

Н.П.КНЯЖЕСКАЯ, к.м.н., доцент, РГМУ, Москва

# Некоторые аспекты диагностики и лечения ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**В последние годы все большее внимание уделяется проблеме хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Это обусловлено не только ростом заболеваемости, но и высоким уровнем смертности у больных с данным заболеванием. На сегодняшний день ХОБЛ является чрезвычайно серьезной медицинской и социальной проблемой.**

**Н**а формирование болезни влияет развитие выраженных морфофункциональных изменений легких, вызванных, в первую очередь, курением табака. Медицинский аспект заключается в характере патологического процесса при ХОБЛ, заключающегося в воспалении в стенке бронхиального дерева, паренхиме легких и легочных сосудах, которое не может столь же успешно лечиться противовоспалительными препаратами, как это происходит при бронхиальной астме. В процессе болезни возникают необратимые изменения со стороны всех составляющих респираторной системы, которые также обуславливают меньшую эффективность лечения. Кроме того, для этой патологии характерно наличие системных эффектов, подход к коррекции которых отличается от такового при других заболеваниях легких. При ХОБЛ наблюдается высокая степень социальной дезадаптации пациентов, преимущественно пожилого возраста, обусловленная развитием тяжелой одышки. В связи с этим международное медицинское сообщество разработало программу GOLD (Global initiative for Obstructive Lung Disease) «Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких», в которой дано определение болезни:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью;
- ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с воспалительным ответом легких на патогенные частицы или газы, причем основной причиной является курение табака;
- ХОБЛ приводит к ряду значимых системных эффектов, которые могут усугублять течение болезни;
- ХОБЛ можно предупредить и лечить.

Таким образом, то, что в отечественной литературе ранее называлось обструктивным бронхитом в

сочетании с эмфиземой и т.д., в современной интерпретации считается ХОБЛ при условии, что имеются сведения о наличии повреждающих ингаляционных агентов, вызывающих данную патологию. Подчеркивается, что данное заболевание имеет воспалительную природу, поражая мелкие бронхи и вызывая деструкцию паренхимы.

Наличие экзогенного ингаляционного воздействия, курение, присутствие кашля и выделение мокроты, появление и прогрессирование одышки на определенном этапе, а также снижение скорости воздушного потока, определяющееся при исследовании функции легких, относятся к основным факторам, позволяющим поставить диагноз ХОБЛ.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХОБЛ

Уровень заболеваемости ХОБЛ высок, количество пациентов с данным заболеванием значительно выше, чем зарегистрировано в амбулаторных учреждениях. К сожалению, в основном ХОБЛ диагностируется на поздних стадиях болезни. Пациенты с ХОБЛ долгое время считают себе здоровыми людьми, а симптомы кашля, отделения мокроты и появление одышки при физической нагрузке (ранние стадии заболевания) объясняют какими-либо другими причинами.

Согласно статистическим данным:

- распространенность ХОБЛ в мире у лиц старше 40 лет составляет до 10%;
- на 2002 г. в мире насчитывалось около 600 млн больных ХОБЛ;
- ХОБЛ часто не диагностируется — в Европе и США выявляется только 25—30% случаев заболевания;

**■ Основными клиническими признаками ХОБЛ являются кашель, выделение мокроты, а также прогрессирующая одышка, со временем преобладающая над всеми остальными симптомами. Заболевание, как правило, возникает в зрелом возрасте (после 40 лет).**

- ХОБЛ страдают более 16 млн россиян;
- распространенность ХОБЛ неуклонно увеличивается, причем у женщин гораздо быстрее, чем у мужчин;
- по распространенности ХОБЛ является четвертой причиной смерти после сердечно-сосудистой патологии, рака легкого и церебрально-сосудистых заболеваний;
- ХОБЛ — единственная лидирующая причина смерти, распространенность которой неуклонно возрастает;
- в 1990-е гг. ХОБЛ занимала 5-е место среди причин смерти во всем мире и 4-е — в развитых странах;
- ежегодно от ХОБЛ умирают 200—300 тыс. человек в Европе и 2,74 млн человек в мире (2000 г.);
- к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти и приведет к 4,7 млн. смертей в год.

#### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХОБЛ

Факторами риска развития ХОБЛ являются рецидивирующая инфекция респираторного тракта, гиперреактивность дыхательных путей, нарушение роста и развития легких, генетическая предрасположенность, производственные ингаляционные вредности, загрязнение воздуха, низкий социально-экономический уровень. Но наиболее важную роль в развитии и прогрессировании заболевания играет курение.

