

Хроническая обструктивная болезнь легких: возможности современной бронхолитической терапии

А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская, А.Г. Романовских

Основным признаком, характеризующим хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), является необратимая и прогрессирующая со временем бронхиальная обструкция, что определяет симптоматический характер проводимых лечебных мероприятий; при этом центральное место отводится бронходилататорам [1, 2]. Положение о ведущей роли бронхолитической терапии (антихолинергические препараты короткого и длительного действия, β_2 -агонисты короткого и длительного действия, метилксантины) в комплексном лечении больных ХОБЛ закреплено как в национальных, так и в международных рекомендациях. Сравнительный анализ существующих рекомендаций по лечению ХОБЛ продемонстрировал, что в большинстве из них антихолинергические препараты (АХП) – в виде монотерапии или в комбинации с β_2 -агонистами – рассматриваются в качестве препаратов первой линии в базисной терапии ХОБЛ (в табл. 1 указано, сколько существующих согласительных документов рекомендуют те или иные препараты [3]).

В последние годы проведено большое количество контролируемых клинических исследований, результаты

которых позволяют с определенностью высказаться о роли и месте каждого из бронхолитиков в лечении ХОБЛ.

Метилксантины

На протяжении многих лет основным средством для лечения бронхиальной обструкции оставались метилксантины – теofilлин и его производные. Помимо бронхорасширяющего эффекта теofilлин оказывает стимулирующее влияние на дыхательный центр, усиливает сократительную способность диафрагмы и межреберных мышц, улучшает мукоцилиарный клиренс, а также снижает давление в системе легочной артерии [4]. Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют, что прием пролонгированных форм теofilлина сопровождается у больных ХОБЛ статистически значимым (в сравнении с плацебо) улучшением спирометрических показателей – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также газового состава крови [5].

Сейчас роль теofilлина в лечении ХОБЛ существенно уменьшилась, и согласно современным рекомендациям препарат следует применять лишь в качестве дополнения к базисной терапии заболевания. Использование метилксантинов ограничивает, прежде всего, узкий терапевтический интервал (оптимальный клинический эффект достигается при концентрации теofilлина в плазме крови 5–15 мг/мл, а серьезные нежелательные явления развиваются уже при концентрации ≥ 25 мг/мл) и высокая частота нежелательных явлений. Существенным недостатком этих препаратов является также широкий спектр лекарственных взаимодействий, обусловленный участием в их метаболизме ферментов системы цитохрома Р450.

С появлением на фармацевтическом рынке более безопасных бронхолитиков с лучшей переносимостью и более выраженным бронходилатирующим действием применение метилксантинов в качестве препаратов первой линии представляется все менее привлекательным.

Таблица 1. Стартовая терапия при стабильном течении ХОБЛ [3]

Препараты	Монотерапия		Комбинированная терапия		Комбинированная или монотерапия	
	количество рекомендаций	%	количество рекомендаций	%	количество рекомендаций	%
Антихолинергические препараты	14	34	8	20	19	46
β_2 -агонисты короткого действия	2	5	16	39	11	27
β_2 -агонисты длительного действия	0	0	1	2	0	0
Метилксантины	0	0	2	5	2	5

Александр Игоревич Синопальников – профессор, начальник кафедры пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

Юлия Геннадиевна Белоцерковская – ассистент кафедры.

Анна Геннадиевна Романовских – ассистент кафедры.

β_2 -агонисты

β_2 -агонисты (симпатомиметики) воздействуют на β_2 -адренергические рецепторы гладкомышечных клеток бронхов, с чем связаны их бронхолитический и бронхопротективный эффекты. До недавнего времени симпатомиметики, история клинического применения которых возвращает нас к адреналину, эфедрину и изопротеренолу

(изопропилнорадреналину), оставались наиболее часто используемыми препаратами при лечении ХОБЛ. Впрочем, несмотря на то, что современные ингаляционные β_2 -агонисты более эффективны, а их применение характеризуется значительно меньшей частотой и выраженностью нежелательных явлений, адреналин до сих пор используется в ряде urgentных ситуаций.

