

Эффективное использование тиотропиума в комплексной ингаляционной терапии пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА

И.Э. Степанян

ГУ ЦНИИ туберкулёза РАМН, Москва

Сочетание хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) хорошо известно специалистам по респираторной медицине. Наличие двух заболеваний предполагает взаимно-отягощающее влияние различных патогенетических механизмов поддержания хронического воспаления дыхательных путей, которое обуславливает особенности клинических проявлений, течения сочетанной патологии и подходов к лечению пациентов [1]. Алгоритмы лечения БА и ХОБЛ построены с учётом хорошо изученных механизмов патогенеза обоих заболеваний. Пациенты с БА, как правило, хорошо отвечают на топическую противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и бронхорасширяющую – β_2 -адренергического действия (как короткого, так и длительного). Применение антихолинергических средств при БА ограничено случаями плохой переносимости β_2 -адреноагонистов и сочетания бронходилататоров обеих фармакологических групп при обострении [2]. Доминирование холинергических механизмов при ХОБЛ обосновывает целесообразность использования антихолинергических средств как основы базисной терапии, причём результаты многих крупномасштабных рандомизированных сравнительных исследований показали преимущество длительно-действующего тиотропиума как перед антихолинергическими средствами короткого действия, так и перед β_2 -адреноагонистами короткого и длительного действия [3]. Преимущество использования тиотропиума в комбинации с формотеролом над монотерапией формотеролом подтвердило эффективность комбинированного применения длительно-действующих бронхорасширяющих средств различных фармакологических групп у пациентов с тяжёлой ХОБЛ [4]. Что касается применения ИГКС, то оно рекомендуется только больным стабильной тяжёлой ХОБЛ, протекающей с частыми обострениями, отвечающим на системную глюкокортикостероидную терапию [5–8]. У таких пациентов эффективной оказалась комбинация ИГКС (флютиказона) с бронхорасширяющими средствами длительного действия (сальметеролом или сальметеролом и тиотропиумом) [9, 10].

Вопрос о применении антихолинергических средств для базисной терапии БА остаётся открытым. С одной стороны, проведённый в 2004 г. мета-анализ не выявил положительных результатов

использования антихолинергических средств как дополнения к стандартной базисной терапии у пациентов с неполным контролем БА [11]. С другой стороны, результаты некоторых исследований показали возможность уменьшения гиперреактивности и предотвращения ремоделирования дыхательных путей в результате применения антихолинергических средств длительного действия как компонента базисной терапии больных БА [12, 13]. Ингаляции тиотропиума предупреждали развитие индуцированного метахолином бронхоспазма через 30 минут после ингаляции, что с учётом длительности действия препарата расценивалось как обоснование для его использования при наличии ночных симптомов БА [14, 15]. Сочетанное применение сальметерола и тиотропиума позволяло добиться улучшения спирометрических показателей у пациентов с хронической БА при использовании вдвое меньшей дозы флютиказона [16].

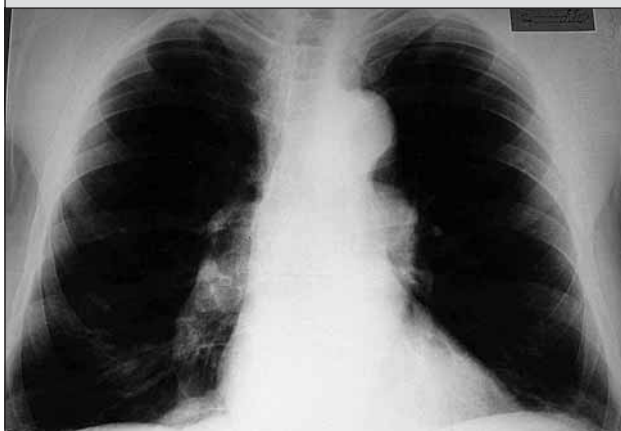
Очевидно, что в случаях сочетания ХОБЛ и БА лечение пациентов должно проводиться медикаментами, воздействующими на основные патогенетические механизмы обоих заболеваний. Возможности комбинированной базисной ингаляционной терапии бронходилататорами длительного антихолинергического и β_2 -адренергического действия и ИГКС можно продемонстрировать на примере приводимых ниже клинических наблюдений.

