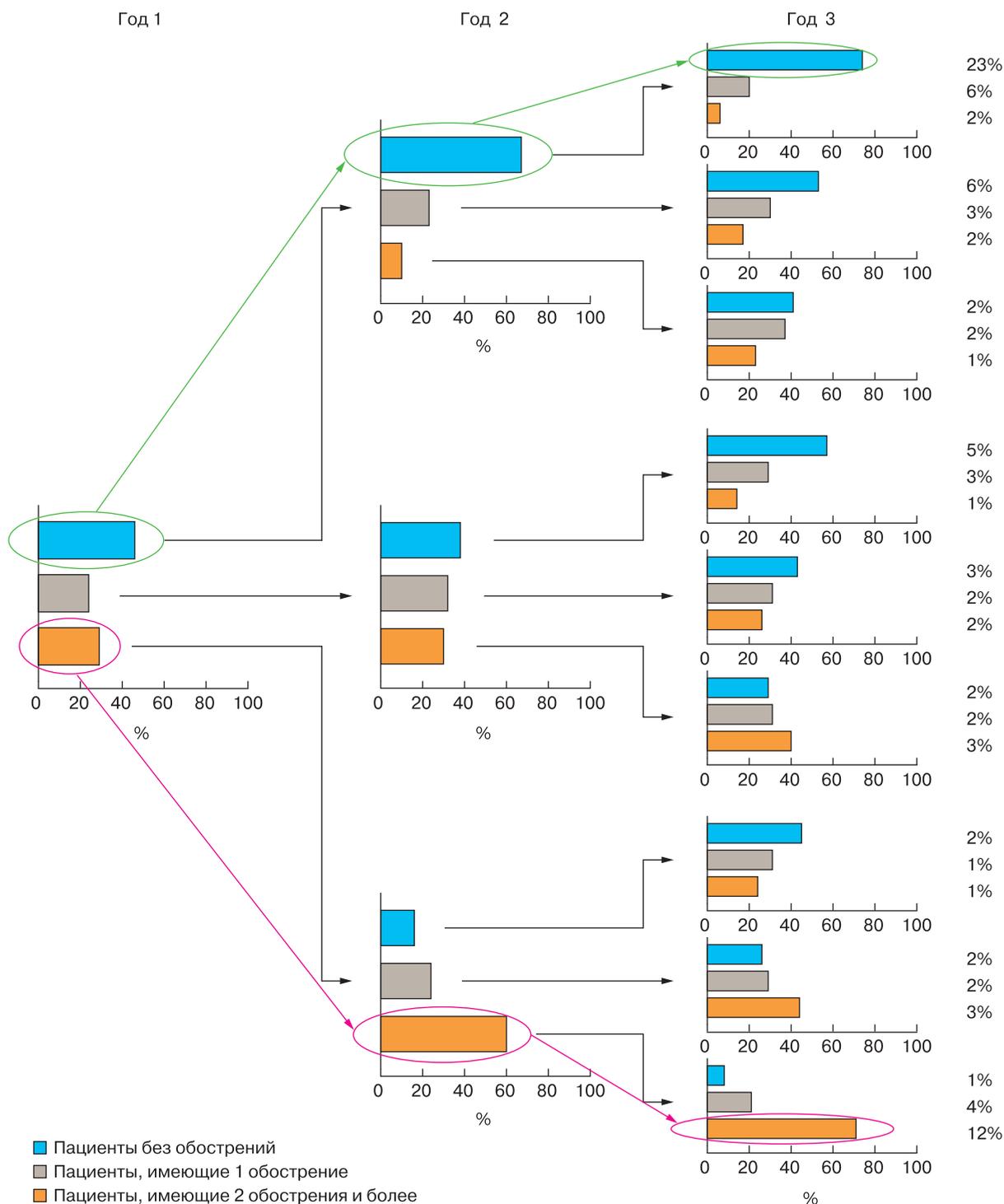


Рис. 3. Анамнез обострений – наиболее мощный фактор прогноза будущих обострений независимо от стадии ХОБЛ (1679 пациентов завершили 3-летнее исследование) [6].

