

Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких?

С.Н.Авдеев

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3-ю позицию (4,8 %) среди причин смерти в мире; ежегодно от ХОБЛ умирает примерно 2,8 млн человек. Около 50–80 % больных ХОБЛ умирает от респираторных причин, либо во время обострений основного заболевания, либо от опухолей легких (от 8,5 до 27 %), либо от нереспираторных проблем. К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся возраст пациентов, тяжесть бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции, гипоксемия и гиперкапния, частые обострения, коморбидные состояния и т. п. Летальность среди больных ХОБЛ снижается в случае длительной кислородотерапии (при гипоксемии), неинвазивной вентиляции легких (при гиперкапнии), а также при трансплантации легких (при терминальных стадиях ХОБЛ). В случае применения современных бронхорасширяющих препаратов (тиотропия бромид) улучшаются функциональные параметры и снижается число обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, прогноз, длительная кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких, трансплантация легких, длительно действующие бронходилататоры, тiotропия бромид.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476

Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease?

S.N.Avdееv

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

According to reports of World Health Organization, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the 3rd leading cause of death worldwide. Near 2.8 million patients die from COPD yearly, this is 4.8% of all deaths in the world. Causes of death in COPD patients include respiratory causes, acute exacerbation of COPD in 50–80% of cases, lung carcinoma in 8.5 to 27% and other non-respiratory causes. Key predictors of poor prognosis of COPD include age, severity of bronchial obstruction and of lung hyperinflation, hypoxemia and hypercapnia, frequent exacerbations, comorbidity, etc. Long-term oxygen therapy (for hypoxemic patients), non-invasive ventilation (for hypercapnic patients), lung transplantation (for patients with end stage of COPD), and novel bronchodilators (tiotropium bromide) are therapeutic modalities that could decrease mortality, improve lung function and reduce number of exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, prognosis, oxygen therapy, non-invasive ventilation, lung transplantation, long-acting bronchodilators, tiotropium bromide.

Современные тенденции распространенности и летальности пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

В настоящее время ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности [1], что позволяет рассматривать ее как тяжелое социальное и экономическое бремя, уровень которого будет постоянно увеличиваться вплоть до 2030-х годов [2].

По результатам исследования со всемирным охватом BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*) обеспечена уникальная возможность оценки с помощью стандартизованных вопросников и легочных функциональных тестов распространенности ХОБЛ в популяциях взрослых людей старше 40 лет как в развитых, так и в развивающихся странах [3]. По данным исследования BOLD, распространенность ХОБЛ \geq II стадии (GOLD) среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8$ % (для мужчин – $11,8 \pm 7,9$ %, для женщин – $8,5 \pm 5,8$ %) [3]. По данным отечественного эпидемиологического исследования, посвященного распространенности ХОБЛ в Самарской обла-

сти (жители 30 лет и старше), распространенность ХОБЛ в общей выборке составила 14,5 % (среди мужчин – 18,7 %, среди женщин – 11,2 %) [4].

В недавно опубликованном поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России ($n = 7\ 164$: 57,2 % – женщины; средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, а среди лиц общей популяции – 15,3 % [5].

Актуальность ХОБЛ среди всех глобальных медико-социальных проблем обусловлена не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти, в т. ч. трудоспособного населения [6].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ занимает 3-ю позицию (4,8 %) в мире среди причин смерти [7]; ежегодно от ХОБЛ умирает примерно 2,8 млн человек [6]. В Греции, Швеции, Исландии и Норвегии летальность от ХОБЛ составляет от 0,2 на 100 тыс. населения, в Румы-

нии — до 80 на 100 тыс. [6]. В 1990–2000 гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсульта снизились на 19,9 и 6,9 % соответственно, однако при ХОБЛ она возросла на 25,5 % [8]. Особенно выраженный рост летальности от ХОБЛ отмечается среди женщин.

Согласно недавно опубликованным данным *P.G.J. Burney et al.*, глобальная летальность от ХОБЛ за период 1990–2010 гг. практически не изменилась: ежегодно умирает 2,8–3,0 млн человек [9].

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания [10]. Согласно данным многочисленных исследований, около 50–80 % больных ХОБЛ умирает от респираторных причин, либо во время обострений основного заболевания, либо от опухолей легких (от 8,5 до 27,0 %), либо от нереспираторных проблем [10]. У больных с нетяжелыми формами ХОБЛ 20–50 % всех причин смерти приходится на нереспираторные проблемы, например ССЗ (ишемическая болезнь сердца и инсульта), имеющие, в свою очередь, тесную связь с табакокурением.

Предикторы летальности пациентов с ХОБЛ

Благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям в области ХОБЛ в настоящее время имеется достаточно данных о возможных индикаторах повышенной смертности от ХОБЛ — так называемых предикторах неблагоприятного прогноза. К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся возраст пациентов [11–14], низкие значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [12, 13, 15, 16], выраженность легочной гиперинфляции [17, 18], снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (РаО₂) [19, 20] и повышение парциального напряжения углекислоты в артериальной крови (РаСО₂) [21–23], легочная гипертензия [24–26], низкий индекс массы тела [27–28], снижение толерантности к физическим нагрузкам [14, 29], частые обострения [30, 31], коморбидные состояния [32–34] и т. п.

Функциональные показатели. Выраженность бронхиальной обструкции является традиционным и предсказуемым предиктором летальности пациентов с ХОБЛ [12, 13, 15, 16]. В исследовании *A.L. Ries et al.* повышение ОФВ₁ на каждые 100 мл приводило к относительному снижению риска летального исхода на 16 % [15]. В других исследованиях повышение ОФВ₁ на 1 % сопровождалось снижением риска смерти больных ХОБЛ на 3–6 % [10]. *N.R. Anthonisen et al.* также показано, что низкие до- и постбронходилатационные показатели ОФВ₁ ассоциированы с плохим прогнозом больных ХОБЛ, но постбронходилатационный ОФВ₁ является более чувствительным прогностическим фактором [16].

Среди других функциональных параметров, выступающих в роли предикторов прогноза, отмечается инспираторная емкость (ИЕ) [17], а также соотношение ИЕ и общей емкости легких (ОЕЛ) [18], данные показатели отражают выраженность легочной гиперинфляции [35]. В крупном когортном ис-

следовании ($n = 689$), проведенном в США и Испании, одним из наиболее сильных и независимых предикторов летальности больных ХОБЛ оказался индекс ИЕ / ОЕЛ [18]. По результатам анализа Каплана–Мейера показано значительное снижение выживаемости больных при значениях индекса ИЕ / ОЕЛ ≤ 25 % по сравнению с таковой при показателях ИЕ / ОЕЛ > 25 % (32 мес. vs 36 мес. соответственно; $p < 0,001$). В регрессионной модели Коха соотношение ИЕ / ОЕЛ ≤ 25 % являлось предиктором летальности больных ХОБЛ от всех причин (относительный риск (ОР) — 1,970; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,364–2,847) и от дыхательной недостаточности (ОР — 2,042; 95%-ный ДИ — 1,257–3,317) [18].

Нарушения газообмена. Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) развивается на поздних (терминальных) стадиях ХОБЛ. Главными маркерами ХДН являются гипоксемия и гиперкапния. Основные показатели гипоксемии — снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (РаО₂) < 60 мм рт. ст. и насыщения кислородом артериальной крови (SaO₂) < 90 % — являются важными маркерами неблагоприятного прогноза у больных ХОБЛ [19, 20]: при РаО₂ < 40 мм рт. ст. 2-летняя выживаемость практически равна нулю [19, 20]. Гиперкапния (РаСО₂ > 45 мм рт. ст.) при ХОБЛ является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний, а также отрицательным прогностическим фактором.

В проспективном когортном исследовании *T.A.C. Nizet et al.* показано, что при гиперкапнии и дальнейшем повышении РаСО₂ на каждые 5 мм рт. ст. риск летального исхода возрастает на 100 % [21]. В исследовании *C.B. Cooper et al.* летальность среди пациентов с ХОБЛ, получавших длительную кислородотерапию (ДКТ), составила 51 % при гиперкапнии и 20 % — без таковой [22].

В недавно проведенном проспективном исследовании, выполненном на основе Национального реестра больных ХОБЛ Швеции, находящихся на ДКТ ($n = 2\,249$), изучена прогностическая роль РаСО₂ при тяжелой ХОБЛ [23]. Уровень РаСО₂ на воздухе явился независимым предиктором летального исхода ($p < 0,001$): при показателях РаСО₂ $< 37,5$ мм рт. ст. и $> 52,5$ мм рт. ст. летальность возрастала, а при РаСО₂ ≥ 60 мм рт. ст. была на 15 % выше, чем при уровне РаСО₂ ≈ 49 мм рт. ст. Показано, что альвеолярная вентиляция является фактором риска летальности пациентов с ХОБЛ независимо от уровня гипоксемии.

Обострения ХОБЛ. Тяжелые обострения ХОБЛ ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [36, 37], а летальность повышается по мере учащения обострений [30]. По сравнению со амбулаторными случаями на показатели летальности существенное влияние оказывают обострения ХОБЛ, при которых требуется госпитализация [38]. Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкап-

нией с ацидозом, составляет $\approx 10\%$ [39]. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40%, а смертность от всех причин через 3 года после госпитализации составляет 49% [40–42].

Влиянию частоты обострений на течение ХОБЛ посвящено недавно опубликованное крупное канадское популяционное исследование *S.Suissa et al.* ($n = 73\,106$). На момент 1-й госпитализации пациентов в стационар по поводу тяжелого обострения ХОБЛ длительность наблюдения составила 17 лет [31]. Средняя частота тяжелых обострений ХОБЛ составила 37,8 случая на 100 пациентов в течение 1-го года, а летальность – 19,2 случая на 100 пациентов в течение 1-го года. Риск летального исхода возрастал по мере увеличения числа перенесенных обострений: после 2-го тяжелого обострения ХОБЛ летальность была в 1,9 раз выше, чем после 1-го, а после 10-го обострения возросла в 4,5 раза. Установлено, что летальность после тяжелого обострения ХОБЛ была максимальной (40 случаев на 10 тыс. пациентов в день) в течение 1-й недели после поступления в стационар, а затем постепенно снижалась в течение последующих 3 мес. (≤ 5 случаев на 10 тыс. пациентов в день).

Коморбидные состояния. Пациенты с ХОБЛ часто страдают сопутствующими заболеваниями [32–34]. В исследовании *M.Divo et al.* ($n = 1\,664$; медиана наблюдения – 51 мес.) проведена оценка распространенности различных сопутствующих заболеваний и силы взаимосвязи между их числом, природой и риском смерти больных ХОБЛ [32]. За время наблюдения 40% пациентов умерло, при этом для умерших медиана наблюдения составила 36 мес., для выживших – 62 мес. В 49% случаев основной причиной смерти явились болезни органов дыхания, в т. ч. ХОБЛ – 40%; нереспираторные заболевания составили 42%, из них онкологические – 21%, ССЗ – 8%. В когорте участников исследования зарегистрировано 79 сопутствующих заболеваний, в среднем по 6 на 1 человека: 4,6 – на 1 женщину и 6,2 – на 1 мужчину. Число сопутствующих заболеваний было выше среди умерших, чем у выживших (6,5 vs 5,8 соответственно). По результатам многофакторного анализа только 12 сопутствующих заболеваний были ассоциированы с повышенным риском смерти, среди них – онкологические – рак легкого, пищевода, молочной и поджелудочной желез; а также легочный фиброз, мерцание / трепетание предсердий, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цирроз печени, диабет с нейропатией и т. п.

При анализе эпидемиологических исследований показано, что ХОБЛ является сильным и независимым фактором риска смерти от ССЗ [33, 34]. Демонстрирована четкая взаимосвязь между снижением $ОФВ_1$ и риском кардиальной смерти независимо от статуса курения. Снижение показателя $ОФВ_1 / ФЖЕЛ \leq 70\%$ само по себе обуславливает возрастание риска развития коронарных событий на 30%, а при сочетании с желудочковыми аритмиями этот показатель увеличивается в 2 раза [34].

Современные методы терапии ХОБЛ, при применении которых улучшается прогноз

Летальность больных ХОБЛ снижается при использовании ДКТ (в случае гипоксемии) [45, 46], неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) (при гиперкапнии) [47, 48], трансплантации легких (ТЛ) (при терминальных стадиях) [49], а в случае применения современных бронхорасширяющих препаратов (тиотропия бромид) улучшаются функциональные параметры и снижается риск обострений ХОБЛ [50–52].

Длительная кислородотерапия. Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ является гипоксемия [6]. Коррекция гипоксемии с помощью кислорода является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ХДН. В отличие от некоторых неотложных состояний (пневмония, отек легких, травма), использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводится в домашних условиях [53].

Первые результаты о благоприятном влиянии ДКТ на выживаемость больных ХОБЛ были получены в начале 1970-х годов. *A.L.Neff* и *T.A.Petty* представили данные о том, что наряду со снижением давления в легочной артерии, гематокрита и отеков у больных ХОБЛ отмечается достоверное снижение летальности по сравнению с группой исторического контроля [53]. В дальнейшем эти данные были подтверждены в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ).

Исследование *Medical Research Council (MRC Trial)* проводилось у больных ХОБЛ ($n = 87$) с подтвержденной артериальной гипоксемией ($PaO_2 \approx 50$ мм рт. ст.) и минимум 1 эпизодом развития периферических отеков ног, рандомизированных в 2 группы: 1-я – плацебо; во 2-й группе проводилась кислородотерапия в течение ≥ 15 ч в сутки через носовые канюли со скоростью 2 л / мин [45]. Различия выживаемости в группах стали очевидными через 500 дней исследования: к концу 3-го года терапии летальность в группе ДКТ составила 45,2%, а в группе плацебо – 66,7% ($p < 0,05$). Снижение летальности больных ХОБЛ на фоне ДКТ было статически достоверным также через 4 и 5 лет терапии.

Критерии включения в исследование *Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)*, проведенное у североамериканских больных ХОБЛ ($n = 203$), были сходны с таковыми для *MRC Trial*, однако у пациентов отмечались несколько лучшие функциональные показатели. Отличием от исследования *MRC* являлись режимы терапии в 2 группах: постоянная терапия O_2 (> 18 ч в сутки) и терапия в течение 12 ч в сутки, в т. ч. ночью [46]. К концу 1-го года терапии в группах постоянной и 12-часовой O_2 -терапии летальность составила 11,9 и 20,6%, а к концу 2-го года – 22,4 и 40,8% соответственно; все различия были статистически достоверными ($p < 0,01$) (рис. 1).

В открытом проспективном исследовании *C.V.Cooper et al.* в течение 12 лет наблюдались пациенты с ХОБЛ ($n = 72$) (среднее $PaO_2 \approx 46$ мм рт. ст.),

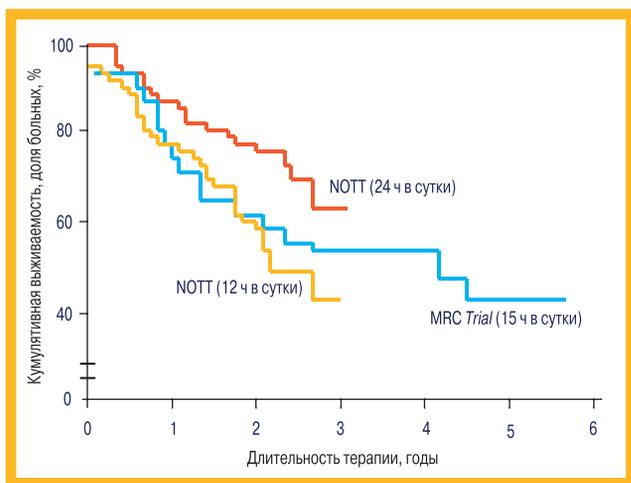


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости пациентов с ХОБЛ в группах ДКТ в исследованиях NOTT и MRC [45, 46]
Figure 1. Kaplan–Meyer curves for total survival of COPD patients in groups with different regimens of oxygen therapy [45, 46]

получавшие ДКТ в течение ≥ 15 ч в сутки [22]. При этом 5-летняя выживаемость составила 62 %, что намного выше, чем например, у больных ХОБЛ, входивших в группу сравнения в исследовании MRC (5-летняя выживаемость – 16 %); через 10 лет выживаемость при ДКТ составила 26 % [22].

Длительная домашняя вентиляция легких (ДДВЛ).

В ряде случаев у больных ХОБЛ при кислородотерапии может нарастать гиперкапния, особенно во время сна. При ночной гиперкапнии изменяется чувствительность дыхательного центра к CO_2 (ресеттинг), при этом уровень PaCO_2 увеличивается и в дневное время, что имеет негативные последствия для функции сердца, головного мозга и дыхательных мышц. В случае дисфункции дыхательной мускулатуры в сочетании с высокой резистивной, эластичной и пороговой нагрузкой на аппарат дыхания еще более усугубляется гиперкапния, при этом развивается "порочный цикл", разорвать который можно только с помощью респираторной поддержки (вентиляции легких) [54].

Учитывая, что в основе функциональных изменений у больных ХОБЛ лежат необратимые структурные изменения, респираторная поддержка, как и в случае с ДКТ, должна проводиться на постоянной основе, длительно, в домашних условиях. ДДВЛ – метод долговременной респираторной поддержки больных со стабильным течением ХДН и не нуждающихся в интенсивной терапии. Впервые метод ДДВЛ у больных ХОБЛ был внедрен в клиническую практику в начале 1970-х годов во Франции, а широкое его использование в клинической практике началось в 1980-х годах. [54].

ДДВЛ по сравнению с ДКТ у больных с терминальными стадиями ХОБЛ обладает следующими потенциальными преимуществами:

- повышается выживаемость при осуществлении контроля PaCO_2 ;
- улучшается качество сна;
- снижается нагрузка на дыхательную мускулатуру.

Масочная НВЛ в течение последнего десятилетия является основным методом ДДВЛ. Главным достоинством масочной НВЛ является ее неинвазивность, что обеспечивает такие преимущества, как снижение числа инфекционных и механических осложнений респираторной поддержки.

В более ранних неконтролируемых исследованиях было показано, что при НВЛ у больных ХОБЛ с гиперкапнической ХДН значительно улучшаются показатели газообмена и качества сна [55, 56]. У пациентов с ХОБЛ и обструктивным ночным апноэ при использовании вентиляции с постоянным положительным давлением увеличиваются показатели выживаемости и снижается риск госпитализации [57].

