

# Комбинированная терапия при хронической обструктивной болезни легких

**Н.П. Княжеская**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся прогрессирующим ограничением воздушного потока, которое обратимо не полностью и связано с патологическим воспалительным ответом легких на вредоносные частицы или газы.

**Значение ХОБЛ в мировом масштабе:**

- 2-е по распространенности неинфекционное заболевание (до 600 млн. случаев);
- 4-е место среди причин смерти (к 2020 г. прогнозируется 3-е место);
- единственная из лидирующих причин смерти, значимость которой продолжает увеличиваться.

## Пролонгированные $\beta_2$ -агонисты в терапии ХОБЛ

В настоящее время в фармакотерапии ХОБЛ происходят определенные изменения. Если в 1980–90-е годы наиболее распространенными препаратами для облегчения симптомов являлись короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол, тербуталин), то в последние годы все больше внимания уделяется применению  $\beta_2$ -агонистов длительного действия: сальметерола (серевент) и формотерола (оксис, форадил). Эксперты Глобальной инициативы по ХОБЛ (программа GOLD) рекомендуют применять этот класс препаратов при среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой стадиях заболевания (таблица). Это положение подтверждено многими клиническими исследованиями и относится к уровню доказательности А. В рандомизированных контролируемых исследованиях показа-

на способность этих препаратов положительно влиять как на симптомы, так и на качество жизни больных ХОБЛ.

Частое или регулярное применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия не является альтернативой препаратам длительного действия, которые не только обладают значительной продолжительностью действия, но и высокоселективны в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов. Именно в силу своих уникальных свойств пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты стали необходимым компонентом фармакотерапии бронхиальной астмы и ХОБЛ.

## Механизм действия

Фармакологические эффекты  $\beta_2$ -агонистов связаны со стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов. Эти рецепторы широко распространены в гладкой мускулатуре бронхов, на поверхности тучных клеток, эозинофилов и Т-лимфоцитов, в скелетной мускулатуре, матке и печени. При взаимодействии

**$\beta_2$ -агонисты длительного действия рекомендуют применять начиная со среднетяжелой стадии ХОБЛ.**

молекулы  $\beta_2$ -агониста с рецептором происходит изменение его конформации, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ, активации протеинкиназы А и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция, результатом чего становится расслабление гладкомышечных клеток бронхов (и другие физиологические эффекты). Плотность распределения  $\beta_2$ -адренорецепторов увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов.

Согласно микрокинетической диффузионной теории G.P. Anderson, начало и продолжительность действия  $\beta_2$ -агонистов связаны с размером молекулы и ее физико-химическими свойствами.

Сальметерол имеет длинную молекулу; по липофильности он в 10000 раз превосходит сальбутамол. Он быстро проникает в липофильную область клеточной мембраны, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что обеспечивает длительное (12 ч) действие препарата, но эффект наступает медленно (в среднем через 20–30 мин).

Формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором (его действие начинается через 1–3 мин). В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком рецептора, благодаря чему продолжительность его действия достигает 12 ч.

**$\beta_2$ -агонисты обладают следующим спектром действия:**

- бронходилатирующий эффект (воздействие на  $\beta_2$ -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов);
- подавление аллерген-индуцированного высвобождения гистамина (в некоторой степени стабилизируют мембраны тучных клеток);
- активизация функции мерцательного эпителия бронхов и улучшение мукоцилиарного клиренса;
- уменьшение синтеза лейкотриенов;
- снижение проницаемости капилляров.

## Профиль безопасности

$\beta_2$ -агонисты являются высокоселективными препаратами, и их активность в основном связана со стимуляцией  $\beta_2$ -рецепторов бронхов. Но поскольку  $\beta_2$ -рецепторы находятся в различных тканях, то превышение дозы  $\beta_2$ -агонистов может иметь отрицательные последствия со стороны других органов и систем. Избыточная стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов сердца может вызвать тахикардию, ишемию миокарда и нарушения рит-

**Надежда Павловна Княжеская** – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

Лечение ХОБЛ в зависимости от стадии (GOLD, 2003)

| Стадия ХОБЛ        | Характеристики  | Рекомендованное лечение  |
|--------------------|---|--|
| 0: стадия риска    | Наличие хронических симптомов (кашель, мокрота) и факторов риска. Показатели спирометрии в норме.   | Устранение факторов риска.<br>Вакцинация против гриппа.  |
| I: легкая          | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 70%, ОФВ <sub>1</sub> ≥ 80% от должного. Обычно, но не всегда наличие хронических симптомов (кашель, мокрота).                         | Добавить к лечению бронходилататоры короткого действия по потребности.   |
| II: среднетяжелая  | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 70%, 50% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 80% от должного. Обычно, но не всегда наличие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка).           | Добавить к лечению постоянный прием одного или нескольких пролонгированных бронходилататоров.                                  |
| III: тяжелая       | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 70%, 30% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 50% от должного. Обычно, но не всегда наличие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка).           | Добавить к лечению реабилитационные мероприятия. При частых обострениях добавить к лечению ингаляционные глюкокортикостероиды. |
| IV: крайне тяжелая | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 70%, ОФВ <sub>1</sub> < 30% от должного или ОФВ <sub>1</sub> < 50% от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью. | Добавить к лечению постоянную оксигенотерапию при дыхательной недостаточности. Возможно хирургическое лечение.                 |

