

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ С УЧЕТОМ УТРЕННИХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается чрезвычайно серьезной социальной и медицинской проблемой современного общества. Медицинский аспект проблемы состоит в характере патологического процесса при ХОЗЛ — воспаления в стенках бронхов, паренхиме легких и легочных сосудах, которое не может столь же успешно купироваться противовоспалительными препаратами, как это происходит, например, при бронхиальной астме. Необратимость морфофункциональных изменений, которые возникают в процессе формирования ХОЗЛ со стороны всех составляющих респираторной системы, также объясняет меньшую эффективность лечения. Кроме того, для ХОЗЛ характерны выраженные системные эффекты, подход к коррекции которых отличен от подхода при других заболеваниях легких.

Хроническое обструктивное заболевание легких является не только терапевтической, но и крайне сложной социальной проблемой, что связано с высокой степенью социальной дезадаптации пациентов вследствие возникновения тяжелой одышки. Ситуация усугубляется тем, что ХОЗЛ диагностируется в основном на поздних стадиях. Пациенты с ХОЗЛ долгое время считают себя здоровыми, а появление кашля, мокроты и одышки при физической нагрузке объясняют какими-то другими причинами. Степень выраженности воспалительных изменений в различных отделах легких отличается у разных пациентов.

В связи с этим выделяют преимущественно эмфизематозный тип ХОЗЛ, при котором в клинической картине на первый план выступают эмфизема и изнурительная одышка, и бронхитический тип, при котором поражается преимущественно бронхиальное дерево и возникают бронхиальная обструкция и кашель с мокротой. Эти фенотипы рекомендуется указывать в диагнозе.

Для ХОЗЛ (в отличие от бронхиальной астмы) характерны системные негативные эффекты — действие медиаторов воспаления и продуктов оксидативного стресса не ограничивается легочной тканью. Помимо легких у пациентов с ХОЗЛ в первую очередь поражается скелетная мускулатура, при этом миоциты подвергаются выраженным дистрофическим изменениям, а больной теряет мышечную массу и силу. Это приводит к дополнительному ограничению физической нагрузки у больных ХОЗЛ из-за низкого анаэробного порога. Пациенты с ХОЗЛ имеют повышенный риск переломов и снижения плотности костной ткани, что связано с пожилым возрастом, курением и сниженным уровнем физических нагрузок. Две трети пациентов с ХОЗЛ, включенных в исследование TORCH, исходно страдали остеопорозом или остеопенией. Ретроспективный анализ базы данных пациентов с ХОЗЛ, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и/или бронходилататоры, позволяет предположить, что риск переломов может

быть в большей степени обусловлен основным заболеванием органов дыхания, чем применением ИГКС. Большое значение придается также изменениям сердечно-сосудистой системы у больных ХОЗЛ. Безусловно, ХОЗЛ служит фактором риска различных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Оценка симптомов ХОЗЛ

Многими врачами ХОЗЛ воспринимается как стабильное хроническое состояние с постоянным наличием симптомов и лишь с небольшими вариациями проходимости дыхательных путей. Однако клинический опыт указывает на значительные колебания выраженности симптомов ХОЗЛ в течение дня, а также на изменения в течение суток объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких и резервного объема вдоха. В последние годы неоднократно подвергались анализу ответы пациентов, чтобы установить факторы, которые связываются с изменчивостью одышки — симптома, причиняющего наибольшие страдания больным ХОЗЛ. Было отмечено, что пациенты с ХОЗЛ обычно сообщают о наличии у них “хороших” и “плохих” дней, однако степень восприятия ими этой изменчивости симптомов вне обострения не выяснена. В исследовании Partridge M.R. (2009) “хорошие” дни пациенты описывали так:

- “делаю обычные дела, завариваю чашку чая и не волнуюсь”;
- “просыпаясь, чувствую себя свежим, кашель слабый, настроение позитивное, готов к активному дню”;
- “в «хороший» день не кашляю, хотя задыхаюсь при ходьбе по лестнице”;
- “могу попробовать пылесосить — сажусь и работаю одной рукой”;
- “просыпаюсь, встаю и поднимаю шторы, хрипов нет и легко дышать”;
- “просыпаюсь нормально, не кашляю, «ежедневный» ингалятор использовать не нужно, а применяя его, могу задержать дыхание на требуемые 10 секунд”.

“Плохие” дни пациенты описывают следующим образом:

- “вялый, подавленный и хочу только сидеть в кресле”;
- “всё делаю с усилием”;
- “очень устаю, лежу в постели, и у меня много мокроты в груди, что вызывает кашель; пью кофе и принимаю лекарства, и постепенно становится лучше”;
- “приходится дважды пользоваться ингалятором и немного подождать, прежде чем могу встать; работу по дому делает дочь”;
- “готовлю кофе, шатаюсь, падаю на диван, принимаю лекарства и целый день смотрю телевизор”;
- “перед тем как открыть шторы, присаживаюсь на край кровати, сразу — сальбутамол, и отдыхаю перед

чаем”;

- “плохой день — это когда чувствую свое дыхание и немного устаю дышать”;

- “используя «ежедневный» ингалятор, не могу задержать дыхание на 10 секунд, и приходится утром использовать сальбутамол”.

Итак, симптомы у больных ХОЗЛ подвержены колебаниям в течение суто внешнего дыхания было установлено, что наиболее трудным временем для пациентов является утро и начало выполнения физической нагрузки. Чем тяжелее стадия ХОЗЛ, тем более выражены симптомы, проявляющиеся очень сильной одышкой по утрам и затруднением обычной утренней активности: подъема с постели, умывания и одевания. Несмотря на важность утренних симптомов, многие врачи не спрашивают пациентов о них и об их влиянии на обычную активность. Во всех странах, где проводился опрос, только 9–22 % пациентов сообщили, что врач спрашивал их о том, как они справляются с обычными утренними делами. Тем не менее многие пациенты считают утренние симптомы проблемой для себя (58 % всех пациентов с ХОЗЛ и 82 % пациентов с тяжелым ХОЗЛ).

Поэтому врачам следует особое внимание уделять симптоматике ХОЗЛ, оценивать вариабельность симптомов у конкретного пациента и расспрашивать его о наличии симптомов, связанных с началом утренней активности.

Наиболее простым инструментом для оценки одышки у больных ХОЗЛ служит шкала одышки Medical Research Council (MRC). По шкале MRC одышку оценивают следующим образом:

1-я степень: “У меня появляется одышка только после интенсивной физической нагрузки”; 2-я степень: “У меня возникает одышка во время быстрой ходьбы по ровной местности или при подъеме в гору”; 3-я степень: “Из-за одышки я передвигаюсь по ровной местности медленнее своих сверстников, или мне приходится останавливаться, чтобы отдышаться, при ходьбе в своем темпе по ровной местности”; 4-я степень: “Я останавливаюсь, чтобы отдышаться, после того как пройду примерно 100 метров или после нескольких минут ходьбы по ровной местности”; 5-я степень: “У меня настолько сильная одышка, что я не могу выходить из дому”.

Лекарственная терапия с учетом утренних симптомов

Терапия стабильного ХОЗЛ складывается в основном из применения различных бронхолитиков и ИГКС. Объем терапии зависит от стадии заболевания. При всех стадиях рекомендуют отказ от курения, противогриппозную вакцинацию и исключение других факторов риска. При легкой стадии болезни рекомендуют бронхолитики короткого действия по потребности, при средне-тяжелой — добавляют регулярное лечение одним или несколькими бронхолитиками длительного действия (ДД), а также осуществляют реабилитационные мероприятия. В последние годы при ХОЗЛ широко применяется М-холинолитик ДД тиотропий. Бронходилатация под действием тиотропия сопровождается повышением ОФВ₁, снижением динамической гиперинфляции (умень-

шением остаточного объема и функциональной остаточной емкости легких), а также возрастанием переносимости физических нагрузок и усилением мукоцилиарного клиренса. К настоящему времени доказана эффективность и высокая безопасность тиотропия в лечении ХОЗЛ.

Препарат применяется по 18 мкг 1 раз в сутки с помощью порошкового капсульного ингалятора.

При тяжелом и крайне тяжелом течении ХОЗЛ и при частых обострениях назначают комбинированные препараты, содержащие ИГКС и β_2 -агонисты ДД. Комбинированные препараты имеют определенные преимущества в терапии ХОЗЛ, связанные в первую очередь с тем, что ИГКС препятствуют десенситизации β -адренорецепторов. В крупных рандомизированных клинических исследованиях было показано, что применение комбинаций ИГКС и β_2 -агонистов ДД (флутиказона пропионат с салметеролом в дозах 250/50 или 500/50 мкг дважды в день или будесонида/формотерола (Симбикорт Турбухалер) 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в день) приводит к более выраженному улучшению бронхиальной проходимости по сравнению с компонентами этих препаратов, назначаемыми по отдельности. Кроме того, комбинированные препараты демонстрировали превосходство по влиянию на самочувствие больных и выраженность симптомов. В большинстве клинических исследований подтверждена способность комбинированной терапии ИГКС и β_2 -агонистами ДД предотвращать обострения и улучшать качество жизни у больных тяжелым ХОЗЛ.

С учетом данных о важности утренних симптомов, полученных в ходе опроса пациентов, было проведено исследование SPEED, в котором сравнивали влияние будесонида/формотерола (Симбикорт Турбухалер) и салметерола/флутиказона пропионата на утренние симптомы, активность и функциональные показатели у больных ХОЗЛ. Важным различием между этими фиксированными комбинациями является скорость наступления клинического эффекта (она больше у будесонида/формотерола). Исследование SPEED было многоцентровым двойным слепым перекрестным рандомизированным контролируемым. В него было включено 442 пациента с ХОЗЛ в возрасте ≥ 40 лет и с ОФВ₁ ≤ 50 % от должного. Больные были разделены на две терапевтические группы: будесонида/формотерола (по 320/9 мкг 2 раза в сутки) и салметерола/флутиказона пропионата (по 50/500 мкг 2 раза в сутки).

Эффективность терапии двумя препаратами сравнивали по функциональным показателям (ОФВ₁ и пиковая скорость выдоха вскоре после пробуждения) и по оцененной пациентами выраженности утренних симптомов (по “Глобальному вопроснику грудных симптомов” — GCSQ) и возможности выполнять повседневные утренние действия (по вопроснику “Возможность выполнения ежедневной активности утром”).

Оба комбинированных препарата хорошо переносились пациентами, а их применение привело к уменьшению выраженности утренних симптомов. Однако прием будесонида/формотерола сопровождался достоверно более выраженным облегчением утренней актив-

ности, в частности таких повседневных действий, как умывание, одевание, завтрак и прогулка вокруг дома. Таким образом, у больных ХОЗЛ терапия Симбикортом была ассоциирована с более быстрым развитием эффекта, более выраженным приростом ОФВ₁ и более значительным улучшением утренней активности.

В исследовании CLIMB (Evaluation of Efficacy and Safety of Symbicort as an Add-on Treatment to Spiriva in Patients With Severe COPD) изучали эффективность и переносимость будесонида/формотерола при его добавлении к терапии тиотропием у больных ХОЗЛ. Такая комбинация рекомендуется пациентам с III–IV стадией ХОЗЛ и частыми обострениями заболевания. Ранее эффективность сочетания холинолитика длительного действия и комбинации ИГКС/ β_2 -агонист ДД была показана в исследованиях, где в качестве комбинированного препарата был выбран салметерол/флутиказона пропионат.

Исследование CLIMB было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. В это исследование длительностью 12 нед было включено 660 больных, которых разделили на две параллельные группы: 329 человек получали тиотропий (по 18 мкг 1 раз в сутки) и будесонид/формотерол (Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг 2 раза в сутки), а 331 пациент — тиотропий в той же дозе и плацебо 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой исследования была динамика ОФВ₁ через 1, 6 и 12 нед от начала лечения по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, оценивали прирост ОФВ₁ и емкости вдоха после приема препаратов, качество жизни по шкале клиники св. Георгия, выраженность утренних симптомов и возможность выполнять повседневные утренние действия. Изучали также переносимость терапии, потребность в бронхолитиках короткого действия, время до развития первого обострения и число тяжелых обострений (требующих приема системных глюкокортикостероидов или госпитализации/обращения за неотложной помощью).

Оба режима терапии хорошо переносились больными, частота и тяжесть нежелательных эффектов в группах были сравнимыми. В группе будесонида/формотерола и тиотропия произошло более выраженное облегчение утренних симптомов и улучшение возможности выполнять повседневные утренние действия. Улучшение утренней активности стало достоверным через 1 нед после начала терапии и продолжало нарастать в течение всего периода исследования. Также в группе Симбикорта достоверно уменьшилось использование

бронхолитиков короткого действия по потребности, причем в основном это касалось применения их утром. Но наиболее важным выводом данного исследования, по-видимому, следует считать то, что добавление Симбикорта к терапии тиотропием привело к уменьшению числа тяжелых обострений на 62 % и госпитализаций/визитов в отделение неотложной терапии на 65 %. Кроме того, в этой группе пациентов в 2 раза реже назначались антибиотики по поводу обострений ХОЗЛ.

Таким образом, добавление Симбикорта к лечению тиотропием хорошо переносится больными ХОЗЛ и обеспечивает более существенное, чем монотерапия, улучшение функции легких (при измерениях как в клинике, так и в домашних условиях), утренней активности и симптомов, меньшее применение бронхолитиков по потребности в утренние часы и устойчивое улучшение качества жизни. Применение Симбикорта в сочетании с тиотропием приводит также к снижению риска тяжелых обострений по сравнению с таковым при монотерапии тиотропием.

Заключение

Большинство пациентов с ХОЗЛ указывают, что утром симптомы болезни у них выражены сильнее, причем у больных тяжелой ХОЗЛ наиболее частым симптомом служит одышка. Это значительно ограничивает утреннюю активность и повседневную жизнь пациентов. Зачастую пациенты принимают лекарства слишком поздно в течение дня, и они не облегчают утренние симптомы. Врачи редко спрашивают больных ХОЗЛ об их жалобах и поэтому не могут оценить влияние болезни на жизнь пациента и назначить соответствующее лечение. Анализ результатов недавних клинических исследований показал, что врачам следует больше расспрашивать пациентов об утренних симптомах ХОЗЛ и давать советы по изменению обычной утренней активности, а при необходимости менять время приема лекарственных средств и выбирать комбинированный препарат с более быстрым началом действия. Это будет способствовать не только уменьшению утренних симптомов, улучшению самочувствия пациентов в течение всего дня и функции легких, но и снижению риска обострений ХОЗЛ и госпитализаций.

По материалам статьи Н. П. Княжеской "Особенности назначения комбинированной терапии больным ХОЗЛ с учетом утренних симптомов заболевания" // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2010. — №3. — с.16–19