По результатам недавно проведенных РКИ продемонстрировано, что при адекватно подобранных параметрах НВЛ возможно значительное улучшение выживаемости пациентов с ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ХДН [47, 48]. В многоцентровое проспективное РКИ *T. Köhnelein et al.* были включены пациенты с ХОБЛ и гиперкапнической ХДН ($n = 195$) из 36 респираторных центров Германии и Австрии ($\text{PaCO}_2 \geq 52$ мм рт. ст.; $\text{pH} > 7,35$). Всем проводилась медикаментозная терапия и кислородотерапия в соответствии с национальными рекомендациями. После 4-недельного обследования пациенты госпитализировались и были рандомизированы (в соотношении 1 : 1) в группы НВЛ и контроля (без НВЛ) [48]. НВЛ настраивалась для снижения исходного уровня PaCO_2 на ≥ 20 % или его уменьшения < 48 мм рт. ст. (параметры вентиляции: режим *pressure support*; среднее инспираторное давление – 21,6 см вод. ст.; среднее экспираторное давление – 4,8 см вод. ст.; средняя частота дыхания – 16 в минуту, НВЛ использовалась в среднем 5,9 ч в сутки).

В течение 1 года после рандомизации в группе контроля умер 31 (33 %) больной из 93, в группе НВЛ – 12 (12 %) из 102 ($p = 0,0004$; ОР – 0,24; 95%-ный ДИ – 0,11–0,49) (рис. 2). Улучшение показателей PaCO_2 , pH , SaO_2 , HCO_3^- и ОФВ_1 по сравнению с исходными было более значительным в группе НВЛ, чем в контроле. При оценке качества жизни

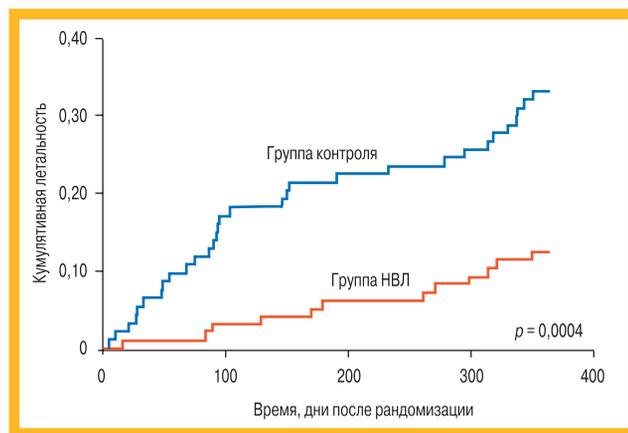


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера общей летальности пациентов с ХОБЛ в группах НВЛ и контроля [48]
Figure 2. Kaplan–Meyer curves for all-cause mortality of COPD patients in NIV group and controls [48]

с помощью шкалы *General Health Perception* показано улучшение в группе НВЛ ($p = 0,0133$). Таким образом, при использовании ДДВЛ с целью значительного уменьшения уровня PaCO_2 в комбинации со стандартным лечением улучшается выживаемость больных ХОБЛ с гиперкапнической ХДН.

Трансплантация легких. При терминальных стадиях ХОБЛ с конца 1980-х годов широко применяется ТЛ; на сегодняшний день $\frac{1}{3}$ всех ТЛ проводится именно у пациентов с ХОБЛ. При этом улучшаются функция легких, физическая работоспособность, качество жизни, однако в отношении влияния ТЛ на выживаемость имеются противоречивые данные. *S.Lahzami et al.* в ретроспективном исследовании ($n = 54$) сравнивалась реальная выживаемость больных ХОБЛ после ТЛ и прогнозируемой ожидаемой выживаемости (на основании индекса BODE на момент предтрансплантационного обследования) [49]. Выполнялась трансплантация обоих легких ($n = 35$) и 1 легкого ($n = 19$). К концу периода наблюдения были живы 29 (54 %) пациентов, 6 из них не достигли верхнего предела ожидаемой выживаемости и были исключены из дальнейшего анализа. Индекс BODE < 7 баллов отмечен в 13 случаях, ≥ 7 баллов – в 35. Для всей когорты больных медиана выживаемости значимо улучшилась после ТЛ (5,4 года vs 4,2 года); повысилась выживаемость пациентов с индексом BODE ≥ 7 баллов (5,0 года vs 3,8 года). Однако у лиц с индексом BODE < 7 баллов наблюдалась лишь статистически незначимая тенденция к улучшению выживаемости после ТЛ. В выживаемости реципиентов 1 или 2 легких различий не установлено. При оценке вероятности выжить в течение каждого последующего года у пациентов с разным числом баллов по индексу BODE установлено, что положительное влияние ТЛ через 4 года было существенно лишь для пациентов с индексом BODE ≥ 7 баллов. Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано значимое положительное влияние ТЛ на выживаемость при ХОБЛ. Улучшение выживаемости после ТЛ было зарегистрировано у пациентов с индексом BODE ≥ 7 баллов, при его значении < 7 баллов риск операции превышал пользу.

Медикаментозная терапия. Основные лекарственные средства, которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, условно можно разделить на 2 большие группы: бронходилататоры (коротко- и длительно действующие) и противовоспалительные препараты – ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 [6].

Предпосылками для использования иГКС при ХОБЛ являются данные о доказанной важности воспалительного процесса в прогрессировании заболевания [58]. Согласно современным руководствам, терапия иГКС (чаще всего в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами – ДДБА) рекомендована больным с тяжелой и крайне тяжелой стадиями ХОБЛ при наличии частых обострений [6]. В ряде клинических исследований показано, что в случае использования иГКС значительно умень-

шается число обострений ХОБЛ [59–61] и снижается риск развития сердечно-сосудистых событий [62].

В одном из самых масштабных исследований TORCH (*TOWARDS a Revolution in COPD Health*) ($n = 6\,000$), продолжавшемся в течение 3 лет, показано, что при комбинированной терапии салметеролом / флутиказоном на 25 % снижается частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, но риск смерти достоверно не уменьшается (отмечается абсолютное снижение летальности на 2,6 %; $p = 0,052$) [63].

Сегодня препаратами 1-й линии терапии ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры [6], среди которых наиболее изученным и наиболее часто используемым является длительно действующий антихолинергический препарат тиотропия бромид [64]. В многочисленных РКИ подтверждается положительное влияние тиотропия бромида на легочную функцию, улучшение клинических симптомов и качества жизни больных, повышение переносимости физических нагрузок, снижение числа обострений ХОБЛ [64]. Кроме того, в открытых популяционных исследованиях, РКИ и метаанализах показан положительный эффект тиотропия бромида на прогноз у пациентов с ХОБЛ.

Влиянию тиотропия бромида на летальность больных ХОБЛ от всех причин посвящено популяционное когортное исследование ($n = 7\,218$; возраст старше 65 лет; длительность наблюдения – 180 дней после выписки больных из стационара), проведенное в Канаде [65]. За период наблюдения умерли 1 046 (14,5 %) пациентов. Отмечается, что риск развития летального исхода у получавших тиотропия бромид был на 20 % меньше, чем у принимавших ДДБА (ОР – 0,80; 95%-ный ДИ – 0,70–0,93).

В ретроспективном исследовании *P.M.Short et al.* ($n = 2\,853$) при добавлении тиотропия бромида к терапии иГКС / ДДБА летальность снижалась на 37 % (ОР – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,53–0,77) (рис. 3), при этом также отмечено снижение летальности от респираторных причин на 30 % (ОР – 0,7; 95%-ный ДИ – 0,57–0,84), а от ССЗ – на 51 % (ОР – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,33–0,73) [50]. Кроме того, при

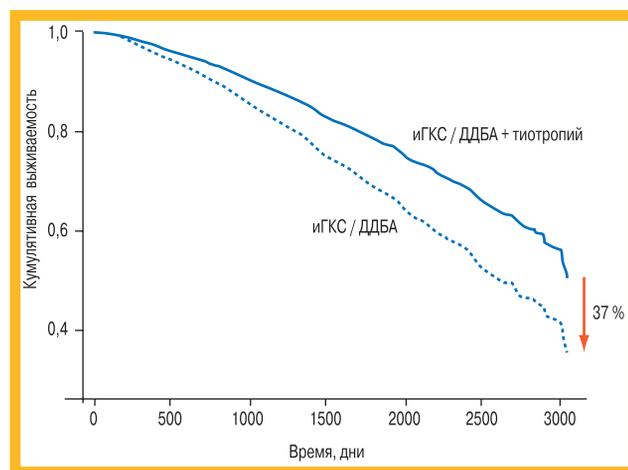


Рис. 3. Выживаемость пациентов с ХОБЛ в группах терапии иГКС / ДДБА + тиотропия бромид и иГКС / ДДБА [50]
Figure 3. Survival of COPD patients in ICS / LABA plus tiotropium and ICS / LABA groups [50]

терапии тиотропия бромидом на фоне приема комбинации иГКС / ДДБА на 29 % снижался риск обострений, при которых требовалась терапия пероральными ГКС (ОР – 0,71; 95%-ный ДИ – 0,63–0,80), и на 15 % – обострений, в случае которых требовалась госпитализация пациентов в стационар (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,73–0,99).

В 4-летнем глобальном исследовании UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) ($n = 5\,993$) впервые были получены доказательства снижения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного приема тиотропия бромида: к концу определенного протоколом периода лечения (день 1 440-й) достигнуто достоверное снижение относительного риска смерти на 13 % ($p < 0,05$) [51]. Продемонстрировано, что при терапии тиотропия бромидом не только не повышается риск сердечно-сосудистых событий и смерти, но и на 27 % снижается риск летальности от ССЗ и на 16 % – число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Острый инфаркт миокарда развился у 67 больных, принимавших тиотропия бромид, и у 85 пациентов группы плацебо (ОР – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,53–1,00).

Наиболее полным на сегодня является метаанализ 30 РКИ с применением тиотропия бромида у больных ХОБЛ *V. Celli et al.* ($n = 19\,545$) [52]. Частота всех летальных исходов при терапии тиотропия бромидом составила 3,44, плацебо – 4,10 на 100 пациенто-лет (ОР – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,770–0,999). У принимавших тиотропия бромид достоверно реже по сравнению с плацебо развивались сердечно-сосудистые события – 2,15 vs 2,67 на 100 пациенто-лет (ОР – 0,83; 95%-ный ДИ – 0,71–0,98) и фатальные сердечно-сосудистые события – 0,91 vs 1,24 на 100 пациенто-лет (ОР – 0,77; 95%-ный ДИ – 0,60–0,98). Для всех случаев острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта ОР составил 0,78 (95%-ный ДИ – 0,59–1,02); 0,82 (95%-ный ДИ – 0,69–0,98) и 1,03 (95%-ный ДИ – 0,79–1,35) соответственно. Таким образом, у больных ХОБЛ при терапии тиотропия бромидом снижается риск сердечно-сосудистых событий, летальности от всех причин и ССЗ.

Подавляющее большинство исследований выполнялось с использованием препарата Спирива, а в качестве устройства доставки применялся дозированный порошковый ингалятор ХандиХалер (суточная доза – 1 ингаляция по 18 мкг). В настоящее время тиотропия бромид (Спирива) доступен также в ингаляционном устройстве Респимат. Логично предположить, что при использовании устройства Респимат требуется уменьшение номинальной дозы тиотропия бромида по сравнению с ингалятором ХандиХалер, т. к. Респимат более эффективен по сравнению со всеми известными на сегодня другими портативными устройствами доставки (дозированные аэрозольные и порошковые ингаляторы). Рекомендованная суточная доза тиотропия бромида при использовании Респимата – 5 мкг. Вопрос сердечно-сосудистой безопасности препарата Спирива Респимат обсуждался в течение нескольких лет [66, 67].

Надежные данные о безопасности препарата Спирива Респимат получены в крупнейшем на сегодня исследовании TIOSPIR (*The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial*) [68]. На протяжении в среднем 2,3 года больные ХОБЛ ($n = 17\,135$) принимали препарат Спирива Респимат в дозах 2,5 или 5 мкг в сутки или Спирива ХандиХалер в дозе 18 мкг в сутки. По рискам летального исхода (для тиотропия бромида в дозе 5 мкг в сутки ОР – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,84–1,09; в дозе 2,5 мкг в сутки ОР – 1,00; 95%-ный ДИ – 0,87–1,14) и развития 1-го обострения (для тиотропия бромида в дозе 5 мкг в сутки ОР – 0,98; 95%-ный ДИ – 0,93–1,03) при длительном использовании препарата Спирива Респимат vs Спирива ХандиХалер различий не установлено. Число летальных исходов и серьезных сердечно-сосудистых событий было сходным во всех 3 группах терапии тиотропия бромидом. Таким образом, Спирива Респимат по эффективности и безопасности не уступает препарату Спирива ХандиХалер.

Заключение

По данным ВОЗ, ХОБЛ занимает 3-ю позицию (4,8 %) среди причин смерти в мире; ежегодно от ХОБЛ умирает примерно 2,8 млн человек. Около 50–80 % больных ХОБЛ умирает от респираторных причин, либо во время обострений основного заболевания, либо от опухолей легких (от 8,5 до 27,0 %), либо от нереспираторных проблем.

К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза при ХОБЛ относятся возраст пациентов, тяжесть бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции, гипоксемия и гиперкапния, частые обострения, коморбидные состояния и т. п.

Летальность больных ХОБЛ существенно снижается при ДКТ (для больных с гипоксемией), НВЛ (для лиц с гиперкапнией), ТЛ (для пациентов с терминальными стадиями ХОБЛ), а также при использовании современных бронходилататоров, среди которых наиболее хорошо изучен тиотропия бромид (Спирива).

Литература / References

1. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projection. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370: 741–750.
4. Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А., Глазитов А.В. Эпидемиология и факторы риска хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* 2009; 1: 42–44. / Zhestkov A.V., Kosarev V.V., Babanov S.A., Glazitov A.V. Epidemiology and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial center of the Middle

- Volga region. *Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorov'ya*. 2009; 1: 42–44 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9: 963–974.
 6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2015 report is available on www.goldcopd.com
 7. Hoyert D.L., Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2012; 61: 1–51.
 8. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveillance Summaries*. 2002; 51 (SS06): 1–16.
 9. Burney P.G.J., Patel J., Newson R. et al. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1239–1247.
 10. Garcia I.S., Clara P.C. Causes of death and prediction of mortality in COPD. *Arch. Bronconeumol.* 2010; 46: 343–346.
 11. Fuso L., Incalzi R.A., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1995; 98: 272–277.
 12. Vestbo J., Prescott E., Lange P. et al. Vital prognosis after hospitalization for COPD: a study of a random population sample. *Respir. Med.* 1998; 92: 772–776.
 13. Hansen E.F., Phanareth K., Laursen L.C. et al. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1267–1271.
 14. Martinez F.J., Foster G., Curtis J.L. et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1326–1334.
 15. Ries A.L., Kaplan R.M., Limberg T.M., Prewitt L.M. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 823–832.
 16. Anthonisen N.R., Wright E.C., Hodgkin J.E. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 14–20.
 17. Tantucci C., Donati P., Nicosia F. et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 613–619.
 18. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597.
 19. Boushy S.F., Coates E.D., Prognostic value of pulmonary function tests in emphysema: with special reference to arterial blood studies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 553–563.
 20. Kanner R.E., Renzetti A.D., Stanish W.M. et al. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am. J. Med.* 1983; 74: 249–255.
 21. Nizet T.A.C., van den Elshout F.J.J., Heijdra Y.F. et al. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest*. 2005; 127: 1904–1910.
 22. Cooper C.B., Waterhouse J., Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax*. 1987; 42: 105–110.
 23. Ahmadi Z., Bornefalk-Hermansson A., Franklin K.A. et al. Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study. *Respir. Res.* 2014; 15: 30.
 24. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H., Rabinowitz M., Diener C.F. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 912–918.
 25. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36: 752–758.
 26. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
 27. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1791–1797.
 28. Landbo C., Prescott E., Lange P., Vestbo J., Almdal T.P. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1856–1861.
 29. Oga T., Nishimura K., Tsukino M., Sato S., Hajiro T. 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.
 30. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 925–931.
 31. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67: 957–963.
 32. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 155–161.
 33. Engstrom G., Lind P., Hedblad B. et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*. 2002; 106: 2555–2560.
 34. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation*. 2003; 107: 1514–1519.
 35. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 785–802.
 36. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
 37. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995; 274: 1852–1857.
 38. Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echaguen A. et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002; 121: 1441–1448.
 39. Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
 40. Wouters E.F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the confronting COPD survey. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S51–59.
 41. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 234–241.

42. Kong G.K., Belman M.J., Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest*. 1997; 111: 89–94.
43. Boushy S.F., Coates E.D., Prognostic value of pulmonary function tests in emphysema: with special reference to arterial blood studies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 553–563.
44. Kanner R.E., Renzetti A.D., Stanish W.M. et al. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am. J. Med.* 1983; 74: 249–255.
45. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981; i: 681–686.
46. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
47. McEvoy R.D., Pierce R.J., Hillman D. et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009; 64: 561–566.
48. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 698–705.
49. Lahzami S., Bridevaux P.O., Soccia P.M. et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 74–80.
50. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest*. 2012; 141: 81–86.
51. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
52. Celli B., Decramer M., Leimer I. et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest*. 2010; 137: 20–30.
53. Neff A.L., Petty T.A. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction: mortality in relation to cor pulmonale, hypoxia and hypercapnia. *Ann. Intern. Med.* 1970; 72: 621–626.
54. Elliot M.W. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. In: Simonds A.K., ed. *Non-Invasive Respiratory Support*, 3rd ed. London: *Hodder Arnold*; 2007.
55. Leger P., Bedicam J.M., Cornette A. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*. 1994; 105: 100–105.
56. Strumpf D.A., Millman R.P., Carlisle C.C. et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1234–1239.
57. Marin J.M., Soriano J.B., Carrizo S.J. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 325–331.
58. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004; 364: 709–721.
59. 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. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
60. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
61. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
62. Lofdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B. et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1115–1119.
63. Calverley P.M., 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.
64. Yohannes A.M., Connolly M., Hanaan N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 117–125.
65. Gershon A.S., Wang L., To T. et al. Survival with tiotropium compared to long-acting beta-2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease. *J. COPD*. 2008; 5: 229–234.
66. Lipworth B.J., Short P.M. Explaining differential effects of tiotropium on mortality in COPD. *Thorax*. 2013; 68: 589–590.
67. Jenkins C.R., Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality. *Thorax*. 2013; 68: 5–7.
68. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1491–1501.

Поступила 31.07.15
УДК 616.24-036.12-085.037
 Received July 31, 2015
UDC 616.24-036.12-085.037

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Department, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru