

# «CEE Respiratory Expert Forum»: профилактика и лечение обострений хронического обструктивного заболевания легких



24–25 мая 2018 г. в Вене (Австрия) состоялся «CEE Respiratory Expert Forum», посвященный проблеме хронического обструктивного заболевания легких — «State of the art in preventing and treating COPD exacerbations», в ходе которого известные эксперты в лечении респираторной патологии из Австрии, Великобритании, Канады, Испании, Чехии, Словении, Румынии, Сербии, России представили результаты последних научных исследований в этой области, собственные практические наработки, обсудили наиболее важные аспекты профилактики и лечения обострений данной патологии. Модераторами форума выступили Сара Ярвис (Sara Jarvis) (Лондон), широко известный в Великобритании и за ее пределами эксперт в области общей медицинской практики, и профессор Аршанг Валипур (Arshang Valipour), главный врач от-



дела респираторной медицины и медицины критических состояний Больницы Отто Вагнера (Otto-Wagner-Spital), Вена, Австрия. Хорошо спланированная программа форума максимально охватила весь спектр вопросов, с которыми сталкиваются в своей работе врачи, ведущие пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких. Дружественная атмосфера, прекрасные ораторские способности и невероятная харизма каждого из докладчиков сделали это высоконучное, информационно насыщенное мероприятие в то же время «живым» и нескучным. Двухдневный форум прошел буквально на одном дыхании и вызвал огромный интерес участников из разных стран, в том числе из Украины.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) — одна из приоритетных общемировых проблем здравоохранения. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, если не будут приняты неотложные меры в отношении факторов риска, к 2030 г. это заболевание станет 3-й ведущей причиной смерти во всем мире (WHO, 2018).

Основной причиной ХОЗЛ является табакокурение: большинство пациентов — курильщики. В развитии заболевания также могут играть роль профессиональные вредности (органическая и неорганическая пыль, дым, химические примеси), факторы окружающей среды (использование биомассы в качестве топлива, воздушные поллютанты), наследственная предрасположенность, различного рода негативные воздействия на органы дыхания во внутриутробный период и в раннем детском возрасте, частые респираторные инфекции, гиперреактивность бронхов, пол (хотя, согласно последним данным, в связи с изменением моделей табакокурения ХОЗЛ с примерно одинаковой частотой регистрируют у лиц обоих полов), возраст (фактор, в том числе ассоциированный со стажем курильщика). Воздействие табачного дыма, провоцирующих агентов внешней среды при наличии предрасполагающих факторов приводит к развитию хронического воспаления в бронхах, нарушению выделения и отхождения слизи, закупорке мелких бронхов. В результате присоединяется инфекция, воспаление распространяется на более глубокие слои, происходит ремоделирование стенок бронхов. Одновременно разрушается паренхима легочной ткани, развивается эмфизема: легкие «раздуваются» воздухом, снижается их эластичность. Нарушается нормальный газообмен, возникает одышка, усиливающаяся при движениях (наиболее распространенный симптом, отмечаемый у 72,5% пациентов) (Kessler R. et al., 2011). Заболевание сопровождается усиленной продукцией мокроты, кашлем, хрипами в легких, ощущением стеснения в груди. В 62,7% случаев отмечается вариабельность симптомов в течение дня/недели, утро — худшее время суток для пациентов (Kessler R. et al., 2011; Jones P.W. et al., 2012; van der Molen T. et al., 2013).

Ограничение потока воздуха в легкие и из них затрудняет дыхание, ограничивает повседневную активность пациентов уже на ранних стадиях болезни, негативно отражаясь на качестве их жизни и работоспособности (рис. 1 и 2) (Reardon J.Z. et al., 2006; Mapel D.W. et al., 2011; Calverley P.M., 2018). Подсчитано, что пациенты трудоспособного возраста пропускают до 10% рабочего времени в связи с болезнью, а качество их работы снижено на 42% (Solem C.T. et al., 2013).

Фенотипы пациентов с ХОЗЛ представлены на рис. 3.

Согласно Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018 г., ХОЗЛ должно быть заподозрено у любого пациента при наличии одышки, хронического кашля, продукции мокроты и/или данных о воздействии факторов риска заболевания (таблица). Спирометрия, позволяющая определить тяжесть ограничения воздушного потока, обязательна при установлении клинического диагноза и в сочетании с симптомами пациента и историей умеренных/



Рис. 1. Одышка и нарушение активности у пациентов с ХОЗЛ

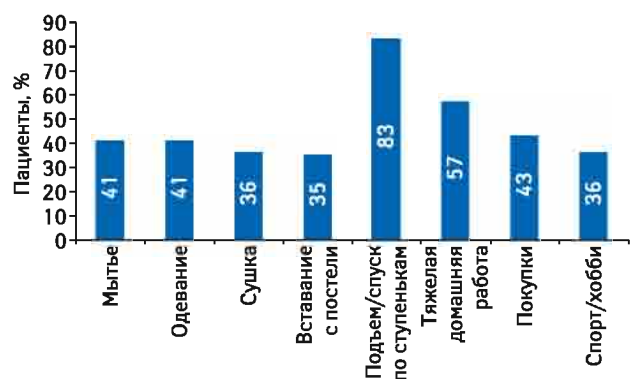
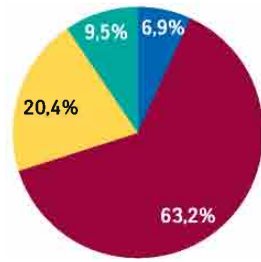


Рис. 2. Нарушение повседневной активности у пациентов с ХОЗЛ (n=2441) (Kessler R. et al., 2011)



- Бронхиальная астма/ХОЗЛ-перекрестный синдром
- Без обострений
- Частые обострения с хроническим бронхитом
- Частые обострения без хронического бронхита

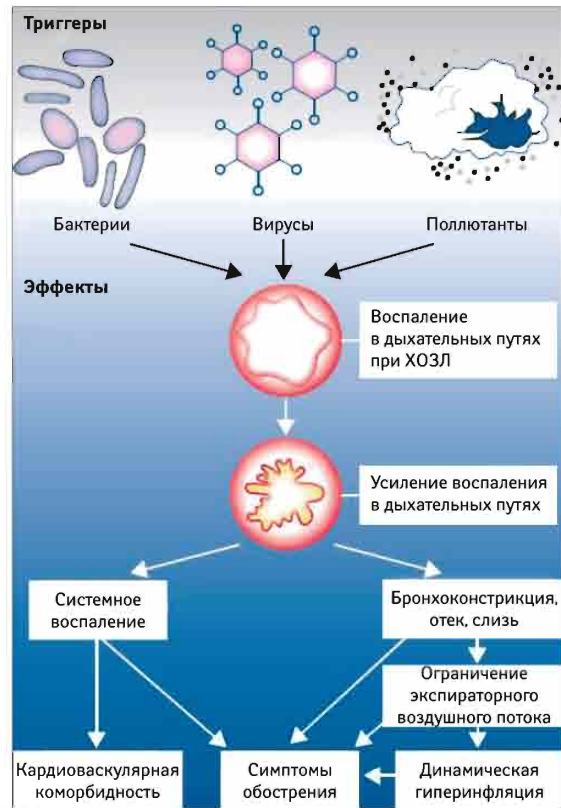
**Рис. 3.** Частота выявляемости разных фенотипов пациентов с ХОЗЛ в Центральной и Восточной Европе (n=3362) (Koblizek V. et al., 2017)

тяжелых обострений жизненно важна для диагностики, прогнозирования и рассмотрения терапевтических подходов. Постбронходилатационное снижение соотношения объема форсированного выдоха за 1 с к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) <0,7 подтверждает наличие стойкого ограничения воздушного потока и следовательно — ХОЗЛ у пациентов с соответствующими симптомами и значительным влиянием факторов риска.

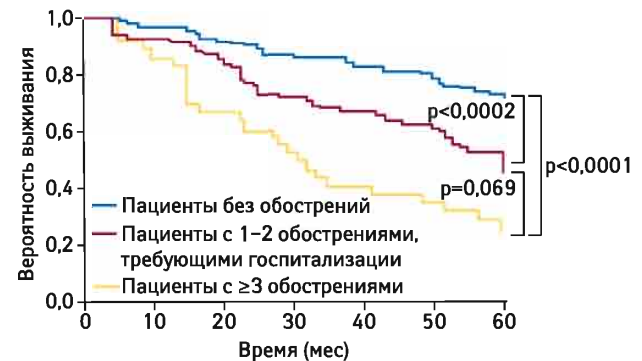
Обострения ХОЗЛ главным образом обусловлены респираторными вирусами и бактериями и проявляются внезапным ухудшением имеющихся симптомов — одышкой, кашлем, усилением продукции мокроты, появлением гнойной мокроты, и могут продолжаться несколько дней или недель (рис. 4) (Wedzicha J.A., Seemungal T.A., 2007). Диагностика обострений основывается исключительно на жалобах пациента на острое усугубление ежедневных симптомов с соответствующими клиническими проявлениями. Умеренные и тяжелые обострения могут приводить к значительному ухудшению состояния здоровья пациента, необходимости оказания неотложной медицинской помощи, зачастую госпитализации. Нельзя недооценивать опасность обострений ХОЗЛ, учитывая их независимое негативное влияние на прогноз (рис. 5) и прогрессирующую потерю функции легких на их фоне: каждое обострение ассоциируется со снижением ОФВ<sub>1</sub>, дополнительно на 23, а каждое тяжелое обострение — на 87 мл в год (Solem C.T. et al., 2013; Dransfield M.T. et al., 2017). Долгосрочный прогноз для госпитализированных в связи с обострением ХОЗЛ пациентов плохой: 50% из них умирают в течение 5 лет (GOLD, 2018).

В выступлениях, прозвучавших на форуме, не раз был сделан акцент на том, что ХОЗЛ — прогрессирующее, но поддающееся профилактике и лечению заболевание. Ключевые цели терапии — облегчение симптомов, минимизация влияния текущего обострения и предупреждение развития последующих. Первоначальным важнейшим этапом в достижении этих целей является полный отказ пациента от курения как единственного управляемого фактора в профилактике заболеваемости и смертности от ХОЗЛ. Показаны вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, снижающие заболеваемость инфекциями нижних дыхательных путей, а также легочная реабилитация.

Фармакологическое лечение помогает уменьшить выраженность симптомов заболевания, частоту и тяжесть обострений, улучшить состояние здоровья пациентов и переносимость физической нагрузки. Бронходилатационная терапия способствует уменьшению выраженности легочной гиперинфляции и стабилизации



**Рис. 4.** Обострение ХОЗЛ



**Рис. 5.** Выживаемость пациентов с ХОЗЛ в зависимости от наличия/отсутствия обострений (Soler-Cataluña J.J. et al., 2005)

дыхания, уменьшению тяжести симптоматики, снижению продукции мокроты и повышению мукоцилиарного клиренса, оказывает прямое и косвенное противовоспалительное действие (Beeh K.M. et al., 2015). Под действием бронходилататоров происходит повышение ОФВ<sub>1</sub> и/или изменение других спирометрических показателей. На сегодняшний день существует достаточное количество свидетельств того, что бронходилатационная терапия при ХОЗЛ более значима, чем применение ингаляционных глюкокортикостерои-

**Таблица.** Ключевые индикаторы, подтверждающие диагноз ХОЗЛ (GOLD, 2018)

Следует рассмотреть вероятность ХОЗЛ и выполнить спирометрию при наличии любого из нижеприведенных индикаторов у пациента в возрасте старше 40 лет.

Наличие многих ключевых индикаторов повышает вероятность диагноза ХОЗЛ. Спирометрия обязательна для подтверждения диагноза ХОЗЛ

Одышка	Прогрессирующая во времени Усиливающаяся при физической нагрузке Постоянная
Хронический кашель	Может быть прерывистый, непродуктивный Повторяющиеся хрипы
Хроническая продукция мокроты	Любой характер хронической продукции мокроты может сигнализировать о наличии ХОЗЛ
Повторные инфекции нижних отделов респираторного тракта	
История факторов риска	Индивидуальные особенности (генетические факторы, врожденные аномалии/аномалии развития и т.д.) Табакокурение Дым от домашнего приготовления пищи и отопления Профессиональная пыль, пары, дымы, газы и другие химические вещества
Семейный анамнез ХОЗЛ и/или факторы детского возраста	Недостаточная масса тела при рождении, частые респираторные инфекции в детстве и др.



дов (ГКС), а комбинацію останніх з бронхолітиком цілеспрямовано призначати категорії хворих, чутливих до протиприродної терапії. Професор **Самі Суїсса (Samy Suissa)**, директор Центру клінічної епідеміології Єврейського госпітала загальної медицини, директор підрозділу фармакоепідеміологічних досліджень Університету Макгілл, Монреаль, Канада, при проведенні аналізу можливих проблем і «ловушок» в інтерпретації даних рандомізованих клінічних досліджень коснувся в тому числі цієї теми. В свою чергу, фармакологічний менеджмент обструкцій ХОЗЛ з/без застосування системних ГКС розібрали експерти з Румунії (доктор медицини і філософії **Клаудія Тома (Claudia Toma)**, Університет медицини і фармації «Carol Davila», Бухарест) і Росії (професор **Сергей Авдеев**, Перший Московський державний медичний університет імені І.М. Сеченова), за виступами яких послідувала окрема невелика дискусія. Не менш активно обговорювалася тема антибіотикотерапії обструкцій ХОЗЛ (доктор медицини і філософії **Владимир Коблизек (Vladimir Koblizek)**, Карлов університет, Прага, Чеська Республіка; доктор медицини **Матеуш Харландер (Mateusz Harlander)**, Медичний центр Університету Любляны, Словенія).

