

Л. В. Юдина  
**ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ.  
НЕ ТАК ВСЕ БЕЗНАДЕЖНО**

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика*

ХОЗЛ является одним из наиболее распространенных патологических состояний во всем мире и характеризуется значительной смертностью. Ежегодно это заболевание приводит к 2,75 млн случаев смерти. Социальное бремя ХОЗЛ связано не только с инвалидизирующим нарушением функции внешнего дыхания. Это заболевание сопровождается кардиологическими осложнениями и является фактором риска развития рака легких, метаболического синдрома, остеопороза, кахексии и депрессии [6]. Проведенное исследование глобального бремени болезни (The Global Burden of Disease (GBD) study) было основано на анализе более 2,2 млн смертей от ХОЗЛ в 1990 году (4,4 % от общей смертности в мире). Оно позволило установить, что ХОЗЛ является шестой среди наиболее значимых причин смерти во всем мире.

ХОЗЛ является заболеванием с многокомпонентной патофизиологией. Основу патогенеза ХОЗЛ составляет хроническое диффузное, неаллергическое воспалительное поражение дыхательных путей [4, 19]. Особенностью ХОЗЛ является вовлечение в воспалительный процесс терминальных бронхиол с развитием перибронхиального фиброза, эмфиземы, нагрузки на правые отделы сердца, что в конечном итоге приводит к фатальному исходу. Ухудшение функции дыхания при ХОЗЛ вызвано в первую очередь воспалением мелких бронхов (менее 2 мм в диаметре), что уменьшает объем дыхания [13]. Предложенные схемы базисной терапии ХОЗЛ предусматривают регулярный прием бронхолитических препаратов (холинолитиков короткого и длительного действия,  $\beta_2$ -агонистов короткого и длительного действия, метилксантинов или их комбинаций). Они, к сожалению, могут лишь уменьшить симптомы обструкции (т.е. оказать симптоматическое действие), но не решить главную задачу — устранение прогрессирующего патологического процесса, в основе которого помимо спазма бронхов лежит и вялотекущее воспаление.

Ряд авторов убедительно доказали, что воспаление респираторных и терминальных бронхиол приводит к бронхиальной обструкции, в основе которой лежит отек стенки бронхов [7], накопление слизи [12], аномалии движения спинки бронхов [3, 12], или сужение просвета бронхов [9, 11]. Кроме того, гиперреактивность бронхов вызывается воспалительным процессом в слизистой оболочке дыхательных путей [10]. Степень нарушения бронхиальной проходимости тесно связана с воспалением респираторных и терминальных бронхиол [3, 16]. Изменение мукоцилиарного транспорта и воспалительный отек при ХОЗЛ приводят к нарушению бронхиальной проходимости и формируют так называемый обратимый компонент бронхиальной обструкции. В связи с этим при лечении больных ХОЗЛ необходимо направлять усилие на проведение ранней противовоспалительной терапии. Поэтому в настоящее время в схемы базисной терапии ХОЗЛ включаются противовоспалительные препараты, которые позволяют уменьшить бронхиальную обструк-

цию как путем прямого снижения гиперреактивности, так и опосредованно, способствуя замедлению прогрессирования болезни [8]. К таким препаратам относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые рекомендуется назначать больным со снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) ниже 50 % от должной и повторяющимися обострениями [8].

В последнее десятилетие проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, в которых получены доказательства положительной роли ГКС при обострении ХОЗЛ. В этих исследованиях показана способность системных ГКС приносить дополнительный эффект в улучшении функциональных показателей, снижать риск "неудач" терапии и сокращать длительность пребывания больных в стационаре [13, 15]. Поэтому современные международные руководства рекомендуют назначение системных (внутривенных и оральных) форм ГКС всем госпитализированным больным с обострением ХОЗЛ.

