

К.А. ЗЫКОВ ¹, д.м.н., профессор, С.И. ОВЧАРЕНКО ², д.м.н., профессор

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ПОДХОДЫ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ:

ПРЕДЛАГАЕМЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ

Хроническая болезнь легких является одной из основных причин смертности в мире. Одной из наиболее актуальных задач, которые необходимо решить для улучшения качества ведения пациентов с данной патологией, является разработка алгоритмов ведения больных, которые могут применяться не только узкими специалистами, но и врачами общей практики и терапевтами. В статье авторы представляют клинический алгоритм медикаментозной терапии больных ХОБЛ стабильного течения, который позволит назначать терапию большинству пациентов в соответствии с современными рекомендациями в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова:

хроническая обструктивная болезнь легких
рекомендации
алгоритм терапии
бронхолитики
ингаляционные глюкокортикостероиды

Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности, находясь в этом списке на третьем месте [31]. При этом более 90% пациентов с установленным диагнозом не получают лечения, предусмотренного современными рекомендациями [38, 9]. Насущной задачей служит разработка и внедрение в практику эффективных алгоритмов диагностики и лечения этой патологии, соответствующих современным представлениям о наиболее эффективных методах терапии

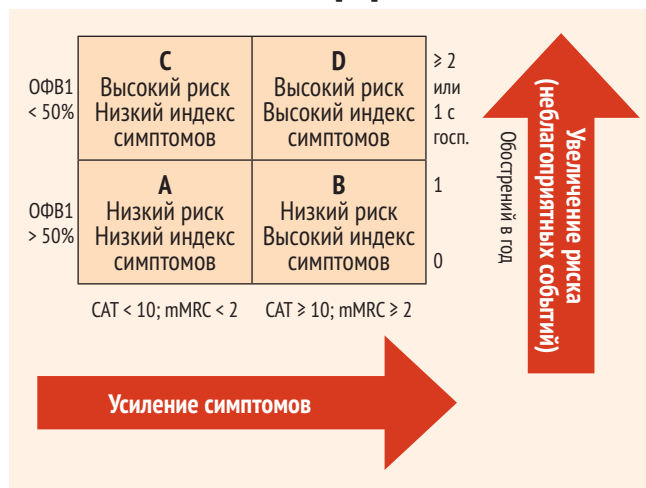
ХОБЛ, а также простота их применения в условиях реальной клинической практики не только пульмонологов, но и терапевтов, врачей общей практики и т. д.

Данные официальной статистики не отражают реальную ситуацию с распространенностью ХОБЛ в России, т. к. зачастую диагностируются только тяжелые формы заболевания, а пациенты с начальными проявлениями не учитываются. При этом более 90% пациентов с установленным диагнозом не получают лечения, предусмотренного современными рекомендациями [38, 9]. Лечение таких больных не может являться прерогативой только пульмонологов. Диагностировать ХОБЛ, назначать начальную терапию и корректировать при необходимости имеющуюся должны врачи практически всех специальностей. В этой связи становится очевидным, что насущной задачей служит разработка и внедрение в практику эффективных алгоритмов диагностики и лечения этой патологии. Основное требование к подобным алгоритмам – соответствие современным представлениям о наи-

Рисунок 1. Схема терапии ХОБЛ стабильного течения (GOLD-2007) [42]

I – легкая	II – среднетяжелая	III – тяжелая	IV – крайне тяжелая
Уменьшение воздействия факторов риска →			
Короткодействующий бронхолитик →			
Плановая терапия одним или более длительно действующим бронхолитиком, реабилитация			
При частых обострениях – добавление ИГКС			
Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. Рассмотреть целесообразность хирургического лечения			

Рисунок 2. Подходы к классификации ХОБЛ в соответствии с GOLD-2015 [18]



более эффективных методах терапии ХОБЛ, а также (что не менее важно) простота их применения в условиях реальной клинической практики не только пульмонологов, но и терапевтов, врачей общей практики и т. д.

В рамках настоящей статьи будут подробно обсуждаться вопросы медикаментозной терапии ХОБЛ в период стабильного течения. На какие алгоритмы опираются врачи, принимая решение о назначении лекарственной терапии? До 2011 г. ответ на данный вопрос был весьма прост. Существовавшая в то время принципиальная схема назначения лекарственных средств по своей сути опиралась на определение всего лишь постбронходилатационного значения ОФВ1, т. к. тяжесть течения заболевания определялась именно по этому спирометрическому показателю (рис. 1).

