

Опыт применения тиотропия в лечении больных бронхиальной астмой и ХОБЛ

Т.В. Рубаник, Е.В. Привалова, Г.Р. Сергеева, И.Ю. Крошкина, Е.В. Александрова, О.А. Алешина, О.И. Краснощекова

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются самостоятельными заболеваниями респираторного тракта, которые имеют наряду с определенными различиями в механизмах развития, клинических проявлениях и принципах профилактики и лечения некоторые общие черты [1–3].

Особую и весьма существенную популяцию составляют больные, у которых сочетаются БА и ХОБЛ – в таких случаях диагностируются оба заболевания [1]. В Глобальной стратегии по ХОБЛ указывается, что у больных БА, которые подвергаются воздействию приводящих к ХОБЛ патогенных агентов, может развиваться “смесь астмоподобного и ХОБЛ-подобного воспаления” [3]. Кроме того, сама по себе БА при длительном течении может приводить к ремоделированию дыхательных путей и частично необратимому ограничению скорости воздушного потока [3]. Выделяют также категорию тяжелой БА, к возникновению которой предрасполагает воздействие факторов внешней среды, в том числе поллютантов с выраженным бронхоконстрикторным действием – диоксидов серы и азота, озона, табачного дыма [4]. Многие авторы подчеркивают, что у части больных БА тяжелого течения имеет место необратимая обструкция, патогистологические и функциональные проявления которой бывают неотличимыми от ХОБЛ. Трансформация БА в ХОБЛ может происходить за счет механизмов ремоделирования дыхательных путей [5].

Лежащий в основе БА и ХОБЛ хронический воспалительный процесс определяет сходную по ряду проявлений клиническую картину заболеваний, а также общие методы диагностики и лечения [1]. Существенное место в терапии обоих заболеваний отводится бронхолитикам – β_2 -агонистам и **антихолинэргическим препаратам (АХП)**. АХП являются основными средствами бронхолитической терапии при ХОБЛ, поскольку холинэргический тонус дыхательных путей часто бывает единственным обратимым компонентом бронхиальной обструкции при этом заболе-

вании [1]. У больных БА также рекомендуется применение АХП ипратропия бромидом, который, несмотря на менее выраженный бронхолитический эффект по сравнению с β_2 -агонистами, усиливает их действие [2, 5]. АХП также показаны больным с некоторыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и связанной с этим плохой переносимостью β_2 -агонистов.

Эффективность АХП при обструктивных заболеваниях легких обусловлена блокадой М-холинорецепторов бронхов. Это приводит к уменьшению высвобождения ацетилхолина, вызывающего бронхоконстрикцию и гиперсекрецию слизи, а также способствует уменьшению отека слизистой оболочки дыхательных путей и противодействует гиперплазии подслизистых желез и бокаловидных клеток [6].

Тиотропий (Спирива) является антихолинэргическим препаратом, который, в отличие от других АХП, действует избирательно на M_1 - и M_3 -холинорецепторы. Это связано с медленной диссоциацией тиотропия с данными рецепторами и, напротив, очень быстрой – с M_2 -рецепторами [7, 8]. Результатом становится выраженное расслабление дыхательной мускулатуры бронхов под действием тиотропия, которое сохраняется не менее 24 ч [6, 9]. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности тиотропия при ХОБЛ. Доказано значительное улучшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у больных ХОБЛ, а также уменьшение выраженности одышки и частоты обострений при длительном применении тиотропия [7, 8, 10]. В настоящее время имеется немало исследований, демонстрирующих значительное превосходство тиотропия над другими препаратами для лечения больных ХОБЛ [6–8].

В современной литературе также имеются данные об **использовании тиотропия у больных БА** [11–13]. Недавно было показано достоверное положительное влияние тиотропия на маркеры воспаления у больных БА (содержание клеток воспаления в индуцированной мокроте и концентрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе) [11]. Вызывают большой интерес данные о положительном влиянии тиотропия на ремоделирование гладкой мускулатуры дыхательных путей при atopической БА (процессы гипертрофии, экспрессию миозина и сократимость) [12].

Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург.

Т.В. Рубаник, Е.В. Привалова, Г.Р. Сергеева, И.Ю. Крошкина, Е.В. Александрова, О.А. Алешина, О.И. Краснощекова.

