

Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова
ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ (ХОЗЛ):
ВСЕ ЛИ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ МЫ ИСПОЛЬЗОВАЛИ?

Днепропетровская государственная медицинская академия

Согласно Глобальной инициативе по борьбе с ХОЗЛ (GOLD), целью эффективного лечения этого заболевания является устранение симптомов, улучшение толерантности к физической нагрузке, профилактика и лечение обострений и осложнений. Достижение таких целей способно обеспечить пациентам более эффективный ежедневный контроль симптомов, улучшая тем самым их качество жизни и снижая риск обострений в будущем. Главные задачи терапии должны достигаться при минимуме побочных реакций на фоне применения лекарственных препаратов. При этом зачастую в случае прогрессирования заболевания требуется одновременное назначение нескольких лекарственных средств.

Тиотропий (холинолитик) и формотерол (β_2 -агонист длительного действия, БАДД) — бронходилататоры, обладающие различными механизмами действия, поэтому можно ожидать дополнительных преимуществ при применении комбинированной терапии тиотропий + ингаляционный кортикостероид (ИКС)/БАДД у пациентов с ХОЗЛ. Завершившееся недавно исследование CLIMB было первым, в котором изучали эффективность комбинированной терапии тиотропий + будесонид/формотерол у пациентов с ХОЗЛ.

Исследование CLIMB проводилось в 102 медицинских центрах из 9 стран мира. На момент включения пациентам отменяли ИКС, БАДД и ксантины, оставляя препарат неотложной помощи (тербуталин 0,5 мг/ингаляция). Непосредственно до рандомизации всем участникам назначали тиотропий (18 мкг) один раз в сутки в течение 2-х недель (вводный период). Далее пациентам назначалась одна из схем терапии:

- тиотропий (18 мкг 1 р/сут) + будесонид/формотерол (320/9 мкг, по одной ингаляции 2 р/сут);
- тиотропий (18 мкг 1 р/сут) + плацебо (2 р/сут).

Критериями включения в исследования были: возраст ≥ 40 лет, клинически подтвержденный диагноз ХОЗЛ с симптомами заболевания, как минимум, в течение 2-х лет, по крайней мере, одно обострение ХОЗЛ, требующее назначения пероральных кортикостероидов и/или антибактериальных препаратов, в

течение 12 месяцев к моменту 2-го визита, курение в настоящем или в анамнезе ≥ 10 пачко-лет, $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ $< 70\%$ до ингаляции бронхолитика.

В общей сложности, к участию в исследовании было привлечено 990 пациентов, 330 из которых были исключены из групп наблюдения.

Первичная конечная точка в исследовании CLIMB — изменение утреннего значения $ОФВ_1$ до применения дозы назначенных препаратов от момента рандомизации до момента завершения клинического исследования по данным спирометрии, проведенной на каждом запланированном визите к врачу (на 1, 6 и 12 неделе наблюдения).

Вторичными конечными точками были утренние значения показателей спирометрии, проведенной до и после применения дозы назначенного лекарственного препарата, утренние значения ПОСвд., оценка в баллах по шкале Global Chest Symptoms Questionnaire (GCSQ), оценка в баллах по St. George's Respiratory Questionnaire for COPD (SGRQ-C), оценка в баллах по опроснику Capacity of Daily Living during the Morning (CDLM), оценка по опроснику симптомов ХОЗЛ, частота применения препаратов скорой помощи, анализ обострений заболевания, переносимость лечения.

На протяжении всего периода терапии препаратами при проведении спирометрии в ходе каждого визита пациента к врачу было установлено, что прирост показателя $ОФВ_1$ до применения бронходилататора в группе лиц, принимавших комбинированную терапию (будесонид/формотерол + тиотропий), оказался достоверно ($p < 0,001$) на 6 % выше по сравнению с приростом того же показателя в группе плацебо (рис.1). Соответствующее увеличение $ОФВ_1$ в абсолютных величинах составило 65 мл по сравнению с монотерапией тиотропиумом.

При лечении комбинацией будесонид/формотерол + тиотропий терапевтический эффект развивался быстро (по сравнению с монотерапией тиотропиумом) и сопровождался стойким улучшением показателя $ОФВ_1$ на протяжении всего периода исследования.

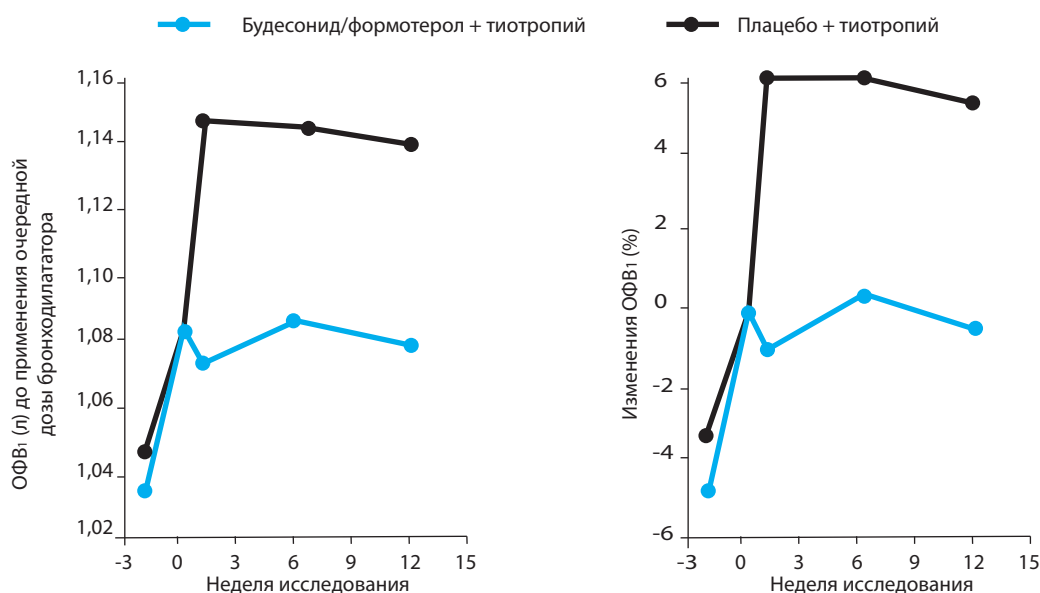


Рис. 1. $ОФВ_1$ до применения бронходилататора в группах сравнения (Welte T et al., 2009)

$p < 0,001$ — будесонид/формотерол + тиотропий vs. плацебо + тиотропий.

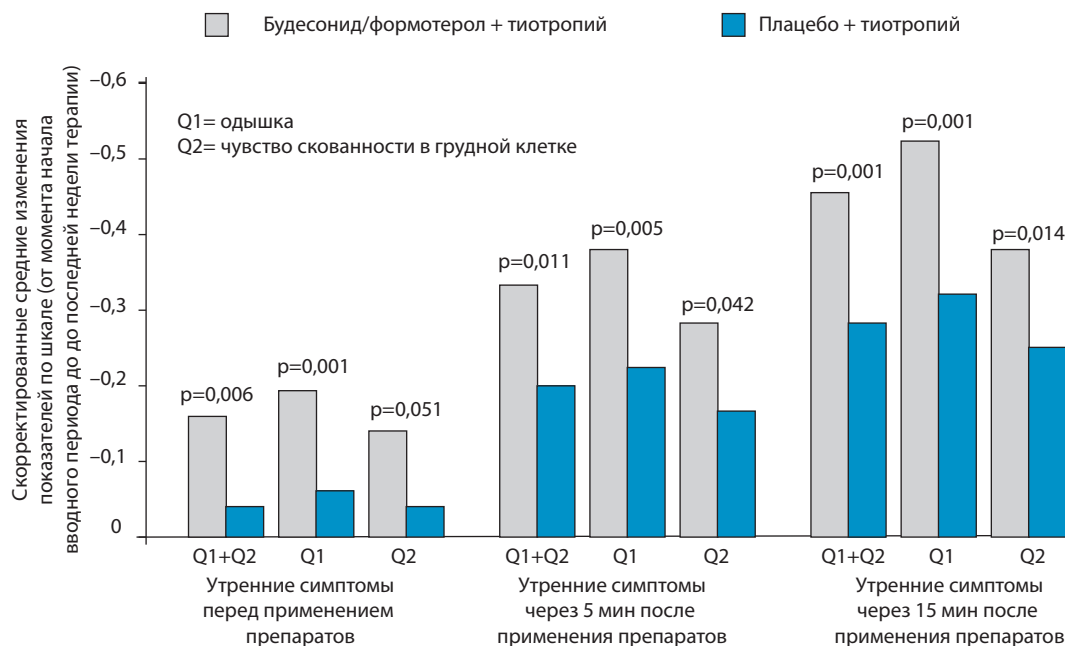


Рис. 2. Выраженность одышки и чувства скованности в грудной клетке в группах сравнения (Welte T et al., 2009)

Утренние симптомы оценивали с помощью GCSQ, р — будесонид/формотерол + тиотропий vs. плацебо + тиотропий.

Полученные результаты согласуются с данными ранее проводившихся исследований, в которых также использовались трехкомпонентные схемы ингаляционной терапии (сальметерол/флутиказон + тиотропий) и было продемонстрировано улучшение показателя ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора на фоне комбинированной терапии (ИКС/БАДД + тиотропий) по сравнению с монотерапией тиотропием, однако отсутствовало снижение риска обострений.

Комбинированная терапия будесонид/формотерол + тиотропий приводила к более выраженному приросту ОФВ₁ (на 123 мл или 11 %, $p < 0,001$) по сравнению с монотерапией тиотропием и через 5 минут после применения бронхолитика.

По окончании исследования на фоне применения комбинированной терапии (будесонид/формотерол + тиотропий) отмечался достоверный более выраженный прирост значений также показателя ФЖЕЛ по сравнению с монотерапией тиотропием.

Выраженность одышки и чувства скованности в грудной клетке оценивали с помощью глобального опросника по оценке тяжести основных патологических симптомов со стороны органов грудной клетки GCSQ.

У пациентов, принимавших комбинированную терапию (будесонид/формотерол + тиотропий), отмечалось существенное снижение оценок в баллах в каждый из периодов наблюдения по сравнению с пациентами, которые получали монотерапию тиотропием за исключением оценки чувства скованности в грудной клетке (Q2) перед применением лекарственного препарата в течение последней недели наблюдения — разница между значениями данного показателя в обеих группах наблюдения оказалась менее выраженной (рис. 2).

Разница в значениях показателя общей активности пациентов обеих групп наблюдения в утренние часы была очевидной уже после завершения 1-ой недели лечения: физическая активность пациентов оказалась существенно выше среди лиц, получавших комбинированную терапию (будесонид/формотерол + тиотропий), по сравнению с активностью пациентов, принимавших тиотропий в монотерапии (разница между средними оценками по шкале CDLM, полученными в каждой из групп наблюдения, на данном этапе наблюдения составила 0,074; $p = 0,027$).

Подобная положительная динамика улучшения физической активности пациентов из группы применения комбинированной терапии сохранялась на протяжении всего периода

наблюдения, вплоть до окончания 12-й недели исследования (разница между средними оценками по шкале CDLM, полученными в каждой из групп наблюдения, на данном этапе наблюдения составила 0,180; $p < 0,001$).

В ходе исследования тяжёлые обострения были зарегистрированы у 25 пациентов (7,6 %) из группы лечения комбинированной терапией (будесонид/формотерол + тиотропий) и 61 пациента (18,5 %) из группы наблюдения, в которой больные получали монотерапию тиотропием.

По сравнению с монотерапией тиотропием, применение комбинированной схемы терапии (будесонид/формотерол + тиотропий) приводило к снижению частоты возникновения тяжёлых обострений на 62 % (относительный риск возникновения тяжёлых обострений заболевания составил 0,38; 95 % ДИ 0,25–0,57; $p < 0,001$); способствовало удлинению времени до момента возникновения первого эпизода тяжёлого обострения заболевания (относительный риск 0,39; 95 % ДИ 0,24–0,62; $p < 0,001$).

На протяжении всего периода наблюдения в группе комбинированной терапии общая оценка в баллах по шкале SGRQ-C в среднем улучшилась на 3,8 балла, а в группе лиц, принимавших монотерапию тиотропием, — на 1,5 балла (95 % ДИ -4,23 — -0,32; $p = 0,023$).

Улучшение общего состояния здоровья по общей оценке шкалы SGRQ-C более, чем на 4 балла (клинически значимое), наблюдалось у 49,5 % пациентов из группы лиц, принимавших комбинированную терапию, и у 40 % больных, которым была назначена монотерапия тиотропием ($p = 0,016$).

Количество ингаляций препаратов для неотложной терапии значительно уменьшилось при использовании комбинированной терапии будесонид/формотерол + тиотропий по сравнению с монотерапией тиотропием в течение всего периода наблюдения, начиная с первой недели лечения.

Обе терапевтические схемы хорошо переносились пациентами; частота возникновения и тяжесть нежелательных явлений в обеих группах наблюдения оказались сопоставимыми, случаи развития пневмонии были чрезвычайно редкими (по 3 случая [< 1 %] в каждой из групп наблюдения).

Таким образом, данные клинического наблюдения и дневников самоконтроля пациентов в рамках исследования CLIMB доказали, что будесонид/формотерол дополнительно к лечению тиотропием в сравнении с монотерапией тиотропием,

приводит к быстрому, стойкому и продолжительному улучшению функции легких. Комбинированная терапия будесонид/формотерол (СИМБИКОРТ) + тиотропий значительно снижает риск развития обострений заболевания на 62 %. Будесонид/формотерол (СИМБИКОРТ) + тиотропий приводит к значительному улучшению самочувствия пациентов в утренние часы: быстрому увеличению утреннего значения $ОФВ_1$, улучшению утренней активности пациентов, уменьшению утренних симптомов заболевания, уменьшению потребности в применении препаратов неотложной помощи. Положительное влияние комбинированной схемы терапии (будесонид/формотерол + тиотропий) на утреннюю активность пациента и симптомы заболевания представляет особую важность, поскольку большинство пациентов отмечают, что такие проявления заболевания, как одышка и кашель, выражены в большей степени именно в утреннее время.

Согласно современным представлениям воспалительный процесс при ХОЗЛ обуславливает наличие не только симптомов повреждения дыхательных путей, но и системных проявлений, одним из которых является дисфункция скелетной и дыхательной мускулатуры. На базе кафедры факультетской

терапии и эндокринологии ДГМА проведено собственное исследование с целью изучения эффективности лечения комбинацией будесонид/формотерол (СИМБИКОРТ) 160/4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки пациентов со среднетяжелым ХОЗЛ и выраженными признаками усталости дыхательной мускулатуры. В ходе проведения исследования установлено статистически значимое увеличение максимальной минутной вентиляции легких ($58,1 \pm 7,6$ vs $80,9 \pm 8,0$ % от должных), что, вероятно, может быть связано с повышением выносливости дыхательной мускулатуры. Выявлены улучшения в показателях силы дыхательных мышц (PI_{max} — $42,1 \pm 7,6$ vs $63,2 \pm 6,9$ % от должных; PE_{max} $50,3 \pm 14,1$ vs $59,6 \pm 12,3$ от должных) при этом также статистически значимо увеличилась дистанция в тесте шести минутной ходьбы ($353,5 \pm 18,4$ vs $426,7 \pm 23,4$ м, $p < 0,05$). Таким образом, наше исследование показало, что у пациентов с ХОЗЛ средней тяжести при выраженном синдроме усталости дыхательной мускулатуры комбинация будесонид/формотерол (СИМБИКОРТ) позволяет улучшить состояние дыхательной мускулатуры и увеличить толерантность к физической нагрузке.