ХОБЛ является воспалительным заболеванием, при этом в развитии воспалительного процесса принимают участие в основном макрофаги и нейтрофилы, а также CD8+ Т-лимфоциты. Из медиаторов воспаления характерными для ХОБЛ являются лейкотриен В<sub>4</sub> и интерлейкин 8. Этим обусловлено отличие ХОБЛ от бронхиальной астмы, при которой характерными клетками воспаления являются эозинофилы и CD-4+ Т-лимфоциты, а медиаторами воспаления — лейкотриен D<sub>4</sub>, интерлейкины 4 и 5. При ХОБЛ характерными морфологическими последствиями воспаления являются метаплазия эпителия и развитие склеротических изменений в стенке бронха, а при бронхиальной астме — десквамация эпителия и утолщение базальной мембраны. Также при ХОБЛ выделяется ряд воспалительных медиаторов, обладающих системным действием (например, фактор некроза опухоли альфа).

Важно подчеркнуть, что оксидативный стресс играет важнейшую роль в формировании деструк-

тивных процессов в легочной ткани, участвуя не только в патогенезе болезни, но и оказывая системное действие.

Таким образом, к изменениям в стенке бронхиального дерева ведут воспалительные изменения, которые вызываются патологическим действием ингаляционных повреждающих факторов и нарушают мукоцилиарный клиренс, изменяют эластические свойства бронхов в паренхиме легких, что приводит к эмфиземе, а также в легочных сосудах, поражающихся в процессе воспаления.

Воспаление в респираторной системе с патофизиологической точки зрения приводит к обратимым (бронхоспазму, отеку бронхиальной стенки, количественному и качественному нарушению бронхиального секрета, динамической гиперинфляции при физической нагрузке) и необратимым изменениям (склерозированию стенки бронхов, экспираторному спадению мелких бронхов на выдохе, эмфиземе).

В то же время у разных пациентов отличается степень выраженности различных изменений. В связи с этим, когда в клинической картине на первый план выступает эмфизема и изнурительная одышка, выделяют преимущественно эмфизематозный тип ХОБЛ, а при преимущественных признаках поражения бронхиального дерева с соответствующими клиническими проявлениями — бронхиальной обструкцией, кашлем, мокротой — бронхитический тип. Указанные фенотипы рекомендуется выносить в диагноз. Для ХОБЛ характерно системное действие болезни (в отличие от бронхиальной астмы). Действие медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса не ограничивается легочной тканью. В первую очередь происходит поражение скелетной мускулатуры, в результате чего большая теряет мышечную массу и силу, а миоциты подвергаются выраженным дистрофическим изменениям. Это приводит к еще большему ограничению физической нагрузки у больных ХОБЛ из-за низкого анаэробного порога. Для пациентов с ХОБЛ характерно наличие более высокого риска переломов и снижение плотности костной ткани, что обусловлено пожилым возрастом больных, курением и сниженным уровнем физических нагрузок. Результаты проведенного ретроспективного анализа базы данных пациентов с ХОБЛ, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и/или бронходилататоры, позволяют предположить, что риск переломов может быть в боль-

**■ ХОБЛ является фактором риска развития различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Развитие дыхательной недостаточности при тяжелых стадиях развития ХОБЛ формируют изменения правых отделов с формированием «легочного сердца».**

шей степени обусловлен основным заболеванием органов дыхания, чем применением ИГКС. Около 66% пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование TORCH, страдали остеопорозом или остеопенией до включения в исследование (в соответствии с критериями ВОЗ).

У пациентов с ХОБЛ большое значение имеют изменения сердечно-сосудистой системы. Безусловно, ХОБЛ является фактором риска развития различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В то же время самый важный фактор развития ХОБЛ — курение является и фактором риска развития атеросклеротических повреждений сосудов и сердца. Развитие дыхательной недостаточности при тяжелых стадиях развития ХОБЛ формируют изменения правых отделов с формированием «легочного сердца».

### КЛАССИФИКАЦИЯ ХОБЛ

ХОБЛ классифицируют в основном по параметрам функции легких. При этом необходимо подчеркнуть, что основным симптомом, заставляющим пациента обращаться за медицинской помощью, является прогрессирующая одышка, причем течение заболевания может отличаться скоростью развития симптомов и возрастом, в котором они начинают проявляться (табл. 1).

Диагноз ХОБЛ в клинической практике устанавливают на основании признаков, характерных для нарушения мукоцилиарного клиренса (кашля с отхождением мокроты), вентиляционной и газообменной функции легких (одышки, возникающей, как правило, у больных старше 45 лет), а также на основании результатов исследования функции

внешнего дыхания (см. классификацию ХОБЛ). К основным осложнениям ХОБЛ относятся хроническая дыхательная недостаточность, определяющаяся по уровню газов артериальной крови или сатурации крови, а также легочная гипертензия и хроническое легочное сердце, определяющиеся с помощью электрокардиографии, эхокардиографии и прямого измерения давления в легочной артерии. Необходимо подчеркнуть, что пациентам с подозрением на ХОБЛ необходимо проводить обязательное рентгенологическое исследование, прежде всего, для исключения других заболеваний, сопровождающихся появлением легочной обструкции.

### ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ

Лечение ХОБЛ складывается из снижения воздействия факторов риска, в первую очередь курения табака, а также медикаментозного лечения, реабилитационных мероприятий и обучения пациентов.

Устранение факторов риска — прекращение курения. Самым эффективным мероприятием, позволяющим снизить риск развития прогрессирования ХОБЛ (уровень доказательности А), является прекращение курения.

Одним из наиболее сложных компонентов программы ведения больных ХОБЛ является побуждение к отказу от курения. Наиболее эффективными методами являются беседа медицинского работника, применение никотинзамещающих препаратов и антидепрессантов (бупропиона и нортриптилина).

Обучение пациентов. Обучение пациентов приводит к более правильному выполнению рекомендаций врача, изменению отношения к болезни, улучшению качества жизни и прекращению куре-

Таблица 1. Диагностика ХОБЛ

Стадия	Степень тяжести	Клинические признаки	Показатели функции легких
0	Группа риска	Продуктивный кашель	Нормальные
1	Легкая	Продуктивный кашель	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <70%. ОФВ <sub>1</sub> ≥80% от должных значений
2	Среднетяжелая	Продуктивный кашель. Одышка при физической нагрузке. Обострения	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <70%. ОФВ <sub>1</sub> 50—80% от должных значений
3	Тяжелая	Продуктивный кашель. Одышка при физической нагрузке. Обострения	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <70%. ОФВ <sub>1</sub> 30—50% от должных значений
4	Крайне тяжелая	Продуктивный кашель. Одышка в покое. Дыхательная или сердечная недостаточность	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <70%. ОФВ <sub>1</sub> <30% от должных значений или 30—50% в сочетании с наличием хронической дыхательной/правожелудочковой недостаточности

ния (уровень доказательности А). Пациента необходимо информировать о природе заболевания, механизмах возникновения симптомов, правилах применения лекарственных препаратов, приемах по уменьшению одышки в быту и при передвижениях, основных принципах реабилитационных мероприятий.

Лекарственная терапия. Для лечения ХОБЛ в основном используют бронхолитики различного типа и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). От степени тяжести заболевания зависит объем терапии. На всех стадиях заболевания рекомендуется отказаться от курения, провести противогриппозную вакцинацию и исключить другие факторы риска. При легком течении болезни назначают короткодействующие бронхолитики, при среднетяжелом — добавляют регулярное лечение одним или более бронхолитиком длительного действия, а также осуществляют реабилитационные мероприятия. При тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания при повторяющихся обострениях, помимо вышеперечисленного, назначают ингаляционные глюкокортикостероиды. Кроме того, при крайне тяжелом течении рассматривают вопрос о назначении кислородотерапии и проведении операции объемного уменьшения легкого. Эффективность муколитиков (мукокинетики, мукорегуляторы) при лечении ХОБЛ невелика, хотя у некоторых больных с вязкой мокротой состояние может улучшаться. Длительное применение N-ацетилцистеина (флуимуцила), обладающего одновременно и антиоксидантной активностью, приводит к снижению частоты и продолжительности обострений. Для облегчения отхождения мокроты и слизи, уменьшения кашля можно назначить препараты карбоцистеина (бронхобос, выпускаемый в гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь, в виде капсул и сиропа).

