

Возможности комбинированной терапии при тяжелой хронической обструктивной болезни легких

**А.В. Будневский, Г.Г. Прозорова, В.Т. Бурлачук,
О.В. Пашкова, В.О. Лукашев**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности и приводит к значительному социальному и экономическому ущербу. По прогнозам распространенность и ущерб от ХОБЛ в ближайшие годы будут увеличиваться, что связано с продолжающимся воздействием факторов риска, экологическими проблемами и общим старением населения мира.

В настоящее время ни один из лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ, в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких. Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни больных, уменьшения частоты и тяжести обострений и снижения летальности. Спектр лекарственных средств, рекомендованных для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, включает бронходилататоры короткого и длительного действия (ДД), **ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)**, комбинированные препараты (ИГКС + β_2 -агонист ДД), антиоксиданты (N-ацетилцистеин – N-АЦ) и вакцины.

Комбинации ИГКС/ β_2 -агонист ДД играют важную роль в длительной поддерживающей терапии ХОБЛ стабильного течения. Ингаляционные глюкокортикостероиды и β_2 -агонисты ДД оказывают влияние на различные звенья патогенеза ХОБЛ, а их совместное назначение приводит к большему эффекту, чем использование данных препаратов по отдельности. Комбинированное применение ИГКС и β_2 -агонистов ДД у больных ХОБЛ обосновано их патогенетическим влиянием на бронхиальную обструкцию, мукоци-

лиарную дисфункцию, воспалительный процесс в бронхах и структурные изменения легочной ткани.

Большинство клинических исследований, в которых изучалась эффективность комбинированной терапии ИГКС/ β_2 -агонистами ДД у больных ХОБЛ, свидетельствуют о ее способности предотвращать обострения у больных с тяжелым течением ХОБЛ и улучшать качество жизни. По результатам этих исследований терапия комбинированными препаратами характеризовалась наилучшим влиянием на общий физический статус и качество жизни больных ХОБЛ по сравнению с лечением ИГКС, β_2 -агонистами ДД или плацебо. Накопленный опыт применения комбинированных препаратов (в частности, Симбикорта – будесонида/формотерола) у пациентов со стабильной тяжелой ХОБЛ свидетельствует о значительном преимуществе комбинированной терапии перед монотерапией ИГКС. Длительная базисная терапия с использованием Симбикорта у этой категории пациентов обладает высокой эффективностью в предотвращении обострений ХОБЛ и способна существенно повышать качество жизни больных.

Одной из проблем в терапии ХОБЛ является воздействие на повышенную продукцию свободных радикалов и истощение системы антиоксидантной защиты. Наиболее изученным препаратом для антиоксидантной терапии при ХОБЛ является **N-ацетилцистеин**, который обладает выраженной антиоксидантной активностью и инактивирует практически все разновидности активных форм кислорода. В нескольких исследованиях было показано, что N-АЦ приводит к уменьшению числа обострений ХОБЛ (возможно, в этом играет определенную роль и муколитический эффект N-АЦ). О безопасности и эффективности длительной терапии высокими дозами N-АЦ свидетельствуют положительные данные, полученные при использовании N-АЦ в дозе 1800 мг/сут в течение 1 года у больных идиопатическим легочным фиброзом.

При этом остается недостаточно изученным вопрос о клинической эффективности совместного применения комбинации будесонида/формотерола и N-АЦ у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, что и обусловило актуальность нашего исследования. **Целью исследования** стало изучение клинической эффективности терапии тяжелой ХОБЛ фиксированной комбинацией будесонида/формотерола в сочета-

Андрей Валериевич Будневский – профессор, декан ФППО Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко.

Галина Гаральдовна Прозорова – докт. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением Центральной клинической больницы г. Липецка.

Виктор Тимофеевич Бурлачук – профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой общей врачебной практики ИПМО Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко.

Ольга Васильевна Пашкова – канд. мед. наук, Центральная клиническая больница г. Липецка.

Виктор Олегович Лукашев – Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко.

нии с N-ацетилцистеином в сравнении с монотерапией фиксированной комбинацией будесонида/формотерола.

Материал и методы

В сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах включали пациентов в возрасте старше 40 лет с тяжелой ХОБЛ (диагноз которой был установлен не менее чем за 12 мес до включения в исследование), исходно получавших терапию ИГКС в сочетании с одним или более бронхолитиками ДД. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании жалоб (на кашель, продукцию мокроты, одышку), анамнестических данных о воздействии факторов риска и наличия ограничения скорости воздушного потока при спирометрии: отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких $<0,7$, постбронходилатационное значение $ОФВ_1$ $<50\%$ от должного.