Клинические исследования также подтверждают эффективность добавления тиотропия к традиционной терапии БА. У больных тяжелой БА, когда имеет место неполная обратимость бронхиальной обструкции, назначение тиотропия позволяло уменьшить легочную гиперинфляцию. Среди больных БА лучше всего отвечают на АХП пожилые больные, пациенты с ночной БА, с фиксированной бронхиальной обструкцией и с неатопической БА [13]. Применение тиотропия у больных с сочетанием ХОБЛ и БА позволило улучшить показатели ФВД и уменьшить выраженность клинических проявлений, что нашло отражение в снижении потребности в β_2 -агонистах короткого действия и уменьшении числа обострений.

В связи с этим нам представилось интересным оценить эффективность применения тиотропия (Спиривы) у больных, страдающих БА в сочетании с ХОБЛ или имеющих факторы риска развития ХОБЛ (курение, профессиональная вредность).

Дизайн исследования

В исследование были включены 34 больных (18 мужчин и 16 женщин) с сочетанием БА и ХОБЛ. Средний возраст составил $60 \pm 1,8$ года, а продолжительность клинических проявлений болезни – $10,1 \pm 2,0$ года. Курили 19 пациентов, средняя интенсивность курения на момент включения составляла 12,6 сигареты в сутки. Остальные пациенты прекратили курить в среднем 6,7 года тому назад. Индекс курения всех больных, включенных в исследование, составил $24,8 \pm 2,5$ пачек-лет. Профессиональный контакт с вредными факторами имел место у 13 человек.

У всех пациентов были диагностированы два заболевания: БА и ХОБЛ различных степеней тяжести. У 12 человек в качестве основного диагноза была установлена ХОБЛ, которая сформировалась на фоне длительного интенсивного курения, работы в условиях профессиональной вредности и имела типичную клиническую картину. Однако при-

соединение в последние годы приступов удушья и достоверный прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) более 15% после применения ингаляционных β_2 -агонистов позволили установить также диагноз БА. У остальных 22 пациентов к существовавшим симптомам БА впоследствии на фоне многолетнего курения присоединилась постоянная одышка при физической нагрузке, а прирост ОФВ₁ при бронхолитической пробе снизился до уровня <12%.

Критерием включения больных в исследование являлась недостаточная эффективность проводимой терапии, соответствовавшей современным международным рекомендациям по лечению БА и ХОБЛ [2, 6]. Все пациенты получали бронхолитические препараты короткого действия (β_2 -агонисты и/или ипратропия бромид), 32 человека – ингаляционные глюкокортикостероиды, 2 – пероральные глюкокортикостероиды. Кроме этого, часть больных принимала метилксантины (7 человек), муколитические средства (11), антибиотики (3).

Всем пациентам в добавление к предшествующей терапии назначали Спириву в дозе 18 мкг 1 раз в сутки. Определялась динамика клинических симптомов (выраженность кашля, одышки, количества и характера отделяемой мокроты, частота приступов затрудненного дыхания), объективных данных и проводимой терапии через 1 и 2 мес от начала лечения. В процессе лечения проводилась оценка симптомов заболевания в баллах от 0 (отсутствие симптома) до 3 (значительная выраженность симптома) и среднего балла по всем симптомам. Кроме того, в начале и в конце исследования выполняли клинический анализ крови, цитологический анализ мокроты и спирометрию с бронхолитической пробой.

Результаты исследования

На первом осмотре все больные жаловались на одышку при физической нагрузке и кашель разной степени выраженности с отделением слизистой или слизисто-гнойной

