

Улучшение качества жизни и предотвращение обострений – реально достижимые цели терапии ХОБЛ (результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ)

А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, С.И. Овчаренко, И.А. Королева

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных патологических состояний и занимает в настоящее время 5-е место среди причин смерти. Прогрессирующее течение ХОБЛ приводит к существенному снижению повседневной активности и производительности труда, инвалидизации, с чем связаны значительный социальный и экономический ущерб [1].

Руководство по диагностике и лечению ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) на основании результатов ряда исследований рекомендует использование **ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)** в сочетании с длительнодействующими бронходилататорами, начиная с III (тяжелой) стадии заболевания [1]. Целесообразность этих рекомендаций является предметом серьезных научных дискуссий и определенных сомнений со стороны врачей [2–4]. Существует устоявшееся мнение, что на момент диагностики ХОБЛ большинст-

ву больных требуется только бронхолитическая терапия, при этом ИГКС рассматриваются как препараты резерва, применение которых возможно при значительном ухудшении функции внешнего дыхания (постбронходилатационное значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$ – менее 50% от должных величин) и частых обострениях. Однако на момент появления симптомов ХОБЛ, как правило, уже имеются выраженные нарушения функции легких, соответствующие III стадии заболевания, что диктует необходимость совместного назначения длительнодействующих бронходилататоров и ИГКС [5].

В соответствии с рекомендациями GOLD **целями лечения ХОБЛ** являются: облегчение симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение общего состояния здоровья, предотвращение и эффективная терапия осложнений, предотвращение и эффективная терапия обострений, предотвращение прогрессирования заболевания, снижение смертности [1]. Изучение качества жизни позволяет косвенно оценить достижение первых трех целей лечения, в то время как влияние терапии на частоту обострений свидетельствует о действии препаратов на темпы прогрессирования ХОБЛ и связанную с этим заболеванием смертность.

Для оценки качества жизни при ХОБЛ, а также влияния на течение заболевания комбинированной терапии было разработано и проведено **многочетное исследование ИКАР-**

ХОБЛ – исследование качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в России. В исследовании приняли участие 13 центров в 10 регионах России: Москва (Белевский А.С., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М.), Санкт-Петербург (Трофимов В.И.), Екатеринбург (Лещенко И.В.), Иркутск (Черняк Б.А.), Барнаул (Мартыненко Т.И.), Самара (Жестков А.В.), Казань (Фассахов Р.С.), Волгоград (Сонная Н.А.), Ярославль (Палютин Ш.Х.), Смоленск (Молотков А.О.).

Исследование состояло из двух частей. Первая часть представляла собой одномоментное популяционное исследование, целью которого было изучить влияние ХОБЛ на качество жизни больных. Вторая часть имела проспективный дизайн и была проведена для сравнения эффективности комбинированной терапии сальметеролом/флутиказоном пропионатом и применения бронхолитиков.

Результаты популяционного исследования (первая часть) уже опубликованы [6] и свидетельствуют, что качество жизни при ХОБЛ существенно ниже по сравнению со среднепопуляционными значениями и показателями при бронхиальной астме. В данной статье представлены данные проспективной части исследования ИКАР-ХОБЛ, в которой сравнивалось влияние терапии сальметеролом/флутиказоном пропионатом и регулярного применения бронхолитиков на качество жизни, выраженность симптомов и частоту обострений при тяжелом течении ХОБЛ.

Александр Григорьевич Чучалин – профессор, академик РАМН, директор НИИ пульмонологии Росздрава.

Андрей Станиславович Белевский – профессор, кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ.

Светлана Ивановна Овчаренко – профессор, кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова.

Ирина Александровна Королева – врач факультетской терапевтической клиники ММА им. И.М. Сеченова.

Объект и методы исследования

В исследовании приняли участие 242 пациента с тяжелой ХОБЛ (стадия III), соответствовавшие следующим **критериям включения**:

- амбулаторные больные с тяжелой ХОБЛ;
- возраст ≥ 40 лет;
- индекс курения ≥ 10 пачко-лет (в том числе для бывших курильщиков);
- индекс Тиффно (отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких) $< 70\%$;
- $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должной величины (постбронходилатационный показатель);
- прирост ОФВ₁ после ингаляции 400 мкг салбутамола $< 12\%$ (и < 200 мл) по сравнению с исходным значением.

Продолжительность лечебного периода составила 24 нед. Пациенты были распределены на две группы, которым назначали:

- сальметерол/флутиказона пропионат (Серетид дозированный аэрозольный ингалятор 25/250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день) и бронхолитики короткого действия в режиме по потребности (n = 132);
- любые бронхолитики короткого или длительного действия (β_2 -агонисты, теофиллины, ипратропия бромид, комбинированные бронхорасширяющие препараты), за исключением тиотропия (n = 110).

В качестве **конечных точек** оценивались: качество жизни, потребность в бронхолитиках короткого действия, выраженность одышки, частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ.

Качество жизни было изучено при помощи респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), который основан на оценке следующих трех критериев [7]:

- симптомы (недомогание вследствие респираторных симптомов);
- активность (нарушения физической активности и ограничение подвижности, обусловленные одышкой);
- воздействия (психосоциальные последствия болезни).

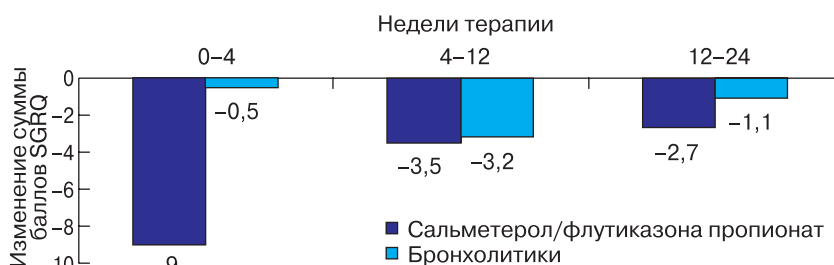


Рис. 1. Изменения суммы баллов по вопросу SGRQ по сравнению с предыдущим значением на фоне сравниваемых режимов терапии.

В исследовании ИКАР-ХОБЛ определялись значения отдельных критериев качества жизни, а также сумма баллов по вопросу SGRQ, характеризующая общее воздействие болезни на статус здоровья.

Потребность в бронхолитиках (среднее количество ингаляций в сутки) рассчитывалась за последнюю неделю перед очередным визитом в клинику. Выраженность одышки оценивалась во время визитов по 6-балльной шкале: от 0 баллов (нет одышки) до 5 баллов (одышка в покое или при минимальной нагрузке). Среднетяжелые обострения ХОБЛ определялись как состояния, при которых было необходимо применение антибиотиков и/или системных глюкокортикостероидов. Обострения ХОБЛ, требовавшие госпитализации, расценивались как тяжелые.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что применение Серетид 25/250 мкг по 2 дозы дважды в день сопровождается быстрым (в течение первых 4 нед терапии) и выраженным улучшением **качества жизни** по сравнению с терапией бронхолитиками. Изменения суммы баллов по вопросу SGRQ за первые 4 нед использования комбинированного препарата превысили клинически значимый порог (4 балла) более чем в 2 раза (рис. 1). Это свидетельствует о том, что пациенты могут почувствовать значительное улучшение уже в самом начале лечения. Пациенты, получавшие только бронхолитики, имели менее выраженную динамику качества жизни: не было установлено клинически значимого снижения сум-

мы баллов по вопросу SGRQ ни на одном из этапов исследования. Более того, при терапии бронхолитиками изменения таких критериев качества жизни, как “симптомы” и “активность”, достигли плато уже к 12-й неделе терапии, а у больных, использовавших Серетид, улучшение по всем составляющим вопросника SGRQ продолжалось до окончания исследования (рис. 2).