По сути дела, алгоритмический подход к назначению лекарственной терапии ХОБЛ в соответствии с данной схемой лечения был однозначен – ступенчатая терапия с ее увеличением по мере ухудшения спирометрических параметров. Неуклонное падение скорости выдоха за первую секунду у пациентов с ХОБЛ долгое время воспринималось как догма. Однако данные хорошо организованных исследований заставили в значительной мере пересмотреть такой подход [53]. Более того, было продемонстрировано, что есть лишь слабая корреляция между спирометрическими показателями, симптомами заболевания и статусом здоровья пациента [26].

При внешней привлекательности и простоте данного классификационного подхода, учитывая, что степень ограничения воздушного пото-

ка далеко не всегда определяет тяжесть течения ХОБЛ (а соответственно, и необходимый объем терапии), от данной классификации, основанной исключительно на показателях спирометрии, в GOLD-2011 было предложено отказаться [18]. На смену ей пришла классификация, в которой (как и в большинстве современных схем, предлагаемых практически всем врачам для лечения пациентов с ХОБЛ) учитываются три основных компонента: спирометрические показатели, выраженность клинических симптомов и частота обострений. Назначать терапию предлагается после отнесения конкретного пациента к одной из групп (рис. 2).

Подход, изложенный в Российских федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества 2014 г., по сути, основан на тех же принципах: при формулировке диагноза необходимо указать фенотип ХОБЛ (если возможно), выраженность клинических симптомов по одному из опросников (mMRC, CAT или CCQ), выраженность бронхиальной обструкции (I–IV степени) с учетом значений ОФВ1, а также частоту обострений [1]. Несмотря на то что с академической точки зрения предлагаемый подход выглядит правильным, предоставляя максимальное количество сведений о пациенте, у практикующих врачей его применение в условиях реальной клинической практики вызывает затруднения не только по причине значительного времени, требуемого для оценки заболевания у конкретного больного и отсутствия в ряде случаев явной разницы между пациентами различных групп, но и по причине неочевидности выбора терапии внутри группы по предлагаемой в отечественных и международных рекомендациях схеме лекарственной терапии пациентов с ХОБЛ (рис. 3).

Каким образом можно оптимизировать подход к назначению терапии при ХОБЛ и упростить лечебный алгоритм? В последнее время наиболее обсуждаемым подходом при классифицировании ХОБЛ является фено-

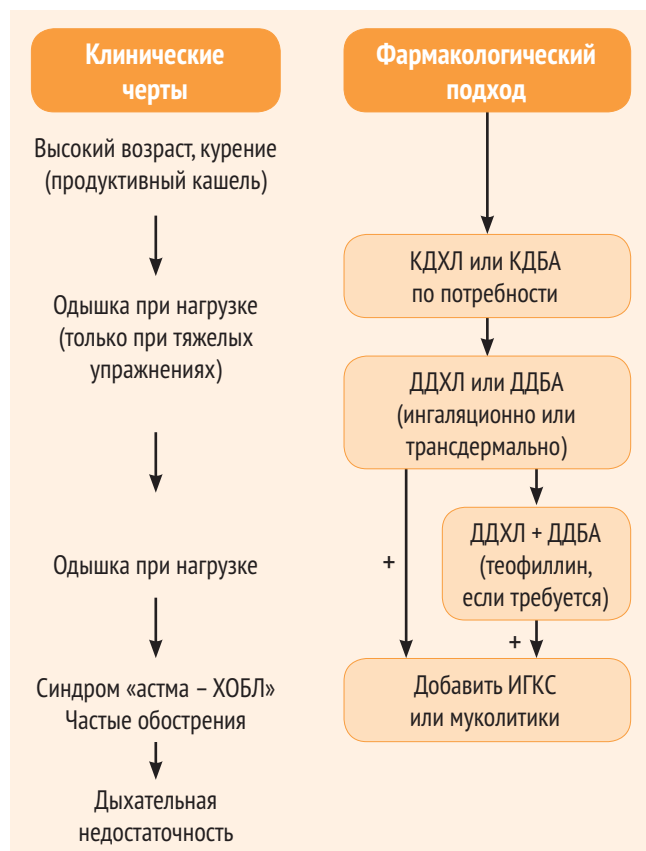
Рисунок 3. Схема лекарственной терапии пациентов с ХОБЛ [1]

Группа	Характеристика	Препараты первого выбора	Препараты второго выбора
A	Низкий риск обострений Меньше симптомов	КДБА по треб. или КДХЛ по треб.	ДДБА или ДДХЛ или КДБА и КДХЛ
B	Низкий риск обострений Больше симптомов	ДДБА или ДДХЛ	ДДБА и ДДХЛ
C	Высокий риск обострений Меньше симптомов	ДДБА + ИГКС или ДДХЛ	ДДБА и ДДХЛ или ДДБА и ФДЭ4-инг. или ДДХЛ и ФДЭ4-инг.
D	Высокий риск обострений Больше симптомов	ДДБА + ИГКС и/или ДДХЛ	ДДБА + ИГКС и ДДХЛ или ДДБА + ИГКС и ФДЭ4-инг. или ДДБА и ДДХЛ или ДДХЛ и ФДЭ4-инг.

ДДБА – пролонгированные бета-агонисты
 ДДХЛ – пролонгированные М-холинолитики
 КДБА – короткодействующие бета-агонисты
 КДХЛ – короткодействующие М-холинолитики

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 ФДЭ4-инг – ингибиторы фосфодиэстеразы-4
 Внутри каждой ячейки препараты указаны в алфавитном порядке.

Рисунок 4. Алгоритм медикаментозной терапии стабильной ХОБЛ в соответствии с рекомендациями респираторного общества Японии [21 с изм.]



типирование заболевания и назначение соответствующей терапии [20]. Многие ученые в разных странах (например, в Испании, Финляндии, Чехии) предлагают даже свои схемы терапии с учетом фенотипирования. Однако возможность реализации такого подхода в условиях реальной практической деятельности врачами, которые не являются специалистами респираторной медицины, представляется достаточно сомнительной.

Какой же выход из создавшегося положения?

Возможным решением является использование упрощенных клинических алгоритмов для практических врачей, которые позволят назначать терапию большинству пациентов в соответствии с современными рекомендациями. В настоящее время становится очевидной необходимость поиска компромисса между сложностью и многофакторностью оценки такой гетерогенной патологии, как ХОБЛ, и возможностями реальной практической деятельности врача, имеющего крайне ограниченные временные ресурсы для работы с конкретным пациентом.

Для примера подобного подхода можно привести алгоритм, предлагаемый для практических врачей в Японии (рис. 4).

Как видно из представленной схемы, терапия должна выбираться исходя из комплексной оценки тяжести течения заболевания, базируясь на выраженности симптомов в дополнение к оценке степени выраженности бронхооб-

струкции. В случаях повторяющихся обострений рассматривается применение ИГКС в дополнение к бронхолитаторам [50]. Этот алгоритм уже представлен в виде достаточно простой схемы принятия решений – ключевым ее элементом для назначения терапии является выраженность симптоматики пациента. Частота обострений и наличие астмы важны для назначения ИГКС [21].

На рисунке 5 представлен алгоритм, предложенный профессором С. Соорег для использования американскими врачами [11]. Ключевым элементом этого подхода служит определение клинической стадии заболевания. Пациентам с ОФВ1 более 80% от должного и интермиттирующими симптомами предлагается лечение короткодействующими бронхолитиками или их комбинацией. При усугублении обструкции и нарастании симптоматики предполагается использование комбинации пролонгированных бронхолитиков с короткодействующими препаратами (с ДДХЛ предполагается терапия КДБА, а с ДДБА – КДХЛ). Следующей ступенью терапии считается использование комбинации пролонгированных препаратов. Если такой подход не оказывается достаточно эффективным и у пациента наблюдаются частые обострения, значительное ограничение воздушного потока, то рассматривается возможность фенотипирования с персонализацией терапии.

Важно отметить тот факт, что ИГКС напрямую не фигурируют как таковые в данном алгоритме и решение об их назначении принимается при проведении клинического фенотипирования пульмонологами (авторы выделяют аллергический, бронхитический, эмфизематозный, инфекционный, с частыми обострениями и другие варианты фенотипов) [11].

Рисунок 5. Алгоритм медикаментозной терапии стабильной ХОБЛ, предложенный профессором С. Соорег [11, с изм.]



Рисунок 6. Предлагаемый алгоритм медикаментозной терапии больных ХОБЛ стабильного течения

Таким образом, учитывая различия описанных выше подходов к практическому выбору терапии при ХОБЛ в разных странах, становится понятным, что нет единого мнения по данной проблеме и она далека от своего решения. В каждом из представленных алгоритмов есть свои сильные и слабые стороны. При формировании собственных предложений по подобному алгоритму авторы предлагаемой публикации попытались по возможности учесть эти факторы и аккумулировать сильные стороны имеющихся подходов.

Цель создания предлагаемого для практических врачей алгоритма лекарственной терапии ХОБЛ – облегчить как начальный выбор препаратов для назначения пациентам с ХОБЛ, так и изменение терапии на дальнейших этапах. Одним из основных принципов, положенных в основу его создания, является простота его применения в условиях реальной практической деятельности не только для узких специалистов, но и для врачей общей практики и терапевтов. Предлагаемый алгоритм представлен на рисунке 6.