Одно из центральных мест в фармакотерапии ХОБЛ занимают бронхолитики. Новые лекарственные средства, предложенные в последние годы, являются препаратами с бронхолитическим действием ( $\beta_2$ -агонисты длительного действия, тиотропиум бромид, селективные ингибиторы фосфодиэстеразы). Применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симптомов заболевания, а также увеличить толерантность к физической нагрузке приблизительно у 40% больных ХОБЛ. С другой стороны, регулярный прием бронхолитиков не может предотвратить прогрессирование заболевания и не влияет на прогноз (уровень доказательности В). Таким образом, терапия бронхолитиками у больных ХОБЛ является, прежде всего, симптоматической (уровень доказательности А).

В настоящее время не существует однозначных рекомендаций по выбору отдельных групп бронхолитиков для регулярной терапии больных ХОБЛ в стабильном состоянии. Эксперты GOLD считают, что необходимо индивидуально выбирать между  $\beta_2$ -агонистами, M-холиноблокаторами и теофиллином, с учетом доступности этих лекарственных средств, индивидуальных особенностей в ответе на лечение и риска возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В целом для лечения ХОБЛ могут использоваться бронхолитики всех фармакологических групп (уровень доказательности А). Эксперты GOLD рекомендуют применять бронхолитики при:

- легком течении ХОБЛ — бронхолитики короткого действия по потребности;
- умеренном и тяжелом течении ХОБЛ — постоянный прием бронхолитиков (одного или нескольких).

Холинолитики. Препараты, расширяющие бронхи путем блокирования рецепторов блуждающего нерва (холинолитики), достаточно эффективно применяются в терапии бронхиальной астмы. К этой группе относится ипратропиум (атровент), который широко используется при лечении хронической обструктивной болезни легких. Ипратропиум усиливает и удлиняет бронхорасширяющий эффект бета-2-агонистов короткого действия. Оба эти активные вещества расслабляют гладкую мускулатуру бронхиального дерева, но путем воздействия на разные мишени, в результате чего происходит усиление спазмолитического действия. Комбинированный препарат беродуал эффективен даже при недостаточном эффекте любого из его компонентов. Сочетание взаимодополняющих компонентов позволяет получить выраженный бронхолитический эффект при использовании вдвое меньшей, чем в беротеке Н, дозе фенотерола (50 мкг), что сводит вероятность развития осложнений к минимуму: побочные эффекты крайне незначительны и возникают в основном при передозировке препарата.

Чувствительность M-холинорецепторов бронхов не ослабевает с возрастом, что позволяет применять холинолитики у пожилых больных ХОБЛ.

Антихолинэргические препараты (атропин, ипратропиум бромид и окситропиум бромид) взаимодействуют со всеми тремя типами мускариновых рецепторов. При этом если блокада  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов приводит к бронходилатации, то блокада  $M_2$ -рецепторов, сопровождающаяся усилением высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель, может до некоторой степени уменьшить благоприятные последствия блокады постсинаптических  $M_3$ -рецепторов.

В последние годы в клинической практике широко применяется M-холинолитик длительного

действия тиотропиум бромид (спирива), который является четвертичным аммониевым соединением, сходным по химической структуре с ипратропиумом бромидом. Оба препарата практически не абсорбируются через слизистую ротоглотки и дыхательных путей и характеризуются незначительной оральной биодоступностью, что объясняет отсутствие или минимальную частоту и выраженность возникновения системных антихолинергических эффектов при их ингаляционном применении. Спирива обладает уникальной кинетической селективностью с преобладающим воздействием на  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторы. Препарат демонстрирует сопоставимо высокую степень сродства ко всем типам мускариновых рецепторов, однако диссоциация препарата с  $M_1$ - и особенно с  $M_3$ -рецепторами существенно замедлена, что обуславливает продолжительную блокаду холинергической бронхоконстрикции. Напротив, диссоциация тиотропиума с  $M_2$ -рецепторами существенно более быстрая, что позволяет говорить о кинетической селективности препарата.

Для тиотропиума бромида (спирива) характерна бронходилатация, которая характеризуется повышением объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>); снижением динамической гиперинфляции, сопровождающейся уменьшением остаточного объема и функциональной остаточной емкости легких; возрастание переносимости физических нагрузок; повышение мукоцилиарного клиренса. Получено много данных, подтверждающих эффективность и высокую безопасность назначения тиотропиума в лечении ХОБЛ. Препарат представляет собой капсулу с порошком для ингаляций, содержащих 18 мкг тиотропия; назначается 1 раз в сутки с помощью ингалятора ХандиХалер (HandiHaler®).