 β_2 -агонисты короткого действия

Селективный β_2 -агонист короткого действия **сальбутамол** занимает ведущее место среди бронходилататоров короткого действия и применяется в режиме “по требованию” для уменьшения одышки, возникающей в течение дня. Большинство клинических исследований с применением изопротеренола, метапротеренола, саль-

Таблица 2. Клинические исследования эффективности ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия при ХОБЛ

Исследование	n	Продолжительность, нед	Препарат	Доза, мкг	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	Дневные симптомы	Ночные симптомы	Использование бронхолитиков “по требованию”	Одышка	Нагрузочные тесты	Качество жизни	Обострения
В сравнении с плацебо													
Rennard, 2001 [6]	405	12	С	50	↑	↑	=	=	↑	=	=	=	=
van Noord, 2000 [7]	144	12	С	50	↑	=	↑	=	↑	–	–	–	=
Mahler, 1999 [8]	411	12	С	50	↑	↑	=	=	↑	↑	–	↑	↑
Boyd, 1997 [9]	674	16	С	50	↑	–	↑	↑	↑	↑	=		=
Boyd, 1997 [9]	674	16	С	100	↑	–	↑	↑	↑	↑	=		=
Grove, 1996 [10]	29	4	С	50	↑	=	–	–	–	↑	=		–
Ulrik, 1995 [11]	63	4	С	50	=	=	↑	↑	↑	–	–	–	–
Donohue, 2002 [12]	623	26	С	50	↑	↑	–	–	↑	=	–	=	–
Aalbers, 2002 [13]	687	12	Ф	12	↑	–	↑	=	↑	=	=	–	=
Aalbers, 2002 [13]	687	12	Ф	24	↑	–	↑	↑	↑	↑	=	–	=
Rossi, 2002 [14]	854	52	Ф	12	↑	↑	=	–	↑	–	–	↑	↑
Dahl, 2001 [15]	780	12	Ф	12	↑	–	↑	–	↑	–	–	↑	=
Brusasco, 2003 [16]	1207	26	С	50	↑	–	–	–	–	↑	–	=	=
Mahler, 2002 [17]	691	24	С	50	↑	–	–	↑	↑	=	–	=	–
Calverley, 2003 [18]	1465	52	С	50	–	–	=	=	↑	–	–	=	↑
Szafranski, 2003 [19]	812	52	Ф	12	↑	↑							
В сравнении с ипратропия бромидом													
Rennard, 2001 [6]	405	12	С	50	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Dahl, 2001 [15]	780	12	Ф	12	↑	–	↑	–	↑	–	–	↑	=

Обозначения: “↑” – статистически достоверное превосходство исследуемого препарата над плацебо/препаратом сравнения; “=” – отсутствие достоверной разницы между препаратами; “–” – параметр не оценивался; “С” – сальметерол; “Ф” – формотерол.

Таблица 3. Подтипы мускариновых рецепторов дыхательных путей

Подтипы М-рецепторов	Локализация	Эффект при блокировании
M ₁	Парасимпатические ганглии	Уменьшение рефлекторной бронхоконстрикции
M ₂	Окончания холинергических нервов	Высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель
M ₃	Поверхность гладкомышечных клеток, бронхиальные железы, бокаловидные клетки	Бронходилатация, уменьшение секреции слизи

бутамол и тербуталин проводились в 1975–1991 годах и показали, что эти $\beta_{1,2}$ - и β_2 -агонисты короткого действия улучшают качество жизни пациентов, уменьшают выраженность одышки и увеличивают значения ОФВ₁. При этом, учитывая лишь частичную обратимость бронхиальной обструкции при ХОБЛ, увеличение дозы препаратов не приводит к повышению их эффективности. Следует иметь в виду, что токсичность β_2 -агонистов является дозозависимой. Поэтому увеличение дозы препарата не всегда приносит пользу во время стабильного течения заболевания, но бывает эффективным при купировании острых состояний.

β_2 -агонисты длительного действия

β_2 -агонисты длительного действия (**сальметерол, формотерол**) сопоставимы по выраженности бронхолитического эффекта с короткодействующими препаратами, однако его продолжительность составляет ≥ 12 ч. Сальметерол был одобрен для лечения ХОБЛ в ряде стран Европы в 1997 г., а в США – в 1998 г. Помимо бронходилатации, сальметерол способен улучшать сократимость и уменьшать дисфункцию дыхательных мышц. В отличие от сальметерола формотерол обладает быстрым началом действия (спустя 5–7 мин после ингаляции), что сравнимо с сальбутамолом. В 2001 г. в США и Европе ХОБЛ была признана в качестве отдельного показания для применения формотерола.