В рамках представленного алгоритма выделены три основных компонента:

1. Параметры, определяющие выбор терапии.
2. Предлагаемые терапевтические решения.
3. Уровень принятия терапевтических решений (пульмонологи или врачи, не являющиеся специалистами в респираторной медицине).

При определении лечебной тактики больному с установленным диагнозом ХОБЛ врач может последовать алгоритму, представленному на рисунке 6, т. е. оценить параметры, определяющие выбор терапии: постбронходилатационное значение ОФВ1 и уровень симптомов по данным опросника CAT. Важность спирометрической диагностики не подлежит сомнению, т. к. оценка спирометрических показателей необходима и для подтверждения диагноза ХОБЛ [18], а уровень постбронходилатационного ОФВ1 < 50% от должного ассоциирован с повышенным риском обострений заболевания [22, 13, 18, 23].

Оценка симптоматики очень важна, и современные руководства предлагают целый ряд опросников, которые врач может использовать с этой целью: mMRC (modified Medical Research Council), CAT (COPD assessment test) или CCQ (COPD Control Questionnaire). На практике наиболее часто используются два первых опросника. В соответствии с современными российскими рекомендациями и стратегией GOLD-2015 предлагается использование любого из данных опросников. Насколько это оправданно? Во-первых, в ряде работ было продемонстрировано, что если одну и ту же когорту пациентов охарактеризовать по mMRC и CAT, используя, соответственно, как критерии выраженных симптомов значения ≥2 или ≥10, то состав групп пациентов будет в значительной мере различаться [41]. Таким образом, данные опросники не являются взаимозаменяемыми.

Каким из них стоит пользоваться? Несмотря на то что наиболее простым (а соответственно, и занимающим минимальное время для заполнения) из указанных опросников является mMRC, целесообразность его использования в ряде случаев вызывает сомнения, т. к., по сути, он определяет единственный симптом – одышку, которую пациент оценивает по 5-балльной шкале. При наличии у пациента одышки, причина которой не связана с ХОБЛ (например, коморбидная сердечная недостаточность), использование mMRC может приводить к преувеличению значения симптомов, характеризующих бронхиальную обструкцию, и назначению неадекватной терапии. Недостатком использования mMRC также является отсутствие оценки таких важных для пациента симптомов, как кашель, количество и гнойность мокроты, что создает необходимость дополнительного опроса пациента для формирования полной клинической картины заболевания [24, 25].

Что же касается опросника CAT, то он является комплексным: пациент по 6-балльной шкале отвечает на 8 вопросов, касающихся интенсивности кашля, одышки, отхождения мокроты, качества сна, общего состояния. При первом использовании данного опросника врачу будет необходимо затратить больше времени на пояснение правил его заполнения по сравнению с mMRC, однако в дальнейшем это не будет приводить к затратам времени, т. к. пациент должен заполнять опросник самостоятельно без участия врача.

Таким образом, для использования в настоящем алгоритме мы рекомендуем опросник CAT, который представляет целостную оценку статуса здоровья пациента с ХОБЛ [8]. При оценке динамики симптомов пациента следует отметить, что минимальной клинически значимой разницей изменения CAT являются 2 балла [29].

Одной из основных целей лечения ХОБЛ в настоящее время служит снижение рисков, в частности риска развития обострений. В комплексной оценке состояния пациента количество обострений служит важным показателем. В различных работах была продемонстрирована связь между количеством обострений и ускорением снижения ОФВ1 [15, 27], снижением качества жизни пациентов [28, 48], увеличением смертности, значительным ростом затрат на лечение.

В связи с этим чрезвычайно важно разобраться с определением понятия «обострение ХОБЛ». В GOLD-2015 обострения определены как «острые события, характеризующиеся ухудшением респираторных симптомов пациента, которые выходят за рамки их обычных ежедневных колебаний и ведут к изменению терапии» [18].