кой дифференциальной шкале от 0 до 5 баллов. Наибольшее суммарное количество баллов – 40 – говорит о том, что болезнь проявляется максимальными симптомами и оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента.

Важными характеристиками вопросника CAT являются тесная корреляция получаемых с его помощью данных с показателями, выявляемыми по хорошо известному и широко применяемому вопроснику SGRQ, и отсутствие кор-

реляционной связи этих данных с показателем ОФВ₁, т.е. вопросник отражает те аспекты заболевания, которые не могут быть оценены с помощью спирометрии.

Оценка тяжести одышки с помощью mMRC хорошо дополняет другие показатели состояния здоровья; вопросник позволяет оценить лишь одну характеристику – степень одышки у больного – с помощью 5-балльной шкалы (от 0 до 4 баллов). Одной из причин выбора этого вопрос-

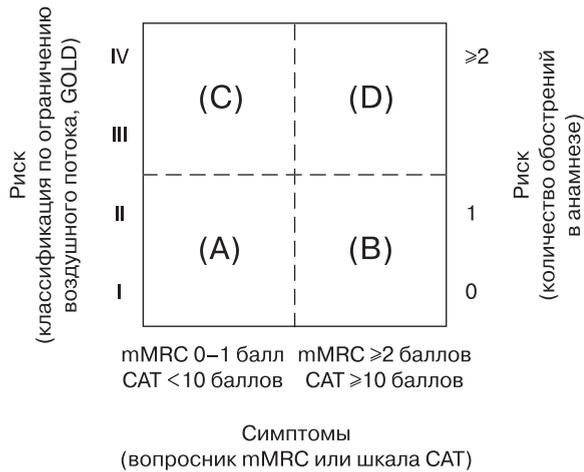


Рис. 4. Классификация ХОБЛ в соответствии с новыми рекомендациями GOLD 2011 г. Выделены категории пациентов А, В, С и D в соответствии с выраженностью симптоматики по шкалам CAT, mMRC и риском обострений в зависимости от степени снижения ОФВ₁ и числа обострений в анамнезе. Вертикальная пунктирная линия – граница между выраженной и невыраженной симптоматикой. Горизонтальная пунктирная линия – граница между высоким и невысоким риском обострений [7]. Здесь и на рис. 6: I–IV – степень ХОБЛ.

ника в рамках комплексной оценки ХОБЛ служит несоответствие выявляемых по нему данных и тяжести ХОБЛ, оцененной с помощью спирометрии [7].

Новый алгоритм комплексной оценки тяжести ХОБЛ

В соответствии с новой классификацией ХОБЛ (рис. 4) интегральная оценка состояния больного определяется двумя основными характеристиками: 1) выраженность симптоматики (по горизонтали); 2) риск развития обостре-

Таблица 2. Фармакотерапия стабильной ХОБЛ в соответствии с новой классификацией GOLD [1]

Категория пациентов	Препараты		
	первого ряда	второго ряда	альтернативные
A	КДАХ или КДБА по требованию	ДДАХ, или ДДБА, или КДБА и КДАХ	Теофиллин
B	ДДАХ или ДДБА	ДДАХ и ДДБА	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
C	ИГКС + ДДБА или ДДАХ	ДДАХ и ДДБА	Ингибиторы ФДЭ-4 КДБА и/или КДАХ Теофиллин
D	ИГКС + ДДБА или ДДАХ	ИГКС и ДДАХ, или ИГКС + ДДБА и ДДАХ, или ИГКС + ДДБА и ингибиторы ФДЭ-4, или ДДАХ и ДДБА, или ДДАХ и ингибиторы ФДЭ-4	Карбоцистеин КДБА и/или КДАХ Теофиллин

Обозначения: ДДАХ – длительнодействующие антихолинергические препараты, ДДБА – длительнодействующие β₂-агонисты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КДАХ – короткодействующие антихолинергические препараты, КДБА – короткодействующие β₂-агонисты, ФДЭ-4 – фосфодиэстераза 4.

