

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ. ЕДИНСТВО ИНТЕРЕСОВ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

Сателлитный симпозиум компании GlaxoSmithKline, проведенный в рамках XI Национального астма-конгресса (19 октября 2017 года), был посвящен вопросам ведения больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и бронхиальной астмой.

Несколько последних лет стали достаточно интенсивными в проблеме ХОЗЛ — меняются подходы к оценке клинических групп, появляется все больше вариантов для лечения пациентов, разрабатываются новые комбинации. Все это значительно расширяет возможности врача и пациента в терапии ХОЗЛ и влиянии на отдаленные результаты.

В докладе **к.м.н. Максима Гвоздика** прозвучала информация о пациент-ориентированом подходе в лечении ХОЗЛ. Этот подход предполагает фокус на предпочтениях пациентов. Результаты исследования с участием 4 тыс пациентов с ХОЗЛ из 12 стран продемонстрировали, что пациенты в первую очередь желают избавиться от симптомов заболевания, но около половины опрошенных не верят в эффективность лечения. Действительно, симптомы тяжело поддаются терапии, и в реальной практике более половины пациентов с ХОЗЛ продолжают страдать от одышки, несмотря на ежедневный прием одного длительно действующего бронходилататора. Более того, даже у пациентов с ОФВ₁ более 50 % в половине случаев сохраняется одышка от 2 до 4 баллов по шкале mMRC.

Если говорить о бронходилататорах в качестве стартовой терапии, то в 2017 году этот класс препаратов рекомендован для больных всех клинических групп. Очевидно, эти изменения связаны с развитием доказательной базы и указывают на лучшее воздействие на пациент-ориентированные результаты.

Комбинированный бронходилататор, Аноро Эллипта, продемонстрировал эффективность в многочисленных исследованиях. В частности, были представлены данные исследования ОФВ₁ у 1500 пациентов, в котором продемонстрировано улучшение ОФВ₁ на 169-й день терапии, составившее 167 мл при приеме Аноро Эллипта по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Известно, что изменение ОФВ₁ на 100 мл является минимальной клинически значимой разницей, которую пациент может ощутить. И в исследовании было продемонстрировано, что уже спустя 15 минут после приема первой дозы Аноро Эллипта прирост ОФВ₁ составил 112 мл по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Серийное измерение ОФВ₁ на протяжении суток позволило установить, что максимальное изменение ОФВ₁ в течение первых 6 часов после ингаляции при применении Аноро Эллипта составило 273 мл по сравнению с исходным значением. При этом Аноро продемонстрировал сохранение улучшения ОФВ₁ к концу 24 часа. Сопоставимые результаты были получены и на 168 день терапии.

При оценке клинических параметров выявлено, что Аноро Эллипта, по сравнению с плацебо, достоверно уменьшал потребность в сальбутамоле для устранения симптомов ХОЗЛ на 0,8 ингаляций в сутки ($p < 0,001$), положительно влиял на качество жизни — улучшение составило 5,5 балла по данным опросника госпиталя святого Георгия — SGRQ ($p < 0,001$); уменьшал одышку при физической нагрузке на 1,2 балла по шкале транзитного индекса одышки ($p < 0,001$).

Особый интерес представляют результаты сравнения Аноро Эллипта с тиотропием. По результатам объединенного post-hoc анализа 3-х исследований сравнения Аноро Эллипта с тиотропием, средние различия между препаратами в изменении ОФВ₁ составили 86–105 мл в пользу Аноро ($p < 0,001$).

Улучшение функции легких на фоне применения Аноро в сравнении с тиотропием еще более выражено у пациентов, ранее не получавших базовую терапию. В объединенном post-hoc анализе трех исследований была выделена субпопуляция пациентов, не получивших поддерживающей терапии перед началом участия в исследованиях. В данную подгруппу вошли 533 пациента с ХОЗЛ.

В общей популяции трех исследований разница ОФВ₁ между группами больных, принимающих Аноро Эллипта и тиотропий, к концу исследования составила 95 мл ($p < 0,001$). В то же время среди пациентов, ранее не получавших поддерживающей терапии, улучшение в группе Аноро было еще более выраженным и составило 146 мл ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют в пользу более раннего назначения комбинированной бронходилатационной терапии пациентам с симптомами ХОЗЛ.

В отношении пациент-ориентированных показателей также наблюдались достоверные различия между группами терапии. Разница в количестве ингаляций препаратов «скорой помощи» составила 0,5 инг/день ($p < 0,001$), а разница по количеству баллов опросника госпиталя Святого Георгия на 168 день — 2,1 балла в пользу Аноро ($p < 0,001$).

Однако GOLD уделяет внимание не только уменьшению симптомов, но и снижению риска прогрессирования заболевания. Как достичь этой цели, применяя комбинацию бронходилататоров? Компанией GlaxoSmithKline была разработана новая конечная точка — клинически значимое ухудшение, подразумевающая: 1) снижение конечного ОФВ₁ на ≥ 100 мл от начального значения; 2) ухудшение качества жизни, которое определяется как увеличение суммы баллов SGRQ на ≥ 4 от начального значения; 3) развитие средне-тяжелого и тяжелого обострения ХОЗЛ на фоне терапии.

С учетом этой конечной точки был проведен ретроспективный анализ двух исследований, целью которого было определение, увеличивает ли Аноро Эллипта

время до развития клинически значимого ухудшения у больных ХОЗЛ по сравнению с тиотропием. Согласно результатам, частота наступления клинически значимого ухудшения составила 41 % в группе Аноро и 59 % в группе тиотропия. Таким образом, терапия препаратом Аноро сопровождалась на 43 % меньшей частотой развития клинически значимых ухудшений. При этом было отмечено достоверное снижение риска по всем трем параметрам.

Важным, с клинической точки зрения, является вопрос о тактике усиления терапии — переход с монотерапии ДДМХЛ на комбинацию бронходилататоров, ведь в рекомендациях GOLD такой подход возможен в трех группах (B, C и D). Было проведено исследование с участием 494 пациентов, находившихся на монотерапии тиотропием. Первичной конечной точкой был предбронходилатационный ОФВ₁ на 85-й день, вторичной — ОФВ₁ на 84-й день после приема дозы (0–3 часов). Пациенты были рандомизированы в 2 группы сравнения, одна из которых продолжала принимать тиотропий, другая была переведена на Аноро. В результате было получено достоверное преимущество Аноро как по первичной конечной точке — разница предбронходилатационного ОФВ₁ на 85-й день составила 88 мл ($p < 0,001$), так и по вторичной — разница ОФВ₁ на 84-й день в начале действия препарата составила 73 мл в пользу Аноро ($p < 0,01$).

При использовании комбинации препаратов всегда возникает логичный вопрос, не увеличивает ли данная комбинация риск нежелательных явлений по сравнению с монокомпонентами. При сравнении профиля переносимости Аноро и тиотропия было установлено, что частота неблагоприятных и серьезных неблагоприятных событий была одинаковой в обеих сравниваемых группах, при этом ни одно из таких серьезных неблагоприятных событий не было связано с исследуемыми препаратами.

До недавнего времени отсутствовали опубликованные результаты прямых сравнительных исследований комбинированных бронхолитиков. И делать выводы о преимуществах той или иной комбинации можно было только по данным метаанализа или руководствуясь индивидуальными характеристиками препарата. Но буквально через 2 недели после XI Национального астма-конгресса были опубликованы результаты исследования, в котором сравнивались два комбинированных препарата — Аноро Эллипта и комбинация тиотропий/олодатерол.

Цель данного исследования заключалась в сравнении эффективности Аноро Эллипта и тиотропия/олодатерола у пациентов с умеренным ХОЗЛ. Это многоцентровое рандомизированное открытое исследование, состоящее из двух периодов лечения с перекрестным дизайном. Пациенты получали последовательно Аноро Эллипта и тиотропий/олодатерол в течение 8 недель каждый. Первичной конечной точкой исследования было изменение предбронходилатационного ОФВ₁ по сравнению с исходными значениями.

Аноро Эллипта продемонстрировал преимущество по сравнению с тиотропием/олодатеролом, при этом

разница в эффекте лечения составила 52 мл на восьмой неделе терапии ($p < 0,001$). Важно отметить, что дизайн исследования позволил каждому пациенту оценить удобство использования доставочных устройств Эллипта и Респимат (торговая марка компании Boehringer Ingelheim). В итоге 40 % пациентов посчитали доставочное устройство Эллипта более легким в использовании, в то время как Респимат — только 11 % пациентов.

Таким образом, применение Аноро Эллипта улучшает пациент-ориентированные исходы, такие как уменьшение использования скорпомощных препаратов, улучшение качества жизни и уменьшение одышки по сравнению с плацебо, улучшает ОФВ₁ в сравнении с монотерапией тиотропием, но также является и единственным препаратом, продемонстрировавшим преимущество в прямом сравнительном исследовании с другой фиксированной комбинацией бронходилататоров.

Пристального внимания клиницистов заслуживают также пациенты с частыми обострениями, пациенты клинических групп C и D. Исходя из концепции индивидуализированного подхода к лечению, есть категории пациентов, которые могут выиграть от назначения комбинации ИГКС/ДДБА, рекомендованной GOLD в качестве альтернативной терапии. Эффективность и профиль переносимости этой группы препаратов, характеристика пациентов, которым они показаны в первую очередь, использование показателя эозинофилов периферической крови в качестве предиктора ответа на терапию с использованием ИГКС — все это обсуждалось в докладе **к.м.н. Екатерины Малиновской**.

Предпосылкой для использования эозинофилов в качестве биомаркера послужило исследование М. Бафадель и Ена Паворда, в котором было обнаружено, что около 30 % обострений ХОЗЛ сопровождалась повышением уровня эозинофилов в мокроте более 3 % без каких-либо данных за бактериальную или вирусную инфекцию. Кроме того, выяснилось, что наилучшим предиктором будущего эозинофильного воспаления был показатель эозинофилов периферической крови 2 % и более.

С учетом этой информации был проведен ряд ретроспективных анализов для оценки эффективности терапии, содержащей ИГКС, у пациентов с эозинофилией и без неё.

В исследовании INSPIRE, в котором изучалось влияние тиотропия и комбинации сальметерола/флютиказона пропионата на частоту обострений, потребовавших медицинской помощи у пациентов с ХОЗЛ. Достоверной разницы между двумя видами терапии относительно первичной конечной точки выявлено не было. Хотя количество обострений, потребовавших применения пероральных кортикостероидов, было ниже в группе сальметерола/флютиказона, качество жизни по итогам исследования было достоверно лучше в этой группе. Кроме того было показано снижение смертности при использовании сальметерола/флютиказона, однако изучение этого показателя не было первичной конечной точкой исследования.

Ретроспективно больных разделили на группы в зависимости от уровня эозинофилов, и у пациентов с

эозинофилами 2 % и выше было отмечено более значительное снижение частоты обострений при использовании сальметерола/флютиказона в сравнении с тиотропием ($p = 0,006$). Статистически значимых различий в группе пациентов с низким уровнем эозинофилов обнаружено не было.

Еще в одном годичном исследовании TRISTAN изучалась частота обострений при использовании комбинации сальметерол/флютиказон и монокомпонентов. Ожидаемое количество обострений во всех группах терапии снижалось в сравнении с плацебо.

Также ретроспективно было продемонстрировано преимущество комбинации сальметерол/флютиказона пропионат и монотерапии у пациентов с обострениями и уровнем эозинофилов более 2 %.

Значение эозинофилов нашло свое отражение и в рекомендациях GOLD: некоторым пациентам группы Д рекомендовано лечение комбинацией ИГКС/ДДБА в качестве терапии первого выбора. Это пациенты с астма-ХОЗЛ перекрестом. Кроме того, более высокий показатель эозинофилов может быть фактором в поддержку использования ИГКС-содержащих препаратов.

Комбинация ингаляционного кортикостероида и длительно действующего агониста рекомендована в качестве альтернативы пациентам групп С и D с обострениями на фоне используемой терапии.

Докладчик также коснулась результатов исследования TORCH. Первичной конечной точкой исследования было снижение смертности у пациентов с ХОЗЛ, однако результаты не достигли статистической значимости. В то же время применение комбинации сальметерол/флютиказона пропионат (Серетид) приводило к снижению частоты обострений ХОЗЛ: среднетяжелых и тяжелых обострений — на 25 %, ($p < 0,001$), обострений, приводящих к госпитализации — на 17 % ($p = 0,03$). Также применение комбинации сальметерол/флютиказона пропионат, проводило к замедлению падения функции легких, которое в группе Серетиды составило 39 мл/год, что соответствовало естественному снижению функции легких в общей популяции.

В ближайшее время ожидается больше данных относительно роли эозинофилов как в течении, так и в исходах заболевания. Но уже сегодня показатель эозинофилов может рассматриваться в качестве предиктора ответа на терапию ИГКС/ДДБА, так как пациенты с уровнем эозинофилов более 2 %, по-видимому, лучше реагируют на лечение ингаляционными кортикостероидами.

Владислав Мороз в своем докладе коснулся вопроса комплаенса и возможностей его повышения. Проблема приверженности пациента к рекомендациям врача остается существенной проблемой здравоохранения как в Украине так и других странах. Например, в исследовании REALISE около 45 % пациентов имели неконтролируемую астму по критериям GINA, 44 % — сообщали об использовании оральных стероидов для лечения астмы в предыдущие 12 месяцев, 24 % — обращались за помощью в ургентном порядке; 12 % — были госпитализированы. При этом большинство пациентов считали свою астму контролируемой и «не тяжелой», несмотря на выраженную симптоматику и обострения.

Напрашивается вывод, что необходимо не только оценивать контроль астмы, риски и технику ингаляции, а также проверять, принимают ли пациенты соответствующую терапию, и каким образом это происходит. Уровень приверженности больных к ингаляционным кортикостероидам варьирует от 44 до 72 %. Только от 8 до 13 % пациентов, которые принимают ингаляционные кортикостероиды, продолжают терапию в течение года и более после инициального назначения.

Всемирная организация здравоохранения определяет приверженность как «степень изменений поведения человека, таких, как прием препаратов, следование диете и модификация образа жизни, в соответствии с рекомендациями, согласованными с врачом». При этом эксперты отмечают, что отношения между пациентом и врачом должны быть партнерскими.

Обычно есть несколько причин низкой приверженности пациента к лечению — недостаточные знания, сложная техника ингаляции, пожилой возраст, побочные эффекты, высокая цена, сопутствующая патология, нежелание демонстрировать ингалятор на людях.

Можно ли улучшить приверженность и какие существуют методы ее повышения?

- Технические (упрощение использования устройства, уменьшение кратности приема, использование фиксированных комбинаций препаратов). Например, инновационное доставочное устройство Эллипта пациенты используют правильно с уже первого раза в 98 % случаев.

- Поведенческие (напоминание о необходимости приема лекарства).

- Образовательные (информирование пациента о болезни и лечении, аудиовизуальные материалы, работа в группах).

- Социальные (поддержка родственников, облегчение доступа к препарату (примером может служить социальная программа компании GSK — Оранжевый Кард)

- Другие (построение доверительных отношений между доктором и пациентом).

Одним из факторов увеличения приверженности является знание о заболевании, его последствиях и эффектах терапии. И нам часто кажется, что знаний достаточно для изменений. Но так ли это?

Шмаллинг и соавт. установили, что обучение при астме приводит к улучшению знаний о проблеме, но уменьшает мотивацию к применению лекарственных препаратов. И если пациент не мотивирован, то знания не помогут изменениям. Для увеличения мотивации необходимы инновационные и валидированные подходы и методики, которые легко встраиваются в стандартный клинический подход и нацелены как на тех, кто готов, так и на тех, кто не готов к изменениям.

Важно отметить, что в противовес мотивации к лечению практически всегда есть внутреннее сопротивление изменениям. Поэтому, чтобы добиться устойчивых результатов, необходимо учитывать все три фактора — знание, мотивация, сопротивление к изменениям.

Наиболее частой причиной сложности изменений является амбивалентность — это желание и нежелание перемен или желание несовместимых вещей одновременно. Амбивалентность — одна из ключевых концеп-

ций и естественная составляющая процесса изменений. Исследования показали, что директивный стиль коммуникации в отношении пациента, который находится в состоянии амбивалентности, может иметь парадоксальный эффект — пациент начинает отстаивать и приводить аргументу в пользу НЕизменений, statusquo.

Мотивационное интервьюирование (МИ) — это эффективный способ разговора с людьми об изменениях. Это метод консультирования, который помогает задействовать и развить внутреннюю мотивацию пациента, чтобы изменить его поведение. МИ — это пациент-ориентированный подход, при котором врач стремится понять ожидания пациента, его убеждения, а также сомнения в отношении его здоровья и рекомендаций по лечению — иными словами способность понять *пациента*, а не только его *болезнь*.

МИ включает в себя две ключевые цели: построение внутренней мотивации пациента к изменениям и разрешение амбивалентности пациента. При МИ внутренняя мотивация усиливается благодаря обсуждению того, насколько изменение сочетается с его персональными ценностями и целями. Например, если пациент любит играть в футбол, врач может задать ему вопрос, как эффективный контроль астмы может помочь ему играть чаще и лучше.

Важная роль МИ — это установить комфортную и неприужденную атмосферу, чтобы пациент мог свободно обсуждать свои чувства в отношении рекомендованного лечения. Это особенно имеет значение при лечении астмы, при которой пациенты иногда сообщают неправдивые сведения в отношении приема назначенных лекарственных препаратов. Создание атмосферы НЕосуждения увеличивает вероятность и точность сообщаемой пациентом информации.

В мотивационном интервьюировании используются: Открытые вопросы, Подтверждение, Отражение и Резюмирование (акроним ОПОРА). В основе этих инструментов лежит эмпатия, или способность доктора понять мысли пациента, его чувства и противоречия.

Koning et al. выяснили, что примерно одна треть пациентов с астмой или хроническим обструктивным заболеванием легких, хотели бы больше участвовать в принятии решения в отношении их лечения. Пациенты с астмой, которые сообщали о своем активном участии в лечении, были более привержены. Однако многие пациенты сомневаются в том, что они могут высказывать

свое собственное мнение, если им не предложат это сделать. Совместное принятие решений улучшает приверженность и клинические результаты. Врач может предложить пациенту самостоятельно выбрать тему дискуссии и дать возможность пациенту решить, с чего начать разговор. (например, «Вы бы хотели поговорить о приеме назначенных вам препаратов, о контроле вашей астмы либо о том, как избежать триггеров астмы? Что вас больше всего беспокоит?»)

Важным аспектом МИ является информирование и тренинги для медицинских работников. В исследовании Foster J. M. 96 % врачей общей практики оценили тренинг по развитию навыков консультирования приверженности как очень либо чрезвычайно полезный. В конце исследования (17 ± 4 мес) уверенность врачей в использовании навыков консультирования увеличилась, равно как и частота использования этих навыков и их удовлетворенность своими консультациями. В другом исследовании было показано, что врачи, которые проходили тренинг по навыкам коммуникации с фокусом на пациента с астмой, имеют более удовлетворенных пациентов, значительно меньшее количество urgentных обращений, госпитализаций и дней с симптомами по сравнению с контрольной группой, при этом без существенного увеличения продолжительности времени визита пациента.

Барьером для начала использования мотивационного интервьюирования могут быть опасения о дополнительных затратах времени, что не всегда возможно в связи с напряженным графиком работы врача. Но исследования показали минимальное различие во времени (обычно не более 2-х минут) между пациент-ориентированным и стандартным подходами. МИ в среднем занимает около 10 минут. Небольшое количество дополнительного времени на консультирование будет потрачено не зря с учетом того, что это может привести к лучшей приверженности к лечению, лучшим показателям удержания пациента и его удовлетворенности, большей удовлетворенности врача, меньшему количеству врачебных ошибок и лучшим клиническим исходам в сравнении со стандартным подходом.

Информация, представленная во время доклада, может помочь специалистам здравоохранения сделать важные шаги — от знания к мотивации и изменениям, а также сотрудничать с пациентами на принципиально новом уровне.