В масштабном многоцентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании UPLIFT было показано, что применение тиотропиума у больных ХОБЛ в течение 4 лет в дозе 18 мкг в дополнение к другой современной терапии не снижает темпов ухудшения функции легких, измеренной по скорости снижения ОФВ<sub>1</sub>. Назначение тиотропиума сопровождалось улучшением показателей функции внешнего дыхания и качества жизни, меньшим риском обострений заболевания и госпитализаций, меньшими уровнями общей смертности, а также респираторной и сердечной заболеваемости.

### ■ $\beta_2$ -АГОНИСТЫ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

При легком течении ХОБЛ рекомендуют применение ингаляционных бронходилататоров короткого действия «по требованию». Действие  $\beta_2$ -агонистов короткого действия сальбутамола (вентолин),

фенотерола (беротек) начинается в течение нескольких минут, достигая пика через 15–30 мин, и продолжается в течение 4–6 ч.

### ■ $\beta_2$ -АГОНИСТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

В последнее время все больше внимания уделяется применению  $\beta_2$ -агонистов длительного действия в терапии не только бронхиальной астмы, но и ХОБЛ. Эксперты Глобальной инициативы по ХОБЛ (программа GOLD) рекомендуют применять этот класс препаратов при умеренном и тяжелом течении заболевания. Это положение подтверждено многими клиническими исследованиями и относится к уровню доказательности А. В рандомизированных контролируемых исследованиях была показана способность этих препаратов влиять как на динамику симптомов, так и на качество жизни больных ХОБЛ. Следует учитывать, что частое или регулярное применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия не является альтернативой применению препаратов длительного действия, т.к. пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты не только обладают значительной продолжительностью действия, но и высокоселективны в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов, и в силу своих уникальных особенностей являются необходимым компонентом фармакотерапии как бронхиальной астмы, так и ХОБЛ.

Сальметерол (серевент), кленбутерол, формотерол (форадил, оксис), обладающие пролонгированным симпатомиметирующим действием, широко применяются в терапии ХОБЛ. Препараты обеспечивают длительную бронходилатацию, сочетая быстрое облегчение и продолжительный контроль, контролируют бронхиальную проходимость как при обратимой, так и при частично обратимой обструкции. За счет улучшения мукоцилиарного транспорта и противоотечного действия формотерол используется у пациентов с необратимой обструкцией. Пациенты, страдающие ХОБЛ, отмечают хорошую переносимость лечения, а также его эффективность (по данным анкетирования качества жизни). Пациентами ХОБЛ, как правило, являются люди среднего и пожилого возраста, в связи с чем особое значение приобретает высокая кардиоваскулярная безопасность формотерола. В ходе клинических исследований был отмечен малый процент прекращения терапии форацилом по причине развития нежелательных явлений или низкой эффективности терапии. Немаловажным аспектом является также улучшение комплайенса.

Таким образом, формотерол улучшает контроль над течением заболевания, улучшает качество жизни при ХОБЛ, уменьшает количество «неблагоприятных дней», повышает толерантность к физической нагрузке, увеличивает интервал между обостре-

ниями, способствует облегчению симптоматики заболевания, используется в комбинации с М-холинолитиками.

В ходе нескольких исследований было продемонстрировано некоторое превосходство тиотропия над  $\beta_2$ -агонистами длительного действия салметеролом и формотеролом у больных ХОБЛ. В случаях, если монотерапия холинолитиками не обеспечивает полный контроль заболевания, многие согласительные документы рекомендуют использовать комбинацию бронхорасширяющих препаратов с разными механизмами действия. Наиболее перспективной представляется комбинация тиотропия и  $\beta_2$ -агониста длительного действия.

### ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ $\beta_2$ -АГОНИСТОВ

Несмотря на то что  $\beta_2$ -агонисты являются высокоселективными препаратами и их активность в основном связана со стимуляцией  $\beta_2$ -рецепторов бронхов, превышение дозы может отрицательно сказаться на других органах и системах. В связи с тем, что  $\beta_2$ -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, например, в левом желудочке, в правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов, их повышенная стимуляция может вызвать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма вплоть до трепетания предсердий. Тахикардию, в ответ на снижение диастолического давления, также вызывает стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов в сосудах. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала Q-T, что в свою очередь предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. Рекомендуется проводить дополнительный контроль гликемии у больных с сахарным диабетом. Эти побочные эффекты характерны для всех  $\beta_2$ -агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих, но встречаются достаточно редко. В связи с тем, что у больных бронхиальной астмой, и особенно ХОБЛ, происходят изменения не только со стороны органов дыхания, но и других органов и систем, особенно сердца, скелетной мускулатуры и сосудов, в контроль безопасности  $\beta_2$ -агонистов необходимо включить анализ данных ЭКГ, в первую очередь интервала QT, а также уровень калия и глюкозы в сыворотке крови. Это особенно важно учитывать у пациентов ХОБЛ, превышающих рекомендованные дозы и бесконтрольно использующих  $\beta_2$ -агонисты.

### ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ХОБЛ

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов долгое время оставалось предметом дис-

куссии, так как многочисленные рандомизированные клинические исследования длительной терапии глюкокортикостероидами демонстрировали как значительное улучшение показателей спирометрии, так и полное отсутствие лечебного действия. Данные наиболее продолжительных рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что не все больные реагируют на применение ингаляционных глюкокортикостероидов, кроме того, первоначальное улучшение состояния больного носит непродолжительный характер. В 4 крупных клинических исследованиях было установлено, что длительная монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами не влияет на уровень ОФВ<sub>1</sub> при ХОБЛ. В ходе исследования ISOLDE было выявлено, что длительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами способствует сокращению числа обострений ХОБЛ. Было установлено, что данные препараты уменьшают число обострений ХОБЛ. В целом результаты большинства рандомизированных клинических исследований, посвященных фармакотерапии ХОБЛ и проведенных в течение последних 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и числа обострений заболевания, улучшении качества жизни больных ХОБЛ при длительном применении ингаляционных глюкокортикостероидов. Популяционные исследования ретроспективного характера, использовавшие в качестве источника информации электронные базы данных по заболеваемости ХОБЛ в Канаде и Великобритании, показали, что ингаляционные глюкокортикостероиды снижают риск госпитализации и улучшают выживаемость таких больных. Sin и соавт. отметили улучшение выживаемости у пожилых больных ХОБЛ тяжелого течения при применении ингаляционных глюкокортикостероидов: с учетом возрастных различий прогностических факторов (тяжести заболевания, относительного риска госпитализации и летального исхода в течение 90 дней) у пациентов, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды, был на 24% ниже уровень смертности. Кроме того, в популяционных исследованиях было продемонстрировано увеличение выживаемости при приеме ингаляционных глюкокортикостероидов. Однако вплоть до настоящего времени продолжается дискуссия о правильности анализа и интерпретации результатов таких ретроспективных исследований. Опираясь на анализ этих рандомизированных клинических исследований, эксперты GOLD рекомендуют назначение ингаляционных глюкокортикостероидов только при умеренном и тяжелом течении ХОБЛ тем больным, которые от-

вечают на лечение увеличением ОФВ<sub>1</sub> или уменьшением симптомов. Еще одним показанием к длительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами являются частые обострения ХОБЛ (уровень доказательности В).

Кортикостероиды предпочтительнее назначать в виде дозированных аэрозолей: беклометазона дипропионата (Беклоспир<sup>®</sup>, бекотид, беклазон-эко), флутиказона пропионата (фликсотид), длительно до 3–6 мес.

Для оптимизации терапии ХОБЛ следует применять лекарственное вещество с достаточным противовоспалительным эффектом при минимальной его дозировке. Этим требованиям отвечает ингаляционный препарат беклометазона — Беклоспир<sup>®</sup>, разработанный и произведенный в России совместно с компаниями Великобритании, Швейцарии и Испании. Беклоспир<sup>®</sup> выпускается в форме дозированного аэрозоля для ингаляций, не содержащего озоноразрушающего фреона, в дозировках по 50, 100 и 250 беклометазона дипропионата в одной ингаляционной дозе.

**■ Лечение ингаляционными ГКС, особенно в сочетании с β<sub>2</sub>-агонистами длительного действия, может уменьшать частоту обострения и улучшить качество жизни у больных ХОБЛ.**

Беклометазона дипропионат тормозит высвобождение медиаторов воспаления, увеличивает количество активных бета-адренорецепторов, нейтрализует их десенситизацию, восстанавливает реакцию больного на бронходилататоры, позволяет уменьшить частоту их применения.

