

Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD

С.Н.Авдеев¹, А.С.Белевский², А.В.Ежов³, Н.Э.Костина⁴, Е.Д.Баздырев⁵, А.Н.Аргунова⁶, Е.И.Ванькова⁷, Р.Я.Нильк⁸, В.А.Петраковская⁹, Г.В.Изымова⁹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281;
- 4 – Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Воронеж, Московский проспект, 151;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;
- 6 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова»: 677000, Республика Саха (Якутия), Якутск, ул. Белинского, 58;
- 7 – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Казани»: 420032, Республика Татарстан, Казань, Кировский, ул. Гладилова, 28 / 5;
- 8 – Санкт-Петербургское Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Городская больница № 38 им. Н.А.Семашко» 196601, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Госпитальная, 7 / 2, литер А;
- 9 – Общество с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Ежов Андрей Владимирович — д. м. н., доцент, профессор кафедры «Врач общей практики внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (912) 465-67-58; e-mail: andigel2@rambler.ru

Костина Наталья Эдуардовна — к. м. н., заведующая отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», главный внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения Воронежской области; тел.: (960) 102-42-40; e-mail: kostina@okb.vrn.ru

Баздырев Евгений Дмитриевич — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Аргунова Аграфена Николаевна — к. м. н., доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология», главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия); тел.: (4112) 36-30-46; e-mail: an.argunova@s-vfu.ru

Ванькова Елена Ивановна — врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Казани»; тел.: (843) 554-44-53; e-mail: vankova-e@mail.ru

Нильк Ростислав Ярославович — к. м. н., заведующий кардиопульмонологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 38 им. Н.А.Семашко»; тел.: (981) 815-26-83; e-mail: rostn@mail.ru

Петраковская Вера Александровна — к. м. н., медицинский менеджер Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (495) 799-56-99 (доб. 1166); e-mail: Vera.Petrakovskaia@astrazeneca.com

Изымова Галина Валентиновна — руководитель терапевтического направления Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (495) 799-56-99 (доб. 1500); e-mail: izyumova.galina@astrazeneca.com

Резюме

Цель. В рамках наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования проанализированы терапевтическая тактика (включая различные режимы использования глюкокортикостероидов (ГКС)), назначаемая с учетом рекомендаций Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2014) пациентам с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени, включая тактику лечения обострений, а также причины смены терапии. **Материалы и методы.** Изучены данные больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ ($n = 1\,029$) тяжелой и крайне тяжелой степени, установленной при выписке из стационара с помощью заключительной спирометрии. Оценены демографические данные, социально-экономический, клинический, профессиональный статус пациентов, а также распределение больных по клиническим фенотипам согласно Чешской классификации, информация о фармакотерапии ХОБЛ, статусе курения, состоянии здоровья, качестве жизни и вновь выявленных значимых сопутствующих заболеваниях. **Результаты.** Установлено, что наиболее распространенными являлись фенотип хронического бронхита и фенотип с частыми обострениями ХОБЛ. У 795 (77,3 %) пациентов классифицирована III степень тяжести ограничения скорости воздушного потока по GOLD, у 234 (22,7 %) — IV. Лечение в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) получали 95 % пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ; в течение 12 мес. наблюдения 85,8 % больных назначались ингаляционные ГКС (иГКС) не реже 1 раза либо в виде монотерапии, либо в составе фиксированной комбинации

с длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА). Терапевтическая тактика назначения ИГКС была изменена у 89 (10,45 %) пациентов в течение первых 3 мес. после выписки из стационара. Чаще всего (около 29 % случаев) терапия корректировалась по причине обострения ХОБЛ, другими частыми причинами являлись высокая стоимость медикаментов (25,4 %) и отсутствие лекарств в льготном списке препаратов (21 %). **Заключение.** В течение 12 мес. наблюдения практически у всех больных терапевтическая тактика соответствовала лечению, рекомендованному GOLD (2014). Преобладающая доля фармакологического лечения, предписанного для ХОБЛ, в течение периода наблюдения включает ИГКС либо в режиме монотерапии, либо в составе фиксированной комбинации с ДДБА. Терапия ХОБЛ, назначенная в момент выписки из стационара, в течение 12 мес. наблюдения была изменена примерно у 59 % пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тяжелая и очень тяжелая ХОБЛ, частые обострения, глюкокортикоиды, рекомендации GOLD (2014), смена терапии.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Белевский А.С., Езов А.В., Костина Н.Э., Баздырев Е.Д., Аргунова А.Н., Ванькова Е.И., Нильк Р.Я., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423

Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and approaches to treatment of acute exacerbations of COPD in Russian Federation: results of non-interventional study CLOUD

Sergey N. Avdeev¹, Andrey S. Belevskiy², Andrey V. Ezhov³, Natal'ya E. Kostina⁴, Evgeniy D. Bazdyrev⁵, Agrafena N. Argunova⁶, Elena I. Van'kova⁷, Rostislav Ya. Nil'k⁸, Vera A. Petrakovskaya⁹, Galina V. Izyumova⁹

1 – I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

3 – Izhevsk Federal State Medical Academy; Healthcare Ministry of Russia: ul. Kommunarov 281, Izhevsk, 426034, Russia;

4 – Voronezh Regional Teaching Hospital No.1: Moskovskiy prospect 151, Voronezh, 394066, Russia;

5 – Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Medical Science: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia;

6 – M.K.Ammosov Federal North-Eastern University: ul. Belinskogo 58, Yakutsk, 677000, Russia;

7 – Kazan' City Outpatient Clinic No.17: ul. Gladilova 28/5, Kirovskiy, Kazan', 420032, Tatarstan Republic, Russia;

8 – N.A.Semashko Saint-Petersburg City Hospital No.38: ul. Gospital'naya 7/2, build. A, Pushkin, Saint-Petersburg, 196601, Russia;

9 – AstraZeneca Pharmaceuticals LLC: ul. Begovaya 3, build. 1, Moscow, 125284, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Andrey V. Ezhov, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor, Department of General Practice of Internal Medicine with the Course of Emergency Care, Izhevsk Federal State Medical Academy; Healthcare Ministry of Russia; (912) 465-67-58; e-mail: andigel2@rambler.ru

Natal'ya E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of Department, Voronezh Regional Teaching Hospital No.1; Chief Pulmonologist of Voronezh Region; tel.: (960) 102-42-40; e-mail: kostina@okb.vrn.ru

Evgeniy D. Bazdyrev, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Neurovascular Diseases, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Agrafena N. Argunova, Candidate of Medicine, Associated Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Occupational Diseases, and Clinical Pharmacology, Chief Pulmonologist, the Republic of Sakha Yakutia; tel.: (4112) 36-30-46; e-mail: an.argunova@s-vfu.ru

Elena I. Van'kova, a pulmonologist, Kazan' City Outpatient Clinic No. 17; tel.: (843) 554-44-53; e-mail: vankova-e@mail.ru

Rostislav Ya. Nil'k, Candidate of Medicine, Head of Cardiorespiratory Department, N.A.Semashko Saint-Petersburg City Hospital No.38; tel.: (981) 815-26-83; e-mail: rostn@mail.ru

Vera A. Petrakovskaya, Candidate of Medicine, Medical Manager, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 799-56-99 (ext. 1166); e-mail: Vera.Petrakovskaia@astrazeneca.com

Galina V. Izyumova, Head of Therapeutic Field, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 799-56-99 (ext. 1500); e-mail: izyumova.galina@astrazeneca.com

Abstract

The objective of this study was to describe pharmacological management (including different schemes of glucocorticoid therapy) of patients with severe and very severe COPD, management of acute exacerbation of COPD (AECOPD) and causes of change in the therapy. **Methods.** This was an observational multicenter descriptive study. The study involved 1,029 patients admitted to a hospital due to AECOPD. Demographic, social and economic data and patients' distribution to clinical phenotypes according to the Czech classification, history of COPD, serious comorbidity, pharmacotherapy for COPD, smoking status, occupational history, health status and quality of life were analyzed. **Results.** Phenotypes of chronic bronchitis and of frequent exacerbator were the most common. There were 795 patients (77.26%) with stage 3 COPD and 234 patients (22.66%) with stage 3 COPD in the population involved. About 95% patients were treated in line with GOLD, 2014. Three months after hospital discharge, therapy with inhaled corticosteroids (ICS) was changed in 89 patients (10.45%), mostly due to an acute exacerbation of COPD (about 29%), followed by a high cost of the drugs (25.4%) and non-reimbursable drugs (21%). **Conclusion.** Pharmacological therapy was guideline-adherent in majority of patients with severe and very severe. ICS as single therapy or in fixed combinations with long-acting beta-agonists comprised a significant part of treatment in those patients. Therapy was change during 12 months after hospital discharge in 59% of patients.

Key words. chronic obstructive pulmonary disease; severe and very severe COPD; frequent exacerbations; glucocorticoids; GOLD recommendations; therapy.

For citation: Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V., Kostina N.E., Bazdyrev E.D., Argunova A.N., Van'kova E.I., Nil'k R.Ya., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and approaches to treatment of acute exacerbations of COPD in Russian Federation: results of non-interventional study CLOUD. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 411–423 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423

По данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является 3-й среди лидирующих причин смерти в мире; ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [1–8]. По данным глобального исследования BOLD, распространенность ХОБЛ $\geq$ II стадии среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8$ % (в т. ч. среди мужчин – $11,8 \pm 7,9$ %; среди женщин – $8,5 \pm 5,8$ %) [9]. В недавно опубликованном поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании ($n = 7\,164$; средний возраст – 43,4 года), проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, в общей популяции – 15,3 % [10].

Обострение ХОБЛ является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [11–13]. Важными особенностями российской популяции больных ХОБЛ является преобладание лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, высокая частота вызовов скорой помощи и госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ [14, 15]. По данным наблюдательного многоцентрового поперечного исследования SUPPORT, в котором проведена оценка распространенности разных фенотипов у пациентов с ХОБЛ, установлено, что большинство российских больных (51 %) относятся к фенотипам с частыми обострениями в соответствии с критериями *Guía Española de la EPOC* (GesEPOC), в то время как на долю лиц без частых обострений приходится только 36 % общей популяции больных ХОБЛ [16]. Полученные результаты исследования SUPPORT свидетельствуют о том, что терапевтическая тактика у пациентов всех фенотипов зачастую не соответствует национальным и международным рекомендациям [16].

Согласно российским национальным рекомендациям по лечению ХОБЛ и международным рекомендациям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), пациенты с частыми обострениями в качестве терапии 1-й линии должны получать или фиксированные комбинации – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) / ДДБА, или монотерапию ДДАХП, или указанные компоненты в виде тройной терапии – иГКС / ДДБА + ДДАХП [15, 17].

На данный момент в РФ вопросы, касающиеся использования иГКС в лечении ХОБЛ, а именно – ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени после выписки больных из стационара, освещены недоста-

точно детально, особенно в части последующего назначения этим пациентам комбинаций иГКС с такими препаратами, как короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА), ДДБА, короткодействующие антихолинергические препараты (КДАХП) и ДДАХП.

Целью настоящего исследования явился анализ терапевтической тактики с учетом рекомендаций GOLD (2014), применяемой в лечении пациентов с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени, включая лечение обострений, а также причин смены терапии в течение 1 года, предшествующего госпитализации; на момент выписки из стационара и в течение 12 мес. последующего наблюдения в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В рамках наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования, проведенного с мая 2015 г. по май 2017 гг., проанализированы данные 1 029 пациентов. Набор больных проводился в 35 лечебно-профилактических учреждениях, расположенных на территории Российской Федерации. В исследование были включены лица, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ в пульмонологические либо терапевтические отделения клиник с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени, установленной при выписке из стационара с помощью заключительной спирометрии. Степень тяжести ХОБЛ (III – тяжелая ХОБЛ в стабильный период ($ОФВ_1 < 50$ %); IV – крайне тяжелая ХОБЛ в стабильный период ($ОФВ_1 < 30$ %)) устанавливалась по данным спирометрии в соответствии с критериями GOLD. В исследование включены лица в возрасте 40 лет и старше (индекс курения > 10 пачко-лет). Критериями исключения из исследования являлись участие пациента в любом интервенционном исследовании; сопутствующие заболевания легких, такие как подтвержденное или подозреваемое злокачественное заболевание легких или иное серьезное заболевание респираторного тракта, такое как опухоль легких, фиброз легких, интерстициальная болезнь легких, туберкулез, саркоидоз; неспособность или нежелание пациента отвечать на вопросы в опросниках, понять процедуры исследования или иные причины, которые, по мнению исследователя, могут быть препятствием для выполнения процедур протокола.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, Международной конференции по гармонизации и одобрено 20.11.14 Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клиниче-

ских исследований (125468, Москва, Ленинградский пр-т, 51).

Поскольку данное исследование являлось наблюдательным, то составления протокола лечения или предписаний по ведению пациентов не требовалось. Больные получали медицинскую помощь в соответствии с рутинной практикой лечения данного заболевания в Российской Федерации.

В рамках исследования предусматривались 5 следующих визитов: «Включение в исследование»; «3-й месяц»; «6-й месяц»; «9-й месяц»; «12-й месяц / завершение исследования». На визите «Включение в исследование» пациенты включались в исследование на этапе выписки из стационара. На данном визите каждый участник подписывал форму информированного согласия.

При оценке состояния участников исследования учитывались следующие показатели:

- данные оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test) и опросника EQ-5D;
- классификация ХОБЛ по GOLD (2014);
- фенотипы ХОБЛ (табл. 1);
- предшествующая и сопутствующая терапия ХОБЛ;
- социально-экономические параметры (профессия, образование, семейное положение, уровень дохода);
- демографические данные (пол, возраст, раса);
- данные антропометрии (масса тела, рост);
- данные анамнеза (число обострений ХОБЛ и госпитализаций в связи с ее обострением);
- статус курения;
- данные спирометрии;
- клинически значимые сопутствующие заболевания и состояния;

- причины изменения в схемах лечения ХОБЛ;
- нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ).

Учитывая наблюдательный характер исследования, калькуляция объема выборки не проводилась.

В ходе статистического анализа использовано программное обеспечение SAS версии 9.4.

Основным методом анализа данных являлась описательная статистика. Количественные данные были описаны при помощи следующих параметров: n (число), среднее значение, стандартное отклонение, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для среднего значения, минимальное, максимальное значения и медиана. Качественные или порядковые данные были описаны при помощи параметров n (число) и доля (%) для каждой категории.

Поскольку никакие гипотезы не тестировались, сравнительные методы не применялись.

В случае если при анализе обнаруживались пропущенные данные, каких-либо замен или восстановлений этих данных не производилось.

Результаты

Информация о распределении пациентов в анализируемом исследовании представлена на рис. 1.

Демографические характеристики и социально-экономический статус

Средний возраст обследуемых в популяциях пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом *Per Protocol Set* (PPS) и полного анализа данных (*Full Analysis Set* (FAS)) составлял приблизительно 64 года (63,9 (95%-ный ДИ – 63,3–64,7)

Таблица 1
Описание критериев выделенных фенотипов согласно Чешской классификации [2]
Table 1
Criteria for identification of COPD phenotype according to Czech classification [2]

Фенотипы ХОБЛ	Основные симптомы фенотипов ХОБЛ
Бронхитический фенотип	Наличие продуктивного кашля (≥ 3 мес. / 1 год в течение последних ≥ 2 последовательных лет)
Эмфизематозный фенотип	Клинические и рентгенологические признаки эмфиземы легких (подтверждение эмфиземы с помощью функционального исследования (DL_{CO}) или КТВР)
Перекрест ХОБЛ + БА	Большие критерии*: • выраженный ответ в тесте с бронходилататором ($ОФВ_1 > 15\%$ и > 400 мл) • выраженный ответ в бронхопровокационном тесте • содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе $\geq 45-50$ ppb и / или $\uparrow$ объема мокроты $\geq 3\%$ • БА в анамнезе Малые критерии: • положительный ответ в тесте с бронходилататором ($ОФВ_1 > 12\%$ и > 200 мл) • $\uparrow$ общего IgE • атопия в анамнезе • достоверный диагноз ХОБЛ
Перекрест ХОБЛ + бронхоэктазы	Ежедневное отхаркивание гнойной мокроты, анамнез продолжительных / повторяющихся респираторных инфекций, подтверждение бронхоэктазов с помощью КТВР и достоверный диагноз ХОБЛ
Фенотип с частыми обострениями	Частые обострения (≥ 2 в год), которые лечатся антибактериальными препаратами и / или ГКС
Фенотип пульмонологической кахексии	$ИМТ < 21$ кг / м ² (< 16 кг / м ² – у мужчин; < 15 кг / м ² – у женщин) – никакой другой причины

Примечание: * – фенотип «хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) + бронхиальная астма (БА)» подтверждается при наличии 2 больших критериев или 1 большого критерия + 2 малых [6]; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Ig – иммуноглобулин; ГКС – глюкокортикостероиды; ИМТ – индекс массы тела.

Notes. *, COPD-asthma phenotype could be confirmed in the presence of two major criteria of one major plus two minor criteria [6].



Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – популяция пациентов для полного анализа данных; PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом.

Figure 1. Distribution of patients in the study

и 64,1 (95%-ный ДИ – 63,5–64,6) соответственно), причем большую долю составили мужчины (83,3 и 85,1 % в популяциях PPS и FAS соответственно). Средний индекс массы тела (ИМТ) составлял 25,9 кг / м² (95%-ный ДИ – 25,5–26,2) и 25,7 кг / м² (95%-ный ДИ – 25,4–26,1) в популяциях PPS и FAS соответственно. Большинство обследуемых пациентов состояли в браке (81,9 и 80,6 % в популяциях PPS и FAS соответственно), у них отмечено отсутствие высшего образования (52,6 % закончили среднюю школу и около 31 % – колледж (в обеих популяциях)) и низкий (< 15 000 руб. в месяц) уровень дохода (75 % пациентов, предоставивших соответствующую информацию: 464 пациента – в популяции PPS и 543 – в популяции FAS). Около 13 % проживали в домах с печным отоплением.

Средний индекс курения составил 39,0 (95%-ный ДИ – 37,8–40,3) и 38,46 (95%-ный ДИ – 37,3–39,6) пачко-лет и в конце исследования оставался практически прежним у 50,5 и 47,2 % пациентов; курили на момент выписки из стационара 50,5 и 51,8 % больных популяций PPS и FAS соответственно.

Клинический статус пациентов

В популяции FAS III степень тяжести ограничения скорости воздушного потока по GOLD классифицирована у 795 (77,3 %) обследованных, IV – у 234 (22,7 %); в популяции PPS – III степень по GOLD – у 661 (77,6 %), IV – у 191 (22,4 %) больного.

В течение первых 3 мес. наблюдения зафиксировано 38 новых клинически значимых сопутствующих заболеваний; в период с 3-го по 6-й месяцы развилось 125 сопутствующих заболеваний, с 6-го по 9-й месяцы – 33, с 9-го по 12-й месяцы впервые диагностиро-

вано 63 сопутствующих заболевания. Около 50 % всех состояний обусловлено аллергическими реакциями и ограничением обратимости бронхиальной обструкции. Частота ринита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не превышала 10 и 7 % соответственно, повышенное количество эозинофилов регистрировалось только в период с 3-го по 6-й месяц и составило 4,8 % всех случаев.

Распределение больных по клиническим фенотипам

В начале исследования проанализировано распределение обследованных пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени по фенотипу ХОБЛ (табл. 2). Наиболее распространенными в популяциях PPS и FAS были фенотип хронического бронхита – 55,2 и 55,3 % и фенотип с частыми обострениями – 46,1 и 46,0 % соответственно.

Обращает на себя внимание, что у 1 пациента могло быть > 1 фенотипа ХОБЛ (рис. 2). В популяции PPS 1 фенотип отмечен только у 415 (48,8 %) больных, в то время как у 334 (39,3 %) установлена комбинация 2 разных фенотипов, у 98 (11,5 %) – 3, у 4 (0,5 %) – 4 фенотипа.

На рис. 3 проиллюстрировано распределение различных фенотипов в популяции PPS и показан процент для всех отдельных фенотипов и их комбинаций, к которым относятся только > 20 пациентов; все остальные комбинации суммируются как «другие».

По результатам исследования показано, что среди всех пациентов с фенотипом частых обострений изолированный фенотип наблюдался только у 5,8 %, в то время как в 40,3 % случаев преобладали различные комбинации фенотипов. Среди наиболее распростра-

Таблица 2
Распределение больных по клиническим фенотипам хронической обструктивной болезни легких; n (%)

Table 2
Distribution of patients within COPD phenotypes; n (%)

Фенотип ХОБЛ	Популяция	
	PPS (n = 852)	FAS (n = 1 029)
Перекрест ХОБЛ + бронхоэктазы	33 (3,9)	37 (3,6)
Бронхитический	470 (55,2)	569 (55,3)
Эмфизематозный	288 (33,8)	356 (34,6)
Перекрест ХОБЛ + БА	118 (13,9)	129 (12,5)
Фенотип с частыми обострениями	393 (46,1)	473 (46,0)
Фенотип пульмонологической кахексии	91 (10,7)	114 (11,1)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом; FAS (Full Analysis Set) – популяция пациентов для полного анализа данных.

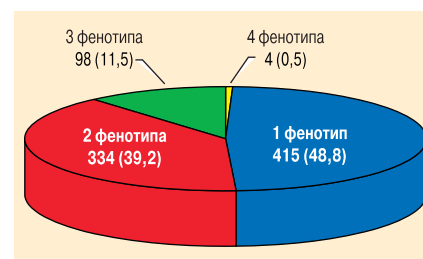


Рис. 2. Распределение пациентов по числу перекрестных фенотипов; n (%)
Figure 2. Distribution of patients within overlap phenotypes

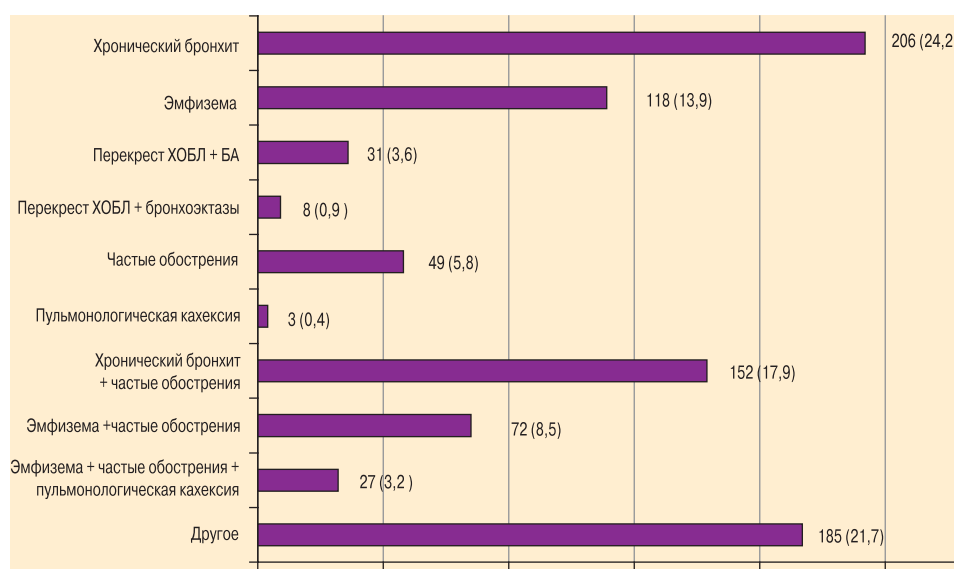


Рис. 3. Распределение различных фенотипов и их комбинаций в популяции PPS; n (%)

Примечание: PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

Figure 3. Distribution of COPD phenotypes in PPS population

ненных фенотипов наблюдались следующие их сочетания: хронический бронхит + частые обострения (17,9 %); эмфизема + частые обострения (8,5 %); эмфизема + частые обострения + пульмонологическая кахексия (3,2 %).

Терапевтическая тактика ведения больных ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени

Около 95 % пациентов в ходе исследования получали лечение в соответствии с рекомендациями GOLD (2014); табл. 3.

В течение 12 мес. наблюдения 85,8 % пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени были назначены иГКС либо в виде монотерапии, либо как компонент комбинации с фиксированной дозой; иГКС сочетались с бронходилататорами длительного действия, применение которых сопровождалось применением бронходилататоров короткого действия по требованию.

Лекарства, применяемые при лечении ХОБЛ, классифицировались по международным непатентованным наименованиям и фармакологическим классам. В табл. 4 представлена доля пациентов, которые получали препараты для лечения ХОБЛ не реже 1 раза в течение 1 года до госпитализации и в течение 12 мес. наблюдения.

Наиболее распространенные препараты, назначаемые при лечении ХОБЛ, относятся к классу ДДАХП (гликопиррония бромид и тиотропия бромид); число случаев назначения данных препаратов

в течение периода наблюдения по сравнению с таковым в течение 12 мес. до госпитализации увеличилось почти в 2 раза – с 32,5 до 75,8 % случаев.

Во время наблюдения иГКС принимали 27,5 % пациентов – почти в 2 раза больше, чем за 1 год до госпитализации (15,3 %). В течение 1 года до госпитализации, а также в течение 12 мес. наблюдения наиболее распространенным иГКС был будесонид – он использовался у 4,7 и 13,2 % пациентов соответственно; беклометазон назначался в 7,9 и 8,3 % случаев соответственно, а другие иГКС (мометазон, циклесонид, флутиказон) применялись у > 0,5 % пациентов.

Наиболее часто назначаемой фиксированной комбинацией доз иГКС / ДДБА являлась комбинация будесонид + формотерол (Симбикорт®). В период наблюдения после госпитализации назначение данной комбинации по поводу обострения ХОБЛ возросло с 20,1 до 37,4 %.

Изменения в назначенных на момент выписки из стационара схемах лечения тяжелой и крайне тяжелой форм ХОБЛ во время последующего наблюдения в амбулаторных условиях (через 3, 6, 9 и 12 мес.), включая различные схемы использования ГКС

С целью уточнения причин изменения в терапевтической тактике сравнивались с рекомендациями GOLD (2014). Приблизительно у 95 % пациентов популяции PPS на всем протяжении исследования терапевтическая тактика лечения ХОБЛ соответство-

Таблица 3
Соответствие терапевтической тактики рекомендациям GOLD (2014); n (%)

Table 3
Adherence of real-life clinical practice to GOLD recommendations; n (%)

Соответствие терапевтической тактики рекомендациям GOLD (2014)	При включении в исследование	Месяц			
		3-й	6-й	9-й	12-й
Соответствует	806 (94,60)	807 (94,72)	808 (94,84)	809 (94,95)	810 (95,07)
Не соответствует	46 (5,40)	45 (5,28)	44 (5,16)	43 (5,05)	42 (4,93)

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.

Таблица 4
Распределение пациентов по классу лечения хронической обструктивной болезни легких, предписанному в течение 1 года до госпитализации и 12 мес. наблюдения (популяция FAS)

Table 4
Distribution of patients within treatment regimens administered 1 year before the index hospitalization and during 12 months of the follow-up (FAS population)

Фармакологический класс (всего)*	МНН**	Популяция FAS (n = 1 029)	
		1 год до госпитализации***	период наблюдения***
иГКС		157 (15,3)	283 (27,5)
	Будесонид (Пульмикорт®)	48 (4,7)	136 (13,2)
	Будесонид (другие)	33 (3,2)	78 (7,6)
	Беклометазон	81 (7,9)	85 (8,3)
	Мометазон	1 (0,1)	5 (0,45)
	Циклесонид	0	3 (0,3)
	Флутиказон	5 (0,5)	5 (0,5)
Фиксированная комбинация доз / иГКС + ДДБА		507 (49,3)	805 (78,2)
	Беклометазон + формотерол	7 (0,7)	43 (4,2)
	Будесонид + формотерол (Симбикорт®)	207 (20,1)	385 (37,4)
	Будесонид + формотерол (Форадил Комби®)	114 (11,1)	204 (19,8)
	Флутиказон + вилантерол	1 (0,1)	1 (0,1)
	Флутиказон + салметерол	189 (18,2)	265 (25,8)
Фиксированная комбинация доз / КДБА + КДАХП		583 (56,7)	572 (55,6)
	Фенотерол + ипратропия бромид	619 (56,5)	572 (55,6)
	Сальбутамол + ипратропия бромид	2 (0,2)	0
Фиксированная комбинация доз / ДДБА + ДДАХП		0 (0)	13 (1,3)
	Олодатерол + тиотропия бромид	0	10 (1,0)
	Индакатерол + гликопиррония бромид	0	1 (0,1)
	Вилантерол + умеклидиния бромид	0	2 (0,2)
КДБА		233 (22,6)	198 (19,2)
	Фенотерол	118 (11,5)	124 (12,1)
	Сальбутамол	114 (11,1)	75 (7,3)
	Орципrenaлин	1 (0,1)	0
ДДБА		73 (7,1)	113 (11,0)
	Формотерол (Окис Турбухалер®)	60 (5,6)	51 (5,0)
	Индакатерол	16 (1,6)	64 (6,2)
КДАХП		63 (6,1)	88 (8,6)
	Ипратропия бромид	63 (6,1)	88 (8,6)
ДДАХП		334 (32,5)	780 (75,8)
	Гликопиррония бромид	8 (0,8)	107 (10,4)
	Тиотропия бромид	329 (31,8)	693 (67,4)
Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа		2 (0,2)	12 (1,2)
	Рофлумиласт	2 (0,2)	12 (1,2)
Метилксантины		29 (2,8)	67 (6,5)
	Теофиллин	8 (0,8)	7 (0,7)
	Аминофиллин	25 (2,4)	61 (5,9)
	Теофедрин	1 (0,1)	0
Пероральные ГКС		133 (12,9)	219 (21,3)
	Дексаметазон	12 (1,2)	45 (4,4)
	Преднизолон	122 (11,8)	190 (18,5)

Примечание: * – пациенты (n (%)), получавшие какие-либо лекарства определенного фармакологического класса по крайней мере 1 раз в течение 1 года до госпитализации и во время наблюдения; ** – каждый пациент может получать > 1 лекарственного средства; *** – данные за 1 год до госпитализации были собраны из историй болезни за 1 год наблюдения (проспективно); МНН – международное непатентованное наименование; FAS (Full Analysis Set) – популяция пациентов для полного анализа данных; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты.

Notes. *, each patient could take > one drug; **, data on drug prescription in a year before the index hospitalization were collected from medical reports, data on drug prescription during 12 months of the follow-up were collected prospectively; ***, patients who were prescribed at least one drug of the given pharmacological class at least once a year before the index hospitalization and during 12 months of the follow-up.

вала рекомендациям GOLD (2014). Частота назначения препаратов специфических для ХОБЛ фармакологических классов на протяжении периода наблюдения представлена в табл. 5.

На момент выписки 731 (85,8 %) пациенту популяции PPS были назначены иГКС, включая комбинацию фиксированных доз иГКС + ДДБА. Изменения терапевтической схемы применения

Таблица 5

Распределение пациентов в соответствии с фармакологическим классом препаратов для терапии хронической обструктивной болезни легких, получаемых в момент выписки из стационара и во время наблюдения (популяция PPS); n (%)

Table 5

Distribution of patients according to a pharmacological class of drugs used for therapy of COPD; data were obtained at hospital discharge and during the follow-up; PPS population; n (%)

Фармакологический класс	При включении в исследование	Месяц			
		3-й	6-й	9-й	12-й
КДБА	135 (15,9)	133 (15,6)	134 (15,7)	138 (16,2)	132 (15,5)
ДДБА	89 (10,5)	81 (9,5)	84 (9,9)	91 (10,7)	79 (9,3)
КДАХП	62 (7,3)	40 (4,7)	43 (5,1)	44 (5,2)	37 (4,3)
ДДАХП	634 (74,4)	701 (82,3)	632 (74,2)	639 (75)	616 (72,3)
Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа	8 (0,9)	5 (0,6)	6 (0,7)	5 (0,6)	5 (0,6)
Пероральные ГКС	88 (10,3)	18 (2,1)	23 (2,7)	55 (6,5)	12 (1,4)
Метилксантин	4 (0,5)	4 (0,5)	4 (0,5)	6 (0,7)	3 (0,4)
Фиксированная комбинация доз	742 (87,1)	725 (85,1)	726 (85,2)	728 (85,5)	704 (82,6)

Примечание: PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ГКС – глюкокортико-стероиды.

и ГКС отмечены в 89 (10,5 %) случаях в течение первых 3 мес. после выписки из стационара. В течение последующих 3–6 мес. изменения в терапевтической тактике зарегистрированы у 31 (3,6 %) больного, в течение 6–9 мес. наблюдения – у 25 (2,9 %), в течение 9–12 мес. наблюдения – у 49 (5,8 %) пациентов популяции PPS.

В течение периода наблюдения у 503 (34,5 %) больных популяции PPS отмечены изменения назначенной при выписке из стационара терапии. В 305

(35,8 %) случаях имела место однократная коррекция терапевтической тактики, в 121 (14,2 %) – изменения терапевтической схемы осуществлялось дважды, в 63 (7,4 %) – трижды, а в 14 (1,7 %) случаях схема лечения ХОБЛ была изменена 4 раза. В течение 12 мес. исследования выявлена 1 091 причина коррекции схемы лечения. Все причины изменений были классифицированы по 14 классам. Чаще всего (29,1 %) терапия корректировалась по причине обострения ХОБЛ, другими частыми причинами

Таблица 6

Частота и причины коррекции схемы лечения в течение 12-месячного периода наблюдения (популяция PPS); n (%)

Table 6

A rate and causes of treatment change during 12 months of the follow-up; PPS population; n (%)

Причины изменений терапевтической схемы	Месяц				
	3-й	6-й	9-й	12-й	всего
Идиосинкразия / аллергические реакции	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0)	3 (0,3)
Высокая стоимость	91 (26,9)	79 (26,6)	57 (24,4)	50 (22,5)	277 (25,4)
Неудобство использования ингалятора	5 (1,5)	3 (1,0)	3 (1,3)	2 (0,9)	13 (1,2)
Неудобство режима применения препарата	5 (1,5)	4 (1,4)	4 (1,7)	4 (1,8)	17 (1,6)
Обострение ХОБЛ:					
• без госпитализации	45 (13,3)	39 (13,1)	32 (13,7)	25 (11,3)	141 (12,9)
• с госпитализацией	27 (8,0)	56 (18,9)	44 (18,8)	50 (22,5)	177 (16,2)
Отсутствие препарата в аптеке	19 (5,6)	5 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,5)	26 (2,4)
Отсутствие препарата по льготе	81 (24,0)	52 (17,5)	50 (21,4)	43 (19,4)	226 (20,7)
Пневмония:					
• без госпитализации	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,5)	3 (0,3)
• с госпитализацией	3 (0,9)	3 (1,0)	6 (2,6)	7 (3,2)	19 (1,7)
По решению врача скорой медицинской помощи	10 (3,0)	7 (2,4)	12 (5,1)	13 (5,9)	42 (3,9)
По совету знакомых, друзей родственников, людей с подобными проблемами	6 (1,8)	7 (2,4)	9 (3,9)	6 (2,7)	28 (2,6)
По совету фармацевта	3 (0,9)	7 (2,4)	4 (1,7)	5 (2,3)	19 (1,7)
Другая причина	41 (12,1)	34 (11,5)	10 (4,3)	15 (6,8)	100 (9,2)
Всего	338 (100)	297 (100)	234 (100)	222 (100)	1 091 (100)

Примечание: PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

Таблица 7
Число пациентов, обратившихся в амбулаторное учреждение для коррекции схемы лечения (популяция PPS; n = 852); n (%)

Table 7
Number of patients needed in an unscheduled visit to the physician to change the treatment; PPS population; n (%)

Месяц				
3-й	6-й	9-й	12-й	Всего
49 (5,8)	57 (6,7)	77 (9,0)	120 (14,1)	303 (35,6)

Примечание: PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом.

были высокая стоимость медикаментов (25,4 %) и отсутствие лекарств в льготном списке препаратов (20,7 %); табл. 6.

В табл. 7 отражена доля пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени, которые посещали амбулаторное медицинское учреждение по крайней мере 1 раз в течение каждого 3-месячного периода наблюдения на протяжении 12 мес. в популяции PPS.

Лечение ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени у всех пациентов с синдромом перекреста БА + ХОБЛ

Тактика лечения пациентов с синдромом перекреста БА + ХОБЛ анализировалась отдельно. Число получавших ИГКС было несколько выше среди лиц с БА + ХОБЛ ($n = 118$) по сравнению с популяцией PPS ($n = 852$) (94,9 % vs 86,0 % соответственно); число получавших ДДАХП было несколько ниже среди пациентов с БА + ХОБЛ по сравнению с популяцией PPS (60–65 % vs 72–82 % в течение 12 мес. наблюдения соответственно). Среди лиц с перекрестом БА + ХОБЛ наблюдалось увеличение использования оральных ГКС при выписке из стационара (17,0 % vs 10,3 % – у лиц с синдромом перекреста БА + ХОБЛ и популяции PPS соответственно). На визите «3-й месяц» данный показатель был одинаков для обеих популяций (12 % пациентов, получавших ГКС орально).

Оценка качества жизни у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ с использованием опросника EQ-5D

При оценке состояния здоровья при помощи опросника EQ-5D после первых 3 мес. наблюдения продемонстрировано небольшое улучшение по сравнению с периодом после выписки из стационара (0,60 (95%-ный ДИ – 0,58–0,61) vs 0,55 (95%-ный ДИ – 0,54–0,57) соответственно), затем оно оставалось неизменным на протяжении 3–12 мес. По результатам анализа динамики EQ-5D в зависимости от тактики лечения ХОБЛ продемонстрирована небольшая тенденция к улучшению показателя индекса EQ-5D в течение последующего наблюдения (0,56 (95%-ный ДИ – 0,54–0,58); 0,60 (95%-ный ДИ – 0,58–0,63); 0,61 (95%-ный ДИ – 0,59–0,63); 0,62 (95%-ный ДИ – 0,60–0,64); 0,60 (95%-ный ДИ – 0,58–0,62) при выписке и после 3, 6, 9 и 12 мес. наблюдения соответственно) в группе пациентов, получавших лечение ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) в течение всего периода

исследования, для которых тактика лечения ХОБЛ оставалась неизменной. В то же время показатель опросника EQ-5D не изменялся в группе больных, получавших лечение в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) в течение всего периода исследования, но для которых схема лечения ХОБЛ была изменена по состоянию здоровья (обострение ХОБЛ или пневмония, или решение врача скорой помощи). В группе пациентов, не соблюдавших рекомендации GOLD (2014) в течение всего периода исследования, тенденции к улучшению показателей опросника EQ-5D не продемонстрировано.

Оценка по COPD Assessment Test на момент выписки из стационара и в период амбулаторного наблюдения

Средняя оценка по САТ немного улучшилась после первых 3 мес. наблюдения по сравнению с периодом после выписки из стационара, а затем осталась неизменной в течение периода 3–12 мес. (22,7 (95%-ный ДИ – 22,39–23,36); 21,29 (95%-ный ДИ – 20,82–21,77); 21,67 (95%-ный ДИ – 21,18–22,16); 21,18 (95%-ный ДИ – 20,70–21,66); 21,57 (95%-ный ДИ – 21,10–22,04) при выписке и после 3, 6, 9 и 12 мес. наблюдения соответственно).

Оценка безопасности

В данном исследовании регистрировались только следующие случаи:

- обострение ХОБЛ без госпитализации;
- обострение ХОБЛ, при котором потребовалась госпитализация;
- пневмония без госпитализации;
- пневмония, при которой потребовалась госпитализация;
- индивидуальная непереносимость / аллергическая реакция;
- события, ведущие к смерти.

В ходе исследования зарегистрированы 14 случаев НЯ (без СНЯ), включая 13 обострений ХОБЛ и 1 случай пневмонии, – все без госпитализации. Все 14 НЯ завершились улучшением ($n = 11$) или полным восстановлением ($n = 3$). Один пациент с обострением ХОБЛ умер позже, после декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии; данный случай зарегистрирован как СНЯ.

В ходе исследования у 86 пациентов зарегистрировано 90 СНЯ, в т. ч. обострения ХОБЛ ($n = 54$) и легочной инфекции ($n = 9$); летальный исход ($n = 8$); пневмония ($n = 6$); удушье ($n = 2$); декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность ($n = 2$); респираторная ($n = 2$) и сердечно-легочная недостаточность ($n = 3$); инфаркт миокарда ($n = 1$); анафилактический шок ($n = 1$); тромбоэмболия ($n = 1$); декомпенсация дисциркуляторной энцефалопатии ($n = 1$). У 4 пациентов отмечено развитие 2 СНЯ: обострение ХОБЛ и пневмония ($n = 3$), обострение ХОБЛ и сердечно-легочная недостаточность ($n = 1$).

По мнению исследователей, все случаи СНЯ не были связаны с проводимой лекарственной терапией. В 50 случаях СНЯ завершились улучшением, в 15 – полным выздоровлением, в 1 – выздоровлении

ем с последствием, в 20 случаях наступил летальный исход. Причины смертельных исходов следующие: анафилактический шок ($n = 1$); инфаркт миокарда ($n = 1$); хроническая сердечная недостаточность ($n = 2$); острая сердечно-легочная ($n = 3$) и респираторная недостаточность ($n = 2$); удушье ($n = 2$); декомпенсация дисциркуляторной энцефалопатии ($n = 1$); самоубийство ($n = 1$); тромбоэмболия ($n = 1$); в 6 случаях точную причину установить не удалось.

Доказано, что все терапевтические тактики лечения больных ХОБЛ на протяжении исследования оказались безопасными. Все НЯ, кроме двух, и ни одно СНЯ не были связаны с терапией препаратами AstraZeneca.

Обсуждение

Представленное исследование охватило почти все федеральные округа Российской Федерации; в него были включены в основном мужчины (средний возраст — около 64 лет), что составило около 85 % всех зарегистрированных пациентов, индекс курения у которых в среднем составил 39 пачко-лет, и госпитализированных вследствие обострения ХОБЛ в отделения пульмонологии или общей терапии.

У 95 % пациентов популяции PPS на всем протяжении исследования терапевтическая тактика лечения ХОБЛ соответствовала рекомендациям GOLD (2014).

В процессе исследования обнаружено, что наиболее популярными препаратами являются иГКС (либо в монотерапии, либо в составе комбинации фиксированных доз), которые в течение 12 мес. наблюдения назначались по крайней мере 1 раз примерно 86 % больных ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени. Во время наблюдения 27,5 % пациентов получали иГКС по рецепту, наиболее часто назначались будесонид (Пульмикорт®) — около 13,2 % случаев и другие (7,6 %); 78,2 % больных получали комбинацию фиксированных доз иГКС + ДДБА, наиболее часто (37,4 % случаев) назначался Симбикорт®. Важно отметить динамику прироста назначения данной комбинации после выписки из стационара по поводу обострения ХОБЛ с 20,1 до 37,5 %, что свидетельствует о предпочтении врачей назначать иГКС / ДДБА лицам с частыми обострениями ХОБЛ и указывает на то, что больные и лечащие врачи в целом расценивают контроль над ХОБЛ как наиболее эффективный в случае терапии с использованием комбинации будесонид + формотерол. Для комбинации будесонид + формотерол характерно быстрое наступление эффекта, что подразумевает более быстрое облегчение симптомов ХОБЛ [18–21].

Другими распространенными препаратами для лечения ХОБЛ были ДДАХП (75,8 % пациентов в течение периода наблюдения), а наиболее часто используемым препаратом этого класса явился тиотропия бромид (67,3 %).

КДБА и КДАХП преимущественно использовались в комбинации фиксированных доз фенотерол + ипратропия бромид (около 55 % случаев).

В течение 1 года наблюдения 1,26 % пациентов получали ДДАХП + ДДБА в качестве комбинации фиксированных доз, такие как олодатерол + тиотропия бромид, гликопиррония бромид + вилантерол + умеклидиния бромид, тогда как в течение 1 года до госпитализации данные комбинации фиксированных доз не использовались.

Около 6 % пациентов использовали метилксантины. Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа представлены одним препаратом (рофлумиласт) и применялись в < 1,5 % случаев.

Пероральные ГКС широко использовались в течение первых 3 мес. наблюдения (около 10 % пациентов), в дальнейшем данный показатель составил от 2 до 6 % больных; также указанные препараты применялись при обострении ХОБЛ (в 97,2 % случаев). Наиболее распространенным препаратом этого класса был перднизолон.

Лечение случаев синдрома перекреста БА + ХОБЛ, который наблюдался примерно у 13 % пациентов, анализировалось отдельно. Среди получавших иГКС больных БА + ХОБЛ было несколько больше по сравнению с полной популяцией (94,9 % vs 86 % соответственно); та же тенденция наблюдалась в отношении перорального приема ГКС в течение первых 3 мес. наблюдения (16,9 % vs 10,3 % соответственно).

В течение 12 мес. после наблюдения изменение схемы лечения ХОБЛ произошло примерно у 59 % пациентов. Изменение терапии иГКС проводилось преимущественно в течение первых 3 мес. наблюдения (10,5 % случаев), тогда как в последующие месяцы наблюдения доля пациентов, подвергшихся коррекции схемы терапии, составила от 3 до 6 %. В 29,1 % случаев причиной изменения схемы терапии явилось обострение ХОБЛ, среди других частых причин отмечены высокая стоимость медикаментов (25,4 %) и отсутствие препарата в льготном списке (20,7 %).

При оценке состояния здоровья с помощью опросников EQ-5D и САТ продемонстрировано небольшое улучшение после первых 3 мес. наблюдения по сравнению с состоянием на момент выписки из стационара, которое практически не изменялось в течение 3–12 мес. По результатам анализа динамики показателей EQ-5D и САТ в зависимости от схемы лечения ХОБЛ продемонстрирована небольшая тенденция к улучшению оцениваемых показателей в ходе наблюдения в группе пациентов, получавших лечение в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) на протяжении всего периода исследования, у которых схема лечения ХОБЛ оставалась неизменной либо была изменена по немедицинским причинам. В то же время результаты тестов оставались неизменными в группе получавших лечение в соответствии с GOLD (2014) в течение всего периода исследования, но для которых схема лечения ХОБЛ была изменена из-за состояния здоровья (обострение ХОБЛ или пневмония, или решение врача скорой помощи). В группе пациентов, не соблюдавших рекомендации GOLD (2014) в течение

всего периода исследования, улучшения оцениваемых показателей не установлено.

Если сравнить полученные результаты с данными других исследований, то в данном случае отмечены свои особенности, что является отражением реальной клинической практики. Согласно результатам отечественного исследования SUPPORT, 51 % российских больных в соответствии с критериями GesEPOC относятся к фенотипам с частыми обострениями, в то время как на долю пациентов без частых обострений приходится 36 % популяции больных ХОБЛ.

Распространенность сочетания БА + ХОБЛ в популяции исследования составила 13,9 и 12,5 % в популяциях PPS и FAS соответственно, что совпадает с оценками распространенности этого фенотипа в исследовании SUPPORT (13 %).

В отличие от результатов исследования SUPPORT, в представленной работе у 95 % больных ХОБЛ терапевтическая тактика соответствовала лечению, рекомендованному GOLD (2014). Вероятно, это обусловлено дизайном исследования SUPPORT, в которое были включены лица, обращавшиеся за медицинской помощью в амбулаторные лечебные учреждения независимо от причины посещения [18].

По результатам исследования POPE, полученным по данным амбулаторных пациентов лечебных учреждений ($n = 3\,745$) из 11 стран Центральной и Восточной Европы, в т. ч. из 8 российских центров, выделены следующие фенотипы ХОБЛ: ХОБЛ с редкими обострениями; синдром перекреста БА + ХОБЛ; с частыми обострениями хронического бронхита и без такового. Согласно полученным данным, в России выявлено максимальное число пациентов с фенотипом с обострениями хронического бронхита. По данным анализа особенностей фармакотерапии больных ХОБЛ показано, что предпочтение отдавалось тройной комбинации иГКС + ДДБА + ДДАХП, а также двойным комбинациям — иГКС + ДДБА и ДДАХП + ДДБА [22].

Заключение

Таким образом, при обобщении всех данных проведенного наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования можно сделать следующие выводы:

- в течение 12 мес. наблюдения у 95 % пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени терапевтическая тактика соответствовала лечению, рекомендованному GOLD (2014);
- у высокой доли пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, отмечено отсутствие высшего образования, низкий и очень низкий уровень дохода; средний индекс курения составил 39 пачко-лет; они состояли в браке;
- около 86 % фармакологического лечения, предписанного для ХОБЛ, в течение 12 мес. наблюдения включали иГКС либо в виде монотерапии, либо в качестве компонента комбинации фикси-

рованных доз иГКС и сочетались с бронходилататорами длительного действия, которые сопровождалась применением бронходилататоров короткого действия по требованию. Наиболее распространенной комбинацией фиксированных доз иГКС / ДДБА явилась комбинация будесонид + формотерол (Симбикорт®), которая применялась у 37,4 % пациентов;

- терапия ХОБЛ, назначенная при выписке из стационара, была изменена примерно у 59 % больных в течение 12 мес. наблюдения. Основными причинами изменения терапевтической тактики явились обострение ХОБЛ, отсутствие препарата в льготном списке и высокая стоимость лекарств;
- качество жизни обследованных несколько улучшилось через 3 первых месяца наблюдения после выписки из стационара, а затем практически не изменялось в течение следующих 9 мес. исследования. Улучшение отмечено у больных, получавших лечение в соответствии с GOLD (2014) на протяжении всего периода исследования, для которых терапевтическая тактика ХОБЛ оставалась неизменной.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Авторы выражают искреннюю благодарность компании ООО «Сайнсфайлз» (Екатеринбург, Россия; <https://sciencefiles.ru>) за помощь в подготовке статьи к публикации. Компания «Сайнсфайлз» не несет ответственности за содержание представленной статьи.

Acknowledgements

This publication is supported by "AstraZeneca Pharmaceuticals" LLC. The author's opinion could differ from the official position of the company. The "AstraZeneca Pharmaceuticals" LLC is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

The authors are sincerely grateful to the company Saynsfaylz LLC (Ekatereburg, Russia; <https://sciencefiles.ru>) for assistance in preparing the article for publication. Saynsfaylz LLC is not responsible for the content of the article.

Литература

1. Авдеев С.К. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476.
2. Алексеенко С.Н., Дробот Е.В. Профилактика заболеваний. М.: Академия естествознания; 2015.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
5. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А. и др. Современные возможности терапии ХОБЛ в России: от

- клинических рекомендаций к реальной практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2017; (14): 24–32.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2016. Available at: <http://www.doctorbeketov.ru/data/documents/GOLD-2016-EU-Global-Strategy.pdf>
7. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; (9): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
8. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases. 2014. Available at: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
9. Vanfleteren L.E., Franssen F.M., Wesseling G., Wouters E.F. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 871–874. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.008.
10. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20.
11. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5 (5): 343–349.
12. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
13. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1434–1440. DOI: 10.1378/chest.121.5.1434.
14. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; (9): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
15. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология*. 2016; (3): 20–25.
16. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravitlles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
17. Kobizek V., Chlumsky J., Zindr V. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2013; 157 (2): 189–201. DOI: 10.5507/bp.2013.039.
18. Palmqvist M., Arvidsson P., Beckman O. et al. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14 (1): 29–34. DOI: 10.1006/pupt.2000.0260.
19. Lindberg A., Szalai Z., Pullerits T., Radeczky E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology*. 2007; 12 (5): 732–739. DOI: 10.1111/j.1440-843.2007.01132.x
20. Partridge M.R., Schuermann W., Beckman O. et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3 (4): 1–11. DOI: 10.1177/1753465809344870.
21. Kobizek V., Milenkovic B., Barczyk. A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601446. DOI: 10.1183/13993003.01446-2016.

Поступила 04.07.18

References

1. Avdeev S.N. Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476 (in Russian).
2. Alekseenko S.N., Drobot E.V. Prevention of diseases. Moscow: Akademiya Estestvoznaniya; 2015 (in Russian).
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–54. 2014; 3: 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
5. Nedogoda S.V., Tsoma V.V., Ledyayeva A.A. et al. Current abilities for therapy of COPD in Russia: from guidelines to the real-life practice. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017; (14): 24–32 (in Russian).
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2016. Available at: <http://www.doctorbeketov.ru/data/documents/GOLD-2016-EU-Global-Strategy.pdf>
7. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; (9): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
8. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases. 2014. Available at: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
9. Vanfleteren L.E., Franssen F.M., Wesseling G., Wouters E.F. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 871–874. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.008.
10. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20.
11. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5 (5): 343–349.
12. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
13. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1434–1440. DOI: 10.1378/chest.121.5.1434.
14. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–

2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; (9): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
15. Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Stukalina E.Yu. et al. Prevalence and description of certain phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation and therapeutic approaches. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (3): 20–25 (in Russian).
16. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
17. Koblizek V., Chlumsky J., Zindr V. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2013; 157 (2): 189–201. DOI: 10.5507/bp.2013.039.
18. Palmqvist M., Arvidsson P., Beckman O. et al. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14 (1): 29–34. DOI: 10.1006/pupt.2000.0260.
19. Lindberg A., Szalai Z., Pullerits T., Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology*. 2007; 12 (5): 732–739. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01132.x
20. Partridge M.R., Schuermann W., Beckman O. et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3 (4): 1–11. DOI: 10.1177/1753465809344870.
21. Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk. A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601446. DOI: 10.1183/13993003.01446-2016.

Received July 04, 2018