При этом авторы указывают, что понимание понятия «обострения» у пациентов значительно различается. Несмотря на то что у каждого пациента в отдельности имеется в достаточной степени повторяющийся комплекс симптомов при развитии обострения, отсутствует универсальный единый «профиль обострения» [28]. Нельзя не согласиться с мнением ряда авторов, что определение количества обострений за предыдущий год, несмотря на кажущуюся легкость, достаточно проблематично [57]. В соответствии с определением обострения ХОБЛ врачи

должны определить, были ли у пациента периоды в течение заболевания, характеризующиеся ухудшением симптомов, которое отличалось от ежедневной нормальной variability и приводило к изменению терапии. На практике зачастую сложно определить у конкретного пациента границы этой «нормальной» variability хотя бы основных симптомов ХОБЛ (одышка, кашель, отхождение мокроты). При опросе пациента врачу необходимо учитывать и то, что выраженность этих симптомов также зависит от фенотипических характеристик заболевания. Так, пациент с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ («розовый пытельщик») во время обострения может и не предъявлять жалобы на значительное усиление кашля или выраженное увеличение количества и/или гнойности мокроты – ведущим компонентом субъективной оценки обострения у него, вероятнее всего, будет изменение одышки. При этом у пациента с преимущественно бронхитическим фенотипом («синий отечник») ситуация может быть прямо противоположной. Эти параметры как врачу, так и самому больному практически невозможно количественно охарактеризовать и, соответственно, сравнить в динамике (тем более ретроспективно), в отличие от спирометрических показателей или данных опросников. Уровень «нормальной» variability также может значительно отличаться не только у различных пациентов, но и, например, у одного и того же больного в зависимости от сезона года. Не зря основные авторы современной версии классификации GOLD сами отмечают, что «ключевым аспектом служит решение, имеет ли пациент обычные для него симптомы или чувствует себя значительно ими ограниченным» [54]. Таким образом, данный подход к определению числа обострений субъективен, а воспроизводимость данной оценки оставляет желать лучшего. Отдельной проблемой является определение количества обострений у пациентов с коморбидной (в первую очередь сердечно-сосудистой патологией), учитывая сложность дифференцирования симптомов заболеваний в ряде случаев [43].

При этом определение ежедневно «допустимой» variability симптомов служит далеко не единственным подводным камнем в подсчете числа обострений – значительной проблемой также встает определение изменения терапии у пациента (прежде всего антибиотиков и глюкокортикостероидов), что входит в определение обострения ХОБЛ. Нет четких критериев, увеличение или назначение каких именно препаратов или какое изменение дозировок может считаться значимым изменением терапии, достаточным для того, чтобы расценить данный эпизод как обострение.

Оценка количества эпизодов приема антибиотиков в условиях российских реалий также вызывает вопросы. Пациенты зачастую самостоятельно без наличия показаний приобретают антибактериальные препараты в аптечной сети без обращения к врачу, поэтому в ряде случаев оценивать частоту обострений по числу курсов антибиотиков невозможно, т. к. это может приводить к переоценке данного показателя. В рамках рекомендаций госпитализация вследствие обострения ХОБЛ расценивается как признак тяжелого обострения, при этом

на практике госпитализации осуществляются (или, наоборот, не производятся) по социальным или организационным причинам. Таким образом, тяжелые обострения, определяемые по количеству эпизодов стационарного лечения, более часто фиксируются в регионах с либеральной политикой по отношению к госпитализациям. Необходимо учитывать, что нередко госпитализации, связанные с обострением респираторных симптомов, могут быть не связаны с обострением ХОБЛ, а с обострением коморбидной патологии (в первую очередь сердечно-сосудистой) [4].

В настоящее время становится очевидной необходимость поиска компромисса между сложностью и многофакторностью оценки такой гетерогенной патологии, как ХОБЛ, и возможностями реальной практической деятельности врача, имеющего крайне ограниченные временные ресурсы для работы с конкретным пациентом

Учитывая все вышеизложенное в рамках предлагаемого алгоритма врачам, не являющимся узкими специалистами в респираторной медицине, предлагается при инициальном назначении терапии использовать степень ограничения воздушного потока и выраженность симптомов по шкале CAT. При этом риск частых обострений ХОБЛ будет оцениваться как по уровню ОФВ1 < 50% от должного, так и/или по CAT ≥ 10. Повышение баллов CAT более 10 достоверно ассоциировано с уменьшением времени до первого обострения, а также с увеличением их частоты [30]. Предлагаемый показатель достоверно выше у пациентов во время развития обострения, а также у пациентов с частыми обострениями [32, 8]. При этом уровень CAT даже во время развития обострения выше у пациентов с частыми обострениями в анамнезе [52].

Таким образом, если у пациентов не выражены симптомы (CAT < 10) и ОФВ1 > 50% от должного, то рекомендовано назначение одного из длительно действующих бронхолитических препаратов (ДДХЛ или ДДБА).