Изменения качества жизни у пациентов, получавших Серетид, сопровождалось улучшением **симптомов ХОБЛ**. Применение сальметерола/флутиказона приводило к уменьшению выраженности одышки – основного и наиболее беспокоящего симптома ХОБЛ. К окончанию исследования терапия Серетидом позволила уменьшить долю пациентов, у которых одышка была значительно выраженной (3–5 баллов), почти в 2 раза – с 80 до 44%. В группе, получавшей только бронхолитики, доля таких больных составила 63% к 12-й неделе лечения, и дальнейшего снижения этого показателя не наблюдалось (рис. 3).

На фоне терапии Серетидом наблюдалось снижение **потребности в бронхолитиках** короткого действия. В сравнении с группой больных, применявших только бронхолитики, в группе Серетид 25/250 мкг по 2 дозы дважды в день, использовавших β_2 -агонисты короткого действия реже, чем 1 раз в сутки, было значительно больше уже через 4 нед лечения (рис. 4).

Обострения ХОБЛ представляют собой большую клиническую проблему, поскольку тесно ассоциированы со смертностью и прогрессированием заболевания [1]. Смертность в те-

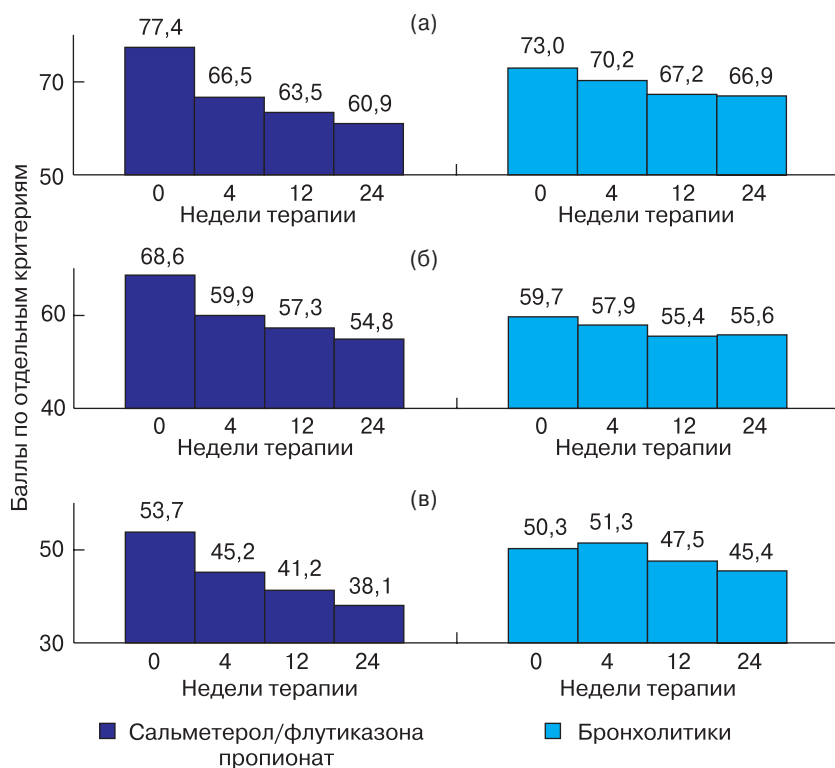


Рис. 2. Динамика отдельных критериев качества жизни вопросника SGRQ на фоне сравниваемых режимов терапии: а – симптомы, б – активность, в – воздействие.

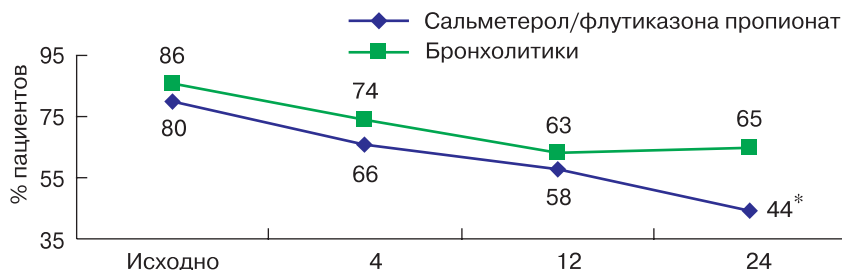


Рис. 3. Доля в группах пациентов со значительно выраженной одышкой (3–5 баллов). * – различия между группами достоверны, $p = 0,002$.

