

Н. Е. Моногарова ВЫБОР ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ОБОСТРЕНИЯ ХОЗЛ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Согласно последним рекомендациям по ведению пациентов с ХОЗЛ (GOLD-2011, 2013, приказ МЗ Украины № 555), выбор терапии пациентов базируется на комбинированной оценке степени ограничения воздушного потока, симптомов и обострений. В соответствии с этими критериями пациентов с ХОЗЛ можно разделить на четыре группы: А (мало симптомов, низкий риск), В (много симптомов, низкий риск), С (мало симптомов, высокий риск), D (много симптомов, высокий риск). Согласно рекомендательным документам, к пациентам высокого риска можно отнести больных, имеющих 2 и более обострения за прошлый год (либо 1 и более госпитализацию, связанную с обострением ХОЗЛ) и/или показатель $ОФВ_1 < 50\%$ от должного.

Основными препаратами, рекомендуемыми для лечения пациентов групп С и D являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (БАДД).

Какова же роль ИКС при ХОЗЛ? В таблице показаны преимущества монотерапии ИКС и их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (БАДД).

К недостаткам терапии ИКС относятся такие побочные эффекты как орофарингеальный кандидоз, осиплость голоса (частые побочные эффекты), кровоподтеки.

Какие же пациенты с ХОЗЛ получают максимум преимуществ от терапии ИКС/БАДД?

Согласно последним рекомендациям — это пациенты высокого риска. Кроме того, логично предположить, что пациенты с сопутствующей бронхиальной астмой (БА), будут получать максимум преимуществ, так как ИКС имеют самую высокую степень доказательности в эффективности при БА. Известно, что ИКС в основном влияют на эозинофильное воспаление.

Таким образом, возможно, что именно те пациенты с ХОЗЛ, которые имеют повышенный уровень эозинофилов в крови, также будут максимально отвечать на терапию ИКС.

Обострения ХОЗЛ являются ключевым фактором прогрессирования заболевания. В исследовании Donaldson и соавт. у 109 пациентов с ХОЗЛ исследовали взаимосвязь между обострениями и скоростью снижения функции легких. Было обнаружено, что на протяжении 4 лет у пациентов с частыми обост-

Таблица

Применение ИКС при ХОЗЛ: доказательная база

<p>Пациенты с $ОФВ_1 < 60\%$; ИКС</p> <p>Преимущества:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптомы • Функция легких • Качество жизни • Снижение риска обострений <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: 20px; display: inline-block;">Относительно небольшое влияние</div>	<p>Пациенты с $ОФВ_1 < 60\%$; средней тяжести - крайне тяжелой ХОЗЛ; комбинация ИКС+БАДД</p> <p>Преимущества:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптомы • Функция легких • Качество жизни • Снижение риска обострений <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: 20px; display: inline-block;">Более выраженный эффект vs монотерапия</div>
<p>Недостатки ИКС :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Более частое развитие пневмонии • Местные побочные эффекты (орофарингеальный кандидоз, осиплость голоса, синяки, катаракта, и остеопения) 	

Доказательная база свидетельствует о том, что в качестве монопрепаратов ИКС оказывают относительно небольшое положительное влияние на симптомы, функцию легких, качество жизни и снижение риска обострений у пациентов с $ОФВ_1 < 60\%$. Комбинация ингаляционного ГКС с длительно действующим β_2 -агонистом более эффективна, чем отдельные компоненты, в отношении улучшения легочной функции, снижения частоты обострений и улучшения состояния здоровья пациентов с ХОЗЛ от умеренной (уровень доказательности В) до очень тяжелой степени (уровень доказательности А).

рениями ($> 2,92$ обострений в год) снижение показателей $ОФВ_1$ было более выраженным ($-40,1$ мл/год), чем у пациентов с редкими обострениями ($< 2,92$ обострений в год) — ($-32,1$ мл/год) (рис. 1). При этом пациенты сообщают не о всех случаях обострений ХОЗЛ.