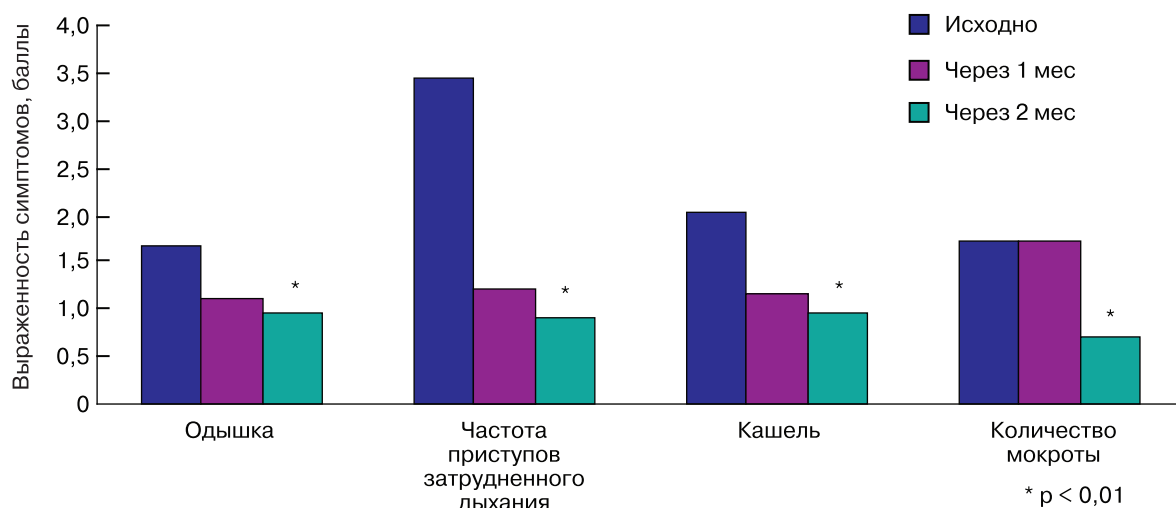


Рис. 1. Динамика симптомов на фоне лечения Спиривой.

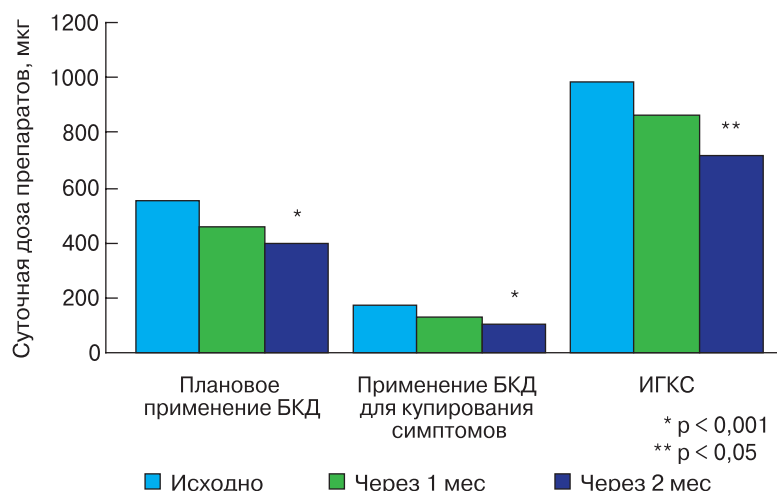


Рис. 2. Динамика проводимой терапии. БКД – бронхолитики короткого действия; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

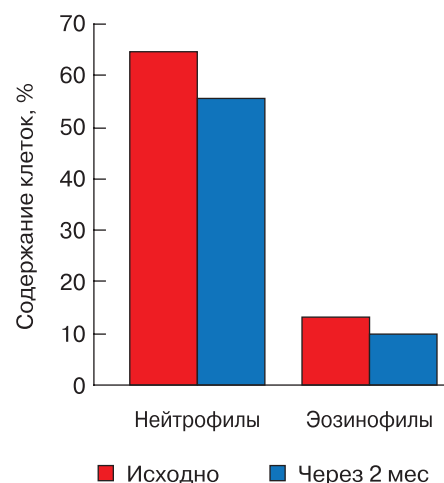


Рис. 3. Динамика клеточного состава мокроты на фоне лечения.

мокроты; эпизоды затрудненного дыхания возникали в среднем 3,5 раза в сутки. При физикальном обследовании у 26 пациентов в легких выслушивались сухие высоко- и низкотональные хрипы, у 6 – только высокотональные, у 1 – низкотональные. У курящих пациентов выраженность жалоб и аускультативных изменений была несколько больше, чем у некурящих.

При анализе **динамики самочувствия** пациентов через 1 и 2 мес регулярного приема Спиривы отмечалось достоверное уменьшение выраженности всех симптомов заболевания (рис. 1). Одышка уменьшилась в 2 раза, в том числе у 9 человек практически исчезла. Интенсивность кашля также уменьшилась вдвое, кашель сохранялся у большинства больных только по утрам, а у 15% пациентов исчез полностью. Обращает на себя внимание значительное (в 3,9 раза) уменьшение частоты приступов затрудненного дыхания, особенно у некурящих пациентов (в 5,2 раза). У трети больных перестала отделяться мокрота, у остальных она поменяла характер с гнойного и слизисто-гнойного на слизистый. В процессе лечения количество мокроты в большей степени уменьшилось у некурящих пациентов по сравнению с курящими, а полностью она исчезла у 50 и 22% больных соответственно.

Положительная динамика отмечалась и **при объективном обследовании**. Высокотональные хрипы в легких через 2 мес лечения Спиривой исчезли у 73,5% больных, у остальных их интенсивность уменьшилась в среднем в 2 раза. Количество

низкотональных хрипов также сократилось, особенно у некурящих пациентов.

За двухмесячный период приема Спиривы **число обострений** в наблюдаемой группе больных было достоверно меньше, чем за аналогичный предшествующий период. До назначения Спиривы лишь у 2 пациентов не было обострений заболевания, а за период лечения обострений не возникало у 25 больных (74%).