Мужчина 78 лет, житель Москвы, учёный-физик, обратился в конце 2005 г. с жалобами на одышку при спокойной ходьбе по ровной поверхности, эпизоды затруднённого выдоха по ночам, непостоянный непродуктивный кашель. Диагноз хронического бронхита был установлен 5 лет назад. Во время обострений, которые развивались один-два раза в год после ОРЗ, принимал антибиотики и отхаркивающие. Одышка постепенно нарастала и стала более заметной в течение последнего года. Ночные симптомы возникли у пациента около двух месяцев назад во время очередного обострения. Ингаляции сальбутамола и атровента (до 8 раз за сутки) приносили небольшое временное облегчение. Пациент никогда не курил, но в течение 20 лет работал с радиоактивными соединениями теллура и селена, до 2002 г. 15 лет держал дома волнистого попугайчика, в настоящее время дома живёт кошка. С 2000 по 2004 гг. получал кордарон по поводу мерцательной тахикардии. Приём котримоксазола вызывал явления аллергического дерматита. Ранее пациент не находился под систематическим врачебным наблюдением и не получал базисной терапии по поводу бронхо-лёгочного заболевания.

При осмотре грудная клетка – бочкообразная. Над всеми отделами лёгких перкуторный звук с коробочным оттенком. В лёгких на фоне ослабленного дыхания выслушивались единичные рассеянные сухие хрипы. На обзорной рентгенограмме определялось увеличение лёгких в объёме, повышение их прозрачности, очаговые и инфильтративные изменения отсутствовали. Сформирована грыжа передне-верхнего средостения, в базальных отделах признаки деформирующего бронхита и перибронхиального фиброза (см. рисунок). В гемограмме: Нв – 143 г/л, эр. – $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. – $5,1 \times 10^9$ /л, п/яг. – 6 %, с/яг. – 57 %, эоз. – 5 %, б – 1 %, лф. – 26 %, мон. – 5 %, СОЭ – 2 мм/ч.

ФВД от 15.09.2005 г.: ФЖЕЛ – 2,7 л (72 %), ОФВ₁ – 1,3 л (46 %), ОФВ₁/ФЖЕЛ – 54 %. При пробе с 400 мкг фенотерола прирост ОФВ₁ составил 600 мл (21 %). На ЭКГ синусовая тахикардия 103 в мин., вертикальное положение электрической оси сердца; перегрузка правого пред-

Рисунок. Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациента с сочетанием ХОБЛ и БА



сердца; изменения миокарда ниже-боковой и передней стенок левого желудочка.

На основании результатов обследования был установлен диагноз ХОБЛ III стадии, бронхиальной астмы средней тяжести в фазе обострения; ДН 2; хр. лёгочного сердца, НК 1. Пациенту была назначена базисная ингаляционная терапия комбинацией ИГКС и β_2 -адреноагониста длительного действия (будесонид + формотерол 160/4,5 мкг по две дозы два раза в день) и рекомендованы ингаляции сальбутамола по потребности.

После недели лечения у пациента уменьшилась одышка, прекратились эпизоды затруднённого выдоха по ночам и кашель, исчезла потребность в ингаляциях сальбутамола. При контроле через два месяца от начала лечения (07.11.2005) в лёгких хрипы не выслушивались, ФЖЕЛ – 2,9 л (78 %), ОФВ₁ – 1,7 л (50 %). В связи со стойким сохранением спирометрических признаков бронхиальной обструкции ингаляционная бронхорасширяющая терапия была усилена назначением тиотропиума (Спиривы) по 18 мкг один раз в сутки.

После четырёх месяцев комбинированной ингаляционной терапии двумя пролонгированными бронходилататорами (формотеролом и тиотропиумом) и ИГКС будесонидом пациент отметил дальнейшее уменьшение одышки, улучшение переносимости физической нагрузки, в лёгких хрипы не выслушивались, показатели ФВД заметно улучшились по сравнению с исходными: 09.03.2006 ФЖЕЛ – 4,1 л (85 %), ОФВ₁ – 2,1 л (53 %).

При контрольном обследовании спустя 6,5 месяцев после назначения тиотропиума пациент отмечал одышку только после значительной нагрузки (быстрый подъём по лестнице выше третьего этажа). Показатели ФВД продолжали последовательно улучшаться: 30.05.2006 ФЖЕЛ –

4,0 л (83 %), ОФВ₁ – 2,4 л (60 %), ОФВ₁/ФЖЕЛ – 66 %. Пациенту было рекомендовано длительно продолжить ингаляционную бронхорасширяющую терапию будесонидом + формотеролом и Спиривой. За 2,5 года наблюдения у пациента развилось всего одно обострение ХОБЛ, которое удалось быстро ликвидировать в амбулаторных условиях, не было отмечено уменьшения ОФВ₁.

Спустя год мы наблюдали пациента с очень похожей картиной заболевания.

Мужчина 68 лет, педагог, москвич, обратился за консультацией с жалобами на одышку при быстрой ходьбе по ровной поверхности и подъёме по лестнице, эпизоды спастического кашля со скудной вязкой слизистой мокротой, более выраженные по ночам, которые беспокоили его, постепенно нарастая, в течение последних двух лет. Стаж курения составил 50 пачек/лет. Обострения, выражавшиеся в усилении одышки и кашля, появлялись два раза в год. В период обострений принимал антибиотики, пероральные бронхорасширяющие и отхаркивающие препараты (теофиллин, бромгексин). Пациент не наблюдался пульмонологом и не получал базисной терапии. Последнее обострение развилось за две недели до обращения за консультацией. Пациент в амбулаторных условиях получал антибактериальную терапию цефотаксимом, бронхорасширяющую терапию эуфиллином внутривенно, затем теопексом внутрь, ингаляции беродуала, системные ГКС (дексаметазон внутривенно), отхаркивающие средства. В результате лечения обострение было ликвидировано, однако указанные выше жалобы стойко сохранялись.

При осмотре грудная клетка – бочкообразная. Над всеми отделами лёгких – перкуторный звук с коробочным оттенком. В лёгких выслушивалось ослабленное дыхание, единичные рассеянные сухие хрипы при форсированном выдохе. На обзорной рентгенограмме определялось объёмное увеличение лёгких, повышение их прозрачности, в базальных отделах имелись признаки перибронхиального фиброза, очаговые и инфильтративные изменения отсутствовали. В гемограмме: Нв – 147 г/л, эр. – $4,8 \times 10^{12}/л$, лейкоц. – $6,7 \times 10^9/л$, п/яд. – 4 %, с/яд. – 64 %, эоз. – 6 %, лф. – 21 %, мон. – 5 %, СОЭ – 23 мм/ч. ФВД от 17.10.2006 г.: ФЖЕЛ – 2,9 л (90 %), ОФВ₁ х 1,3 л (54 %), ОФВ₁/ФЖЕЛ – 57 %. При пробе с 400 мкг фенотерола прирост ОФВ₁ составил 400 мл (16 %). На ЭКГ синусовый ритм 86/мин., вертикальное положение электрической оси сердца; признаки перегрузки правого предсердия.

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Холинолитическое, бронходилатирующее. Результатом ингибирования М3-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация от М3-рецепторов обуславливают выраженное и продолжительное бронходилатирующее действие при местном применении у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ингаляционно с помощью прибора ХандиХалер, по одной капсуле в сутки в одно и то же время. Капсулы не следует глотать. Пожилые лю-

СПИРИВА (Производитель: Boehringer Ingelheim Pharma, Германия, продвигается в сотрудничестве с компанией Pfizer)
Тиотропия бромид моногидрат
Порошок для ингаляций 18 мкг капс.
с ингалятором ХандиХалер

ди, пациенты с нарушенной функцией почек или печени могут применять препарат в рекомендуемых дозах.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему (при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

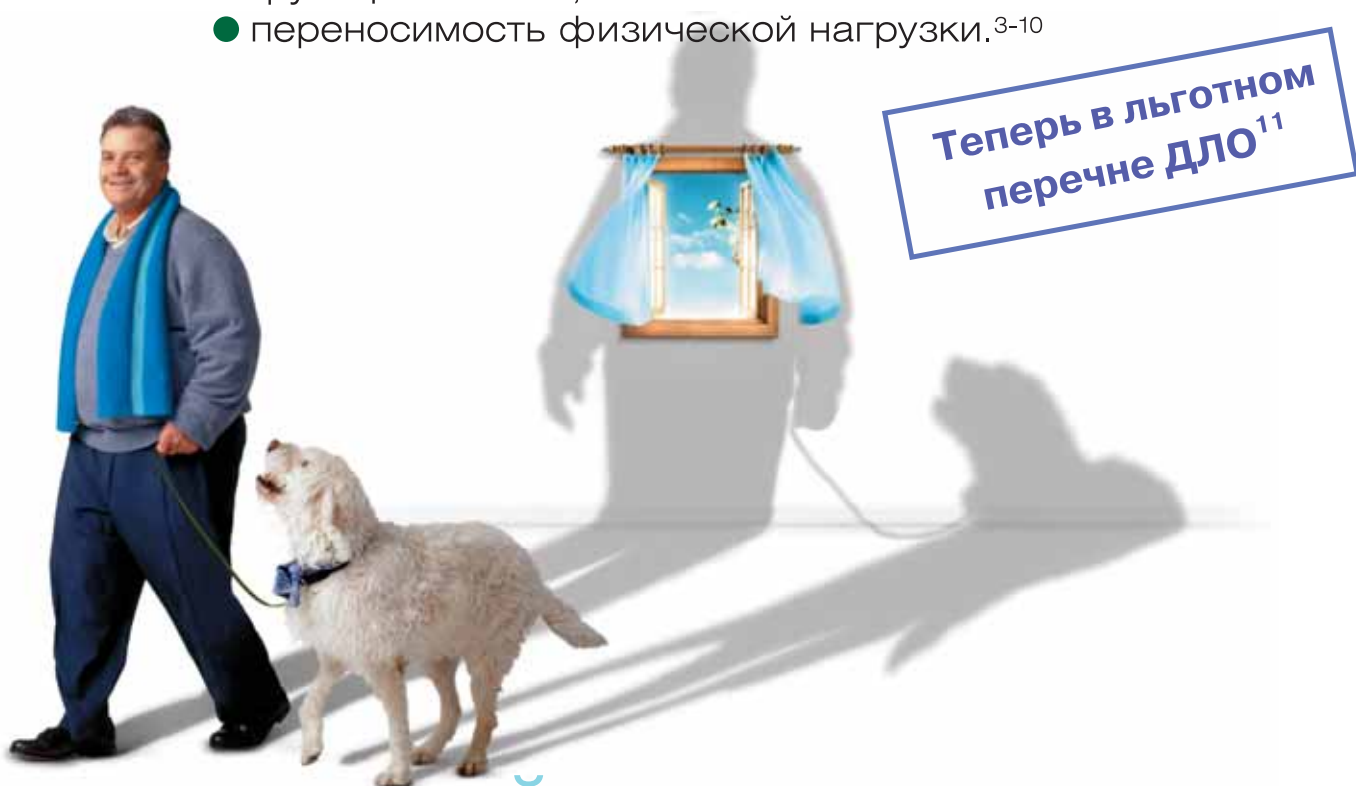
СПИРИВА®

(тиотропия бромид)

первая линия базисной
(поддерживающей) терапии ХОБЛ^{1, 2}

**позволяет больным ХОБЛ быть более активными,
положительно влияя на ключевые аспекты заболевания:**

- качество жизни больных,
- частоту обострений и госпитализаций,
- одышку,
- функцию легких,
- переносимость физической нагрузки.³⁻¹⁰



ОТКРОЙ ДЫХАНИЕ!



Московское представительство
Пфайзер Интернэшнл Инк.
109004 Москва, Таганская ул., 21
Телефон (495) 258-5535



Boehringer
Ingelheim

Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр.1
Телефон (495) 411-7801

СПИРИВА® – зарегистрированная торговая марка компании Берингер Ингельхайм. Совместное продвижение Спиривы® осуществляют компании Берингер Ингельхайм и Пфайзер.
За дополнительной информацией о препарате обращайтесь в представительства компаний.

Литература. 1. Хроническая обструктивная болезнь легких, Практическое руководство для врачей, Федеральная программа (изд. второе), Под ред. А.Г. Чучалина, МЗ РФ, НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва – 2004, 64с. 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Web site, Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention, A Guide for Health Care Professionals, Updated July 2003, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Available at: <http://www.goldcopd.com>. Accessed November 5, 2003. 3. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest, 2003;124:1743-1748. 4. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J, 2002;19:217-224. 5. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Willek TJ Jr, Hammer R. Tiotropium (SPIRIVA®): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci, 1999;64:457-464. 6. Calverley PMA, Towse LJ, Lee A. The timing of dose and pattern of bronchodilation of tiotropium (TIO) in stable COPD. Eur Respir J, 2000, 16 (suppl 31): 56S. 7. Vriesen W, van Noord JA, Grootenboer APM, et al, on behalf of the Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J, 2002;19:209-216. 8. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax, 2003;58:399-404. 9. Data on file, Ingelheim, Germany; Boehringer Ingelheim International GmbH; 2001-2004. 10. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Make B, Magnussen H. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea, and exercise tolerance in patients with COPD. Eur Respir J, 2004; 23: 832-840. 11. Приказ Росздравнадзора №1136-Пр/05 от 26.05.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которыми обеспечиваются отдельные категории граждан», <http://www.roszdravnadzor.ru/upload/files/1124361426,70945-9071.doc>, <http://www.roszdravnadzor.ru/upload/files/1117805273,50716-32679.xls>, accessed 26.09.2005

На основании результатов обследования был установлен диагноз: ХОБЛ, II стадия; бронхиальная астма средней тяжести в фазе затихающего обострения; ДН 1; хроническое лёгочное сердце, НК 1. Пациенту была назначена базисная комбинированная ингаляционная терапия ИГКС и β_2 -адреноагонистом длительного действия (будесонид + формотерол 160/4,5 мкг по две дозы два раза в день), рекомендованы ингаляции короткодействующего комбинированного бронходилататора (беродуала) по потребности.

В результате трёх недель лечения у пациента уменьшилась одышка, прекратились эпизоды спастического кашля по ночам, однако сохранялась потребность в дополнительных ингаляциях беродуала до 6 раз в сутки. 10.11.2006 г.: ФЖЕЛ – 3 л (93 %), ОФВ₁ – 1,4 л (56 %). В связи с недостаточной эффективностью базисной ингаляционной терапии и стойким сохранением спирометрических признаков бронхиальной обструкции были дополнительно назначены ингаляции тиотропиума (Спиривы) по 18 мкг один раз в сутки, рекомендованы ингаляции салбутамола по потребности.

После полутора месяцев ингаляционной терапии бронходилататорами формотеролом и тиотропиумом в сочетании с ИГКС будесонидом пациент отметил уменьшение одышки, улучшение переносимости физической нагрузки. Потребность в дополнительных ингаляциях салбутамола сократилась до двух раз в сутки. Показатели ФВД значительно улучшились по сравнению с исходными: 28.11.2006 г. ФЖЕЛ – 3,7 л (115 %), ОФВ₁ – 1,6 л (66 %). Воодушевлённый достигнутым улучшением, пациент самостоятельно прекратил ингаляции тиотропиума и уменьшил количество ингаляций будесонида + формотерола до двух в день. Спустя две недели он отметил нарастание одышки, появление постоянного непродуктивного кашля, который мешал ему читать лекции студентам. Классические признаки инфекционного обострения ХОБЛ отсутствовали, ночные симптомы БА не возобновились, однако спирометрия выявила значительный регресс показателей ФЖЕЛ – 2,3 л (72 %) и ОФВ₁ – 1,1 л (45 %). Пациенту было рекомендовано восстановить базисную ингаляционную терапию в прежнем объёме, и при контрольном визите спустя месяц он сообщил о заметном уменьшении одышки, кашля. Спирометрические показатели также отчётливо улучшились: ФЖЕЛ – 3,2 л (99 %) и ОФВ₁ – 1,5 л (62 %).

Комментарий

В обоих приведённых наблюдениях у пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА первое заболевание (ХОБЛ) можно было расценить как преобладающее. Несмотря на выраженный прирост показателя ОФВ₁ после ингаляции β_2 -адреноагониста короткого действия, свойственный БА, последующая базисная ингаляционная терапия ИГКС и β_2 -адреноагонистами длительного действия в сочетании с коротко действующим β_2 -адреноагонистом в первом случае и комбинацией β_2 -адреноагониста с ан-

тихолинергиком короткого действия во втором на протяжении 1,5–2 месяцев оказалась недостаточной. Только после присоединения к базисной терапии тиотропиума у обоих пациентов были достигнуты значительное уменьшение симптомов, сокращение потребности в бронходилататорах короткого действия и улучшение проходимости бронхов по данным ОФВ₁. Во втором наблюдении результаты редукции пациентом адекватной базисной терапии ХОБЛ и БА с отменой тиотропиума и последующего её восстановления также продемонстрировали эффективность сочетания длительнодействующих бронхорасширяющих средств разных фармакологических групп и ИГКС в подобных ситуациях.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких. Пересмотр 2003 г. М.: Атмосфера, 2003. 96 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера, 2002. 160 с.
3. Tashkin D.P., Cooper C.B. The Role of Long-Acting Bronchodilators in the Management of Stable COPD // Chest. 2004. V. 125. P. 249–51.
4. van Noord J. A., Aumann J. L., Janssens E. et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD // Chest. 2006. V. 129. P. 509–517.
5. attotuwa K. L., Gzycki M. J., Ansari T. W. et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 1592–96.
6. Alsaeedi A., Sin D. D., McAlister F. A. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials // Am. J. Med. 2002. V. P. 59–65.
7. Sutherland E. R., Allmers H., Ayas N. T. et al. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // Thorax. 2003. V. 58. P. 937–41.
8. Highland K. B., Strange C., Heffner J. E. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2003. V. 138. P. 969–73.
9. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study // Lancet. 2003. V. 361. P. 449–56.
10. Cazzola M., Ando F., Santus P. et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD Pulm // Pharmacol. Ther. 2006. [Epub ahead of print].
11. Westby M., Benson M., Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. V. 3. CD003269.
12. Gosens R., Bos I. S., Zaagsma J., Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 1096–102.
13. Kanazawa H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling // Curr. Opin. Pulm. Med. 2006. V. 1. P. 60–67.
14. Terzano C., Petroanni A., Ricci A. et al. Early protective effects of tiotropium bromide in patients with airways hyperresponsiveness // Eur. Med. Pharmacol. Sci. 2004. V. 8. P. 259–64.
15. O'Connor B. J., Towse L. J., Barnes P. J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 154. P. 876–80.
16. Fardon T., Haggart K., Lee D. K., Lipworth B. J. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma // Respir. Med. 2006. [Epub ahead of print].