В 2004 г. экспертами Британского торакального общества был проведен метаанализ большого количества контролируемых клинических исследований, в которых оценивались эффек-

тивность и безопасность ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия у больных ХОБЛ (табл. 2).

В большинстве исследований при оценке динамики ОФВ₁ и ФЖЕЛ было продемонстрировано превосходство β_2 -агонистов длительного действия над плацебо независимо от дозы. При этом, однако, их эффективность в отношении клинических симптомов заболевания была вариабельной. Так, в одном из первых крупных исследований при применении сальметерола выявлено достоверное снижение выраженности дневных и ночных симптомов, в том числе и одышки, по сравнению с плацебо [9]. Однако авторы последующих исследований свидетельствовали, что регресс отдельных клинических симптомов у больных ХОБЛ далеко не всегда коррелирует с улучшением показателей бронхиальной проходимости [14, 18]. Практически во всех работах при оценке переносимости больными ХОБЛ дозированной физической нагрузки не удалось выявить преимущества ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия перед плацебо.

При оценке влияния сальметерола и формотерола на качество жизни пациентов с ХОБЛ использовались стандартизованные опросники – St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) и Chronic Respiratory Diseases Questionnaire (CRDQ). При этом в двух крупных исследованиях удалось продемонстрировать достоверное превосходство формотерола над плацебо при анализе интегрального показателя качества жизни и отдельных его составляющих [14, 15].

В ряде исследований было показано, что продолжительный прием (в те-

чение 50 нед) ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия сопровождается уменьшением частоты обострений ХОБЛ, в том числе и тяжелых, т.е. требующих применения системных глюкокортикостероидов (ГКС).

Сравнение эффективности сальметерола и короткодействующего АХП ипратропия бромид (ИБ) не выявило преимуществ одного из бронхолитиков [6]. Согласно результатам исследования [15], применение формотерола сопровождалось более выраженным бронхолитическим эффектом по сравнению с ИБ, однако это никак не отразилось на динамике отдельных клинических проявлений ХОБЛ.

Антихолинергические препараты

Основным направлением бронхолитической терапии ХОБЛ на сегодняшний день является применение АХП, поскольку холинергический тонус дыхательных путей оказывается единственным обратимым компонентом бронхиальной обструкции при этом заболевании. Как известно, в дыхательных путях человека существует несколько подтипов мускариновых рецепторов (табл. 3). При этом наибольшее значение для достижения терапевтического эффекта АХП имеет блокада M₃-подтипа рецепторов.

Первым представителем этого класса, нашедшим широкое клиническое применение при ХОБЛ, стал ингаляционный **ипратропия бромид** (Атровент). ИБ блокирует все три подтипа М-рецепторов. Бронходилатирующий эффект препарата обусловлен воздействием на M₁- и M₃-рецепторы и ингибирующим влиянием на нервенную холинергическую бронхоконстрикцию. Продолжительность бронхолитического действия ИБ составляет 4–6 ч, что обуславливает необходимость частого (по крайней мере 4 раза в сутки) использования препарата. Практически полное отсутствие абсорбции препарата через слизистую оболочку ротоглотки и дыхательных путей объясняет отсутствие или минимальную частоту и выраженность системных нежелательных эффектов.

Таблица 4. Клинические исследования эффективности тиотропия бромид (18 мкг/сут) у больных ХОБЛ

Исследование	n	Продолжительность, нед	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	Дневные симптомы	Ночные симптомы	Использование препаратов "по требованию"	Одышка	Нагрузочные тесты	Качество жизни	Обострения
В сравнении с плацебо											
Casaburi, 2000 [20]	470	13	↑	↑	↑	↑	↑	–	–	–	–
Casaburi, 2002 [21]	921	52	↑	↑	↑	–	↑	↑	–	↑	↑
Donohue, 2002 [12]	623	26	↑	↑	–	–	↑	↑	–	↑	–
Brusasco, 2003 [16]	1207	26	↑	–	–	–	–	↑	–	↑	↑
В сравнении с ипратропия бромидом											
Vincken, 2002 [22]	535	52	↑	↑	–	–	↑	↑	–	↑	↑
В сравнении с сальметеролом											
Donohue, 2002 [12]	623	26	↑	↑	–	–	↑	↑	–	=	–
Brusasco, 2003 [16]	1207	26	↑	–	–	–	=	–	=	=	–

Обозначения см. в табл. 2.