Анализ получаемой больными базисной и симптоматической терапии показал, что за время наблюдения у пациентов достоверно снизилась **потребность в плановом и ситуационном приеме препаратов** (рис. 2). Объем плановой терапии ингаляционными β_2 -агонистами и АХП ко-

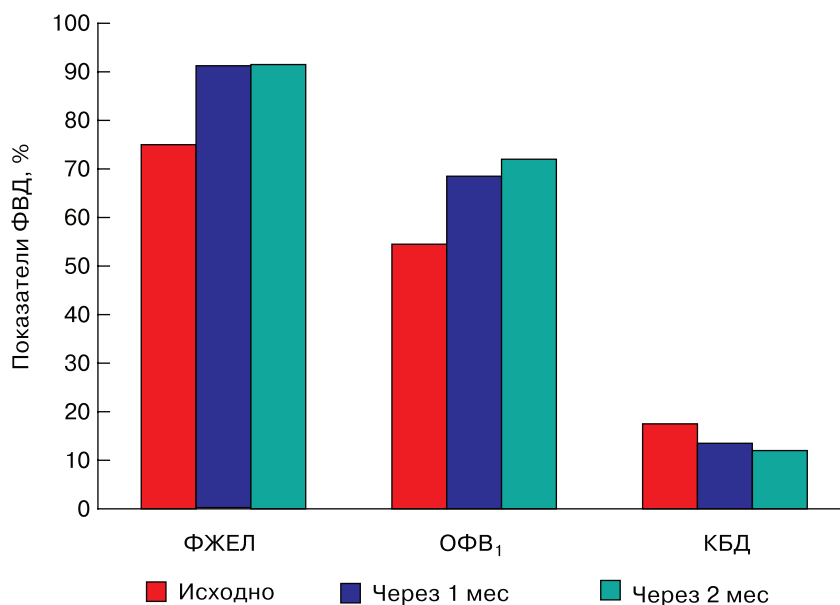


Рис. 4. Динамика показателей ФВД на фоне лечения Спиривой. ФЖЕЛ и ОФВ₁ представлены в % от должных величин, КБД – коэффициент бронходилатации по ОФВ₁, представлен в %.

роткого действия уменьшился в 1,4 раза, суточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов – более чем на четверть. Потребность в приеме бронхолитиков короткого действия для купирования симптомов сохранилась лишь у 9% пациентов, тогда как в начале исследования она наблюдалась у 26% ($p < 0,001$). На фоне плановой терапии Спиривой всем больным были отменены метилксантины и муколитики.

Показатели клинического анализа крови существенно не изменились, хотя имелась тенденция к уменьшению числа лейкоцитов, процентного содержания эозинофилов и СОЭ. Уменьшение активности воспалительного процесса нашло свое отражение в показателях цитологического исследования мокроты – уменьшении процентного содержания нейтрофилов и эозинофилов (рис. 3).

При исследовании ФВД у всех больных уже через 1 мес лечения Спиривой отмечено значимое увеличение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – в среднем на 22% – и ОФВ₁ (на 32%) при снижении коэффициента бронходилатации (рис. 4). У курящих пациентов имела место меньшая обратимость изменений ФЖЕЛ (прирост на 15 против 32,5%) и ОФВ₁ (25 против 39%) по сравнению с некурящими.

На фоне приема Спиривы больные сократили число выкуриваемых сигарет почти на треть без проведения фармакотерапии табачной зависимости. Пациенты отмечали **хорошую переносимость** Спиривы. В начале лечения двух пациентов (6%) беспокоила сухость во рту, одного – тахикардия, эти явления носили преходящий характер и не потребовали отмены препарата.

Клинический пример

В качестве клинического примера может быть приведен случай длительного амбулаторного лечения (9 мес) тиотропием больного А. 63 лет. При осмотре пациент предъявлял жалобы на кашель со слизистой мокротой, приступы затрудненного дыхания 2–3 раза в сутки, одышку при подъеме по лестнице до 3-го этажа, хрипы в груди при дыхании. Кашель со слизистой мокротой и прогрессирующая одышка беспокоили пациента в течение 8 лет. В последние 2 года присоединились приступы удушья, возникновение которых провоцировалось резкими запахами, вдыханием холодного воздуха, вирусной инфекцией. Течение заболевания персистирующее, с ухудшением в холодное время года.

В анамнезе курение на протяжении 40 лет по 1/2 пачки в сутки, 5 лет не курит. Работал в условиях профессиональной вредности. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность отягощена: у матери – аллергические реакции на некоторые пищевые продукты, у сестры – бронхиальная астма.

Длительное время больной получал только симптоматическую терапию: ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия, метилксантины, муколитики. Последний год наблюдался пульмонологом. К терапии добавлен будесонид 800 мкг/сут, на фоне использования которого самочувствие

Показатели ФВД больного А. на фоне лечения Спиривой

Показатели ФВД, % от должных величин	До лечения	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 6 мес	Через 9 мес
ФЖЕЛ	58	78	89	89	88
ОФВ ₁	34	41	46	59	70
МОС _{50%} *	8	10	25	26	28

* Максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ.

улучшилось, эпизоды затрудненного дыхания стали реже, однако сохранялись кашель с мокротой и одышка при физической нагрузке.

При объективном обследовании над легочными полями перкуторно определялся легочный звук с коробочным оттенком, выслушивалось жесткое дыхание и интенсивные рассеянные высоко- и низкотоновые хрипы. При исследовании ФВД выявлены резкие нарушения бронхиальной проходимости и значительное снижение ФЖЕЛ.

К проводимой терапии (беродуал 8 доз в сутки планово и 2–4 дозы по потребности, будесонид 800 мкг/сут) была добавлена Спирива в дозе 18 мкг/сут. При осмотре через 1 мес больной отметил значительное улучшение самочувствия, кашель и одышка при физической нагрузке уменьшились, приступы затрудненного дыхания возникали только утром. При аускультации отмечалось существенное уменьшение количества и интенсивности сухих хрипов. Последние 2 нед пациент не нуждался в дополнительной бронхолитической терапии. Была произведена коррекция лечения в виде уменьшения дозы беродуала в 2 раза.

При повторных осмотрах через 2, 6 и 9 мес больной отмечал стабильно хорошее самочувствие, исчезли кашель и приступы затрудненного дыхания. Выраженность одышки при физической нагрузке была минимальной. Исчезли хрипы в легких при дыхании. За период наблюдения обострений заболевания не было. Через 2 мес регулярного приема Спиривы доза будесонида была уменьшена до 600 мкг/сут, беродуал отменен.

Эффективность проводимого лечения была подтверждена улучшением показателей ФВД: ОФВ₁ вырос более чем в 2 раза, ФЖЕЛ – на 50% (таблица).

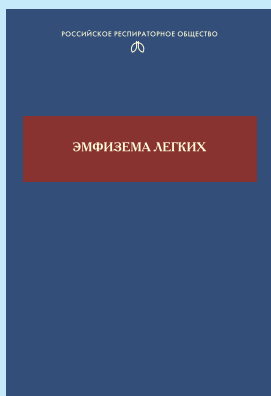
Заключение

Спирива продемонстрировала высокую эффективность в лечении больных, страдающих БА в сочетании с ХОБЛ или имеющих факторы риска ХОБЛ. Существенное улучшение симптомов, объективных и функциональных показателей отмечалось уже через 1 мес после включения препарата в комплекс терапии, в дальнейшем сохранялась их положительная динамика. Исследование показало несколько большую эффективность Спиривы у пациентов, отказавшихся от курения. В нашем исследовании применение Спиривы способствовало уменьшению интенсивности курения.

Список литературы

1. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2007.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2008.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М., 2008.
4. Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2000. Т. 8. № 12 (113). С. 482.
5. Шапорова Н.Л. и др. // Пульмонология. 2003. № 6. С. 108.
6. Овчаренко С.И., Голиков Е.П. // Пульмонология. 2003. № 6. С. 103.
7. Синопальников А.И. // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 22 (194). С. 1256.
8. Фисенко В.П. // Пульмонология. 2003. № 4. С. 100.
9. Van Noord J.A. et al. // Eur. Resp. J. 2002. V. 19. P. 639.
10. Цой А.Н. // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 10. С. 3.
11. Fardon T. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. № 6. P. 1218.
12. Gosens R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 15. № 171 (10). P. 1096.
13. Авдеев С.Н. // Справочник поликлинического врача. 2008. № 10. С. 24. ●

Книги Издательского дома “АТМОСФЕРА”



Эмфизема легких: Монография / Под ред. Аверьянова А.В. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Вторая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с эмфиземой легких. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, лечение. Представлено описание гетерогенных форм эмфиземы легких – у больных хронической обструктивной болезнью легких, с дефицитом α_1 -антитрипсина, синдромом Маклеода, в детской популяции, старческой эмфиземы. В монографии обсуждаются современные технологии хирургического лечения эмфиземы, включая трансплантацию и эндобронхиальную редукцию объема легких. 136 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru