

Ингаляционные кортикостероиды при стабильной хронической обструктивной болезни легких: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ

Отдел пульмонологии ГУ ЦНИИТ РАМН, Москва

E.I.Shmelev

Inhaled corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease: an evolution of opinions

Появление понятия "хроническая обструктивная болезнь легких" (ХОБЛ) в середине 90-х гг. прошлого века (в 1995 г. — ERS, в 2000 г. — GOLD) ознаменовано весьма пессимистичными взглядами на эффективность терапии и на прогнозы для больных. Множество основополагающих публикаций того времени носило мрачный характер: "...единственное неуклонно прогрессирующее заболевание; ...до настоящего времени не существует метода и средства, способного остановить прогрессирование ХОБЛ; ...по прогнозам Всемирного банка, ХОБЛ к 2010 г. выйдет на 4-е место среди заболеваний по наносимому ущербу населению" и т. д. Соответственно публикациям формировалось и отношение врачей к этой болезни. Врачи общей практики — основное звено в работе с этим контингентом — в большинстве своем относились к больным ХОБЛ как к бесперспективным, не приносящим удовлетворения результатами лечения.

Однако интенсивная исследовательская работа, проводимая во всем мире по проблеме ХОБЛ, внесла следующие существенные изменения в понимание этого заболевания, которые сегодня делают этих больных не такими уж "бесперспективными":

- произошли изменения в формулировке определения ХОБЛ: введены понятия "предотвратимая и поддающаяся лечению болезнь"; подчеркивается, что течение ХОБЛ у разных пациентов может значительно варьироваться, в отличие от прежнего мнения о неотвратимости "неуклонного прогрессирования";
- в число факторов риска ХОБЛ введена бронхиальная астма (БА) — болезнь с классическим аллергическим воспалением воздухоносных путей;
- при описании патогенеза ХОБЛ подчеркивается, что патологические изменения локализуются в проксимальных и периферических воздухоносных путях, легочной паренхиме и легочных сосудах, в отличие от прежнего мнения, что это "болезнь дистальных воздухоносных путей", и эти изменения состоят из хронического воспаления и структурных изменений в результате повторяющихся повреждений и репараций.

Итак, хроническое воспаление, являющееся следствием действия суммы факторов риска, ведет к

известным респираторным и системным проявлениям ХОБЛ. При этом следует обратить внимание на то, что во всех редакциях GOLD и национальных стандартов многих стран главным средством в лечении ХОБЛ считаются бронходилататоры, однако с оговоркой на то, что это симптоматическая терапия. Конечно, одышка и кашель — ведущие симптомы ХОБЛ, доставляющие максимальный дискомфорт больному, и их минимизация при помощи эффективных бронходилататоров приносит множество положительных эффектов, вплоть до улучшения качества жизни, однако главный патогенетический механизм — воспаление — остается за пределами влияния бронходилататоров. Было бы идеальным использовать в лечении ХОБЛ противовоспалительный препарат с высокой эффективностью. При этом из всех известных противовоспалительных препаратов наиболее мощным противовоспалительным потенциалом обладают глюкокортикостероиды (ГКС).

Данные о влиянии монотерапии ГКС на течение ХОБЛ

Общепризнанным является факт менее выраженного влияния ГКС на бронхиальную обструкцию при ХОБЛ, чем при БА. Постепенно сформировалось 2 точки зрения на применение ГКС (естественно, ингаляционных — иГКС) при ХОБЛ. Первая — "чем позже, тем лучше". Аргументами для сторонников этой позиции были клинические признаки невысокой эффективности иГКС и опасения осложнений применения иГКС (стероидная миопатия, респираторные микозы и пр.). Другая точка зрения — раннее и активное применение иГКС, особенно в комбинации с бронходилататорами. Эта позиция сформирована на основании отдельных наблюдений высокой эффективности иГКС при ХОБЛ. При этом следует учесть, что популяция больных ХОБЛ весьма неоднородна, что проявляется, в частности, разной скоростью прогрессирования болезни и наличием различных сопутствующих заболеваний. Тем не менее только результаты хорошо спланированных клинических исследований могут быть основанием для формирования объективного отношения к иГКС при ХОБЛ.

В 1999 г. *J. Vestbo et al.* были опубликованы результаты (*Copenhagen City Heart Study*) сравнения эффективности ингаляций будесонида и плацебо у 290 больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ при их постоянном применении в течение 3 лет [1]. Оказалось, что изменения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) под влиянием плацебо и будесонида практически не различались. В другом аналогичном исследовании (*EUROSCOP*) [2], также продолжавшемся 3 года и в котором приняли участие 1 277 больных ХОБЛ, получены данные, демонстрирующие невозможность затормозить прогрессирующее падение $ОФВ_1$ при помощи будесонида. Позже опубликованы результаты применения ингаляций триамсинолона в течение 4 лет у 1 116 больных ХОБЛ (*Lung Health Study II*) [3]. Авторы подтвердили на примере уже другого иГКС рефрактерность $ОФВ_1$ к этой группе препаратов. Изучение возможностей терапии стабильной ХОБЛ с помощью флутиказона пропионата проведено в рамках исследования ISOLDE. В исследование были включены 751 пациент с ХОБЛ. После вводного периода больные основной и контрольной групп получили короткий курс системных ГКС, что привело к существенному приросту $ОФВ_1$. Затем системные ГКС были заменены на иГКС (основная группа) и плацебо (контрольная группа). Сразу после отмены системных ГКС произошло падение $ОФВ_1$, более выраженное в контрольной группе. Однако к концу периода исследования (3-й год) различия по показателям $ОФВ_1$ в основной и контрольной группах отсутствовали. Следовательно, получены достоверные данные о невозможности влияния на уменьшение $ОФВ_1$ при стабильном течении ХОБЛ самыми эффективными иГКС. Поэтому в качестве монотерапии стабильной ХОБЛ эта группа препаратов в настоящее время не рекомендуется.

Однако перечисленные выше исследования установили и определенное положительное влияние на течение ХОБЛ, связанное с применением иГКС, в частности, возможность снижения тяжести обострений ХОБЛ [4].

Длительное применение иГКС ведет к снижению частоты обострений при 1-годичном применении на 34 % (TRISTAN), при 3-годичном — на 25 % (ISOLDE), а применение больших доз триамсинолона в течение 4 лет (*Lung Health Study II*) — на 53 %. Наряду с этим фактом обнаружено влияние иГКС на качество жизни. Так, в исследовании ISOLDE уже к концу 1-го года качество жизни больных, получавших флутиказон, было лучше, чем у пациентов, получавших плацебо, а к концу 2-го года эти различия стали клинически значимыми [5]. Все приведенные данные легли в основу рекомендаций GOLD при стабильной ХОБЛ.

Доказательства эффективности комбинации β_2 -агонистов длительного действия с иГКС при ХОБЛ

Обнадеживающие факты повышения эффективности иГКС при стабильной ХОБЛ получены при сочетании применения иГКС с β_2 -агонистами длитель-

ного действия. В 2002 г. установлено существенное повышение эффективности ГКС при их сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (*P. Barnes*). 1-годовичное применение сочетания 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона (в виде Мультидиска) 2 раза в сутки приводило к существенному приросту пиковой скорости выдоха, по сравнению с изолированным использованием указанных препаратов. При этом у больных с исходным показателем $ОФВ_1 < 50$ % произошел прирост показателя, по меньшей мере, в 3 раза превышающий результаты в группах с использованием отдельных препаратов. В этой же группе частота обострений снизилась на 43 %, в то время как один флутиказон уменьшил число обострений только на 35 %. Наряду с этим комбинированная терапия привела к клинически более значимому приросту качества жизни. При специальном исследовании этого феномена установлено взаимное усиление эффектов иГКС и β_2 -агонистов длительного действия: иГКС повышают экспрессию β_2 -адренорецепторов [6], а β_2 -агонисты активируют рецепторы к ГКС [7]. Таким образом, открылись новые обнадеживающие перспективы применения иГКС в составе фиксированных комбинаций при стабильной ХОБЛ.

Среди многих исследований возможности повышения эффективности лечения стабильной ХОБЛ, проводимых по различным дизайнам, особое место занимает INSPIRE (*Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations* — изучение новых стандартов для профилактики и снижения числа обострений). Исследование INSPIRE — это первое исследование, в котором проводилось непосредственное сравнение препарата с противовоспалительной активностью — комбинации сальметерол / флутиказона пропионата в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сутки — с бронхолитиком тиотропия бромидом в дозе 18 мкг 1 раз в сутки. Изучалось их влияние на частоту обострений заболевания, требующих использования ресурсов здравоохранения (ИРЗ), а также на другие вторичные исходы, включая состояние здоровья, частоту прекращения участия пациентов в исследовании, показатели функции внешнего дыхания и смертность от всех причин. При этом учитывалась важная позиция: тиотропия бромид — наиболее эффективный препарат бронхолитической терапии ХОБЛ. По сути, в этом исследовании оценивалась эффективность лечения ХОБЛ с использованием противовоспалительного потенциала комбинированного препарата сальметерол / флутиказона пропионата с монотерапией наиболее эффективным при ХОБЛ бронхолитиком — тиотропия бромидом. 1 323 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ из 20 европейских стран были рандомизированы в это 2-летнее двойное слепое, двойное маскированное исследование с параллельным дизайном. Первичным конечным критерием оценки была частота возникновения среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания, потребовавших ИРЗ, при которых оказалось необходимым лечение пероральными ГКС и / или антибиотиками и / или потребовалась госпитализация пациента.

В результате этого исследования не было выявлено различий между группами лечения по первичному критерию оценки; частота возникновения обострений заболевания, потребовавших ИРЗ, составила 1,28 в группе лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат; 1,32 — в группе лечения тиотропия бромидом (отношение рисков (ОР) — 0,967; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,836–1,119; $p = 0,656$).

Вероятность прекращения участия в исследовании была выше на 29 % у пациентов, получавших тиотропия бромид, по сравнению с пациентами из группы лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат (ОР — 1,29; 95%-ный ДИ — 1,08–1,54; $p = 0,005$).

Частота возникновения обострений, потребовавших лечения антибиотиками, была выше при применении комбинации сальметерол / флутиказона пропионат (ОР — 1,19; 95%-ный ДИ — 1,02–1,38; $p = 0,028$), в то время как обострения, потребовавшие применения пероральных ГКС, чаще возникали при использовании тиотропия бромида (ОР — 0,81; 95%-ный ДИ — 0,67–0,99; $p = 0,039$).

Через 2 года исследования отмечались статистически значимые различия в оценке состояния здоровья, определенной по опроснику SGRQ, в пользу лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат (на 2,1 балла) по сравнению с терапией тиотропия бромидом (95%-ный ДИ — от –0,1 до –4,0; $p = 0,038$). Это среднее различие, однако, не достигло уровня минимального клинически значимого различия — МКЗР (*minimally clinically important difference* — MCID) при оценке по опроснику SGRQ, которое принято за 4 балла.

Однако анализ ответов пациентов показал, что в группе лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат у значительно большего числа пациентов было достигнуто МКЗР, по сравнению с исходными показателями, чем в группе лечения тиотропия бромидом (32 и 27 % соответственно).

Через 2 года исследования не было выявлено различий в показателях ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика между группами лечения (–0,02 л; 95%-ный ДИ — от –0,06 до 0,01; $p = 0,218$). В результате анализа времени до наступления смерти на фоне лечения было получено предположительное уменьшение на 52 % риска смертности от всех причин на протяжении 2-летнего периода исследования при использовании комбинации сальметерол / флутиказона пропионат, по сравнению с тиотропия бромидом (ОР — 0,48; 95 % ДИ — от 0,27 до 0,85; $p = 0,012$). В группе лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат было отмечено большее число зарегистрированных эпизодов пневмонии, по сравнению с группой лечения тиотропия бромидом (8 % и 4 % соответственно); ОР для времени до возникновения зарегистрированного случая пневмонии составило 1,94 (95%-ный ДИ — от 1,19 до 3,17; $p = 0,008$) для лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат, в сравнении с тиотропия бромидом, на протяжении 2-летнего периода исследования.

Исследование INSPIRE было 1-м крупномасштабным исследованием оценки влияния разных терапевтических подходов — использование антихолинергического препарата длительного действия или комбинации ИГКС и β_2 -агониста длительного действия в сочетании с противовоспалительной терапией ИГКС — на частоту обострений ХОБЛ за 2-летний период времени. Не было обнаружено различий в совокупном показателе частоты обострений между группами терапии, что предполагает способность обоих режимов терапии снижать частоту обострений в одинаковой степени. Тем не менее терапия комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат была связана с лучшим состоянием здоровья, меньшим числом досрочного выхода из исследования и меньшей частотой летальных исходов, в отличие от группы пациентов, получавших лечение тиотропия бромидом. Общая частота обострений не отличалась между группами лечения. В группе терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат было меньше число обострений, потребовавших назначения системных кортикостероидов, в сравнении с группой получавших тиотропия бромид, но относительно большее число пациентов получали антибактериальную терапию в группе сальметерол / флутиказона пропионат. Это явилось непрямым доказательством того, что данная терапия по-разному воздействует на практически идентичных пациентов, что влияет и на клиническую оценку. Эта разница обуславливает необходимость дальнейших исследований с целью определения факторов, оказывающих влияние на выбор терапии. Количество пациентов, у которых была зарегистрирована пневмония, совпавшая по времени с обострением, и которые получали антибиотики, было, тем не менее, одинаковым в обеих группах.

Большее количество пациентов не смогли полностью завершить исследование в группе, получавших тиотропия бромид. Данное различие стало очевидным начиная с 13-й недели и сохранялась до 104-й недели. Эта различная частота выбывания из исследования, возможно, привела к эффекту "здоровой выживаемости", которая наблюдалась в других исследованиях [8], и позволяет предположить, что тяжесть заболевания в обеих группах терапии не была полностью идентичной во время исследования, поскольку пациенты, у которых общее состояние ухудшалось быстрее, выбывали из исследования раньше. Различная частота досрочного завершения лечения сама по себе является косвенным маркером эффективности лечения. Ранее проводимые исследования показали, что обострения возникают в течение 8 недель после прекращения регулярной терапии ИГК [9]. Частота досрочного прекращения участия в исследовании на фоне приема тиотропия бромида была такой же, как и в группе пациентов, получавших плацебо в предшествующих исследованиях, где было возможно использование ИГК [10, 11], что может свидетельствовать о том, что дифференциальная частота досрочного завершения лечения не была связана с отменой стероидов в группе терапии тиотропия бромидом.

Различия в наблюдаемых исходах могут быть связаны с противовоспалительными свойствами комбинации сальметерол / флутиказона пропионат. Титропия бромид продемонстрировал способность снижать частоту обострений при отсутствии какой-либо противовоспалительной активности [12], тогда как ранее было показано, что комбинация сальметерол / флутиказона пропионат оказывает противовоспалительный эффект в дыхательных путях [13, 14], что может быть связано с положительным влиянием на состояние здоровья и частоту обострений ХОБЛ.

Несмотря на одинаковую частоту обострений между группами лечения, было отмечено статистически значимое различие по данному показателю в пользу группы терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат. Это различие имело место при учете всех случаев смерти, если только показатель был ограничен количеством смертельных исходов на фоне терапии (включая 2-недельный период после окончания лечения). Последний метанализ, включавший 8 002 пациентов, показал, что титропия бромид не оказывает влияния на показатель смертности по всем причинам при его сравнении с плацебо [15]. Таким образом, нет доказательств, подтверждающих увеличение смертности на фоне терапии титропия бромидом. Кроме того, не исключено, что само применение комбинации сальметерол / флутиказона пропионат повышает показатель выживаемости. Не было отмечено большего числа эпизодов пневмонии у пациентов при терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат. Исследование TORCH также показало, что большее число случаев пневмонии отмечается у пациентов на фоне терапии ИГК [9]. Как в исследовании TORCH, так и INSPIRE, повышенная частота развития пневмонии не приводила к ухудшению состояния здоровья в целом и не оказывала влияния на показатель смертности в группе терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат. Истинная природа данных эпизодов и причины их появления требуют дальнейшего изучения.

Во время исследования INSPIRE возникло несколько важных вопросов, в т. ч. почему различаются механизмы обострений в 2 группах лечения? Есть предположение, что существуют потенциально положительные стороны комбинации сальметерол / флутиказона пропионат и титропия бромид, и это необходимо исследовать в адекватно спланированных сравнительных клинических исследованиях. В одном из последних исследований (OPTIMAL) сравнивались эффекты от применения титропия бромидом в сочетании с комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат и монотерапии титропия бромидом, а также его сочетания с сальметеролом, в котором не было обнаружено преимуществ комбинации титропия бромид + сальметерол / флутиказона пропионат в отношении процента пациентов с эпизодами обострений по сравнению с другими группами терапии [16]. В этом исследовании получено улучшение показателей функции легких, состояния здоровья в целом и частоты госпитализаций

у пациентов, рандомизированных в группу терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат и титропия бромид.

Таким образом, в результате проводимых многоцентровых исследований по оптимизации терапии стабильной ХОБЛ получены доказательства высокой эффективности комбинаций ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия, что позволяет оказывать воздействие как на центральный механизм патогенеза — воспаление, так и на вторичный — вентиляционные нарушения, и является весомым доказательством того, что ХОБЛ — болезнь, поддающаяся лечению. Весьма обнадеживает возможность затормаживать прогрессирование ХОБЛ (результаты TORCH). Что же касается тройной комбинации (титропия бромид + сальметерол / флутиказона пропионат), необходимы дальнейшие исследования, чтобы наиболее четко и объективно определить достоинства такой комбинации. И, наконец, последний, но очень важный аспект этой проблемы: стоимость комбинированных препаратов существенно превышает цену каждого по отдельности. Однако простые расчеты с учетом влияния сальметерола / флутиказона пропионата на течение ХОБЛ (число обострений, их тяжесть, торможение прогрессирования болезни и пр.), а также известного факта, что наибольшие финансовые затраты приходятся на обострение ХОБЛ, доказывают, что "дорогое лекарство" в конечном итоге выгоднее назначать, чем "дешевое".

Статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксосмитКляйн".

Литература

1. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
2. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
3. Wise R., Connett J., Weinmann G. et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
4. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773–780.
5. Spencer S., Calverley P.M.A., Burge S., Jones P.W. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 122–128.
6. Baranuk J.N., Ali M., Brody D. et al. Glucocorticoids induce β_2 -adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 704–710.
7. Usmani O.S., Maneechotesuwan K., Adcock I.M. et al. Glucocorticoid receptor activation following inhaled fluticasone & salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (suppl. 8): A616.

8. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
9. Jarad N.A., Wedzicha J.A., Burge P.S., Calverley P.M. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *ISOLDE Study Group. Respir. Med.* 1999; 93: 161–166.
10. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
11. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of oncedaily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
12. Powrie D.J., Wilkinson T.M.A., Donaldson G.C. et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 472–478.
13. Bourbeau J., Christodouloupoulos P., Maltais F. et al. Effect of salmeterol / fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomized controlled trial. *Thorax* 2007; 62: 938–943.
14. Jeffery P. Anti-inflammatory effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences to asthma. *Expert. Opin. Invest. Drugs* 2005; 14: 619–632.
15. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 854–862.
16. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Canadian Thoracic Society / Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.

Поступила 18.09.2008

© Шмелев Е.И., 2008

УДК 616.24-036.12-085.234.032.23