Предпосылками положительного эффекта ГКС при обострении ХОЗЛ являются умеренное увеличение числа эозинофилов в слизистой дыхательных путей и повышение уровня воспалительных цитокинов, т.е. воспалительный ответ, который может быть подавлен кортикостероидами. Поскольку ГКС являются наиболее мощными противовоспалительными средствами, их стали использовать не только в фазе обострения ХОЗЛ, но и в фазе ремиссии для длительной терапии. С этой целью рекомендуются ингаляционные ГКС (ИГКС). В соответствии с рекомендациями GOLD регулярное лечение ИГКС больным ХОЗЛ показано в тех случаях, когда:

- у пациента по данным спирометрии отмечается их положительное влияние;
- у пациентов с объемом форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) менее 50 %;
- у больных с повторяющимися обострениями, требующими лечения антибиотиками или системными ГКС.

Перед назначением ИГКС GOLD рекомендует проведение пробной терапии сроком от 6 недель до 3 месяцев для выявления пациентов с положительным эффектом длительной ингаляционной терапии стероидами. Сформулирован тест обратимости, позволяющий спрогнозировать целесообразность назначения кортикостероидов. После исходного определения  $ОФВ_1$  следует провести пробную пероральную терапию: 20–30 мг/сутки из расчета 0,4–0,6 мг/кг (по преднизолону) в течение 2–3 недель или ингаляционно (на период 6–12 недель). Увеличение  $ОФВ_1$  на 10–15 % (или 150–200 мл) после пробного применения стероидов рассматривается как положительное влияние кортикостероидов на бронхиальную проходимость и дает основание для продолжительной терапии ИГКС. Тест на обратимость бронхиальной обструкции может проводиться с использованием пикфлоуметрии (положительным считается увеличение мощности выдоха на 20 %) [2, 7].

Преимуществом ингаляционного пути введения является:

- более быстрое достижение эффективной концентрации препарата в бронхах;

- использование значительно меньших доз, чем при системном введении;

- минимизация нежелательных эффектов.

ИГКС отличаются от системных кортикостероидов своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстротой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно учитывать, что лечение ИГКС является местным (топическим). Это обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях. Исследования обнаружили и определенные положительные эффекты на течение ХОЗЛ. Установлено, что применение ИГКС в течение 1 года ведет к снижению тяжести обострений на 35 % (исследование TRISTAN), при трехгодичном применении — на 25 % (ISOLDE), а применение больших доз триамцинолона в течение 4 лет (Lung Health Study II) — на 53 %. Наряду с этим фактом обнаружено положительное влияние ИГКС на качество жизни. В мета-анализе "The Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe" (ISOLDE) сравнили флютиказон (1 мг/сут) с плацебо у 751 пациента с ХОЗЛ средней тяжести. Всем больным провели пробное лечение преднизолоном в дозе 0,6 мг/кг/сут в течение 2 недель; флютиказон назначали пациентам с увеличением ОФВ<sub>1</sub> на 60 мл и более. Лечение флютиказоном приводило к значимому снижению частоты обострений ХОЗЛ и меньшему снижению качества жизни по опроснику госпиталя Святого Георгия (SGRQ) [1]. В этом исследовании (ISOLDE) уже к концу 1-го года жизни состояние больных, получавших флютиказон, было лучше, чем у больных, получавших плацебо, а к концу 2-го года эти различия стали клинически значимыми. В проведенных больших ретроспективных исследованиях показано, что применение ИКС уменьшают риск смертельных случаев среди пациентов с ХОЗЛ до 25–42 % [17, 18, 20, 21]. Это дало основание включить кортикостероиды в стандарты лечения больных ХОЗЛ. Согласно этим рекомендациям, больным с ХОЗЛ тяжелого течения к бронходилатирующей терапии добавляют ИКС.

Наличие важных дополнительных небронходилатирующих эффектов  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ингибция пролиферации и высвобождения нейропептидов, усиление мукоцилиарного транспорта, увеличение секреции слизи и липидов, усиление секреции сурфактанта, ингибция пропотевания протеинов плазмы) подтвердило целесообразность их использования, что и позволило рекомендовать  $\beta_2$ -агонисты длительного действия для базисной терапии больных ХОЗЛ.

Изучая потенциал долгосрочного влияния ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия на смертность, Sin D. D. и Tu J.V. [21] использовали обширную канадскую базу данных и продемонстрировали, что пожилые пациенты, страдающие ХОЗЛ, имели большие преимущества при применении ИКС сразу после госпитализации. Более высокий уровень выживаемости наблюдался у пациентов с ХОЗЛ, которые применяли комбинированную терапию. В исследовании больных с ХОЗЛ, которые недавно поступили в стационар, было показано увеличение выживаемости при комбинированном применении сальметерола и флютиказона пропионата, чем при отдельном применении каждого препарата [23]. Эффективной является комбинация глюкокортикоидов и  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия. В рандомизированном клиническом испытании TRISTAN (Trial of Inhaled Steroids and Long-acting Beta-agonists, 2000) комбинированный пре-

парат, содержащий сальметерол и флютиказон, гораздо эффективнее улучшал проходимость бронхов, чем его компоненты по отдельности. Ретроспективный анализ показал, что комбинированная терапия сальметеролом/флютиказона пропионатом (САЛ/ФП) уменьшает смертность и случаи повторной госпитализации больных с ХОЗЛ, а по сравнению с монотерапией ИКС — снижает риск смертельных случаев до 52–54 % [12, 14]. В исследовании TRISTAN установлено, что комбинированная терапия препаратом сальметерол/флютиказона пропионатом положительно влияет на симптоматику ХОЗЛ. Доказано, что он улучшает бронхиальную проходимость, хорошо влияет на самочувствие больных, качество жизни и выраженность симптомов, что позволяет снижать объем симптоматической терапии  $\beta_2$ -адреномиметиками короткого действия, уменьшая число обострений ХОЗЛ. Пациенты, принимающие такую комбинацию, уже на первой неделе могут ощутить улучшение функции внешнего дыхания. Также значительно снижается частота обострений заболевания, что является важным фактором в установлении контроля над прогрессированием ХОЗЛ.

Проведенные исследования позволили сделать вывод, что регулярное использование флютиказона пропионата (в качестве монотерапии или в сочетании с сальметеролом) ассоциировано со снижением смертности. Для проверки гипотезы о возможном положительном эффекте комбинированной терапии  $\beta_2$ -агонистом и ингаляционным ГКС на снижение смертности при ХОЗЛ было проведено крупное международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование "Towards a Revolution in COPD Health" (TORCH). Это исследование, проведено в 444 центрах 42 стран мира у более 6000 пациентов. Основной целью этого масштабного исследования было определение влияния фиксированной комбинации САЛ/ФП 50/500 дважды в день на смертность от любых причин в течение 3 лет у пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением ХОЗЛ. TORCH — первое в истории ХОЗЛ крупное исследование, целью которого было выяснить, может ли фармакотерапия влиять на смертность при ХОЗЛ. Результаты сравнивались с плацебо. Показатель смертности от любых причин по сравнению со смертностью от какого-то отдельного заболевания является более строгим, так у как пациентов с ХОЗЛ, как правило, имеется ряд коморбидных заболеваний и они могут умереть от рака, инфаркта, инсульта и т. д.

Были поставлены и дополнительные цели:

- 1) изучить влияние САЛ/ФП 50/500 мкг дважды в день на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОЗЛ;

- 2) оценить действие САЛ/ФП 50/500 мкг дважды в день на общее состояние здоровья.

Критериями включения в исследования были: подтвержденный диагноз ХОЗЛ (в соответствии с определением Европейского Респираторного Общества (ERS), возраст  $\geq 40$  —  $\leq 80$  лет, анамнез курения  $\geq 10$  пачко-лет, обратимость обструкции  $< 10$  % от должного значения ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>  $< 60$  % от должного значения (до применения бронходилататора), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ  $\leq 70$  %, способность правильно пользоваться ингалятором Мультидиск. На протяжении 3 лет фиксировалась смертность от любой причины (в том числе смертность от ХОЗЛ), частота обострений ХОЗЛ и качество жизни (по респираторному опроснику Святого Георгия — St. George's Respiratory Questionnaire), а также функция внешнего дыхания по данным постбронходилататорной спирометрии.

Полученные данные свидетельствовали, что на фоне применения комбинированного препарата Серетид™ (сальметерол/флутиказона пропионат) в форме для ингаляционного применения в течение 3 лет относительное снижение уровня смертности составляло 17 % по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,052$ ). Это исследование являлось первым, при котором был выявлен эффект фармакотерапии в отношении смертности вследствие всех причин у пациентов с ХОЗЛ. При приеме Серетид™ наблюдалось снижение частоты обострений ХОЗЛ на 25 % и улучшалось качество жизни ( $p < 0,001$ ). Кроме того, по результатам 3-х летнего исследования TORCH у пациентов с ХОЗЛ, соотношение частоты среднетяжелых/тяжелых обострений было 0,75 в пользу комбинированной терапии в сравнении с плацебо, 0,88 в сравнении с монотерапией бета-2-агонистами длительного действия и 0,91 в сравнении с ингаляционными кортикостероидами. В течение 3 лет наблюдения зарегистрировано 875 смертельных исходов. В 27 % случаев причиной смерти была сердечно-сосудистая патология, в 35 % — легочная, в 21 % — рак. Частота общей смертности составила 12,6 % в группе САЛ/ФП, 13,5 % — в группе САЛ, 16,0 % — в группе ФП и 15,2 % — в группе плацебо. Таким образом, абсолютное снижение риска смерти при комбинированной терапии в сравнении с плацебо составило 2,6 %, но не достигло предусмотренных статистически значимых различий. Несмотря на то, что в TORCH преимущество комбинированной терапии перед плацебо в отношении смертности не достигло формального уровня статистической значимости, выраженность эффекта комбинированного препарата является значимой для клинической практики. Она сопоставима с результатами тех исследований, на основании которых делается заключение об эффективности таких методов, как применение статинов при ИБС и отказ от курения при ХОЗЛ. Результаты исследования TORCH показали, что при использовании комбинации САЛ/ФП есть тенденция к снижению летальности от любых причин у пациентов тяжелой и среднетяжелой ХОЗЛ. Частота обострений ХОЗЛ также является важным критерием эффективности лечения, и результаты исследования TORCH показали снижение частоты обострений во всех группах терапии, а также снижение частоты госпитализаций в группах, получавших как фиксированную комбинацию САЛ/ФП, так и сальметерол, в сравнении с группой плацебо. Важно, что у этих пациентов применение Серетид™ сопровождалось улучшением качества жизни в течение всего периода исследования. Наряду со снижением частоты развития обострений прием препарата Серетид™ сопровождался повышением частоты развития инфекций нижних дыхательных путей по сравнению с применением плацебо ( $p < 0,001$ ). К неожиданным находкам авторы отнесли увеличение частоты развития пневмонии (только небольшое число эпизодов подтверждалось рентгенологически) в группах ингаляционного КС — побочный эффект, прежде не сообщаемый в литературе и требующий специального изучения.