ния (по вертикали). Выраженность симптоматики оценивается в соответствии с баллами по вопросам CAT и mMRC. Риск обострения оценивается по двум критериям:

- 1) степень (а не стадия!) тяжести ХОБЛ в соответствии с ОФВ₁ (III и IV степень ХОБЛ свидетельствует о высоком риске развития обострений);
- 2) число обострений в течение последнего года (наличие двух и более обострений в анамнезе указывает на высокий риск развития новых обострений).

Новая классификация ХОБЛ и место бронходилатационной терапии

В соответствии с новыми рекомендациями фармакотерапия ХОБЛ направлена главным образом на уменьшение выраженности симптоматики, снижение частоты и тяжести обострений и улучшение статуса здоровья и переносимости физической нагрузки. Выбор препарата или класса препаратов определяется их доступностью и ответом пациента на проводимую терапию.

Одной из основных целей лечения ХОБЛ является воздействие на бронхиальное сопротивление, повышенное в результате сужения просвета бронхов за счет воспалительных изменений слизистой дыхательных путей, сокращения гладких мышц, присутствия мокроты в просвете дыхательных путей и ремоделирования легочной ткани. Предлагаемая модель назначения фармакотерапии в соответствии с индивидуализированной оценкой симптомов и риска обострения представлена в табл. 2. В оригинальной англоязычной версии препараты в каждой ячейке данной таблицы приведены в алфавитном порядке, а не по приоритету назначения.

Среди имеющихся в настоящее время возможностей в лечении больных ХОБЛ наиболее важной остается использование бронходилататоров, которые являются основой симптоматического лечения и рекомендуются в качестве препаратов первой линии при всех степенях тяжести заболевания. Появляются новые, более удобные медленно высвобождающиеся лекарственные формы, средства доставки ингаляционных продуктов, комбинированные препараты.

В соответствии с последними рекомендациями регулярное лечение длительнодействующими β₂-агонистами является более эффективным и приемлемым, чем лечение короткодействующими β₂-агонистами (КДБА) (**уровень доказательности А**).

Место индакатерола в новых рекомендациях GOLD

В новой версии GOLD индакатерол является первым и единственным ингаляционным β₂-адренергическим бронходилататором сверхдлительного (24-часового) действия, включенным в перечень препаратов, рекомендуемых для лечения ХОБЛ [1]. Это связано с тем, что накопилось достаточно дан-

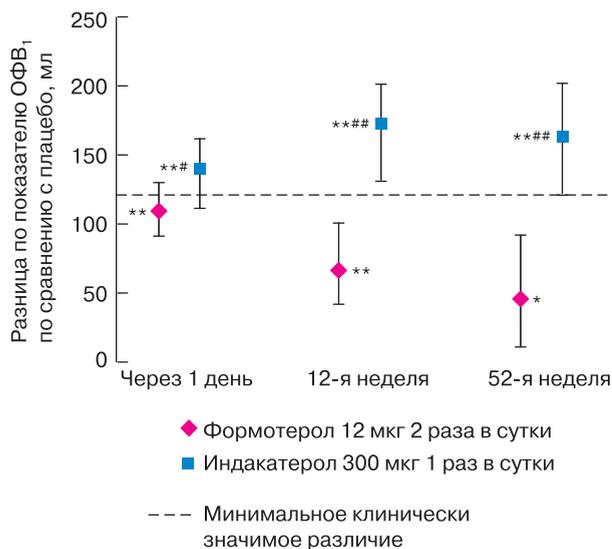


Рис. 5. Улучшение функции легких при применении индакатерола в сравнении с формотеролом [8, 9]. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – по сравнению с плацебо, # $p < 0,05$, ## $p < 0,001$ – по сравнению с формотеролом. Минимальное клинически значимое различие по сравнению с плацебо – 120 мл.

ных о статистически и клинически значимом влиянии препарата на различные характеристики ХОБЛ: легочную функцию, качество жизни и обострения.

Влияние на легочную функцию. В длительных исследованиях влияния индакатерола на легочную функцию убедительно показано, что его 24-часовой бронходилатационный эффект сохраняется при применении препарата в течение 1 года [8]. На 12-й неделе лечения прирост наименьшего в течение суток ОФВ₁ через 24 ч после ингаляции индакатерола был в среднем на 40–50 мл выше, чем

после ингаляции тиотропия, и на 60–100 мл выше, чем через 12 ч после назначения салметерола и формотерола (рис. 5) [8, 9].

Кроме того, терапия индакатеролом в дозах 150 и 300 мкг в течение 26 нед привела к статистически достоверному и клинически значимому улучшению наименьшего ОФВ₁, по сравнению с плацебо [8]. Хотя обе дозы индакатерола оказывали сопоставимое влияние на ОФВ₁, назначение более высокой дозы было связано с более эффективным воздействием на симптоматику (диспноэ), особенно у пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ. При ретроспективном анализе данных разных исследований было выявлено, что индакатерол в обеих дозировках имеет сопоставимый профиль безопасности и переносимости [10, 11].

Способность индакатерола длительно (в течение 52 нед лечения) положительно влиять на предбронходилатационные показатели легочной функции, измеренные через 24 ч после приема препарата, свидетельствует о чем-то большем, чем оказание прямых бронходилатационных эффектов, потому что прямые бронходилатационные ответы через 24 ч обычно исчезают. Возможно, при более длительном исследовании это положительное влияние индакатерола может отразиться на скорости снижения легочной функции или на том, как быстро пациент, не склонный к частым обострениям, но с ускоренным снижением легочной функции может перейти в более тяжелую категорию, например, из категории А в категорию С или из категории В в категорию D (рис. 6).

Влияние на риск обострения. В связи с появлением новой классификации и в свете новой парадигмы комплексного подхода к оценке состояния больных ХОБЛ способность предотвращать обострения на сегодняшний день