В крупном наблюдательном исследовании ECLIPSE, включавшем 2138 пациентов, было показано, что фенотип с частыми обострениями является относительно стабильным на протяжении 3 лет, и основным фактором, который предопределяет частые обострения, являются частые обострения за предыдущий период. При этом годовая частота обострений возрастает с каждой стадией GOLD. Также пациенты стадии IV ХОЗЛ госпитализировались более часто (33%), чем пациенты

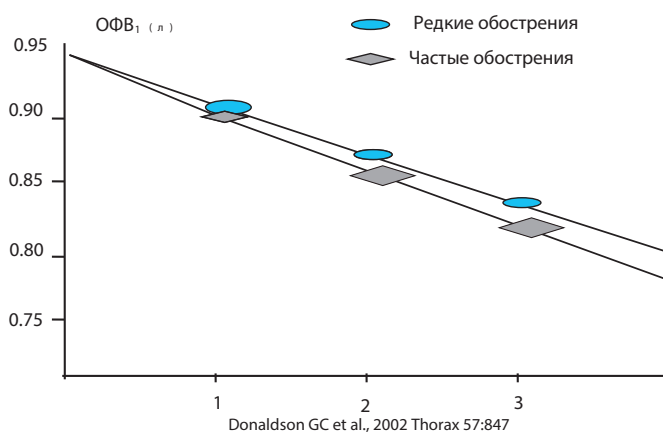


Рис. 1. Обострение – ключевой фактор прогрессирования заболевания.

со стадией II (7 %) или стадией III (18 %) [Hurst et al. 2010 *N Engl J Med*; 363(12):112-1138]. Для пациентов с множественными курсами пероральных стероидов и/или курсами антибиотиков высока вероятность развития частых обострений (более 2-х за год).

В ряде исследований (TRISTAN, TORCH, Szafranski, Calverley) доказано, что комбинации ИКС/БАДД эффективны в снижении обострений, требующих медицинского вмешательства, у пациентов с ХОЗЛ средней тяжести и тяжелого течения. В среднем применение комбинаций флутиказона/сальметерола и будесонида/формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) уменьшает число обострений у пациентов с ХОЗЛ на 25 %.

Также известно, что Симбикорт® Турбухалер® увеличивает продолжительность периода стабильного течения заболевания до момента возникновения очередного эпизода обострения в сравнении с монотерапией β_2 -агонистами длительного действия в среднем на 100 дней [Calverley P. M., et al. *Eur Respir J* 2003;22:912–919].

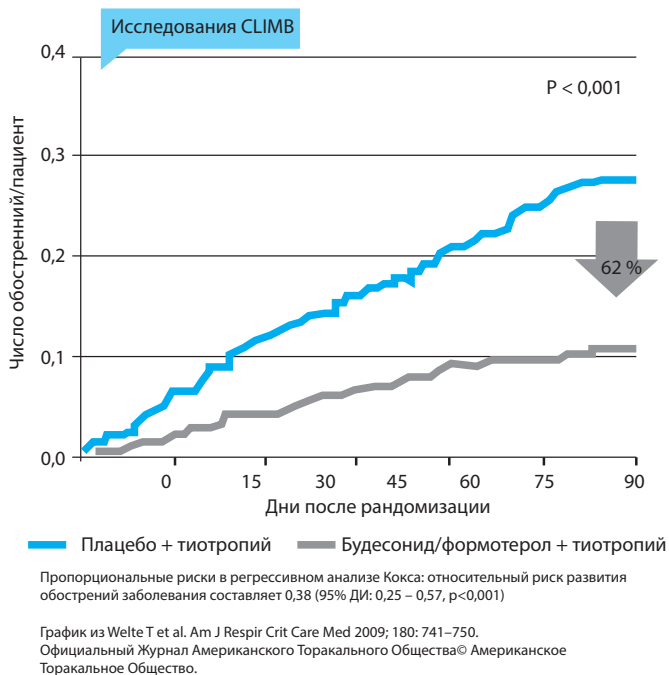


Рис. 2. Комбинированная терапия будесонид/формотерол + тиотропий уменьшает частоту тяжелых обострений на 62% по сравнению с монотерапией тиотропиумом.

А добавление Симбикорта к тиотропиуму, т.е. применение так называемой «тройной терапии», уменьшает частоту тяжелых обострений на 62 % в сравнении с монотерапией тиотропиумом [Welte T., et al. 2009] (рис 2).

Интересно, что в аналогичном исследовании [Shawn D. Aaronet et al. *Annals of Internal Medicine*. 2007 Vol 146: 545–556] комбинация флутиказона/сальметерола не показала дополнительных преимуществ в снижении обострений в составе тройной терапии (рис. 3).

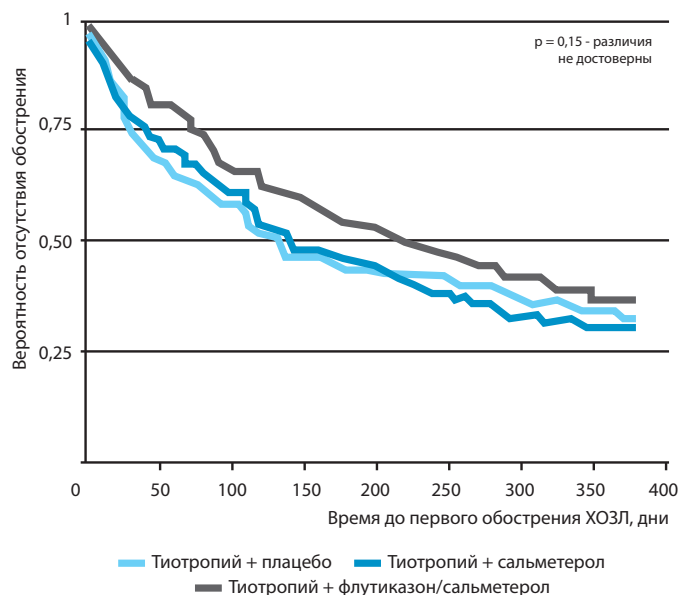


Рис. 3. Флутиказон/сальметерол в дополнении к тиотропиуму не увеличивает время до развития первого обострения в сравнении с монотерапией тиотропиумом.

В последнее время обсуждается фенотип ХОЗЛ с эозинофилией. В настоящее время проводятся клинические исследования, основной целью которых является изучение связи между показателями анализа крови (в частности количество эозинофилов) с фенотипом ХОЗЛ с частыми обострениями.

Предварительные данные одного из таких исследований показали, что вероятность развития тяжелого обострения ХОЗЛ была больше у пациентов с высокой эозинофилией. При этом результат оставался неизменным для подгрупп таких пациентов с ФЖЕЛ < 0,7, с сопутствующей астмой или без сопутствующей астмы.

Применение ИКС при ХОЗЛ связано с доказанными рисками. Одним из факторов является то, что при ХОЗЛ используются более высокие дозы ИКС. Особенно это относится к флутиказону, который зарегистрирован в Украине в дозировке 1000 мкг, что является эквивалентом 2000 мкг бекламетазона или 10 мг в день по преднизолону. Будесонид, который входит в состав Симбикорта зарегистрирован в Украине в дозе в 2 раза меньшей — 640 мкг — эквивалент бекламетазона 1000 мкг. Кроме того, пациенты с ХОЗЛ — чаще всего люди старшего возраста с различными сопутствующими заболеваниями и соответственно сопутствующим применением медикаментов, которое делает их более чувствительными к проявлению побочных эффектов ИКС – например, истончение кожи и синяки у пациентов на антикоагулянтах, переломы у пациентов с остеопорозом. Однако системное использование стероидов во время обострения является наиболее опасным в плане проявления системных побочных эффектов, чем базисное применение ИКС.

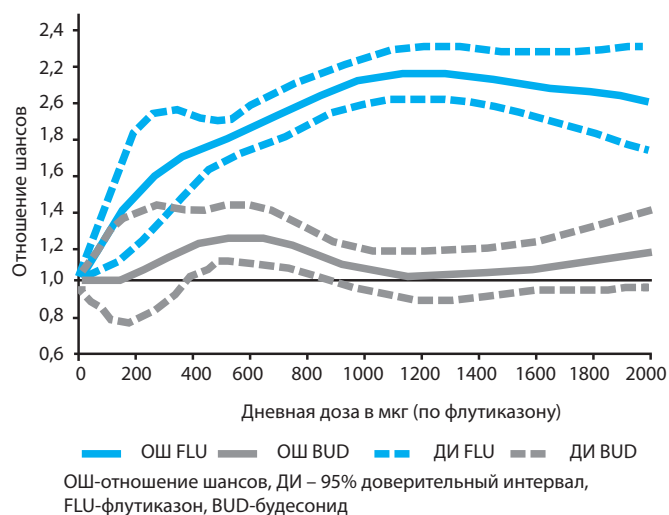


Рис 4. Риск розвитку тяжкої пневмонії вище при використанні флутиказону і зростає з підвищенням добової дози.

Ризик розвитку і ризик прогресування діабета вивчали в когортному дослідженні з використанням електронної бази даних пацієнтів Квебека (Канада). Всього було проаналізовано 388 584 пацієнта. З них у 30167 розвився діабет в течение 5,5 років (14,2 випадку/1000 пацієнтів/рік) і у 2099 з них була зафіксовано прогресування діабета (19,8 випадку/1000 пацієнтів/рік). Таким чином, теперішнє використання ІКС було асоційовано з 34 % збільшенням ризику прогресування діабета. При цьому найбільше збільшення ризику розвитку діабета на 64 % було зафіксовано при прийомі високих доз ІКС — 1000 мкг еквівалента флутиказону. Найбільш високий ризик прогресування діабета також був пов'язаний з високими дозами ІКС (збільшення ризику на 54 %).

Використання високих доз ІКС у пацієнтів з ХОЗЛ пов'язано з ризиком розвитку пневмоній. В дослідженні TORCH (наблюдення в течение 3 років) і в дослідженні INSPIRE (наблюдення в течение 1 року) було виявлено, що в групі прийому флутиказону/сальметерола 500/50мкг 2 рази в день було зафіксовано більше кількість пневмоній, ніж в групі плацебо (TORCH) і групі тiotропіума (INSPIRE).

Інтересно, що метааналіз 7 досліджень по терапії будесонідом при ХОЗЛ показав, що застосування будесоніду не впливає на ризик розвитку пневмоній як побічного явища у цих пацієнтів. Таким чином, можна передбачити, що не всі ІКС однаково в плані ризику розвитку пневмоній.

Саме останнє масштабне спостережне дослідження 2013 року, проведене канадськими ученими, також показало перевагу комбінації будесонід/формотерол над комбінацією флутиказон/сальметерол в відношенні ризику розвитку пневмоній.

Дане дослідження проводилося з використанням електронної бази даних системи охорони здоров'я Квебека. Аналізувалися пацієнти з ХОЗЛ, приймаючі ІКС — аналіз історій хвороби проводився за період з 1990 до 2005 року. В аналіз було включено 163514 пацієнта, 20344 з них мали серйозну пневмонію, зафіксовану в медичній картці. Вивчали зв'язок між прийомом ІКС і розвитком пневмонії.

Було виявлено, що теперішнє використання ІКС пов'язано з збільшенням ризику пневмонії на 69 %. Ризик зростає з збільшенням тривалості прийому і зменшується після припинення прийому ІКС, повністю зникає через 6 місяців.

Однак після видалення даних для будесоніду і флутиказону, було показано, що ризик розвитку пневмонії при прийомі флутиказону вище, ніж при прийомі будесоніду і зростає з збільшенням дози. Для будесоніду ризик залишається приблизно одним і тим же з збільшенням дозування.

Для флутиказону ризик пневмонії вище практично в 2 рази порівняно з плацебо (відношення шансів 2,01), для будесоніду ризик пневмонії вище на 17 % порівняно з плацебо (відношення шансів 1,17) (рис. 4).

Висновки. Максимум переваг при використанні ІКС/БАДД отримують пацієнти з високим ризиком загострень (категорії С і D по GOLD і Приказу № 555 МЗ України).

Існуюча на даний момент доказателна база підтверджує, що комбінація БУД/ФОРМ (Симбікорт® Турбухалер®) дозволяє значимо знизити ризик розвитку загострень, має більш високий профіль безпеки у пацієнтів з ХОЗЛ.