Таким чином доповіді всіх експертів були тісно переплетені з ключовими положеннями GOLD (2018). Згідно з останньою редакцією цього міжнародного погодженого документа, при стабільному ХОЗЛ:

- інгаляційні бронходилататори грають центральну роль в менеджменті симптомів і призначаються на регулярній основі для профілактики і зменшення їх вираженості (рівень доказальності А);
- регулярне або за потреби застосування  $\beta_2$ -агоністів короткого дії (short acting beta agonists — SABA) або антагоністів мускаринових рецепторів короткого дії (short acting muscarinic antagonists — SAMA) підвищує ОФВ<sub>1</sub> і покращує симптоми (рівень доказальності А);
- ефект комбінації SABA/SAMA перевищує той, який досягається при застосуванні препаратів окремо в підвищенні ОФВ<sub>1</sub> і покращенні симптомів (рівень доказальності А);
- $\beta_2$ -агоністи тривалого дії (long-acting beta-agonists — LABAs) і антагоністи мускаринових рецепторів тривалого дії (long-acting muscarinic antagonists — LAMAs) значно покращують функцію легких, зменшують одышку, покращують стан здоров'я і знижують частоту обструкцій (рівень доказальності А);

- LABAs в порівнянні з LABAs проявляють більший ефект в зменшенні кількості обструкцій (рівень доказальності А) і госпіталізацій (рівень доказальності В);
- комбіноване лікування LABA/LAMA підвищує ОФВ<sub>1</sub> і покращує симптоми в порівнянні з монотерапією (рівень доказальності А);
- комбіноване лікування LABA/LAMA зменшує кількість обструкцій в порівнянні з монотерапією (рівень доказальності В) або інгаляційними ГКС/LABA (рівень доказальності В);
- титропій підвищує здатність виконувати фізичні вправи при проведенні легочної реабілітації (рівень доказальності В);
- теофілін надає незначительний бронходилататорний ефект (рівень доказальності А) і помірно корисний в відношенні симптомів (рівень доказальності В).

Таким чином, в сучасних рекомендаціях ключова роль в менеджменті пацієнтів з ХОЗЛ відведена комбінації LABA/LAMA і саме її застосуванню було приділено особливу увагу експертів форуму. Ефективність такої терапії розглянута на прикладі комбінації титропій + олодатерол. Два активні інгредієнти вказаної комбінації доповнюють один одного, надаючи бронходилататорний ефект за допомогою різних механізмів дії. Оскільки мускаринові рецептори переважають в периферических дихальних шляхах, така комбінація забезпечує оптимальну бронходилататорну активність у всіх відділах легких.

Ефективність комбінації титропій/олодатерол (5/5 мг 1 раз в день) в порівнянні з застосуванням тільки титропій (5 мг 1 раз в день) в відношенні обструкцій ХОЗЛ перевірена в дослідженні DYNAGITO (Calverley P.M. et al., 2018). Це 52-тижневий подвійний сліпо-рандомізований паралельний контрольований дослідження методом випадкового призначення охопило в загальній складності 7880 пацієнтів з ХОЗЛ і історією обструкцій із 818 центрів в 51 країні світу. Первинною кінцевою точкою була частота помірних і важких обструкцій ХОЗЛ, починаючи з застосування першої дози препарату до 1 дня після його останнього введення. Результати показали, що частота помірних і важких обструкцій при застосуванні комбінованої терапії на 7% нижче, ніж при застосуванні титропій, при цьому заздалегідь заданий для первинної кінцевої точки рівень достовірності  $p < 0,01$  не досягнуто ( $p = 0,0498$ ). Профіль безпеки двох варіантів терапії був порівнян. Додатковий аналіз показав, що застосування комбінації титропій/олодатерол на 20% знижує частоту госпіталізацій



умеренных и тяжелых обострений ХОЗЛ, требующих применения системных ГКС ( $p=0,0068$ ), и на 9% — системных ГКС и антибиотиков ( $p=0,0447$ ). Разницы в частоте обострений, требующих применения только антибиотиков, не отмечено ( $p=0,2062$ ).

Лекарственная комбинация тiotропий + олодатерол предназначена только для ингаляционного применения. О важности соблюдения правильной техники ингаляционной терапии в контроле обострений ХОЗЛ напомнила доктор медицины и философии **Мария Вукоя (Marija Vukoja)**, Институт легочных заболеваний в Сремской Каменице, Сербия. Несмотря на кажущуюся простоту использования ингаляционного устройства, фактическая приверженность назначенной терапии составляет лишь <23% ввиду непонимания пациентами, боязни/наличия побочных эффектов, прекращения ввиду достижения/недостижения положительного эффекта, забывания, высокой стоимости (Dolce J.J. et al., 1991; Sulaiman I. et al., 2017). Допускается, что одно из трех обострений ХОЗЛ происходит по причине плохой ингаляционной техники. С одной стороны, как показывают исследования, пациенты понимают и запоминают менее половины объясняемой врачом информации, с другой — лишь 7% самих врачей имеют достаточно знаний для того, чтобы правильно, шаг за шагом, продемонстрировать и обучить пациента технике ингаляций (Rost K., Roter D., 1987; Baverstock M. et al., 2010).

В конце практики каждого выступления экспертов слушатели из зала охотно подключались к обсуждению поднимаемых тем, разбирали клинические ситуации, совместно находили ответы на многочисленные вопросы. Мероприятие еще раз напомнило о важности правильного, основанного на данных доказательной медицины, менеджмента ХОЗЛ в достижении ключевых терапевтических целей, контроле заболевания и улучшении качества жизни пациентов.

### Список использованной литературы

**Baverstock M., Woodhall N., Maarmann V.** (2010) Do healthcare professionals have sufficient knowledge of inhaler techniques in order to educate their patients effectively in their use? *Thorax*, 65 (Suppl. 4) ([http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/Suppl\\_4/A117.3.full.pdf](http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/Suppl_4/A117.3.full.pdf)).

**Beeh K. M., Westerman J., Kirsten A. M. et al.** (2015) The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 32: 53–59.

**Calverley P.M.** (2008) COPD: what is the unmet need? *Br. J. Pharmacol.*, 155(4): 487–493.

**Calverley P.M.A., Anzueto A.R., Carter K. et al.** (2018) Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir. Med.*, 6(5): 337–344.

**Dolce J.J., Crisp C., Manzella B. et al.** (1991) Medication adherence patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 99(4): 837–841.

**Dransfield M.T., Kunisaki K.M., Strand M.J. et al.** (2017) Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 195(3) (<https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201605-1014OC>).

**GOLD** (2018) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease ([http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)).

**Jones P.W., Brusselle G., Dal Negro R.W. et al.** (2012) Patient-centred assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. *Prim. Care Respir. J.*, 21(3): 329–336.

**Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M. et al.** (2011) Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur. Respir. J.*, 37(2): 264–272.

**Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk A. et al.** (2017) Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir. J.*, 49(5): 1601446.

**Mapel D.W., Dalal A.A., Blanchette C.M. et al.** (2011) Severity of COPD at initial spirometry-confirmed diagnosis: data from medical charts and administrative claims. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 6: 573–581.

**Reardon J.Z., Lareau S.C., ZuWallack R.** (2006) Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.*, 119 (10 Suppl. 1): 32–37.

**Rost K., Roter D.** (1987) Predictors of recall of medication regimens and recommendations for lifestyle change in elderly patients. *Gerontologist*, 27(4): 510–515.

**Solem C.T., Sun S.X., Sudharshan L. et al.** (2013) Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 8: 641–652.

**Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P. et al.** (2005) Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 60(11): 925–931.

**Sulaiman I., Cushen B., Greene G. et al.** (2017) Objective Assessment of Adherence to Inhalers by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 195(10): 1333–1343.

**van der Molen T., Miravittles M., Kocks J.W.** (2013) COPD management: role of symptom assessment in routine clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 8: 461–471.

**Wedzicha J.A., Seemungal T.A.** (2007) COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*, 370(9589): 786–796.

**WHO** (2018) Chronic respiratory diseases. Burden of COPD (<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>).

**Zhou Y., Zhong N.S., Li X. et al.** (2017) Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.*, 377(10): 923–935.

*Ивета Хоморещая,  
фото автора и организаторов мероприятия*