В 2003 г. в России к клиническому применению был разрешен новый ингаляционный АХП – **тиотропия бромид** (ТБ, Спирива), длительность бронходилатирующего эффекта которого превышает 24 ч. Помимо продолжительного действия, ТБ выгодно отличается от его предшественника ИБ кинетическая селективность действия с преобладающим влиянием на М₁- и М₃-рецепторы дыхательных путей. ТБ демонстрирует сопоставимо высокую степень сродства ко всем подтипам М-рецепторов, однако его диссоциация с М₁- и М₃-рецепторами существенно замедлена, что обуславливает продолжительную блокаду холинергической бронхоконстрикции.

Результаты контролируемых исследований эффективности ТБ (Спиривы) в сравнении с плацебо, ИБ и сальметеролом у больных со средне-тяжелой/тяжелой стадиями ХОБЛ представлены в табл. 4.

В сравнении с плацебо/ИБ длительное применение ТБ сопровождается уменьшением выраженности одышки, улучшением показателей бронхиальной проходимости (ОФВ₁, ФЖЕЛ), снижением частоты обострений и улучшением качества жизни па-

циентов. Необходимо отметить, что утверждение о превосходстве ТБ над ИБ по влиянию на частоту обострений ХОБЛ справедливо лишь для обострений, не требующих госпитализации. Доказано, что при лечении ТБ на протяжении 12 мес не развивается толерантность к его действию [21, 22].

Показательны результаты 24-недельного исследования [12], сравнивавшего эффективность ТБ и сальметерола у больных ХОБЛ. Увеличение ОФВ₁ в 1-е сутки приема бронхолитиков оказалось сопоставимым, но на 15-й день лечебного периода оно было значительно больше в группе ТБ. Аналогичная картина отмечалась и через 24 нед приема бронхолитиков. Снижение эффективности сальметерола в ходе исследования, вероятнее всего, объясняется развитием тахифилаксии к препарату. Авторы продемонстрировали также превосходство ТБ над сальметеролом по влиянию на клинические проявления ХОБЛ.

Доказательства увеличения переносимости физической нагрузки при приеме ТБ были получены в ходе многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого 6-недельного исследования [23]. До начала ле-

чебного периода, а также на 21-й и 42-й дни приема ТБ или плацебо (через 24 ч после предыдущей ингаляции препарата) проводились: спирометрия, бодиплетизмография, проба с физической нагрузкой на велоэргометре (субмаксимальная нагрузка, в процессе которой оценивалась степень выраженности одышки по шкале Borg). На фоне лечения ТБ (n = 96) было отмечено достоверное увеличение спирометрических показателей и уменьшение функциональной остаточной емкости легких по сравнению с исходными данными и динамикой этих показателей в группе плацебо (n = 91). К окончанию лечения ТБ интенсивность одышки на высоте нагрузки снизилась на 0,92 балла по шкале Borg, а продолжительность выполнения субмаксимальной нагрузки (75% от уровня максимальной физической работоспособности) увеличилась с 8 до 10 мин – достоверно выше, чем в группе плацебо.

Тактика бронхолитической терапии при ХОБЛ

Таким образом, результаты клинических исследований подтвердили,

что все доступные в настоящее время пролонгированные бронходилататоры способствуют улучшению функции легких при ХОБЛ, но каждый препарат имеет определенные особенности, отражающие различия в механизме и продолжительности действия. Сальметерол и формотерол демонстрируют неоднозначный результат в отношении улучшения симптомов и переносимости физической нагрузки по сравнению с плацебо. Однако формотерол в большой дозе (24 мкг/сут) уменьшает частоту легких и тяжелых обострений. Только ТБ (Спирива) безусловно превосходит плацебо и ИБ по степени улучшения клинических показателей. Комбинация различных бронхолитиков способна уменьшить выраженность бронхиальной обструкции, улучшить качество жизни пациентов и, возможно, снизить темпы прогрессирования бронхиальной обструкции (при равном или даже меньшем риске побочных эффектов). По-

мимо этого, комбинированная бронхолитическая терапия позволяет избежать развития тахифилаксии, свойственной β_2 -агонистам при их длительном приеме.