Критериями исключения из исследования служили:

- дыхательная недостаточность III стадии;
- хроническая сердечная недостаточность IIB–III стадии;
- бронхиальная астма;
- госпитализация по поводу обострения ХОБЛ в течение последнего месяца;
- прием пероральных метилксантинов;
- постоянный прием системных глюкокортикостероидов на протяжении последнего месяца;
- постоянное использование ингаляционных препаратов с помощью небулайзера;
- тяжелые, неконтролируемые сопутствующие заболевания;
- лекарственная или алкогольная зависимость;
- непереносимость любого компонента исследуемых лекарственных препаратов.

До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие, им проводилось клиническое обследование и исследование функции внешнего дыхания с бронхолитическим тестом (400 мкг сальбутамола). После включения в исследование больные были распределены методом случайных чисел на две равные группы.

На исходном визите (через 1 мес от включения в исследование) пациентам 1-й группы назначалась терапия фиксированной комбинацией будесонида/формотерола (Симбикорт 320/9 мкг) по 2 вдоха 2 раза в сутки в сочетании с N-ацетилцистеином в дозе 1200 мг/сут, а пациентам 2-й группы – монотерапия Симбикортом 320/9 мкг по 2 вдоха 2 раза в сутки. Для облегчения симптомов ХОБЛ пациентам обеих групп рекомендовали ингаляции бронхолитиков короткого действия по потребности. Помимо клинического обследования на этом визите проводились спирометрия с бронхолитическим тестом, электрокардиография, тест с 6-минутной ходьбой, оценка клинических симптомов ХОБЛ с помощью визуальной аналоговой шкалы, определение содержания в сыворотке фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и С-реактивного белка. Эти же методы использовались на контрольном визите через 12 мес терапии.

Таблица 1. Исходные характеристики больных в группах

Показатели	1-я группа, n = 25	2-я группа, n = 30
Средний возраст, годы	58,7 $\pm$ 2,0	61,4 $\pm$ 2,0
Мужчины/женщины	25/0	28/2
Время с момента установления диагноза ХОБЛ, годы	10,8 $\pm$ 0,9	10,1 $\pm$ 0,9
Суточная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, число доз	3,9 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,2
Частота обострений ХОБЛ в течение 12 мес	1,8 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2
Частота госпитализаций в течение 12 мес	1,4 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,1
ОФВ ₁ , % от должного	34,9 $\pm$ 2,0	36,9 $\pm$ 1,2
Частота дыхания в 1 мин	19,3 $\pm$ 1,3	18,4 $\pm$ 1,3
Частота сердечных сокращений в 1 мин	78,1 $\pm$ 1,8	79,1 $\pm$ 1,7
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	137,6 $\pm$ 2,3	136,0 $\pm$ 2,4
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	87,0 $\pm$ 1,2	88,8 $\pm$ 1,3
Тест с 6-минутной ходьбой, м	334,0 $\pm$ 6,3	329,7 $\pm$ 5,8

Таблица 2. Динамика клинических симптомов (в баллах) в группах на фоне терапии

Симптомы	До лечения	После лечения	Достоверность динамики, p
1-я группа (Симбикорт + N-АЦ)			
Кашель	5,8 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,4	0,0001
Одышка	6,6 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,4	0,0001
Мокрота	6,1 $\pm$ 3,2	4,1 $\pm$ 0,5	0,001
Хрипы	7,1 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3	0,0001
Общая слабость	7,0 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 0,5	0,0001
2-я группа (Симбикорт)			
Кашель	5,9 $\pm$ 0,3	5,3 $\pm$ 0,3	0,13
Одышка	6,3 $\pm$ 0,3	4,9 $\pm$ 0,4	0,004
Мокрота	6,1 $\pm$ 3,2	4,3 $\pm$ 0,5	0,05
Хрипы	5,1 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,4	0,047
Общая слабость	6,4 $\pm$ 0,3	4,8 $\pm$ 0,4	0,004

Пациенты досрочно исключались из исследования в случае: ошибочного включения; желания пациента выйти из исследования; несоблюдения рекомендаций врача в отношении исследуемого препарата; появления серьезных нежелательных эффектов, требующих отмены назначенной терапии; серьезного ухудшения состояния пациента, требующего назначения не предусмотренной дизайном исследования терапии.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование было включено 60 больных ХОБЛ: 57 мужчин и 3 женщины, средний возраст 60,2 $\pm$ 1,4 года. Группы были сопоставимы по клиническим характеристикам (табл. 1).

Закончили исследование 25 больных в 1-й группе и все 30 пациентов во 2-й группе. Причинами досрочного выбы-

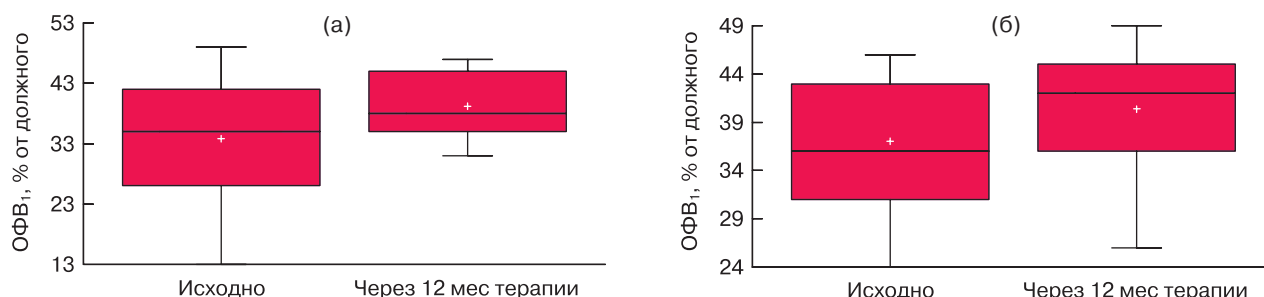


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ (средних значений и 95% доверительных интервалов) у больных ХОБЛ в процессе лечения. а – 1-я группа, б – 2-я группа.

тия из исследования в 1-й группе были: нежелание продолжать исследование, несоблюдение рекомендаций лечащего врача (по 2 случая), а также серьезное ухудшение состояния пациента, потребовавшее назначения не входившей в дизайн исследования терапии (1 случай).

При анализе динамики клинического состояния пациентов по их самооценке выявлены следующие закономерности (табл. 2). У больных 1-й группы отмечалась достоверная положительная динамика всех симптомов: кашля, одышки, мокроты, хрипов в легких и общей слабости. Во 2-й группе достоверно снизилась выраженность одышки, хрипов и общей слабости.

В 1-й группе количество обострений достоверно снизилось с $1,8 \pm 0,2$ до $0,8 \pm 0,2$ случая в год ($p = 0,0001$), количество госпитализаций – с $1,4 \pm 0,3$ до $0,8 \pm 0,4$ ($p = 0,003$). Во 2-й группе достоверно уменьшилось только число обострений – с $1,9 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,2$ случая в год ($p = 0,02$), а статистически достоверного изменения частоты госпитализаций не было выявлено (1,2 и 0,8 раза в год, $p = 0,17$).

При оценке динамики ОФВ₁ у больных ХОБЛ выявили достоверное повышение этого показателя в обеих группах (рис. 1). В группе больных, получавших терапию Симбикортом и N-АЦ, ОФВ₁ повысился в среднем с 34,9 до 39,3% от должного ($p = 0,03$). У пациентов, получавших только Симбикорт, этот показатель до лечения составил 36,9%, а после 12 мес терапии – 40,3% от должного ($p = 0,047$). Достоверных различий по ОФВ₁ после лечения между 1-й и 2-й группами не выявлено.

Анализ динамики биомаркеров системного воспаления позволил установить достоверное снижение концентрации

ФНО- α в сыворотке с $7,1 \pm 1,1$ до $3,6 \pm 0,3$ пг/мл ($p = 0,003$) у больных 1-й группы и с $6,9 \pm 0,9$ до $4,7 \pm 0,4$ пг/мл у пациентов 2-й группы ($p = 0,048$). После 12 мес лечения уровень ФНО- α был достоверно выше у больных с монотерапией Симбикортом, чем у пациентов, принимавших Симбикорт и N-АЦ (рис. 2). Статистически значимой динамики уровня С-реактивного белка в обеих группах и различий между группами по этому параметру на заключительном визите выявлено не было.

При оценке данных теста с 6-минутной ходьбой до и после терапии был обнаружен достоверный прирост толерантности к физическим нагрузкам в обеих группах. До лечения Симбикортом в сочетании с N-ацетилцистеином пациенты проходили за 6 мин в среднем 334 м, тогда как после терапии – 361 м ($p = 0,008$). В группе терапии только Симбикортом дистанция, пройденная за 6 мин, возросла с 330 до 349 м ($p = 0,03$).

Таким образом, использование в качестве поддерживающей терапии при тяжелой ХОБЛ фиксированной комбинации будесонида и формотерола (Симбикорта) приводит к достоверной положительной динамике клинических симптомов заболевания, показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁), толерантности к физической нагрузке, выраженности системного воспаления (ФНО- α), а также к снижению частоты обострений, требующих обращения к врачу. Добавление к терапии Симбикортом N-ацетилцистеина ассоциировано с более выраженным уменьшением системного воспаления и достоверным снижением количества госпитализаций по поводу тяжелых обострений ХОБЛ.