Следующим важным вопросом, который было необходимо решить при составлении настоящего алгоритма, являлось определение места короткодействующих бронходилататоров в терапии ХОБЛ стабильного течения. Несмотря на то что во многих приведенных выше международных или национальных рекомендациях пациентам с невыраженными интермиттирующими симптомами, сохранной спирометрией (ОФВ1 > 50%) и редкими обострениями рекомендовано в качестве постоянной терапии использование КДХЛ, КДБА или их комбинации, мы полагаем, что более целесообразным является использование пролонгированных препаратов в качестве базисной терапии всем пациентам с установленным диагнозом ХОБЛ. Это основано на доказанной более высокой эффективности пролонгированных препаратов по сравнению с короткодействующими [18]. Также важно подчеркнуть, что в целом по популяции пациентов с ХОБЛ ни

один препарат не позволяет замедлить ежегодное падение ОФВ1, но при этом было показано, что применение пролонгированного М-холинолитика тиотропиума позволяет добиться такого результата у пациентов со второй стадией ХОБЛ [13] (по классификации GOLD-2008), что доказывает целесообразность начала терапии на ранних стадиях заболевания. Таким образом, раннее выявление и начало лечения пациентов с ХОБЛ пролонгированными бронхолитиками может позволить замедлить естественное течение заболевания, снизить вероятность развития тяжелых форм этой патологии, снизить смертность и уменьшить расходы здравоохранения на ведение пациентов такого профиля.

На этом основании КДБА, КДХЛ или их сочетание в рамках настоящего алгоритма рекомендуется использовать по требованию (а в качестве базисной терапии – только при невозможности использования пролонгированных препаратов). Применение комбинации КДБА + КДХЛ может предоставить большую эффективность, чем каждый из препаратов в отдельности, а также снизить дневную вариабельность ОФВ1 [46]. Возможно применение короткодействующих бронхолитиков на фоне использования пролонгированных препаратов, т. к. их эффективность была показана в ряде исследований [7, 10].

Нет однозначных доказательств большей эффективности ДДХЛ по сравнению с ДДБА или ДДБА против ДДХЛ у пациентов с ХОБЛ в целом по популяции. Вместе с тем у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидной патологией целесообразнее назначать ДДХЛ, учитывая доказанный в исследованиях хороший профиль безопасности на большой выборке пациентов [19]. Есть свидетельства более значимого влияния ДДХЛ по сравнению с ДДБА на частоту обострений ХОБЛ [14, 55], что может свидетельствовать о целесообразности использования ДДХЛ в качестве стартовой терапии. Вместе с тем имеющихся данных недостаточно для формирования однозначных практических рекомендаций, т. к., по данным «post-hoc» метаанализа нескольких клинических исследований, было показано, что у пациентов без обострений за предыдущий год и относительно сохранной легочной функцией индакатерол по меньшей мере не уступает тиотропиуму по влиянию на спирометрические параметры, статус здоровья и одышку [33].

При назначении ингаляционных препаратов врачу необходимо обучить пациента правильному использованию ингалятора, т. к. ошибки в технике ингаляции приводят к снижению эффективности терапии [49, 2].

Если же у пациента имеются выраженные симптомы (CAT ≥ 10) и/или ОФВ1 ≤ 50% от должного (т. е. как минимум один из этих параметров), то рекомендовано назначение двух пролонгированных бронходилататоров с различным механизмом действия (ДДХЛ и ДДБА) как в виде свободных, так и в виде фиксированных комбинаций (тиотропиум + олодатерол, умеклидиниум + вилантерол, гликопиррониум + индакатерол и аклидиниум + формотерол по мере их регистрации в России). Превосходство комбинированных препаратов (ДДХЛ + ДДБА) перед монотерапией каждым из компонентов про-

демонстрировано во многих исследованиях в отношении симптомов, спирометрических параметров и частоты обострений. При этом отмечен хороший профиль безопасности двойной бронходилатационной терапии [6, 34, 56]. У ряда пациентов, которым назначена комбинированная терапия, существует возможность (а иногда даже и необходимость) назначения теофиллина в дополнение к пролонгированным бронхолитикам. По эффективности теофиллин существенно уступает ДДХЛ и ДДБА и может использоваться только у пациентов с недостаточным, по мнению врача, терапевтическим ответом на комбинированную бронходилатационную терапию. Узкий терапевтический диапазон теофиллина требует контроля за побочными эффектами, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы [44, 16, 35].