На рисунке представлены варианты бронхолитической терапии ХОБЛ на различных стадиях заболевания. Одобренный программой GOLD (2003) [1] ступенчатый алгоритм терапии определяется степенью тяжести ХОБЛ. I стадия (легкая) предполагает назначение бронхолитиков короткого действия “по требованию”. Более “тяжелым” пациентам, помимо препаратов короткого действия “по требованию”, требуется постоянная терапия одним из пролонгированных бронхолитиков, предпочтительнее ТБ (II стадия – среднетяжелая) или комбинацией ТБ и ингаляционного β_2 -агониста длительного действия (III стадия – тяжелая). У пациентов с неконтролируемыми симптомами и частыми обострениями (IV стадия – крайне тяжелая) к

бронхолитической терапии присоединяются ингаляционные ГКС.

Все пролонгированные бронхолитики продемонстрировали клиническое превосходство над препаратами короткого действия. Вот почему область применения последних у больных ХОБЛ – ситуационное купирование преходящих эпизодов респираторного дискомфорта (на всех стадиях).

Ингаляционные ГКС и метилксантины должны оставаться резервными препаратами для пациентов с неконтролируемыми симптомами и частыми обострениями, несмотря на терапию ингаляционными бронхолитиками.

В дальнейшем для оценки роли комбинированной терапии потребуются исследования, сравнивающие различные сочетания бронхолитиков и ингаляционных ГКС. Очевидно, что подобные исследования должны быть длительными, поскольку очень важно определить влияние тех или иных терапевтических схем на степень про-



Примечания:

* тиотропия бромид является предпочтительным на данной стадии заболевания;

** на стадиях III и IV:

- применяются бронхолитики короткого действия “по требованию”;
- ингаляционные ГКС показаны при повторных обострениях (требующих приема антибактериальных препаратов или системных ГКС) или в случае выраженного положительного влияния на клинические проявления ХОБЛ, спирометрические показатели;
- метилксантины показаны при недостаточной эффективности ингаляционных бронхолитиков.

Алгоритм трехступенчатой терапии при стабильном течении ХОБЛ. (По [24].)

грессирования болезни и на показатели смертности.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website (<http://www.goldcopd.com>). Date updated: July 2003.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. Федеральная программа. М., 2004.
3. Iqbal A. et al. // Respirology. 2002. V. 7. P. 233.
4. Goldsmith T.L., Weber J.J. // Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management / Ed. by Herfindal E.T., Gourley D.R. Baltimore, 1996. P. 685.
5. Ram F.S.F. et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease // The Cochrane Library. Oxford. Update Software 2003. Issue 3.
6. Rennard S.I. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1087.
7. van Noord J.A. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 15. P. 878.
8. Mahler D.A. et al. // Chest. 1999. V. 115. P. 957.
9. Boyd G. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 815.
10. Grove A. et al. // Thorax. 1996. V. 51. P. 689.
11. Ulrik C.S. // Thorax. 1995. V. 50. P. 750.
12. Donohue J.F. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 47.
13. Aalbers R. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 936.
14. Rossi A. et al. // Chest. 2002. V. 121. P. 1058.
15. Dahl R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 778.
16. Brusasco V. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 399.
17. Mahler D.A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 1084.
18. Calverley P. et al. // Lancet. 2003. V. 361. P. 449.
19. Szafranski W. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 74.
20. Casaburi R. et al. // Chest. 2000. V. 118. P. 1294.
21. Casaburi R. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 217.
22. Vincken W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 209.
23. O'Donnell D.E. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 832.
24. Tashkin D.P., Cooper C.B. // Chest. 2004. V. 125. P. 249.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб.
Подписной индекс 81609.

Научно-популярный журнал “Легкое СЕРДЦЕ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только.



Издание предназначено для людей, болеющих сердечно-сосудистыми заболеваниями и желающих больше узнать о своем недуге. В журнале в популярной форме для больных, а также их родственников и близких рассказывается об особенностях течения различных сердечно-сосудистых заболеваний, современных методах лечения и лекарствах, мерах профилактики, методах самоведения и самонаблюдения на фоне постоянного контроля со стороны доктора. Журнал также будет интересен здоровым людям, заботящимся о своем здоровье и интересующимся достижениями современной медицины.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год.
Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 30 руб., на один номер – 15 руб. **Подписной индекс 81611.**



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб.
Подписной индекс 81610.