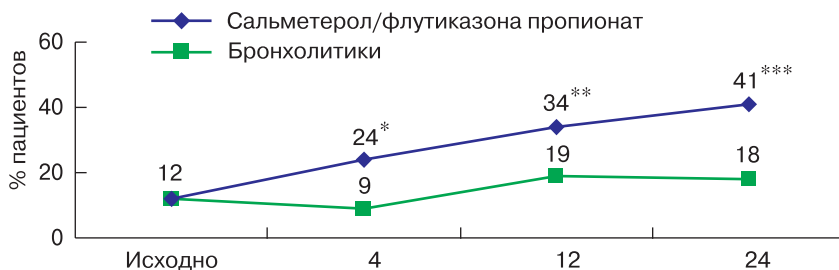


Рис. 4. Доля в группах пациентов с потребностью в бронхолитиках короткого действия <1 ингаляции в сутки. Достоверность различий между группами: * – $p = 0,001$; ** – $p = 0,012$; *** – $p < 0,001$.

ние 1 года после перенесенного обострения составляет 40%, следовательно, предотвращение обострений

является одной из главных целей лечения ХОБЛ, а терапевтические подходы, способные это обеспечить, по-

тенциально могут замедлять темпы ухудшения функции легких [1, 8, 9].

Одним из наиболее значимых результатов исследования ИКАР-ХОБЛ является продемонстрированное снижение частоты среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ при применении комбинированного препарата сальметерол/флутиказона пропионат. В течение второй половины лечебного периода (12–24-я неделя) обострения ХОБЛ были зарегистрированы у 23% пациентов, получавших Серетид, и у 38% в группе сравнения ($p = 0,026$, рис. 5). Еще более выраженные различия между группами были обнаружены при анализе частоты повторных среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ (рис. 6). Во второй половине лечебного периода при применении Серетиды только 5% пациентов (6 из 119) имели повторные обострения, а при использовании бронхолитиков – 20% (20 из 98), что соответствует в 4 раза большому риску развития повторных обострений в этой группе (относительный риск 4,05; 95% доверительный интервал 1,55–10,54; $p = 0,001$).

Необходимо обратить внимание, что эти результаты были получены в рамках относительно непродолжительного исследования (длительность лечебного периода составляла 6 мес). Можно предположить, что при увеличении периода наблюдения различия между терапевтическими режимами могут оказаться значительно более выраженными.

ХОБЛ имеет многокомпонентную патофизиологию, включающую хроническое воспаление, мукоцилиарную дисфункцию, структурные изменения слизистой оболочки бронхов и системный компонент, которые приводят к ограничению воздушного потока [1]. Очевидно, что для достижения максимального эффекта необходимо использовать те варианты терапии, которые способны воздействовать на все составляющие патогенеза. В отличие от комбинации ИГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов, монотерапия короткодействующими бронходилататорами воздействует только на бронхиальную проходимость. Терапия

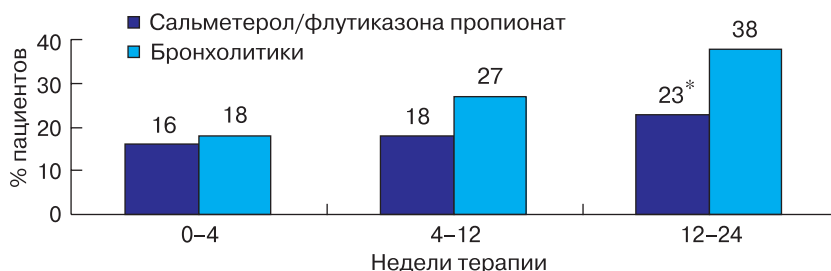


Рис. 5. Доля в группах пациентов, имевших среднетяжелые и тяжелые обострения ХОБЛ в различные периоды исследования. * – различия между группами достоверны, $p = 0,026$.

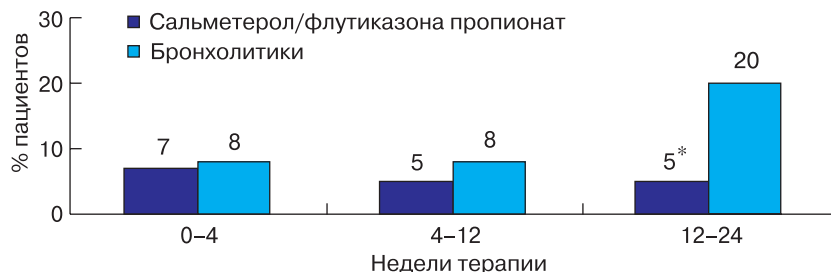


Рис. 6. Доля в группах пациентов, имевших повторные среднетяжелые и тяжелые обострения ХОБЛ в различные периоды исследования. * – различия между группами достоверны, $p = 0,001$.

длительнодействующими β_2 -агонистами (сальметерол) открывает возможности воздействия и на мукоцилиарный транспорт [10], однако не оказывает существенного эффекта на процессы воспаления и морфологической перестройки слизистой оболочки бронхов, и, следовательно, не может существенно влиять на обостре-

ния ХОБЛ и прогрессирование заболевания.

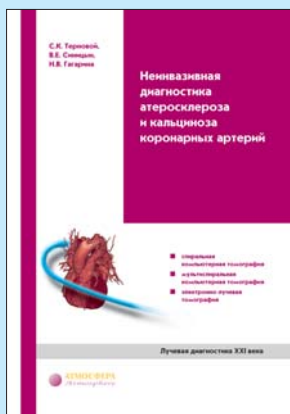
Как было показано в данном исследовании, применение комбинированного препарата Серетид, содержащего длительнодействующий β_2 -агонист сальметерол и ИГКС флутиказона пропионат, в сравнении с использованием одних бронхолитиков

сопровождается быстрым и клинически значимым улучшением качества жизни, а также снижением выраженности симптомов ХОБЛ. Очень важно, что терапия Серетидом значительно снижает риск развития обострений даже при относительно небольшой продолжительности лечения. Полученные данные позволяют предположить, что продемонстрированные различия в эффективности изучавшихся режимов терапии будут наблюдаться при сравнении Серетида с любыми бронходилататорами, включая длительнодействующие.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Report 2005 // <http://www.goldcopd.com>
2. Bleecker E.R. // Chest. 2004. V. 126. Suppl. 2. P. 93.
3. Alsaedi A. et al. // Amer. J. Med. 2002. V. 113. № 1. P. 59.
4. McEvoy C.E., Niewoehner D.E. // Clin. Chest Med. 2000. V. 21. № 4. P. 739.
5. Sutherland E.R., Cherniack R.M. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. № 26. P. 2689.
6. Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 2005. № 1. С. 93.
7. Jones P.W. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 145. P. 1321.
8. Almagro P. et al. // Chest. 2002. V. 121. № 5. P. 1441.
9. Wildman M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 65. Pt. 2. P. 272.
10. Bennett W.D. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2006. V. 19. № 2. P. 96.

Книги издательства “АТМОСФЕРА”



Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий

Монография посвящена новым методам неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза – электронно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии. Рассматриваются вопросы патоморфологии кальциноза атеросклеротических бляшек, значимость коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца и ряде других заболеваний. Дается обзор инструментальных методов выявления коронарного кальциноза. Подробно рассматривается опыт использования электронно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии для скрининга атеросклероза в популяции, прогнозирования течения ишемической болезни сердца и оценки эффектов медикаментозных и оперативных вмешательств. Даются рекомендации по оценке результатов скрининга коронарного кальциноза с помощью томографических методов. Рассматриваются вопросы сочетанного применения скрининга кальциноза и неинвазивной коронарной ангиографии с помощью современных методик компьютерной томографии. 144 с., ил.

Для рентгенологов, специалистов по лучевой диагностике, кардиологов и специалистов по функциональной диагностике.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru