

Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы – лечебные возможности

А.С. Белевский¹, Н.П. Княжеская²

Кафедра пульмонологии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

¹ Д.м.н., профессор

² К.м.н., доцент

Наиболее распространенными хроническими обструктивными заболеваниями легких являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Несмотря на схожесть симптомов, эти заболевания различаются с гистологической точки зрения, характеризуются различными физиологическими нарушениями, отличаются клиническими проявлениями и, что, возможно, самое главное, по-разному реагируют на фармакологические вмешательства.

Бронхиальную астму определяют как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся высокой реактивностью бронхов, что приводит к рецидивирующим симптомам бронхиальной обструкции, часто обратимым – либо спонтанно, либо в результате лечения. Хроническая обструктивная болезнь легких, согласно определению, это патологическое состояние, характеризующееся не полностью обратимым

ограничением проходимости дыхательных путей. Заболевание носит прогрессирующий характер и имеет выраженные системные проявления, особенно при тяжелых и крайне тяжелых стадиях.

Несмотря на различия в этиологии, патофизиологии и клинической картине этих заболеваний, согласно оценкам, у 10–20% больных присутствуют признаки и ХОБЛ, и БА.

Различия в терапевтической стратегии при ХОБЛ и БА

Значительно отличаются и подходы к лечению этих заболеваний, поэтому современные рекомендации подтверждают необходимость постановки точного диагноза с последующим назначением соответствующего лечения. Общеизвестно, что для больных БА важнейшими базисными противоастматическими препаратами являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые подавляют

воспалительные реакции в бронхиальном дереве. При ХОБЛ ИГКС не рассматривают как препараты первой линии, и назначают их только при тяжелом течении болезни, сопровождающемся рецидивирующими обострениями.

Подходы к лечению больных ХОБЛ и БА существенно различаются: препаратами первой линии у больных БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды, а у пациентов с ХОБЛ – ингаляционные холинолитики.

Препаратами первой линии лечения больных ХОБЛ остаются холинолитики, тогда как в лечении БА эти препараты имеют достаточно ограниченное значение. Тем не менее следует учитывать, что в регуляции тонуса мышц бронхов принимает участие как симпатическая, так и парасимпатическая нервная система. Повышенный тонус блуждающего нерва также играет роль и в развитии симптомов БА, особен-

но ночью и в ранние утренние часы (таковы особенности суточного ритма вегетативной нервной системы). Рецепторы, воспринимающие сигналы блуждающего нерва, называются холинергическими; медиатор, вызывающий их возбуждение, — ацетилхолин. При возбуждении этих рецепторов возникают спазм гладких мышц бронхов и повышение секреции мокроты. К антихолинергическим (холинолитическим) препаратам относятся

• Назначение тиотропия бромида больным ХОБЛ с сопутствующей БА уменьшает клинические симптомы и потребность в препаратах неотложной помощи, улучшает показатели легочной функции, снижает частоту обострений.

вещества, ослабляющие, предотвращающие или прекращающие взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Они блокируют взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами на уровне постсинаптической мембраны и тормозят реакции, вызываемые активацией постганглионарных парасимпатических нервных волокон.

В последние годы в клинической практике широко применяется М-холинолитик длительного действия тиотропия бромид (Спирива), который является четвертичным аммониевым соединением. Тиотропия бромид (сходный по химической структуре с ипратропия бромидом) практически не абсорбируется через слизистую ротоглотки и дыхательных путей и характеризуется незначительной

пероральной биодоступностью, что объясняет отсутствие или минимальную частоту и выраженность системных антихолинергических эффектов при их ингаляционном применении. Препарат демонстрирует высокую степень сродства ко всем типам мускариновых рецепторов, однако диссоциация препарата с M_1 - и особенно с M_3 -рецепторами существенно замедлена (по сравнению с ипратропием), что обуславливает продолжительную блокаду холинергической бронхоконстрикции. Напротив, диссоциация тиотропия с M_2 -рецепторами существенно более быстрая, что позволяет говорить о кинетической селективности препарата.

Хотя к настоящему времени получено много данных, подтверждающих эффективность тиотропия в лечении ХОБЛ, тем не менее имеется лишь незначительное количество исследований, подтверждающих эффективность этого препарата в лечении больных БА.

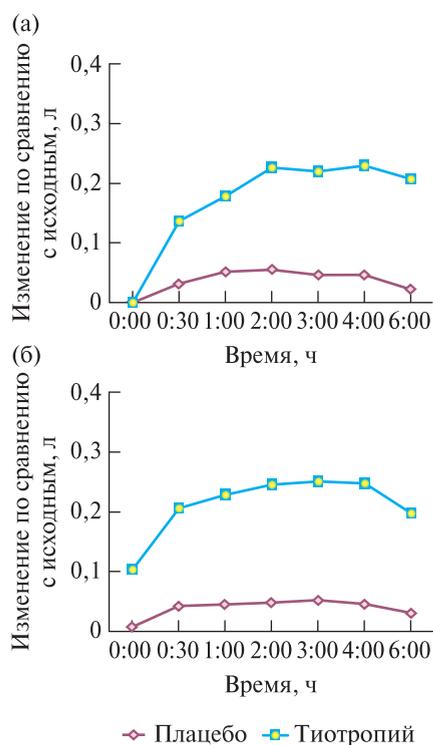
Лечение больных ХОБЛ с сопутствующей БА

Большой интерес представляет исследование Н. Magnussen et al. по эффективности терапии тиотропия бромидом у больных ХОБЛ с сопутствующей БА. Основная задача исследования заключалась в том, чтобы продемонстрировать преимущество тиотропия в дозе 18 мкг 1 раз в сутки при назначении с помощью ингалятора ХандиХалер в лечении больных ХОБЛ с сопутствующей БА в сравнении с плацебо. Это было 12-недельное многоцентровое многонациональное проспективное исследование. Данная работа

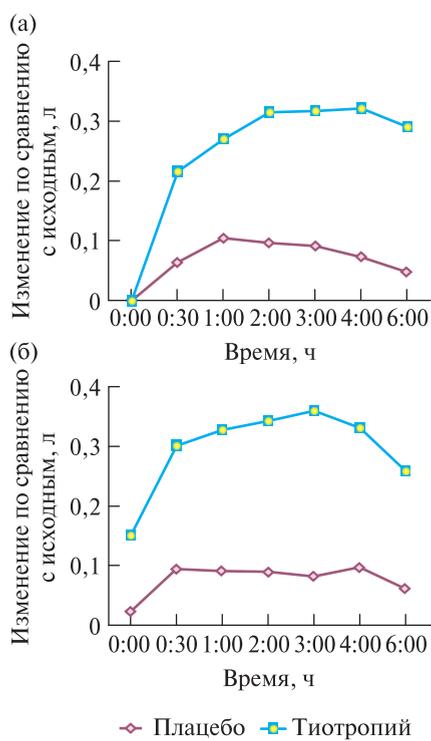
была первым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым клиническим исследованием, в котором изучали эффективность тиотропия у больных ХОБЛ с сопутствующей БА.

Согласно ранее опубликованным сообщениям, существует достаточно много больных обструктивными заболеваниями дыхательных путей старше 50 лет с диагнозом БА и ХОБЛ. Продолжается полемика по поводу того, развивается ли ХОБЛ из БА (так называемая голландская гипотеза), или БА и ХОБЛ являются полностью независимыми заболеваниями (британская гипотеза). Одно из наиболее важных терапевтических различий заключается в том, что при БА рекомендуется отдавать предпочтение ИГКС при выборе первой линии поддерживающего лечения, а при ХОБЛ — ингалируемым холинолитикам длительного действия.

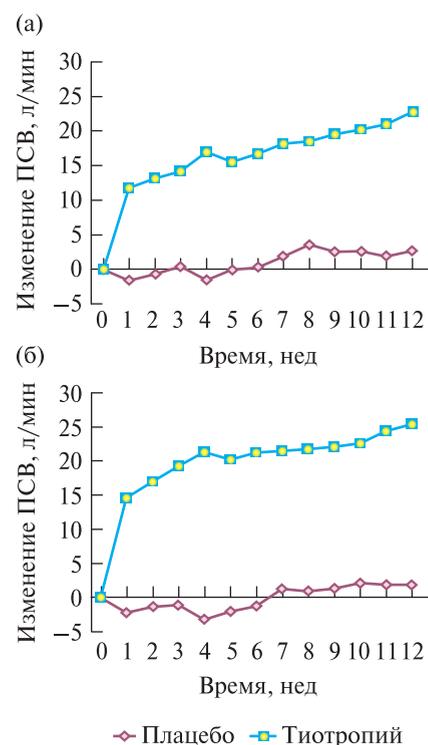
В клинической практике лечения ХОБЛ ингаляционный холинолитик Спирива (тиотропия бромид) назначается один раз в сутки, что обеспечивает улучшение спирометрических показателей, увеличение функциональных объемов легких, уменьшение одышки, повышение качества жизни, связанного со здоровьем и переносимостью физической нагрузки. При проведении большинства клинических исследований у пациентов с ХОБЛ наличие БА в анамнезе служило критерием исключения, для того чтобы обеспечить оценку тиотропия в популяции больных ХОБЛ. Поэтому до сих пор отсутствовали данные по эффективности и безопасности тиотропия для больных с обоими



◆ Плацебо ■ Тиотропий
Рис. 1. Динамика $ОФВ_1$ (изменение относительно уровня до ингаляции препарата) в течение 6 ч в группах тиотропия и плацебо (все различия статистически достоверны). а – в начале исследования, б – через 12 нед исследования (по Magnussen H. et al., 2008).



◆ Плацебо ■ Тиотропий
Рис. 2. Динамика ФЖЕЛ (изменение относительно уровня до ингаляции препарата) в течение 6 ч в группах тиотропия и плацебо (все различия статистически достоверны). а – в начале исследования, б – через 12 нед исследования (по Magnussen H. et al., 2008).



◆ Плацебо ■ Тиотропий
Рис. 3. Изменение средней за неделю значений утренней (а) и вечерней (б) пиковой скорости выдоха (ПСВ) в группах тиотропия и плацебо (все различия статистически достоверны) (по Magnussen H. et al., 2008).

заболеваниями, полученные в рандомизированных слепых контролируемых исследованиях. Очевидно, что такие больные нуждаются в лечении обоих заболеваний. Тем не менее при отсутствии конкретных данных возможны неожиданные взаимодействия между БА и ХОБЛ при назначении других сопутствующих препаратов, которые могут снизить или усилить реакцию на лекарственные препараты другого класса.

В исследовании Н. Magnussen et al. отражены практические аспекты диагностики БА и сопутствующей ХОБЛ: требовалось,

чтобы диагноз БА был поставлен врачом больному до достижения 30-летнего возраста, чтобы больной получал ИГКС в течение по крайней мере 1 года до включения в исследование, а также чтобы у пациента была документирована острая реактивность на назначение бронхолитиков.

Требование применения салбутамола по мере необходимости в данном исследовании следует считать важным критерием контроля над симптомами. В соответствии с рекомендациями по лечению БА оценка частоты применения салбутамола играет ключевую роль в

решении об усилении либо постепенном уменьшении фармакотерапии. Лечение тиотропием приводило к значимому улучшению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), измеряемым в течение 6 ч после применения препарата. Дополнительным подтверждением эффективности служило наблюдаемое увеличение пиковой скорости выдоха и уменьшение использования лекарственных средств для купирования острых состояний пациентами, получавшими тиотропий. Данные выводы иллюстрируются

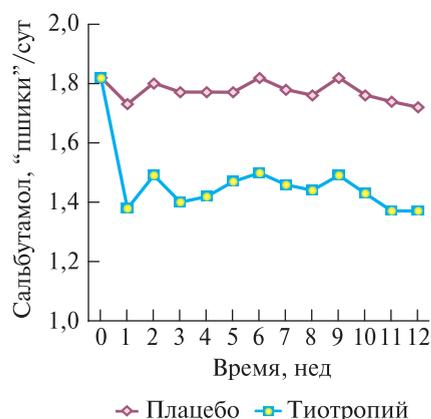


Рис. 4. Средний за неделю прием сальбутамола по потребности (число «пшиков»/сут) в группах тиотропия и плацебо (все различия статистически достоверны) (по Magnussen H. et al., 2008).

рис. 1–4. Кроме того, назначение тиотропия приводило к уменьшению частоты обострений. Такое влияние на частоту обострений согласуется с представленными ранее данными клинических исследований и может рассматриваться в качестве клинически релевантного исхода для пациента.

Заключение

Была показана эффективность и безопасность лечения тиотропием в дозе 18 мкг, назначаемого один раз в сутки, больных ХОБЛ с сопутствующей БА. Тиотропий улучшал легочную функцию и облегчал симптомы, что подтвердилось уменьшением потребности в применении сальбутамола по необходимости, а также уменьшением частоты обострений. Хотя имеющиеся данные не дают возможности с определенностью утверждать, направлен ли лечебный эффект тиотропия только на ХОБЛ-компонент, или же он оказывает воздействие и на сопутствующую БА, накопленный клинический опыт подкрепляет действующие рекомендации и инструкции по проведению лечения, специфичного при одновременном наличии таких обструктивных заболеваний легких, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких.

Рекомендуемая литература

- Barnes P.J. The pharmacological properties of tiotropium // Chest. 2000. V. 117. Suppl. 2. P. 63–68.
- Barnes P.J. Tiotropium bromide // Expert Opin. Investig. Drugs. 2001. V. 10. P. 733–740.
- Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 217–224.
- Donohue J.F., van Noord J.A., Baberman E.D. et al. A 6-month, placebo-controlled comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol // Chest. 2002. V. 122. P. 47–55.
- Magnussen H., Bugnas B., van Noord J. et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma // Respir. Med. J. 2008. V. 102. P. 50–56.
- Magnussen H., Richter K., Taube C. Are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma different diseases // Clin. Exp. Allergy. 1998. V. 28. Suppl. 5. P. 187–194.
- Tashkin D., Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses // Chest. 2003. V. 123. P. 1441–1449.
- van Noord J.A., Smeets J.J., Custers F.L. et al. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 639–644.

Продолжается подписка на журнал
непрерывного медицинского образования

«ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ»

Журнал выходит 4 раза в год **ВМЕСТО** журнала
«Атмосфера. Пульмонология и аллергология». Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства «Роспечать» – 440 руб., на один номер – 220 руб.

Подписной индекс 81166.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал
нашего издательства можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>
или по телефону: (495) 730-63-51