В настоящее время нет убедительных данных относительно сроков, когда целесообразно оценивать терапевтический эффект назначенной терапии. В рамках применения предлагаемого алгоритма рекомендуется повторно оценить спирометрические параметры и опросник САТ через 3 мес. после назначения (изменения) терапии. Если эффективность терапии, по мнению врача, недостаточна (отсутствует уменьшение баллов САТ, или за время наблюдения количество обострений >1 и/или есть обострение, приведшее к госпитализации, за срок ≤1 год в течение последующего наблюдения), необходимо:

1. Проверить правильность установленного диагноза ХОБЛ.
2. Исключить наличие астмы.
3. Оценить, насколько коморбидные заболевания участвуют в формировании клинической картины заболевания.
4. Оценить возможные побочные эффекты назначенных препаратов.
5. Проверить правильность использования ингаляторов и оценить, насколько пациент следует данным рекомендациям.
6. При выявлении факторов, которые могут влиять на эффективность терапии, провести соответствующую коррекцию проводимой терапии и оценить ее клиническую эффективность через 3 мес.

Если же диагноз ХОБЛ подтвержден, коморбидные заболевания учтены, терапия назначена правильно и применяется пациентом адекватно, то необходимо рекомендовать консультацию специалиста-пульмонолога для назначения дополнительной терапии после оценки особенностей воспалительного процесса в бронхиальном дереве больного ХОБЛ. Данную оценку (т. н. фенотипирование) ХОБЛ рекомендовано проводить вне обострения после определения клинико-лабораторных параметров, на основании которых пациента можно отнести к группе нейтрофильного, эозинофильного или малоклеточного типа воспалительного процесса ХОБЛ.

При нейтрофильном характере мокроты (нейтрофильный фенотип) ХОБЛ характеризуется наличием клиники хронического бронхита с кашлем и отхождением мокроты и нейтрофильным характером бронхиального секрета (мокроты) с содержанием нейтрофилов более

60% [17, 5]. В этом случае пациенту может быть назначен ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт в дополнение к комбинированной терапии ДДХЛ и ДДБА [36]. Также может рассматриваться назначение длительной терапии (8 и более недель) макролидными препаратами (азитромицином или кларитромицином), учитывая литературные данные по снижению количества обострений вследствие их противовоспалительных эффектов [3, 59].

Цель создания предлагаемого для практических врачей алгоритма лекарственной терапии ХОБЛ – облегчить как начальный выбор препаратов для назначения пациентам с ХОБЛ, так и изменение терапии на дальнейших этапах

Среди мукоактивных препаратов возможно назначение N-ацетилцистеина или карбоцистеина [51, 58]. Необходимо отметить, что в настоящее время «узаконенные» алгоритмы назначения макролидных и мукоактивных препаратов еще не разработаны, а режимы их приема в ходе выполнения клинических исследований не отражены в инструкциях по применению данных лекарственных средств. Таким образом, подобное их использование будет являться «off label» и пока возможно только с наличием положительного решения этического комитета или соответствующего экспертного совета.

При обнаружении более 3% эозинофилов в анализе мокроты [12, 37] и/или 300–320 эозинофилов в микролитре крови рекомендовано назначение ингаляционных глюкокортикостероидов, т. к. были продемонстрированы положительные эффекты применения ИГКС на фоне пролонгированных бронходилататоров у пациентов с наличием признаков эозинофильного воспаления [39, 47]. В абсолютных величинах уровень эозинофилов в крови, отражающий эозинофильный характер воспаления, в различных работах отличается – от 150 до 500 клеток в микролитре крови [45, 40]. В данный алгоритм нами введен уровень 300–320 эозинофилов в микролитре, что может быть пересмотрено в дальнейшем по мере поступления новых данных. Предпочтение же следует отдавать определению количества эозинофилов именно в мокроте пациента, если есть возможность ее получения и возможность ее соответствующего исследования. Следует отметить, что для этого необходимо наличие качественной лаборатории и строгого следования рекомендациям по сбору и обработке индуцированной мокроты, что в настоящий момент доступно лишь в отдельных специализированных центрах.

При отсутствии преобладания в мокроте эозинофилов или нейтрофилов (не-эозинофильный и не-нейтрофильный, т. е. т. н. малоклеточный «фенотип») больным ХОБЛ рекомендовано повышение дозировок бронходилатационной терапии до максимально разрешенных для достижения клинического эффекта. В таких случаях необходимо оценивать возможные побочные эффекты, вероятность которых при этом возрастает. В

настоящее время отсутствуют убедительные данные относительно клинической значимости выделения такой подгруппы, однако представляется, что значительное количество пациентов с эмфиземой без признаков хронического бронхита могут иметь именно малоклеточный характер мокроты и тип ХОБЛ без ярко выраженной картины местной воспалительной реакции в бронхиальном дереве.

Таким образом, в рамках представленного алгоритма предлагается целостная схема лечения пациентов с ХОБЛ как врачам-терапевтам, так и специалистам-пульмоноло-

гам. Приведенная схема, конечно же, не является окончательной и по мере накопления дополнительной информации будет меняться. Несомненно, многие решения, представленные в данном алгоритме, являются компромиссом между имеющимися научными и клиническими данными об особенностях терапии ХОБЛ в различных подгруппах и требованиями, предъявляемыми условиями реальной практической деятельности. Однако авторы выражают надежду, что данный алгоритм окажется полезным в повседневной работе врачей, лечащих пациентов с ХОБЛ на современном этапе.



ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. <http://pulmonology.ru/download/COPD2014may2.doc>.
2. Al-Shawair RA, Tarsin WY, Assi KH et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation-flow with all inhalers and does training help? *Respir Med*, 2007. 101: 2395-401.
3. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 2011, Aug 25. 365(8): 689-98.
4. Beghé B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 2015. Apr. 41(4): 993-5.
5. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161: 475-478.
6. Buhl R, Maltais F, Abrahams R et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*, 2015. 45: 969-979.
7. Cazzola M, Santus P, D'Adda A et al. Acute effects of higher than standard doses of salbutamol and ipratropium on tiotropium-induced bronchodilation in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009. Jun. 22(3): 177-82.
8. Chetta A, Olivieri D. The COPD Assessment Test in the Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Expert Rev Resp Med*, 2012. 6(4): 373-375.
9. Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61101>.
10. Cole J, Sheehan A, Jordan J. Concomitant use of ipratropium and tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother*, 2012. Dec. 46(12): 1717-21.
11. Cooper C, Barjaktarevic I. A new algorithm for the management of COPD. *Lancet Respir Med*, 2015. Apr. 3(4): 266-8.
12. Dasgupta A, Neighbour H, Nair P. Targeted therapy of bronchitis in obstructive airway diseases. *Pharmacol Ther*, 2013. Dec. 140(3): 213-22.
13. Decramer M, Celli B, Kesten S et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. Oct 3. 374(9696): 1171-8.
14. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*, 2013. Sep. 1(7): 524-33.
15. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2002. 57: 847-52.
16. Fexer J, Donnachie E, Schneider A et al. The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients: audit data from the Bavarian disease management program. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. Apr 25. 111(17): 293-300.
17. Gao P, Zhang J, He X et al. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, 2013. May 31. 8(5): e57678.
18. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
19. Halpin DM, Dahl R, Hallmann C, Mueller A, Tashkin D. Tiotropium HandiHaler® and Respimat® in COPD: a pooled safety analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015. Feb 5. 10: 239-59.
20. Han M, Agusti A, Calverley P et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. Sep 1. 182(5): 598-604.
21. Hizawa N. LAMA/LABA vs ICS/LABA in the treatment of COPD in Japan based on the disease phenotypes. *International Journal of COPD*: 10 1093-1102
22. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010. 363: 1128-38.
23. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res*, 2009. 10: 59.
24. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CAT) scores. *BMC Pul Med*, 2011. 11(1): 42.
25. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J*, 2013. 42: 647-54.
26. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD*, 2009. 6: 59-63.
27. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164: 358-64.
28. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest*, 2006. 130: 133-42.
29. Kon SS, Canavan JL, Jones SE et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med*, 2014. Mar. 2(3): 195-203.
30. Lee SD, Huang MS, Kang Jet al. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients. *Respir Med*, 2014. Apr. 108(4): 600-8.
31. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012. 380: 2095-2128.
32. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR et al. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. Jun 1. 185(11): 1218-24.
33. Mahler D, Kerstjens H, Donohue J. Indacaterol vs tiotropium in COPD patients classified as GOLD A and B. *Respiratory Medicine*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.012>.
34. Mahler D, Kerwin E, Ayers T et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. Nov 1. 192(9): 1068-79.
35. Makino S, Adachi M, Ohta K, et al. A prospective survey on safety of sustained-release theophylline in treatment of asthma and COPD. *Allergol Int*, 2006. Dec. 55(4): 395-402.
36. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2015. Mar 7. 385(9971): 857-66.
37. Moritz P, Steidle L, Felisbino MB et al. Determination of the inflammatory component of airway diseases by induced sputum cell counts: use in clinical practice. *J Bras Pneumol*, 2008. Nov. 34(11): 913-21.
38. NMH/MND/CPM/13.1 Global alliance against chronic respiratory diseases (GARD) 7th General Meeting, 9-10 July 2012, St. Petersburg, Russia <http://www.who.int/gard/publications/GARDGMReportStPetersburg2012.pdf>.
39. Pascoe S, Locantore N, Dransfield M et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2015. Jun. 3(6): 435-42.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.