Таким образом, результаты TORCH позволяют пересмотреть текущие цели терапии ХОЗЛ, так как у этой категории пациентов важно не только увеличить продолжительность жизни, но и улучшить ее качество на длительный срок. Длительное применение большими ХОЗЛ комбинированной терапии, включающей в себя бронходилататоры длительного действия и ИГКС, снижают риск смерти от всех причин, улучшают качество жизни и сни-

жают количество обострений. Возможность достижения новых целей была показана в исследовании с применением фиксированной комбинации САЛ/ФП, который при длительном применении характеризуется благоприятным соотношением риск/польза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич М. В., Гуревич К. Г. <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/staty.pl?sid=834&mid=1085056555&magid=79&full=1>
2. Козлов В. С. Результаты исследования эффективности фенспирида (Эреспала) при лечении острых респираторных заболеваний. — 2004. — [htt://www.consilium—medicum.com/media/provisor/04\\_05/32.shtml](http://www.consilium—medicum.com/media/provisor/04_05/32.shtml)
3. Самсынина Г. А. и соавт. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида при лечении острой респираторной инфекции у детей // Педиатрия. — 2002. № 2. — Р. 81–85.
4. Середя Е. В. и соавт. Фенспирид (Эреспал) в терапии бронхитов у детей. Пособие для педиатров // Москва, 2001. — 22 с.
5. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. — Москва: Издательство "Атмосфера", 2003. — 168 с.
6. Чучалин А. Г. Симпозиум "Как улучшить качество жизни пациентов с ХОБЛ на длительный срок?". — Москва, 2008.
7. Яшина Л. А., Феценко Ю. И., Полянская М. А. и др. Эффективность фенспирида (эреспала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита // Украинский пульмонолог. журнал. — 2003. — С. 30–37.
8. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F., et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients // Eur. Resp. Rev. — 1991. — № 1 (rev. 2). — P. 111–125.
9. Berend N., Wolcock A.J., Marlin Y. E. Correlation between the function and structure of the lung in smokers // Am. Rev. Respir. Dis. — 1979. — Vol. 119. — P. 695–705.
10. Broillet A., White R., Ventrone R., Giessinger N. Efficacy of fenspiride on alleviating SO<sub>2</sub> induced chronic bronchitis in rats and allergic rhinitis in guinea-pigs // Rinology. — 1988. — suppl. 4. — P. 77–86.
11. Cosio M. L., Hale K. A., Niewohner D. E. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways Am. Rev. Respir. Dis. — 1980. — Vol. 122. — P. 265–271.
12. Crockett A. J., Cranston J. M., Moss J. R., Alpers J. H. Survival on long-term oxygen therapy in chronic airflow limitation: from evidence to outcomes in the routine clinical setting // Intern. Med. J. — 2001. — Vol. 31. — P. 448–454.
13. Davies L., Angus R. M., Calverly P. M. (1999). Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial // Lancet. — Vol. 354. — P. 456–60.
14. Fishman A., Martinez F., Naunheim K., et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 2059–2073.
15. Hiewoehner D. E., Erbland M. L., Denprey R. H., et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group // N. Eng. J. Med. — 1999. — 340. — P. 1941–1947.
16. Lima M. C. R., Hatmi M., Martins M. A., et al. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenspiride // Rhinology. — 1988. — suppl. 4. — P. 87–95.
17. Mapel D. W., Roblin D., Hurley J. et al. // Chest. — 2002. — Vol. 122, № 4. — P. 74s.
18. Mapel D. W. // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22 (suppl 43). — 26s–32s.
19. Mullen J. M. D., Wiggs B. R., Wright J. L. et al. Nonspecific airway reactivity in cigarette smokers. Relationship to airway pathology and baseline lung function // Am. Rev. Respir. Dis. — 1987 — Vol. 133. — P. 120–125.
20. Sin D. D., Tu J. V. — Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P. 580–584.
21. Sin D. D., Tu J. V. // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21. — P. 260–266.
22. Soriano J. B., Vestbo J., Pride N.B. et al. — Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 20. — P. 819–825.
23. Soriano J. B., Kiri V. A., Pride N. B., Vestbo J. Inhaled corticosteroids with/without long-acting  $\beta$ -agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients // Am. J. Respir. Med. — 2003. — № 2. — P. 67–74.
24. Wedzicha J. A. Oral corticosteroids for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. — 2000. — Vol. 55 (Suppl 1). — S23–S27.