

А.Г.Чучалин¹, А.С.Белевский², С.И.Овчаренко³, И.А.Королева³

Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР–ХОБЛ)

1 – НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

2 – Кафедра пульмонологии РГМУ, г. Москва

3 – Кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета ММА, г. Москва

A.G.Chuchalin, A.S.Belevsky, S.I.Ovcharenko, I.A.Koroleva

Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: could we expect more?

Results of IKAR–COPD national trial

Summary

When considering growing prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Russia and necessity of optimal therapeutic strategy for these patients, a trial of quality of life of COPD patients (IKAR–COPD trial) was performed in 13 centers of 10 Russian regions. The trial consisted of 2 parts: a cross-sectional population-based study of effects of COPD on the patients' quality of life which results had been published earlier, and opened prospective trial comparing effects of salmeterol / fluticasone propionate or bronchodilators on quality of life, symptoms, and rate of exacerbations in severe COPD patients. Results of the latter are presented in the current paper. The trial involved 242 COPD stage III out patients aged of ≥ 40 years with smoking history of ≥ 10 pack-years, $FEV_1 / FVC < 70 \%$, $30 \leq \text{post-bronchodilating } FEV_1 < 50 \%$ pred. and improvement in FEV_1 after inhalation of salbutamol $400 \leq g \leq 12 \%$ or 200 mL. 132 patients were treated with salmeterol / fluticasone propionate (Seretide) 25 / 250 2 doses b.i.d. and 110 patients received any bronchodilator alone but not tiotropium. Control patients could take any bronchodilators. The treatment duration was 12 weeks. Quality of life was evaluated with the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ), Russian version. We also assessed need in bronchodilators (mean daily dose number) and dyspnea severity using 6-point score. When compared with the bronchodilator group, therapy with salmeterol / fluticasone propionate resulted in rapid and significant improvement in quality of life, reduction in proportion of severely dyspnoeic patients from 80 % to 44 % and in need of short-acting bronchodilators. The decrease in the total SGRQ score was not clinically significant in the bronchodilator group and the number of severely dyspnoeic patients in this group reduced from 86 % to 63 %. Exacerbations of COPD occurred in 23 % of the salmeterol / fluticasone propionate patients and in 38 % of the bronchodilator patients ($p = 0.026$). Recurrent exacerbations developed in 5 % of the salmeterol / fluticasone propionate patients and in 20 % of the bronchodilator patients. While the treatment duration prolonged, there was 4-fold reduction in the risk of recurrent exacerbations of COPD in the salmeterol / fluticasone propionate group (RR, 4.05; 95 % CI: 1.55–10.54; $p = 0.001$). Therefore, Seretide improved COPD symptoms, rapidly and significantly improved quality of life and reliably reduced the risk of exacerbations of COPD.

Резюме

Учитывая растущую распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в России и потребность в выработке оптимальной стратегии терапии этого заболевания, проведено многоцентровое исследование качества жизни пациентов с ХОБЛ в России (ИКАР–ХОБЛ). В нем приняли участие 13 центров из 10 регионов России. Исследование состояло из двух частей: одномоментное популяционное исследование влияния ХОБЛ на качество жизни больных, результаты которого были опубликованы ранее, и открытое проспективное исследование, сравнивавшее влияние терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом либо бронхолитиками на качество жизни, выраженность симптомов и частоту обострений при тяжелой ХОБЛ, результаты которого представлены в данной статье. В исследовании приняли участие 242 амбулаторных пациента с ХОБЛ III стадии не моложе 40 лет с индексом курения ≥ 10 пачко-лет, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$, $30 \leq \text{постбронходилатационным } ОФВ_1 < 50 \%$ долж., приростом $ОФВ_1$ после ингаляции 400 мкг салбутамола $\leq 12 \%$ (и ≤ 200 мл). Из них 132 больных получали сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид) 25 / 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, 110 больных получали любые бронхолитики короткого или длительного действия за исключением тиотропиума. Пациенты контрольной группы могли принимать любые бронхолитические средства. Продолжительность лечебного периода составила 24 нед. Качество жизни оценивали с помощью русскоязычной версии "Респираторного вопросника Госпиталя святого Георгия" (SGRQ). Также рассчитывали потребность в бронхолитиках (среднее количество ингаляций в сутки), оценивали выраженность одышки от 0 до 5 баллов. Применение сальметерол / флутиказона пропионата сопровождалось быстрым и выраженным улучшением качества жизни по сравнению с терапией бронхолитиками. Уменьшилась выраженность одышки: доля пациентов с тяжелой одышкой снизилась с 80 до 44 %. Снизилась потребность в бронхолитиках короткого действия. У пациентов, получавших только бронхолитики, снижение суммарного балла SGRQ не было клинически значимым, доля больных с тяжелой одышкой снизилась с 86 до 63 %. Обострения ХОБЛ были зарегистрированы у 23 % пациентов группы сальметерола / флутиказона пропионата и у 38 % в группе бронхолитической терапии ($p = 0,026$). Повторные обострения развились у 5 % пациентов группы сальметерола / флутиказона пропионата и 20 % в группе бронхолитической терапии. По мере увеличения длительности лечения сальметерол / флутиказона пропионат снижал риск развития повторных обострений в 4 раза по сравнению с терапией бронхолитиками (относительный риск 4,05; 95 % доверительный интервал 1,55–10,54; $p = 0,001$). Таким образом, Серетид по сравнению с бронхолитиками уменьшает выраженность симптомов ХОБЛ, приводит к быстрому и клинически значимому улучшению качества жизни и значительно снижает риск обострений.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире и одной из ведущих причин смерти [1–3]. Распространенность ХОБЛ во всех возрастных группах составляет около 1 %, а у лиц старше 40 лет она может достигать 10 % и более [4].

При этом заболевание часто не диагностируется, даже в экономически развитых странах выявляется не более 30 % случаев ХОБЛ [5, 6]. В настоящее время ХОБЛ занимает 4-е место по частоте смертей (по данным на 2002 г. 2,75 млн смертей в год обусловлены ХОБЛ) [7]. Согласно прогнозам к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти и обусловит 4,7 млн смертей в год [8]. ХОБЛ представляет собой тяжелое экономическое бремя для общества, пациентов и членов их семей из-за неуклонного прогрессирования, приводящего к инвалидизации [9].

В России ХОБЛ занимает лидирующее положение в структуре распространенности заболеваний органов дыхания и составляет более 55 % всех хронических болезней дыхательной системы [10]. По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в России зарегистрированы 2,4 млн больных ХОБЛ, однако результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может составлять около 16 млн человек [11].

В соответствии с общепринятым определением ХОБЛ — это заболевание, характеризующееся не полностью обратимым ограничением воздушного потока, которое, как правило, неуклонно прогрессирует и вызвано воспалительной реакцией легочной ткани на воздействие патогенных частиц или газов [9].

Прогрессирование нарушений вентилиционной функции легких приводит к появлению и нарастанию таких симптомов ХОБЛ как кашель, отхождение мокроты, одышка при нагрузке, а также сопровождается развитием обострений, характеризующихся резким увеличением выраженности этих симптомов. Прогрессирование симптомов ХОБЛ существенно ограничивает возможность пациентов жить полноценной жизнью: снижает переносимость физической нагрузки, а затем и повседневной деятельности, вызывает постоянное ощущение трудностей, связанных с актом дыхания, страх задохнуться и зависимость от лекарств или определенных условий жизни. Все это значительно снижает качество жизни пациентов [10]. О выраженности ограничений, которые ХОБЛ накладывает на повседневную жизнь, свидетельствуют результаты исследования *Confronting COPD*. Каждый пятый из включенных в это исследование пациентов с ХОБЛ отмечал нехватку воздуха даже в покое, в положении сидя или лежа, а 24 % пациентов задыхались при разговоре. Треть пациентов жаловались на одышку при легкой работе по дому, и подавляющее большинство (70 %) испытывали одышку при подъеме на один лестничный пролет [12]. ХОБЛ влияет на все аспекты жизни, включая общение, разговор и сон. Как более ранние, так и недав-

ние исследования подтверждают выраженное снижение качества жизни у пациентов с ХОБЛ, уже начиная с легкой и умеренной стадий [13, 14].

Несмотря на то, что врач, назначая лечение, должен в первую очередь стремиться к замедлению прогрессирования заболевания, добиваясь замедления снижения функции легких и увеличения продолжительности жизни, именно повседневная жизнь и ее качество — это главное, что волнует пациента, испытывающего выраженные ограничения, связанные с болезнью. По данным опроса пациентов с ХОБЛ их жизнь связана с постоянным страхом и тревогой. Объектами этой тревоги служат [15]:

- симптомы, прежде всего одышка / нехватка воздуха; особенный страх вызывает резкое возрастание тяжести симптомов в случае обострения;
- плохая переносимость физической нагрузки и связанная с этим невозможность поддерживать приемлемый уровень физической или социальной активности;
- психический дискомфорт — депрессия из-за невозможности жить полной жизнью и постоянная боязнь простудиться или как-либо еще ухудшить свое состояние.

Особенно выраженное снижение качества жизни отмечается в случае развития обострения. При заполнении вопросников многие пациенты отмечали, что обострения, потребовавшие госпитализации, сопровождались такими ощущениями, которые казались им "хуже, чем смерть" [16, 17].

Существуют стандартизированные параметры, позволяющие оценить влияние ХОБЛ на разные аспекты качества жизни пациентов. Несмотря на большое значение показателей функции легких в диагностике и определении степени тяжести ХОБЛ, они лишь слабо коррелируют с тяжестью симптомов и качеством жизни пациентов с ХОБЛ и не могут заменять специальные инструменты для оценки качества жизни [18].

В настоящее время для оценки качества жизни при ХОБЛ используются несколько вопросников, например *SF-36* [19], *EuroQol-5D* [19, 20] и *CRQ* [19–20]. Вероятно, наиболее широко распространенным вопросником для оценки качества жизни при ХОБЛ является заполняемый пациентами вопросник *SGRQ* [22]. В него входят 50 вопросов, с помощью которых можно оценить 3 компонента или аспекта качества жизни, связанного со здоровьем:

- "симптомы" — влияние на качество жизни одышки и кашля;
- "активность" — влияние ХОБЛ на физическую активность пациента;
- "воздействия" — ограничение социальных функций и психологические проблемы.

Сумма баллов при оценке ответов на этот вопросник составляет от 0 до 100, при этом 0 является лучшим из возможных значений. Изменение суммы баллов на 4 единицы считается клинически значимым. В исследовании *ISOLDE* (Ингаляционные стероиды

при обструктивной болезни легких в Европе) [23] было показано, что вопросник *SGRQ* позволяет измерить прогрессирующее ухудшение качества жизни, которое зависело от скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ую с (ОФВ₁) и частоты обострений [24]. Ухудшение показателей по трем компонентам вопросника свидетельствует об одновременном ухудшении всех аспектов качества жизни при ХОБЛ.

Для того чтобы оценить объективное значение качества жизни при ХОБЛ, в ряде исследований изучали взаимосвязь между качеством жизни и смертностью пациентов [25–27], частотой обострений и госпитализаций [28].

Качество жизни пациентов с ХОБЛ напрямую связано с показателями выживаемости, и снижение качества жизни по результатам заполнения вопросника *SGRQ* сопровождалось выраженным увеличением смертности больных ХОБЛ [22, 25–27]. Так, в исследовании *T.Oga et al.* [27], в которое вошли 150 мужчин с диагнозом ХОБЛ (средний возраст 69 лет, средняя ОФВ₁ 47 %_{долж.}), выживаемость в течение 5 лет составила 80 %, при этом отмечена четкая взаимосвязь частоты смертей и качества жизни. Одновариантный анализ по методу Сох показал, что увеличение общей оценки по вопроснику *SGRQ* на каждый балл сопровождалось ростом риска смерти на 3,3 % [27]. В исследовании *P.Almagro et al.* [29], включавшем 141 участника (мужчины и женщины), госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, сопровождавшегося признаками дыхательной недостаточности (средний возраст 72 года, средний ОФВ₁ 37 %_{долж.}), смертность пациентов за время исследования составила 47 % (средняя продолжительность периода наблюдения 838 дней). При этом увеличение общей оценки по *SGRQ* на 10 ед. сопровождалось ростом смертности в период после выписки из стационара на 21 % [29].

В исследовании *A.Domingo-Salvany et al.* [26] был включен 321 мужчина, амбулаторно наблюдавшийся по поводу ХОБЛ (средний возраст 65 лет, средний ОФВ₁ 45 %_{долж.}). Частота смертей за период наблюдения (в среднем 4,8 лет) составила 33 %. При этом увеличение (ухудшение) оценки по вопроснику *SGRQ* на 1 стандартное отклонение сопровождалось ростом смертности среди мужчин с ХОБЛ на 61 %. Аналогичным фактором риска смерти являлось ухудшение качества жизни по данным вопросника *SF-36* [26].

Доказана связь качества жизни и обострений ХОБЛ. В исследовании, включавшем 438 пациентов с обострением хронического бронхита, *S.Spencer* и *P.W.Jones* [28] показали, что развитие повторных обострений отмечалось у пациентов со значительно более высокой суммой баллов *SGRQ* при включении в исследование (т. е. с худшим качеством жизни). В исследовании *ISOLDE* ($N = 613$) также была выявлена взаимосвязь более частых обострений ХОБЛ

с более низким исходным качеством жизни по вопроснику *SGRQ* ($p < 0,0001$) и более быстрым его ухудшением ($p < 0,0003$) [23].

Ухудшение качества жизни также сопровождается увеличением частоты госпитализаций. В исследовании *I.M.Osman et al.* [29] были включены 238 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ (средний возраст 68 лет, средний ОФВ₁ 39 %_{долж.}). Пациенты, которые были повторно госпитализированы в течение первого года после выписки из стационара, имели общую оценку по *SGRQ* на 4,8 балл выше, чем пациенты, которые в повторной госпитализации не нуждались [30].

Качество жизни и эффективное лечение ХОБЛ

В соответствии с общепринятым определением ХОБЛ — это "заболевание, которое можно предотвратить и лечить..." [31, 32], однако в настоящее время не имеется доказательств того, что какие-либо из существующих лекарственных препаратов могут замедлять прогрессирующее снижение функции легких при длительном применении у больных ХОБЛ (уровень доказательности А*) [*GOLD*]. Поэтому первоочередной целью лекарственного лечения ХОБЛ является влияние на уменьшение выраженности симптомов и осложнений, а также улучшение качества жизни пациентов.

В такой ситуации вопросники для оценки качества жизни представляют собой важные инструменты для подбора наиболее эффективной терапии ХОБЛ. В исследовании *ISOLDE* [23] было показано, что длительная терапия флутиказона пропионатом замедляет скорость ухудшения всех показателей качества жизни при ХОБЛ. Эти данные впервые продемонстрировали возможность приостановить прогрессирующее ухудшение состояния здоровья при ХОБЛ и стали одной из предпосылок к включению ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в мировые стандарты лечения пациентов с ХОБЛ.

Аналогично в более крупном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *TRISTAN* [33] было отмечено, что терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом 50 / 500 мкг 2 раза в сут. обеспечивала улучшение качества жизни по сравнению с группой плацебо уже через 2 мес. от начала лечения (снижение суммы баллов вопросника *SGRQ* на 4,3). Статистически значимое различие с группой плацебо ($p < 0,001$) сохранялось до конца исследования (52 нед.). Одной из вероятных причин улучшения качества жизни являлось снижение частоты обострений на фоне терапии сальметеролом / флутиказоном пропионатом. Результаты исследования *TRISTAN* подтвердили важную роль комбинированной терапии в достижении

* Уровень доказательности А — большое количество данных, полученных в многоцентровых исследованиях с высоким уровнем дизайна.

таких значимых целей лечения ХОБЛ, как уменьшение частоты обострений и улучшение состояния здоровья пациентов.

Таким образом, комбинированная терапия (сальметерол / флутиказона пропионат) на сегодняшний день обеспечивает наиболее выраженное благоприятное влияние на состояние пациентов с ХОБЛ.

Исследование качества жизни пациентов с ХОБЛ в России

Учитывая растущую распространенность ХОБЛ в России и потребность в выработке оптимальной стратегии терапии этого заболевания, было проведено многоцентровое исследование ИКАР–ХОБЛ (исследование качества жизни пациентов с ХОБЛ в России). Это исследование было многоцентровым, в нем приняли участие 13 центров в 10 регионах России: г. Москва (главные исследователи — А.С.Белевский, С.И.Овчаренко, Е.И.Шмелев, Н.М.Шмелева), г. Санкт-Петербург (В.И.Трофимов), г. Екатеринбург (И.В.Лещенко), г. Иркутск (Б.А.Черняк), г. Барнаул (Т.И.Мартыненко), г. Самара (А.В.Жестков), г. Волгоград (Н.А.Сонная), г. Казань (Р.С.Фассахов), г. Ярославль (Ш.Х.Палютин), г. Смоленск (А.О.Молотков).

Исследование состояло из двух частей. Первая часть представляла собой одномоментное популяционное исследование, целью которого было изучить влияние ХОБЛ на качество жизни больных. Результаты этой части исследования свидетельствовали о снижении качества жизни у пациентов с ХОБЛ по сравнению с лицами, не имеющими ХОБЛ, и больными бронхиальной астмой (БА) и были опубликованы ранее [34]. В настоящей статье представлены результаты 2-й части исследования ИКАР–ХОБЛ — открытого проспективного исследования, в котором сравнивали влияние терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом или регулярного применения бронхолитиков на качество жизни, выраженность симптомов и частоту обострений при тяжелой ХОБЛ.

Цель исследования — изучить влияние ХОБЛ и тактики ее лечения на качество жизни больных и определить пути оптимизации ведения пациентов.

Пациенты и методы исследования

Пациенты

В исследовании приняли участие 242 пациента с тяжелым течением ХОБЛ (стадия III), соответствовавшие следующим критериям включения:

- амбулаторные больные с тяжелым течением ХОБЛ;
- возраст больного ≥ 40 лет;
- индекс курения ≥ 10 пачко-лет (в том числе для "бывших курильщиков");
- $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ (индекс Тиффно) $< 70\%$;

- $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%_{\text{долж.}}$ (после ингаляции бронходилататора);
 - прирост $\text{ОФВ}_1 \leq 12\%$ (и ≤ 200 мл) по сравнению с исходным значением после ингаляции 400 мкг салбутамола.
- В проспективное исследование не включались:
- больные, регулярно принимающие иГКС и / или системные ГКС;
 - пациенты с профессиональными заболеваниями органов дыхания;
 - больные с аллергическими заболеваниями органов дыхания;
 - больные с признаками декомпенсации легочного сердца;
 - больные с туберкулезом, бронхоэктатической болезнью;
 - больные с онкологическими заболеваниями;
 - больные, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ в течение 4 нед. до включения в исследование;
 - пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда в течение последних 3 мес. или недавно госпитализированные по поводу застойной сердечной недостаточности;
 - лица, перенесшие острое заболевание, обострение / декомпенсацию хронического заболевания или оперативное вмешательство в течение последних 4 нед.;
 - лица, принимавшие психотропные препараты в течение последних 4 нед.;
 - лица, злоупотребляющие алкоголем и / или наркотиками в анамнезе.

Терапия

Продолжительность лечебного периода составила 24 нед.

Пациенты были распределены в следующие группы (рис. 1):

- 1) сальметерол / флутиказона пропионат, препарат Серетид, дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ) 25 / 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день — (132 больных);

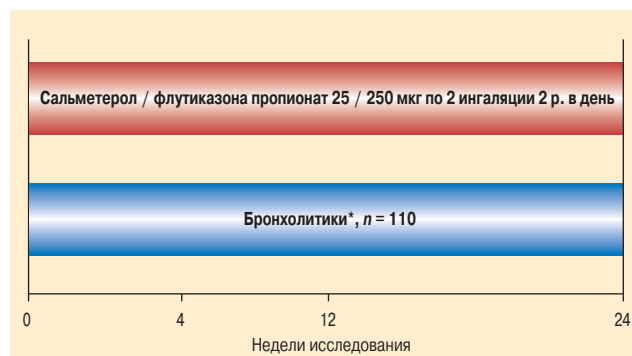


Рис. 1. Дизайн исследования ИКАР–ХОБЛ

Примечание: * — только бронхолитические средства (коротко- и длительнодействующие β -агонисты, теофиллины короткого и пролонгированного действия, ипратропиума бромид, комбинированные бронхорасширяющие препараты) за исключением тиотропиума бромида.

2) любые бронхолитики короткого или длительного действия, исключая тиотропиум (110 больных).

Все пациенты могли использовать бронхолитики короткого действия в режиме "по требованию". На протяжении всего исследования не разрешалось принимать ИГКС и / или системные ГКС, а также тиотропиума бромид.

Пациенты, отнесенные к контрольной группе, могли регулярно принимать любые бронхолитические средства (коротко- и длительнодействующие β -агонисты, теофиллины короткого и пролонгированного действия, ипратропиума бромид, комбинированные бронхорасширяющие препараты).

Оценка качества жизни

Качество жизни оценивали с помощью русскоязычной версии "Респираторного вопросника Госпиталя святого Георгия" (*SGRQ*) [22]. Вопросник *SGRQ* позволяет рассчитывать качество жизни больных по трем критериям:

- "симптомы" — недомогание вследствие респираторных симптомов;
- "активность" — нарушения физической активности и ограничение подвижности, обусловленные одышкой;
- "воздействия" — психо-социальные последствия болезни.

Официальная русскоязычная версия специфического вопросника качества жизни *SGRQ* была предоставлена разработчиком. Специализированный вопросник "Респираторный вопросник *St. George*" является официальной русскоязычной версией *SGRQ*, прошедшей полный курс культурной и языковой адаптации в РФ.

Критерии оценки

Основные критерии оценки — качество жизни по результатам вопросника *SGRQ*.

С помощью вопросника *SGRQ* оценивали влияние заболевания и проводимой терапии на каждый из трех критериев качества жизни ("симптомы", "активность", "воздействия"), а также суммарный балл *SGRQ*, характеризующий общее воздействие болезни на состояние здоровья.

Дополнительные критерии оценки — потребность в бронхолитиках короткого действия, выраженность одышки и частота среднетяжелых и тяжелых обострений.

Потребность в бронхолитиках рассчитывалась по данным за последнюю неделю перед очередным визитом в клинику, вычислялось среднее количество ингаляций в сутки. Выраженность одышки оценивалась на визитах по 6-балльной шкале от 0 баллов (нет одышки) до 5 баллов (одышка в покое или при минимальной нагрузке). Среднетяжелые обострения определялись как состояния, при которых было необходимо применение антибиотиков и / или системных ГКС. Обострения, требовавшие госпитализации, расценивались как тяжелые.

Статистический анализ

Использовали пакет программ *Statistica 6.0*. Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряженности 2×2) использовался критерий χ^2 с поправкой по Йейтсу или двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов статистически значимо не различались по исходным демографическим и клиническим характеристикам.

Качество жизни

Применение сальметерол / флутиказона пропионата 25 / 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день сопровождалось быстрым, в течение первых недель терапии, и выраженным улучшением качества жизни по сравнению с терапией бронхолитиками. Среднее изменение суммарного балла *SGRQ* за первые 4 нед. использования комбинированного препарата превысило порог клинически значимых изменений (4 балла) более чем в 2 раза, что свидетельствует о том, что пациенты могут ощутить значительное улучшение самочувствия уже в самом начале лечения (рис. 2).

У пациентов, получавших только бронхолитики, отмечалось значительно менее выраженное улучшение качества жизни: в этой группе отсутствовало клинически значимое снижение суммарного балла *SGRQ* на всех этапах исследования (0–4, 4–12, 12–24 нед.; рис. 2). Более того, при терапии бронхолитиками улучшение качества жизни по критериям "симптомы" и "активность" достигло плато уже к 12-й нед. терапии, в то время как у больных, использовавших сальметерол / флутиказона пропионат, продолжалось улучшение всех отдельных составляющих суммарного показателя *SGRQ* до окончания исследования (рис. 3).

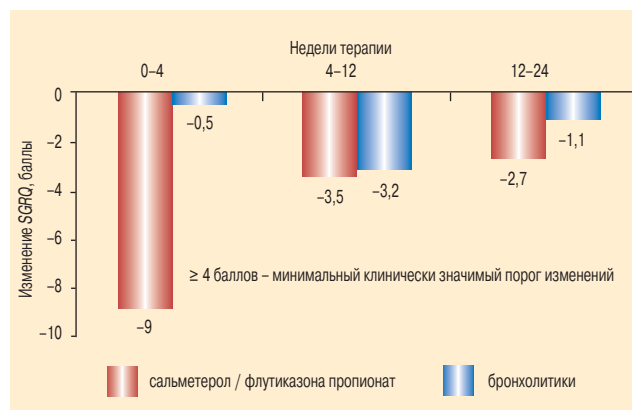


Рис. 2. Изменения суммарного балла *SGRQ* в ходе исследования по сравнению с предыдущим значением на фоне сравниваемых режимов терапии

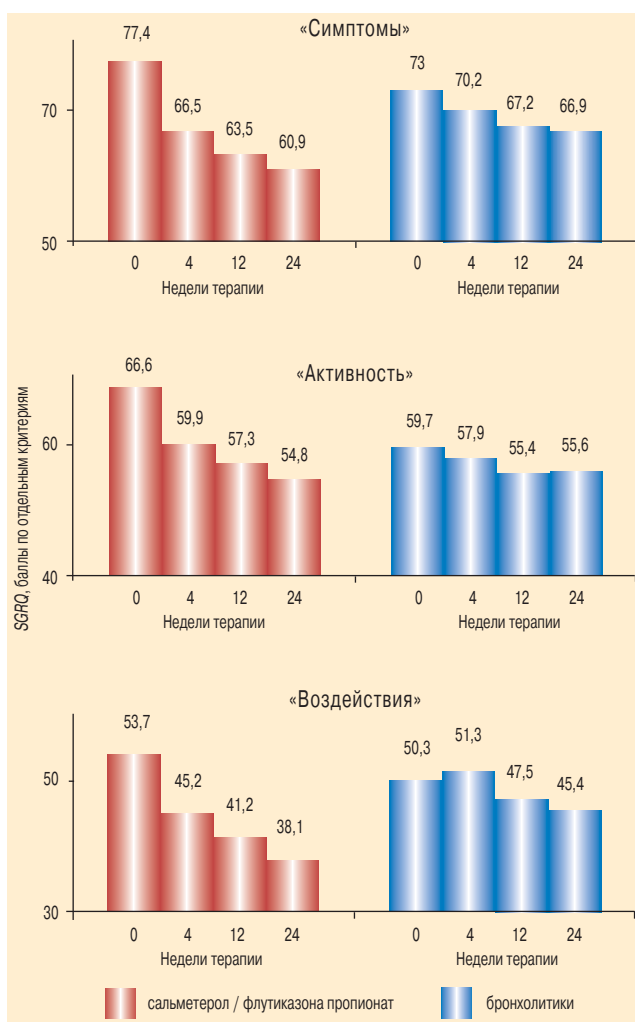


Рис. 3. Динамика отдельных критериев качества жизни по данным опросника SGRQ на фоне сравниваемых режимов терапии

Клинические показатели

Улучшение качества жизни у пациентов, получавших сальметерол / флутиказона пропионат, сопровождалось уменьшением выраженности симптомов ХОБЛ. Применение сальметерола / флутиказона пропионата приводило к уменьшению выраженности одышки — основного и наиболее тяжело переносимого симптома ХОБЛ. К окончанию исследования

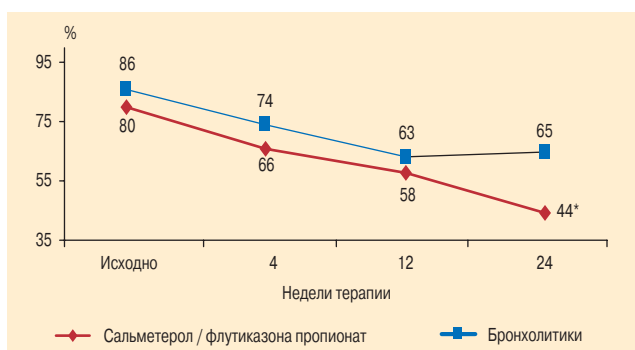


Рис. 4. Доля пациентов (%) со значительно выраженной одышкой (3–5 баллов) в зависимости от режимов и продолжительности терапии

Примечание: * $p = 0,002$ по сравнению с группой бронхолитической терапии.

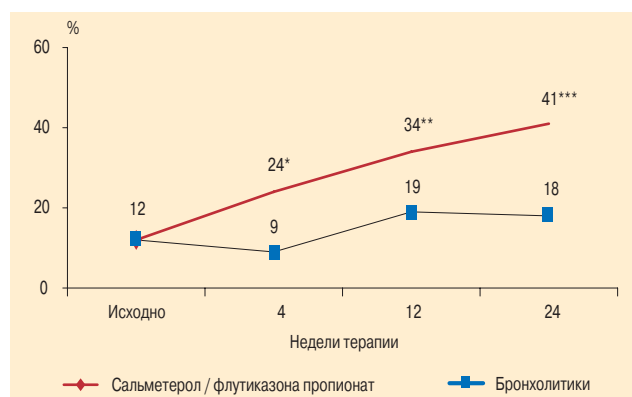


Рис. 5. Доля пациентов (%) с потребностью в бронхолитиках короткого действия < 1 ингаляции в сут. в зависимости от режимов и продолжительности терапии

Примечание: * $p = 0,001$ по сравнению с группой бронхолитической терапии; ** $p = 0,012$ по сравнению с группой бронхолитической терапии; *** $p < 0,001$ по сравнению с группой бронхолитической терапии.

терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом обусловила уменьшение доли пациентов со значительно выраженной одышкой (3–5 баллов по применявшейся шкале) почти в 2 раза — с 80 до 44 %. В группе бронхолитической терапии доля таких больных снизилась с 86 до 63 % к 12-й нед. лечения, дальнейшее снижение этого показателя к 24-й нед. не наблюдалось (рис. 4).

На фоне терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом наблюдалось снижение потребности в бронхолитиках короткого действия и постоянное увеличение доли пациентов, использовавших β_2 -агонисты короткого действия менее одной ингаляции в сутки. В группе сальметерола / флутиказона пропионата уже через 4 нед. лечения число таких пациентов было значительно больше, чем в группе бронхолитической терапии (рис. 5).

Обострения ХОБЛ представляют собой большую клиническую проблему, поскольку тесно связаны со смертностью и прогрессированием заболевания [9]. У пациентов, перенесших тяжелое обострение, смертность в течение года после госпитализации может достигать 40 % [29, 35]. В соответствии со стратегией терапии ХОБЛ [9] предотвращение обострений является одной из главных целей лечения ХОБЛ, а терапевтические подходы, способные это обеспечить, могут влиять на снижение темпов ухудшения функции легких [9, 29], смертность и качество жизни [23, 28].

В исследовании ИКАР–ХОБЛ было продемонстрировано выраженное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений при применении комбинированного препарата сальметерол / флутиказона пропионат. В течение второй половины лечебного периода (12–24 нед.) обострения ХОБЛ были зарегистрированы у 23 % пациентов, получавших сальметерол / флутиказона пропионат, в то время как в группе бронхолитической терапии таких больных было существенно больше (38 %, $p = 0,026$; рис. 6). Еще более выраженные различия были обнаружены в частоте повторных среднетяжелых и тяжелых



обострения астмы



Бизнес-Парк "Крылатские Холмы",



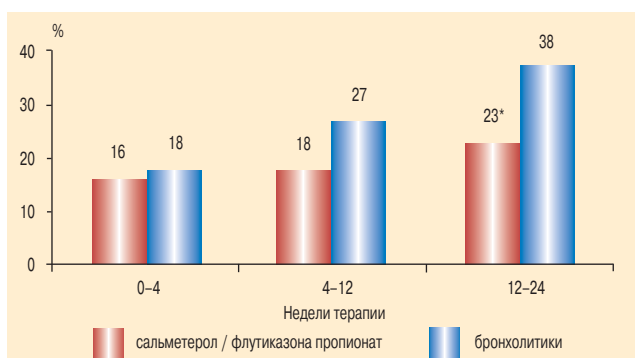


Рис. 6. Доля пациентов (%), имевших среднетяжелые и тяжелые обострения ХОБЛ, в различные периоды исследования в зависимости от режимов терапии

Примечание: * $p = 0,026$ по сравнению с группой бронхолитической терапии.

обострений в течение второй половины лечебного периода. К окончанию терапии повторные обострения развились только у 5 % пациентов (6 из 119) в группе сальметерола / флутиказона пропионата, а в группе бронхолитической терапии доля пациентов с повторными обострениями составила 20 % (20 из 98; рис. 7). Таким образом, по мере увеличения длительности лечения терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом обуславливала снижение риска развития повторных обострений в 4 раза по сравнению с терапией бронхолитиками (относительный риск 4,05; 95 % доверительный интервал 1,55–10,54; $p = 0,001$).

ХОБЛ имеет многокомпонентную патофизиологию, включающую хроническое воспаление, мукоцилиарную дисфункцию, структурные изменения слизистой бронхов и системный компонент, которые приводят к ограничению воздушного потока [9]. Очевидно, что для достижения максимального эффекта необходимо использовать те варианты терапии, которые способны воздействовать на все составляющие патогенеза.

Как было показано в данном исследовании, применение комбинированного препарата Серетид, содержащего длительнодействующий β_2 -агонист сальметерол и ИГКС флутиказона пропионат, по сравнению с использованием только бронхолитиков, наряду с уменьшением выраженности симптомов, сопровождается быстрым и клинически значимым улучшением качества жизни. Очень важно, что

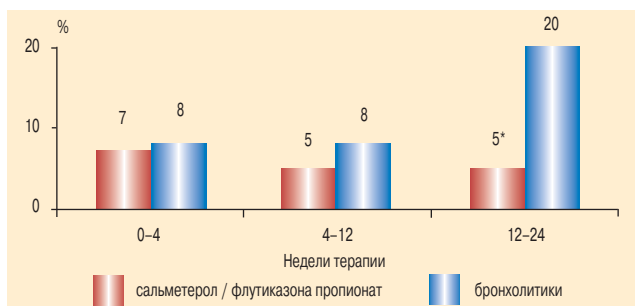


Рис. 7. Доля пациентов (%), имевших повторные среднетяжелые и тяжелые обострения ХОБЛ, в различные периоды исследования в зависимости от режимов терапии

Примечание: * $p = 0,001$ в сравнении с группой, получавшей бронхолитики.

терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом значительно снижает риск развития обострений. Данные о выраженном превосходстве комбинированной терапии над использованием только бронхолитиков при ХОБЛ чрезвычайно значимы. Можно предположить, что комбинированная терапия, обеспечивающая многофакторное воздействие на компоненты патогенеза ХОБЛ, сохранит свои преимущества перед бронхолитиками при использовании любых коротко- и длительнодействующих бронходилататоров и их комбинаций, однако этот вопрос требует дополнительных исследований.

Литература

1. Chen J.C., Mannino D.M. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1999; 5: 93–99.
2. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002; 51: 1–16.
3. Pauwels R.A., Rabe K.F. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613–620.
4. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 188–207.
5. Stang P., Lydick E., Silberman C. et al. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117 (suppl. 2): 354S–359S.
6. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
7. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>. По состоянию на 22.06.2006.
8. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
9. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2005 (Based On An April 1998 NHLBI/Who Workshop). www.goldcopd.org, accessed on 20.11.2005.
10. Чучалин А.Г. (ред.) Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Издательство "Атмосфера"; 2004.
11. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. МЗ РФ, ПРО, МАКМАХ, 2005. <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/copd-2005-project.pdf>.
12. Rennard S. et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000; subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 799–805.
13. Garrido P.C., Diez J.M., Gutierrez J.R. et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPAC study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006; 4:31 (in press) doi:10.1186/1477-7525-4-31.
14. Ferrer M., Alonso J., Morera J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 1072–1079.

15. *Van der Molen T, Pieters W, Bellamy D, Taylor R.* Measuring the success of treatment for chronic obstructive pulmonary disease — patient, physician and health-care payer perspectives. *Respir. Med.* 2002; 96 (suppl. C): S17–S21.
16. *Spencer S., Williams A.* The health status burden of exacerbations in COPD measured using the EQ-5D. *Eur. Resp. J.* 2002; 20 (Suppl. 38): 249s.
17. *O'Reilly J., Williams A.E., Ledger G., Rice L.* Health utility burden for exacerbation of COPD requiring admission into hospital as measured by the EQ-5D. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (7, suppl): A229.
18. *Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M.* Why quality of life measures should be used in the treatment of patients with respiratory illness. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994; 49: 79–82.
19. *Ware J.J., Sherbourne C.D.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30: 473–83.
20. The EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199–208.
21. *Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M. et al.* A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773–778.
22. *Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P.* A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
23. *Spencer S., Calverley P.M.A., Burge P.S et al.* on behalf of the ISOLDE Study Group. Health Status Deterioration in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 122–128.
24. *Spencer S., Calverley P.M., Burge P.S., Jones P.W.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 698–702.
25. *Carone M., Ambrosino N., Bertolotti G. et al.* Quality of life evaluation and survival study: a 3-yr prospective multinational study on patients with chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2001; 56: 17–22.
26. *Domingo-Salvany A., Lamarca R., Ferrer M. et al.* Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 680–685.
27. *Oga T., Nishimura K., Tsukino M. et al.* Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 544–549.
28. *Spencer S., Jones P.W.* Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 589–593.
29. *Almagro P., Calbo E., de Echaguen A.O. et al.* Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–1448.
30. *Osman I.M., Godden D.J., Friend J.A. et al.* Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 6771.
31. *Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M et al., GOLD Scientific Committee.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
32. *Celli B.R., MacNee W.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
33. *Calverley P.M.A., Pauwels R., Vestbo J. et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
34. *Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А. и др.* Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования "ИКАР–ХОБЛ". *Пульмонология* 2005; 1: 93–102.
35. *Wildman M., Groves J., Walia S.* Hospitalised COPD exacerbations: survival and univariate outcome predictors, 36 month follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; Vol. 165 (pt 2): A272.

Поступила 28.06.2006
 © Коллектив авторов, 2006
 УДК 616.24-036.12-036.8