Комбинированная терапия (ИГКС + бета-2-агонисты длительного действия). Комбинированные препараты, содержащие в своем составе

глюкокортикостероиды и бета-2-агонисты длительного действия, были первоначально разработаны для терапии больных бронхиальной астмой. Выявлены дополнительные преимущества, обусловленные тем, что ингаляционные глюкокорти-

костероиды препятствуют десенситизации β-адренорецепторов. В ходе нескольких крупных рандомизированных клинических исследований комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия (серетид в дозах 250/50 или 500/50 мкг дважды в день, а также симбикорта 160/4,5 по 2 ингаляции 2 раза в день) было показано, что

Дышать легко возможно



**БЕКЛОСПИР<sup>®</sup>**  
аэрозоль для ингаляций дозированный

Беклометазон  
глюкокортикостероид  
для лечения хронической  
обструктивной болезни легких

100 мкг/доза

Галено Фарм<sup>®</sup>

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
М. ПЕРСОНАЛЬНЫЕ № 342988  
М. ПЕРСОНАЛЬНЫЕ от 16.01.2009

**БЕКЛОСПИР<sup>®</sup>**

беклометазон  
аэрозоль для ингаляций дозированный

Разработано  
и произведено  
в России 

в кооперации с компаниями  
Великобритании   
Швейцарии   
Испании 

**Препарат не содержит  
озоноразрушающего фреона**

- 50 мкг/доза, 200 доз
- 100 мкг/доза, 200 доз
- 250 мкг/доза, 200 доз

ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»  
193144, Санкт-Петербург, ул. Моисеенко 24-а,  
тел/факс: (812) 271 4434, 275 7666.

**Галено Фарм<sup>®</sup>**  
www.galenopharm.ru

Таблица. Лечение ХОБЛ в зависимости от стадии

2006	0: Группа риска	I: Легкая	II: Среднетяжелая	III: Тяжелая	IV: Крайне тяжелая
Устранение факторов риска; вакцинация против гриппа					
Дополнительно КДБД по потребности					
Дополнительно регулярная терапия одним или более ДДБД. Дополнительно реабилитация					
Дополнительно ИГКС при повторных обострениях					
Дополнительно постоянная O <sub>2</sub> -терапия (при ДН). Рассмотреть возможность хирургического лечения					

КДБД — короткодействующие бронходилататоры  
 ДДБД — длительно действующие бронходилататоры  
 ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с  
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких  
 ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды

применение этих препаратов значительно улучшило бронхиальную проходимость по сравнению с компонентами этих препаратов, назначаемыми по отдельности (уровень доказательности А). Кроме того, имел преимущества по влиянию на самочувствие больных и выраженность симптомов (уровень доказательности А). Способность глюкокортикостероидов предотвращать развитие толерантности бета-2-адренорецепторов и увеличивать скорость синтеза данного класса рецепторов послужила основанием для тщательного изучения и внедрения в клиническую практику данной фармакологической комбинации при лечении пациентов, страдающих ХОБЛ. Эффективность использования комбинированной терапии подтверждена рядом клинических исследований. Большинство клинических исследований, посвященных изучению эффективности комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами/ $\beta_2$ -агонистами длительного действия у больных ХОБЛ, свидетельствует о ее способности предотвращать обострения у больных с тяжелым течением ХОБЛ и улучшать качество жизни. По результатам исследований терапия комбинированными препаратами благоприятно влияла на общий физический статус и качество жизни больных ХОБЛ по сравнению с лечением ингаляционными глюкокортикостероидами/ $\beta_2$ -агонистами длительного действия или плацебо. В целях сравнения клинической эффективности назначения комбинированных препаратов будесонида/формотерола и флутиказона/сальметерола, а также монопрепаратов и плацебо был произведен систематический обзор 6 исследований, включавших 4118 больных ХОБЛ. Обе комбинации превосходят по эффективности плацебо и приводят к клинически значимому изменению функции легких, сокращению числа обострений и улучшению качества жизни. Было установлено, что использование комбинаций ведет к небольшому, но статистически достоверному приросту легочных объемов по сравнению с монотерапией ингаляционными

глюкокортикостероидами/ $\beta_2$ -агонистами длительного действия

В настоящее время представлены данные исследования, подтверждающие эффективность использования симбикорта и тиотропиума у пациентов с ХОБЛ. Совместное использование пациентами длительной ингаляционной базисной терапии симбикортом и тиотропиумом позволяет добиться выраженного снижения обострений ХОБЛ. Важно подчеркнуть, что наиболее тяжелые симптомы развиваются у пациентов с ХОБЛ утром, после начала физической нагрузки, поэтому важно объяснить пациенту, что препараты следует принять сразу после пробуждения, до начала утренней физической нагрузки. Ранний утренний прием симбикорта и тиотропиума на 64% снижает риск обострения ХОБЛ, а также способствует улучшению качества жизни пациентов.

#### ПРОЧИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Улучшению дренажной функции легких при затрудненном отхождении мокроты у больных ХОБЛ способствует пероральное назначение комбинированных препаратов с противокашлевым и бронхолитическим действием, например сироп бронхолитина по 10 мл (2 мерные ложки или 2 стаканчика) 3–4 раза/сут. К муколитическим препаратам с противокашлевым свойством относится амброксол, который является метаболитом бромгексина и дает более выраженный отхаркивающий эффект. Амброксол в отличие от производных ацетилцистеина не провоцирует бронхоспазм, доказана его способность снижать гиперреактивность бронхов. Действие амброксола гидрохлорида (сироп амброксол врамед) при назначении внутрь по 10 мл (2 чайные ложки), а затем по 5 мл (1 чайная ложка) 3 раза/сут развивается через 30 мин и продолжается в течение 6–12 ч.

Антибиотики являются необходимым компонентом лекарственной терапии при обострении заболевания. Исходя из патогенеза известно, что возникает эмфизема, затрудняется отток слизи и, как следствие, возникает ее застой. Накопившееся

ся в легких отделяемое является благоприятной средой для роста бактерий и закономерного развития бронхитов, а в некоторых случаях — пневмонии. Для профилактики подобных осложнений пациентам назначают группы антибиотиков, преимущественно действующих на типичную для легких бактериальную флору, например азитромицин (азитрокс, выпускается в таблетках, капсулах, в виде сиропа). С противовоспалительной целью назначают фенспирид (эреспал), который оказывает антиэкссудативное действие, устраня-

ет бронхokonстрикцию, оказывает противовоспалительное действие в бронхах.

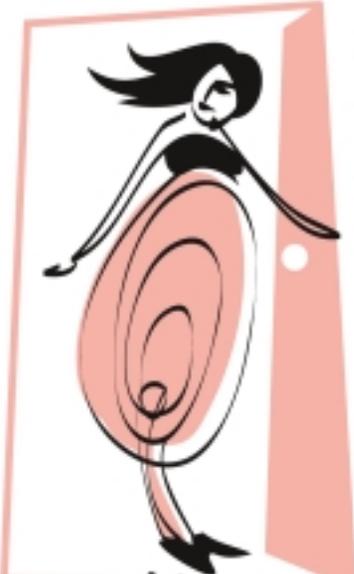
Таким образом, несмотря на то что лечение ХОБЛ является трудной задачей и на сегодняшний день нет эффективных препаратов, способных приостановить прогрессирование заболевания, совокупность лечебных и профилактических мероприятий может значительно улучшить качество жизни пациентов, предотвратить обострения болезни и увеличить продолжительность жизни.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Доклад рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – пересмотр 2006. Под редакцией А.Г. Чучалина.
2. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P., for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
3. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A., et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
4. Cazzola M., et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest*, 1998, 114 (2), 411–415
5. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J., et al, for the TRISTAN study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–56.
6. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B., et al. for the TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789 & Online Supplements.
7. Dahl R., Greefhost LARM, Nowak D., et al. Inhaled formoterol dry in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778–784.
8. Decramer M., Celli B., Tashkin D.P., et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD* 2004; 1: 303–12.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Revised 2006.

*Полный список литературы вы можете запросить в редакции.*



## I Общероссийская научно-практическая конференция «Здоровье женщины»

**Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова  
Москва, 26–28 апреля 2010 г., ул. Академика Опарина, д. 4**

[ На сегодня доля абсолютно здоровых девушек в нашей стране составляет чуть больше 6%. Оставшиеся 94% будут вынашивать беременность, рожать (многие — не единожды), воспитывать детей и работать до пенсионного возраста и даже дольше, уже имея как минимум одно заболевание.

[ Изолированные дискуссии по проблеме в разрозненных сообществах специалистов не могут дать желаемого результата — нужно консолидированное обсуждение специалистами всех областей медицины, ответственных за здоровье женщины как будущей и состоявшейся матери, а также как полноценного члена общества ]




Status Praesens

# mulier SALUBRIS

[женщина здоровая]

Новый проект научного центра им. В.И. Кулакова!  
 Для всей страны!  
 Спешите быть первыми!

Оргкомитет: [www.extragen.praesens.ru](http://www.extragen.praesens.ru), тел. +7 (499) 558 0253, [extragen@praesens.ru](mailto:extragen@praesens.ru)