

Т. А. Перцева ПАЦИЕНТ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ОБОСТРЕНИЙ ХОЗЛ: КТО ОН И КАК ЕМУ ПОМОЧЬ?

ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины"

В последнее время на пульмонологических форумах и страницах медицинских изданий много говорится о клинической гетерогенности хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), его фенотипах и необходимости более индивидуализированного и дифференцированного подхода к ведению пациентов с этой патологией. Согласно новой редакции руководства Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD), представленной в конце 2011 г., выбор схемы лечения должен основываться не только на данных спирометрии, как рекомендовалось ранее, но и на таких важных критериях, как выраженность симптомов и риск обострений, которые, как было выяснено в последние годы, не очень строго коррелируют со степенью бронхообструкции. Обострениям ХОЗЛ недавно уделяется сегодня столь значительное внимание. Они являются важным фактором неблагоприятного прогноза заболевания, а их профилактика — одной из важнейших целей терапии ХОЗЛ согласно руководству GOLD.

Актуальность проблемы ХОЗЛ сложно переоценить. О том, что это заболевание представляет серьезную медико-социальную проблему, свидетельствуют очень высокие и непрерывно растущие показатели заболеваемости и смертности, а также экономический ущерб, который наносит эта болезнь современному обществу. Ежегодные расходы, связанные с ХОЗЛ, составляют приблизительно 2,4 млрд долларов США. Однако важно обратить внимание на тот факт, что более половины затрат (примерно 1,5 млрд) приходится на госпитализацию пациентов по поводу обострения ХОЗЛ. Так, в США средняя продолжительность пребывания пациента с ХОЗЛ в стационаре — 10 дней, что обходится системе здравоохранения страны приблизительно в 10 тыс. долларов.

Обострения ХОЗЛ — это не только существенная статья расходов, но и одна из наиболее частых причин смертности. К сожалению, многие врачи и пациенты относятся к обострениям ХОЗЛ как к не очень серьезному состоянию, в то время как результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об обратном. Смертность после обострений ХОЗЛ по крайней мере не ниже чем после инфаркта миокарда. Так, госпитальная летальность при обострении ХОЗЛ составляет в среднем 8–11 %, при инфаркте миокарда — 89,4 %; смертность в течение первого года после госпитализации — 22–43 % и 25–38 % соответственно (N. Eriksen et al., 2003; K.H. Groenewegen et al., 2003; P. Almagro et al., 2002; A.F. Connors et al., 1996; T. Thom et al., 2006 и др.) (табл.). В течение трех лет после обострения ХОЗЛ, по данным S. Kim et al. (2006), умирают 39 % больных.

Обострение ХОЗЛ приводит к усилению симптомов заболевания, прежде всего одышки, снижению показателей функции легких, ухудшению общего состояния пациента и, что очень важно, повышает риск госпитализации и смерти. Следует обратить внимание и на тот факт, что обострение имеет не только краткосрочные, но и отдаленные неблагоприятные последствия. Частые и особенно тяжелые обострения способс-

твуют более быстрому прогрессированию заболевания, ухудшению качества жизни больных и существенному повышению смертности.

В настоящее время уделяется все большее внимание качеству жизни пациентов с хроническими заболеваниями как интегративному показателю их состояния здоровья. А вот как описывают влияние обострений на свою повседневную жизнь пациенты с ХОЗЛ:

«Самое ужасное, что я чувствую себя так, будто вот-вот задохнусь. Ощущение страшной усталости, кажется даже, что я сейчас просто упаду».

«Самое худшее при наступлении обострения — это усталость, слабость и вследствие этого вынужденная зависимость от других людей, так как самостоятельно обслуживать себя невозможно».

«Во время обострения я не могу нормально дышать, любое движение ухудшает мое состояние, кажется, что любая активность просто невозможна».

«Для меня наихудший вариант, если приступ начинается ранним утром, потому что в таком случае я не могу присмотреть за сыном до его ухода в школу».

Подавляющее большинство пациентов, принимавших участие в исследовании Hidden Depths of COPD («Скрытые глубины ХОЗЛ»), отметили, что обострения оказывают значительное негативное воздействие на все аспекты их жизни, включая повседневную активность, профессиональную деятельность, сон и даже отношения с близкими людьми.

К сожалению, несмотря на такое существенное негативное влияние на течение и прогноз ХОЗЛ, а также на качество жизни больных, пациенты и врачи продолжают недооценивать серьезность проблемы обострений ХОЗЛ. Исследование Hidden Depths of COPD показало, что более четверти больных с обострением ХОЗЛ не обращаются за медицинской помощью, а еще 27 % выжидают 3–4 дня после ухудшения самочувствия, прежде чем посетить лечащего врача.

Две трети опрошенных пациентов считают, что хорошо контролируют свое заболевание, но при этом у 69 % имело место как минимум одно обострение в течение последнего года, у 54 % — два и более обострения за год, у 8 % — 6–10

Таблица

Соотношение уровня смертности от обострений ХОЗЛ и инфаркта миокарда

Обострения ХОЗЛ	Инфаркт миокарда
22–43 % пациентов, госпитализированных с обострениями ХОЗЛ, умирают в течение года ⁽¹⁻⁴⁾	25–38 % пациентов умирают в течение года после первого инфаркта миокарда ^(5, 6)
Уровень смертности в больнице от обострений ХОЗЛ: 8–11 % ^(1, 2)	Уровень смертности в больнице от острого инфаркта миокарда 8–9,4 % ^(5, 6)

1. Eriksen N. et al. Ugeskr Laeger 2003; 165: 34993502. 2. Groenewegen K.H. et al. Chest 2003; 124: 459467. 3. Almagro P. et al. Chest 2002; 121: 14411448. 4. Connors A.F., et al. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959967. 5. Thom T. et al. Circulation 2006. 6. Heart and Stroke Foundation of Canada.

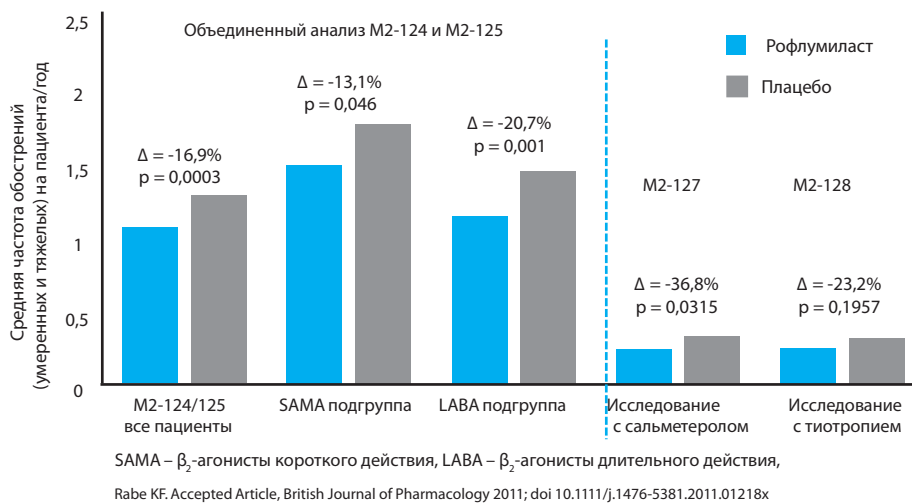


Рис. Уменьшение частоты обострений при добавлении рифлумиласта к бронходилататорам

обострений, у 5 % — 11 и более в год, то есть каждый месяц. Это означает, что пациенты не понимают, что такое контроль заболевания, и считают частые периоды существенного ухудшения самочувствия неизбежными спутниками болезни.

Как показал проведенный в рамках исследования Hidden Depths of COPD опрос, врачи полагают, что обострения ХОЗЛ в долгосрочной перспективе оказывают меньшее негативное влияние на здоровье пациентов, чем инфаркт миокарда или инсульт, что идет в разрез с результатами вышеупомянутых эпидемиологических исследований.

Таким образом, с учетом огромного медико-социального бремени обострений ХОЗЛ, эта проблема требует пристального внимания со стороны врачей, пациентов и членов их семей. Недаром в руководстве GOLD предупреждение и лечение обострений названы одной из основных задач лечения ХОЗЛ наряду с уменьшением выраженности симптомов, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением общего состояния здоровья и качества жизни пациентов, замедлением прогрессирования заболевания и снижением смертности.

В рекомендациях GOLD и раньше уделялось внимание профилактике и адекватному лечению обострений ХОЗЛ, но в новой редакции руководства, представленной в конце прошлого года, на проблеме обострений сделан особый акцент. Даже в определении ХОЗЛ подчеркивается их роль: «ХОЗЛ – широко распространенное, предотвратимое и поддающееся лечению заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и ассоциировано с чрезмерно выраженным воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния способствуют повышению степени тяжести заболевания у отдельных пациентов».

Кроме того, руководство GOLD–2011 предлагает оценивать тяжесть ХОЗЛ комплексно, основываясь не только на степени бронхообструкции, как это рекомендовалось ранее, но и на выраженности симптомов и степени риска обострений. Выраженность симптомов оценивают по шкале mMRC или тесту контроля над ХОЗЛ (CAT), а степень риска обострений – по данным спирометрии и/или частоте обострений в анамнезе. Два и более обострения в течение прошлого года или объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 50 % от должного являются индикаторами высокого

риска.

Согласно комплексной оценке пациентов ХОЗЛ разделили на 4 группы:

Группа А — низкий риск, мало симптомов; как правило, это пациенты со степенью нарушений функции дыхания GOLD 1 (ОФВ₁ ≥ 80 % от должного) или GOLD 2 (50 % ≤ ОФВ₁ < 80 % от должного) и/или одним обострением за год и оценкой симптомов 0–1 балл по шкале mMRC или менее 10 баллов по опроснику CAT.

Группа В — низкий риск, много симптомов; как правило, GOLD 1 или GOLD 2 и/или 0–1 обострение за год и оценка симптомов ≥ 2 балла по шкале mMRC или ≥ 10 баллов по опроснику CAT.

Группа С — высокий риск, мало симптомов; как правило, GOLD 3 (30 % ≤ ОФВ₁ < 50 % от должного) или GOLD 4 (ОФВ₁ < 30 % от должного) и/или ≥ 2 обострений за год и оценка симптомов 0–1 балл по шкале mMRC или < 10 баллов по опроснику CAT.

Группа D — высокий риск, много симптомов; как правило, GOLD 3 или GOLD 4 и/или ≥ 2 обострений в год и оценка симптомов ≥ 2 балла по шкале mMRC или ≥ 10 баллов по опроснику CAT.

Таким образом, руководство GOLD дает ответ на первый вопрос: пациент с высоким риском обострений ХОЗЛ: кто он? Это больной с выраженной бронхообструкцией (ОФВ₁ < 50 % от должного) и/или частыми обострениями в анамнезе (≥ 2 в год). При этом для отнесения пациента к группе высокого риска (С или D) достаточно только одного из указанных критериев, то есть пациенты с частыми обострениями в анамнезе относятся к группе высокого риска независимо от показателей функции легких.

Также помощь в идентификации пациентов высокого риска оказывает наличие такого симптома, как хронический кашель с выделением мокроты, иными словами, это больные ХОЗЛ с бронхитическим фенотипом. В исследовании P.R. Burgel et al. (2009) было показано, что риск обострений почти в 2,5 раза выше у пациентов с ХОЗЛ и симптомами хронического бронхита по сравнению с теми пациентами, у которых, несмотря на диагноз ХОЗЛ, отсутствует хронический кашель с выделением мокроты (p < 0,0001).

Согласно руководству GOLD у пациентов высокого риска (группы С и D) терапией первой линии является комбинация ингаляционного кортикостероида (ИКС) с β₂-агонистом дли-

тельного действия или холинолитик длительного действия. Поскольку этой терапии очень часто оказывается недостаточно для эффективного контроля заболевания (симптомов и будущих рисков, прежде всего обострений) у этих категорий больных, лечение можно и необходимо усиливать препаратами второго ряда и альтернативными средствами. При этом в первую очередь стоит обращать внимание на препараты, способные обеспечить снижение риска обострений как одного из важнейших факторов риска прогрессирования ХОЗЛ и его неблагоприятного исхода.

Одним из таких препаратов является рофлумиласт (Даксас). Он показан пациентам высокого риска как из группы С (как альтернативное средство), так и группы D (как препарат второго выбора). В руководстве GOLD подчеркивается, что рофлумиласт снижает частоту обострений (от умеренных до очень тяжелых), требующих применения кортикостероидов, на 15–20 % у пациентов с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ, с симптомами хронического бронхита и обострениями в анамнезе. Причем эта рекомендация имеет наивысший уровень доказательности А.

Таким образом, согласно современным рекомендациям, терапия рофлумиластом показана больным ХОЗЛ с выраженным кашлем и мокротой (бронхитический фенотип) и высоким риском обострений (пациенты групп С и D).