Эффективность терапии ХОБЛ с использованием Симбикорта и N-ацетилцистеина может быть связана с влиянием этих препаратов на системное воспаление, что проявлялось в снижении уровня ФНО- α в сыворотке у больных обеих групп. В то же время этот показатель через 12 мес терапии был достоверно ниже у больных ХОБЛ, которые наряду с фиксированной комбинацией будесонида/формотерола принимали N-АЦ – муколитический препарат с антиоксидантными свойствами. Эти результаты иллюстрируют важную роль оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ: именно оксидативный стресс через активацию фактора транскрипции κB стимулирует экспрессию

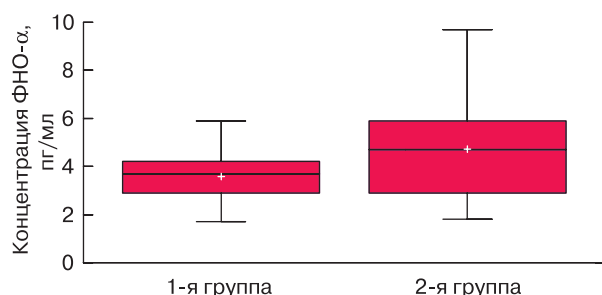


Рис. 2. Концентрация ФНО- α в сыворотке крови у больных ХОБЛ после 12 мес терапии.

генов ФНО- α , интерлейкина-8 и других провоспалительных цитокинов, приводя к усилению воспалительной реакции.

Итак, в исследовании установлено, что одним из оптимальных вариантов терапии больных тяжелой ХОБЛ может быть использование Симбикорта (320/9 мкг 4 дозы в сутки) в сочетании с N-ацетилцистеином в дозе 1200 мг/сут. Такая терапия при использовании в течение 12 мес позволяет не только улучшить клинические и лабораторно-инструментальные показатели, но и уменьшить экономические затраты, связанные со стационарным лечением больных тяжелой ХОБЛ.

Рекомендуемая литература

Авдеев С.Н. // Пульмонология. 2007. № 2. С. 89.

Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М., 2007.

Лазарева Н.Б. и др. // Рус. мед. журн. Т. 16. № 3. С. 87.

Calverley P. et al. // Lancet. 2003. V. 361. P. 449.

Calverley P.M., Walker P. // Lancet. 2003. V. 362. P. 1053.

Dekhuijzen P.N. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 151. P. 813.

Dekhuijzen P.N.R. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 629.

Demedts M. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 353. P. 2229.

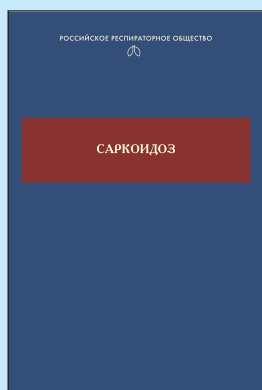
Macnee W., Rahman I. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. № 5. P. 58.

Sadowska A.M. et al. // Inter. J. COPD. 2006. V. 1. P. 1.

Szafranski W. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 74.

van der Vliet A. et al. // Am. J. Physiol. 1999. V. 276. P. 289. ●

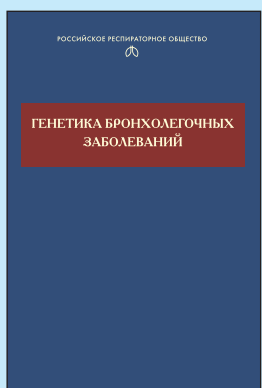
Книги Издательского холдинга “АТМОСФЕРА”



Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Третья монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с саркоидозом. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания. Впервые болезнь рассматривается не как легочное заболевание, а как полиорганный гранулематоз, требующий мультидисциплинарного подхода. Клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика представлены по органам и системам. Вопросы лечения ограничены проверенными алгоритмами, рекомендованными медицинскими обществами. В монографии обсуждаются вопросы качества жизни, прогноза, правовые аспекты. 416 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, патофизиологов, патологов, рентгенологов.



Генетика бронхолегочных заболеваний: Монография / Под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Четвертая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества подготовлена коллективом авторов – специалистов в области медицинской генетики, пульмонологии, педиатрии и клинической фармакологии. Освещены вопросы этиологии и патогенетики менделевских болезней (муковисцидоз и α_1 -антитрипсиновая недостаточность) и заболеваний многофакторной природы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, туберкулез). Рассмотрены генетические аспекты классификации болезней органов дыхания и описаны современные клинко-генеалогические, молекулярно-генетические и цитогенетические подходы для диагностики и прогноза этой группы болезней. 160 с., ил.

Для врачей различных специальностей, научных сотрудников, занимающихся вопросами медицинской генетики, а также для студентов старших курсов медицинских вузов.

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