Обозначения: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (постбронходилатационное значение); ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

ма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β<sub>2</sub>-рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического артериального давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала QT, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию сердечной аритмии. У больных с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Стимуляция β<sub>2</sub>-рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. Эти побочные эффекты характерны для всех β<sub>2</sub>-агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих, но встречаются они достаточно редко.

Поскольку больные ХОБЛ имеют изменения не только со стороны респираторной системы, но и других органов (сердца, сосудов, скелетной мускулатуры), то для контроля безопасности β<sub>2</sub>-агонистов следует в динамике проводить ЭКГ, а также определять уровни калия и глюкозы в сыворотке крови. Это особенно важно учитывать у пациентов ХОБЛ, которые используют β<sub>2</sub>-агонисты бесконтрольно и превышают рекомендованные дозы.

### Сальметерол при ХОБЛ

Сальметерола ксинафоат (серевент) – ингаляционный пролонгированный β<sub>2</sub>-агонист с медленным началом действия. Он обладает наибольшей селективностью по отношению к β<sub>2</sub>-адренорецепторам. Сальметерол назначается только в качестве препарата для базисной терапии и не применяется по потребности. Следует ис-

пользовать только рекомендованные дозы, а для купирования симптомов применять β<sub>2</sub>-агонисты короткого действия.

Сальметерол обладает и рядом неожиданных свойств, в частности, этот препарат вызывает снижение патогенности *P. aeruginosa* и оказывает протективный эффект в отношении *H. influenzae* в культурах эпителия респираторного тракта.

Во многих рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях доказана высокая клиническая эффективность сальметерола при ХОБЛ в отношении функциональных показателей и качества жизни больных. Наибольшую эффективность сальметерол демонстрирует у пациентов ХОБЛ с более выраженным обратимым компонентом бронхиальной обструкции. По данным систематических обзоров библиотеки Cochrane оптимальная суточная доза сальметерола – 100 мкг (по 50 мкг 2 раза в сутки). Увеличение дозы до 200 мкг в сутки (максимальная рекомендованная доза) не приводит к дополнительному улучшению показателей качества жизни или к уменьшению симптомов.

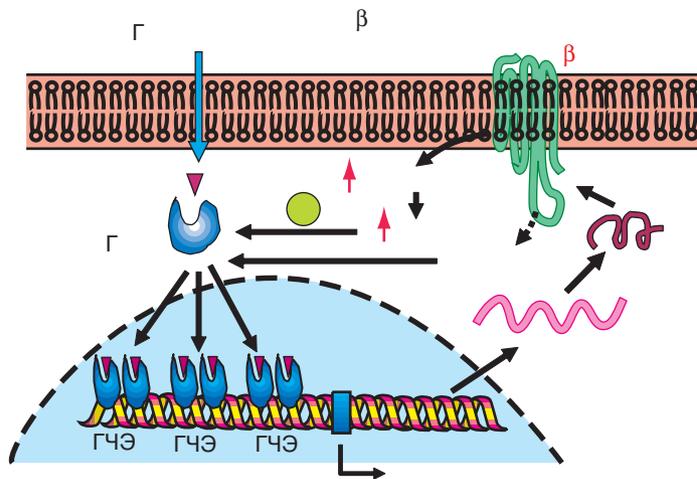
### Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии ХОБЛ

Противовоспалительный эффект ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) связан с их ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию цитокинов, вмешательство в метаболизм

арахидоновой кислоты и синтез лейкотриенов и простагландинов, снижение проницаемости микрососудов, предотвращение прямой миграции и активации клеток воспаления, повышение чувствительности β-рецепторов гладкой мускулатуры. ИГКС увеличивают синтез противовоспалительных белков (липокортин-1), увеличивают апоптоз и снижают количество эозинофилов путем ингибирования интерлейкина-5. Таким образом, ИГКС приводят к стабилизации клеточных мембран, уменьшают проницаемость сосудов, улучшают функцию β-рецепторов как путем синтеза новых, так и повышая их чувствительность, стимулируют эпителиальные клетки.

ИГКС отличаются от системных глюкокортикостероидов своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстрой инактивацией, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Лечение ИГКС является топическим (местным), что обеспечивает противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных влияниях. Количество ИГКС, доставляемое в дыхательные пути, будет зависеть от номинальной дозы препарата, типа ингалятора, наличия или отсутствия пропеллента, а также техники выполнения ингаляции. Следует учитывать, что около 80% пациентов испытывают сложности при использовании дозированных аэрозолей.

Большой интерес вызывает рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование **ISOLDE**, которое проводилось с 1992



Комплементарный механизм действия ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия. цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, МАПК – митоген-активированная протеинкиназа, ГЧЭ – ГКС-чувствительный элемент, мРНК – матричная РНК, ГКР – ГКС-рецептор, ПК А – протеинкиназа А. (По P.J. Barnes, 1995.)

по 1995 г. в 18 госпиталях Англии. В исследовании был включен 751 пациент с ХОБЛ, из которых 376 получали флутиказона пропионат (ФП) (1000 мкг/сут) в течение 36 мес, а остальные 375 – плацебо. Статистический анализ проводился по следующим параметрам: ОФВ<sub>1</sub>, количество обострений, показатели качества жизни, частота преждевременного выбывания из исследования и безопасность. В группе ФП было значительно меньше обострений ХОБЛ, а также замедлилось снижение основных показателей качества жизни. Хотя в группе, получавшей ФП, и наблюдалось первоначально небольшое улучшение ОФВ<sub>1</sub>, в последующем ИГКС не оказали влияния на темпы падения ОФВ<sub>1</sub>. Следует отметить, что по частоте побочных эффектов группы ФП и плацебо существенно не отличались.

Хотя лечебный эффект ИГКС при ХОБЛ значительно менее выражен, чем при бронхиальной астме (что, по-видимому, связано с особенностями воспалительных, преимущественно нейтрофильных, реакций при ХОБЛ), ИГКС показаны больным с тяжелой и крайне тяжелой стадией заболевания (уровень доказательности А). Проведенные исследования по применению ИГКС при ХОБЛ подтверждают важность и необходимость соблюдения этих рекомендаций. Важно отметить, что ИГКС при ХОБЛ используются не как самостоятельные средства, а в

комбинации с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами.

### Комбинация $\beta_2$ -агонистов и ИГКС при ХОБЛ

Таким образом, совместное назначение пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов и ИГКС как в виде отдельных, так и комбинированных препаратов является оправданным в терапии ХОБЛ. Доказан комплементарный механизм взаимодействия этих препаратов на молекулярном уровне, что позволяет рассматривать их как синергисты (рисунок).

### ИГКС показаны больным с тяжелой и крайне тяжелой стадией ХОБЛ в комбинации с пролонгированными $\beta_2$ -агонистами.

При интенсивной стимуляции чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов уменьшается (десенситизация). Причиной кратковременной десенситизации является разобщение рецептора с G-протеином и аденилатциклазой. При сохранении избыточной стимуляции происходит уменьшение числа рецепторов на поверхности клетки ("down"-регуляция, или феномен ускользания рецепторов). Эти явления ограничивают частоту использования  $\beta_2$ -агонистов и объясняют наблюдающееся у ряда больных снижение эффективности лечения. ИГКС увеличи-

вают количество  $\beta_2$ -рецепторов и повышают их активность.

В свою очередь,  $\beta_2$ -рецепторы запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, приводящих к активированию ГКС-рецептора и образованию активного комплекса ГКС + ГКР под действием меньших доз ИГКС и увеличивающих транслокацию активного комплекса в ядро.

Комбинированная терапия сальметеролом и ФП изучалась в ряде исследований, одним из которых явилось исследование TRISTAN – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. В исследование были включены 1974 пациента, из них рандомизировано 1465. В ходе рандомизации пациенты были разделены на 4 группы со следующими лечебными режимами: плацебо; сальметерол по 50 мкг 2 раза в день; ФП по 500 мкг 2 раза; сальметерол + ФП 50/500 мкг 2 раза в день. Оценка проводилась по следующим параметрам: динамика ОФВ<sub>1</sub>, частота обострений, качество жизни, преждевременное выбывание из исследования, показатели безопасности, частота использования бронходилататоров по потребности. В группе комбинированной терапии (сальметерол + ФП) было отмечено достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub>, уменьшение ежедневных симптомов, снижение потребности в препаратах для облегчения симптомов, более редкие обострения и значимое улучшение качества жизни.

В настоящее время ингаляционные препараты с фиксированными комбинациями ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов пролонгированного действия Серетид (сальметерол + ФП пропионат) и Симбикорт (формотерол + будесонид) зарегистрированы для лечения больных ХОБЛ. Ингаляторы с фиксированными комбинациями препаратов обеспечивают одновременное введение ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия с депозицией препаратов в одних и тех же участках бронхиального дерева, они более удобны для пациентов и повышают комплайнс. ●

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)