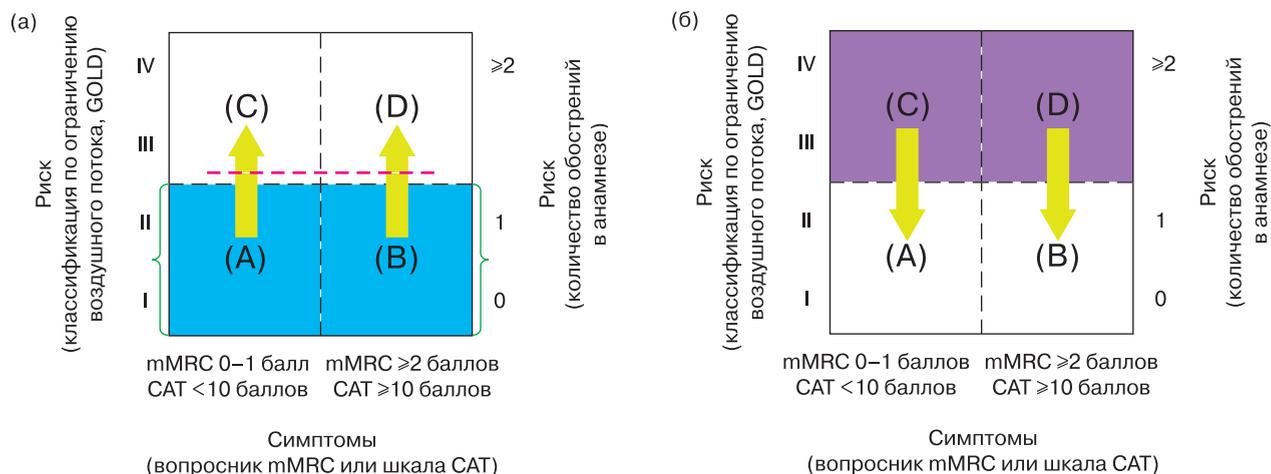


Рис. 6. Влияние индакатерола на переход пациентов из одной категории в другую. а – возможность замедления перехода пациентов из более легкой категории в более тяжелую. Голубая зона (категории пациентов А и В) – низкий риск обострений. Стрелки обозначают потенциальный переход пациентов из одной категории в другую при высокой скорости снижения легочной функции. Пунктирная линия – потенциальная возможность замедления скорости снижения функции легких и перехода в категории высокого риска обострения (С и D) под влиянием индакатерола; б – потенциальный переход пациентов (стрелки) из одной категории в другую при снижении частоты обострений под влиянием индакатерола. Фиолетовая зона (категории пациентов С и D) – высокий риск обострений.

представляется более важной характеристикой эффективности лечения, чем это считалось ранее.

В исследовании по изучению способности индакатерола влиять на частоту обострений в рамках 52-недельного наблюдения препарат в дозах 150 и 300 мкг 1 раз в сутки значимо влиял на показатели обострений по сравнению с плацебо [11]. Терапия индакатеролом в обеих дозах позволяла увеличивать время до возникновения первого обострения и снижать частоту обострений. В другом исследовании, продолжавшемся в течение 1 года, также была показана способность индакатерола снижать частоту обострений по сравнению с плацебо [8].

Потенциальная возможность снизить частоту обострений (см. рис. 6) позволяет перевести пациента с частыми обострениями из зоны высокого риска обострений в зону более низкого риска (например, из категории С в категорию А или из категории D в категорию В). Это, по сути, представляет собой пример модифицирующего влияния современной фармакотерапии на течение ХОБЛ. И именно модификация течения болезни является одной из самых важных целей лечения такого неуклонно прогрессирующего заболевания, как ХОБЛ.

Во всех крупных исследованиях у пациентов, получавших индакатерол, также отмечался достоверно более высокий процент дней без использования КДБА по потребности.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день получены данные о том, что индакатерол может использоваться в качестве препарата первой линии у больных ХОБЛ начиная со II степени тяжести заболевания (среднетяжелой ХОБЛ) как самостоятельно, так и в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами, М-холинолитиками, особенно при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями.

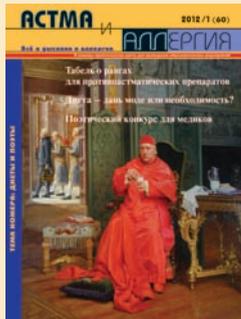
Бронходилатационная терапия является основой базисной терапии ХОБЛ. Применение ингаляционного препарата, который достаточно использовать всего лишь однократно в течение суток, является максимально удобным для пациента и имеет безусловное преимущество в отношении приверженности больных к данному виду лечения и влияния на клинические исходы по сравнению с препаратами более короткого действия.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011 // <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
2. Wise R.A. // Am. J. Med. 2006. V. 119. № 10. Suppl. 1. P. 4.
3. Vestbo J. et al. // N. Engl. J. Med. 2011. V. 365. № 13. P. 1184.
4. Agusti A. et al. // Respir. Res. 2010. V. 11. P. 122.
5. Jones P.W. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. № 1. P. 57.
6. Hurst J.R. et al. // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363. № 12. P. 1128.
7. Rennard S. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. № 4. P. 799.
8. Donohue J.F. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 182. № 2. P. 155.
9. Dahl R. et al. // Thorax. 2010. V. 65. P. 473.
10. Chapman K.R. et al. // Chest. 2011. V. 140. P. 68.
11. Kornmann O. et al. // Eur. Respir. J. 2011. V. 37. № 2. P. 273. ●

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма» авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами. Согласно договоренности между ООО «Новартис Фарма» и авторами статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – в помощь практическому врачу для проведения образовательных мероприятий.



Всё о дыхании и аллергии

Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 150 руб., на один номер – 75 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге «Роспечати» в разделе «Журналы России».