В целом ряде исследований было убедительно продемонстрировано, что Даксас обеспечивает эффективную профилактику обострений ХОЗЛ у пациентов с симптомами хронического бронхита и/или частыми обострениями.

Так, объединенный анализ нескольких исследований, проведенный F.G. Martinez et al. (2010), показал, что рофлумиласт достоверно снизил частоту обострений в общей когорте пациентов с ХОЗЛ на 14,3 % по сравнению с плацебо ($p = 0,026$). Однако у больных ХОЗЛ с симптомами хронического бронхита этот эффект был еще более выраженным — Даксас обеспечил сокращение риска обострений на 26,2 % ($p = 0,001$).

Еще один объединенный подгрупповой анализ (E. Bateman et al., 2010) подтвердил, что Даксас эффективно снижает частоту обострений в общей когорте больных ХОЗЛ (на 16,9 % по сравнению с плацебо; $p = 0,0003$). В подгруппе пациентов с частыми обострениями ХОЗЛ в анамнезе это снижение было еще большим и составило 22,3 % ($p = 0,002$).

Для сравнения стоит напомнить, что препарат первой линии базисной терапии ХОЗЛ тиотропий обеспечил снижение частоты обострений в исследовании UPLIFT на 14 % по сравнению с контрольной группой, а комбинация флютиказона и сальметерола в исследовании TORCH – на 25 % по сравнению с плацебо.

Поскольку в настоящее время рофлумиласт рекомендован в качестве альтернативного препарата или препарата второй линии, важно знать, насколько эффективно его назначение при добавлении к препаратам базисной терапии первой

линии и позволит ли он дополнительно снизить частоту обострений.

Объединенный анализ исследований M2–124 и M2–125 убедительно показал, что добавление рофлумиласта к β_2 -агонистам длительного действия обеспечило дополнительное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений на 20,7 % по сравнению с монотерапией бронхолитиками ($p = 0,0011$). Добавление рофлумиласта к сальметеролу в исследовании M2–127 привело к дополнительному сокращению частоты обострений на 37 % по сравнению с монотерапией бронхолитиком ($p = 0,0315$), добавление к тиотропию в исследовании M2–128 — на 23,2 % ($p = 0,1957$) (K.F. Rabe et al., 2011) (рис.).

Согласно данным post-hoc анализа результатов исследований M2–111 и M2–112 добавление рофлумиласта к ИКС обеспечило дополнительное снижение частоты обострений на 18,8 % ($p = 0,0137$) (F.G. Martinez et al., 2010).

Назначение препарата Даксас обеспечивает не только сокращение риска обострений, но и существенное улучшение функции легких, даже при его добавлении к бронхолитикам. Так, исследования M2–124 и M2–125 показали достоверное увеличение пре- и постбронходилатационного показателя $ОФВ_1$ по сравнению с группой плацебо (на 48 и 55 мл соответственно; $p < 0,0001$).

Таким образом, обострения ХОЗЛ являются серьезной медико-социальной проблемой, требующей пристального внимания со стороны врачей и пациентов.

Они оказывают выраженное негативное влияние на течение и прогноз ХОЗЛ, а также значительно снижают качество жизни больных.

К сожалению, врачи недооценивают серьезность проблемы обострений ХОЗЛ, несмотря на более высокий риск смерти в первые 12 месяцев после обострения ХОЗЛ по сравнению с таковым при инфаркте миокарда.

Предупреждение и лечение обострений снижает будущие риски у пациентов с ХОЗЛ – смертность, ухудшение функции легких, частые госпитализации.

Согласно руководству GOLD-2011 к группе высокого риска обострений относятся больные ХОЗЛ с $ОФВ_1 < 50\%$ от должного и пациенты, перенесшие два и более обострений в предыдущем году.

Больные ХОЗЛ с хроническим кашлем и мокротой страдают от обострений в два раза чаще, чем пациенты без этих симптомов.

Согласно руководству GOLD-2011 назначение рофлумиласта (препарата Даксас) может быть рекомендовано больным ХОЗЛ с бронхитическим фенотипом и высоким риском обострений (группы С и D).

У этих категорий пациентов Даксас при добавлении к любой поддерживающей терапии обеспечивает не только существенное снижение частоты обострений, но и улучшает функцию легких.