

Пожилой больной ХОБЛ: стратегия и тактика бронхолитической терапии

Л.И. Дворецкий

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает существенное место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста, внося свой вклад в полиморбидность, нарушение качества жизни и летальность. Частота обострений ХОБЛ, приводящих к обращению за медицинской помощью, увеличивается с возрастом (рисунок). Поскольку течение ХОБЛ носит неуклонно прогрессирующий характер, то в пожилом возрасте обычно наблюдается развернутая картина ХОБЛ с развитием дыхательной недостаточности и инвалидизацией больных со всеми вытекающими отсюда медико-социальными проблемами.

Особенности ведения пожилых больных ХОБЛ

Рациональное ведение пожилых больных ХОБЛ требует нестандартного подхода к принятию решений в каждом конкретном случае и учета целого ряда **особенностей пожилых пациентов:**

- возрастные морфофункциональные изменения бронхолегочной системы;
- наличие коморбидной внелегочной патологии, в том числе патогенетически связанной с ХОБЛ;
- взаимное отягощение ХОБЛ и других заболеваний;
- большой объем медикаментозной терапии;
- атипичное течение обострений ХОБЛ;
- трудности обследования и ведения больных;
- частая ятрогенная патология;
- нарушение качества жизни больных и их психосоциальная дезадаптация.

Леонид Иванович Дворецкий – профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ММА им. И.М. Сеченова.

Особенности течения ХОБЛ и ведения пожилых пациентов во многом определяются наличием различных **сопутствующих заболеваний**. Трактовка имеющейся внелегочной патологии не всегда бывает однозначной в плане ее патогенетической связи с ХОБЛ, поскольку больным старческого возраста свойственна полиморбидность. Своевременное распознавание внелегочной патологии и выбор адекватных лечебных программ приобретают особое значение. Прежде всего это касается таких состояний, как артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, потеря массы тела, гастроэзофагеальный рефлюкс, ожирение, синдром апноэ во время сна, остеопороз и др. Особое прогностическое значение у пожилых больных имеют обострения ХОБЛ в связи с быстрой декомпенсацией сопутствующей патологии и взаимным отягощением ХОБЛ и коморбидных заболеваний. В ряде случаев декомпенсация сопутствующей патологии на фоне обострения ХОБЛ выходит на первый план в клинической картине, что служит причиной запоздального распознавания и несвоевременного лечения обострения ХОБЛ.

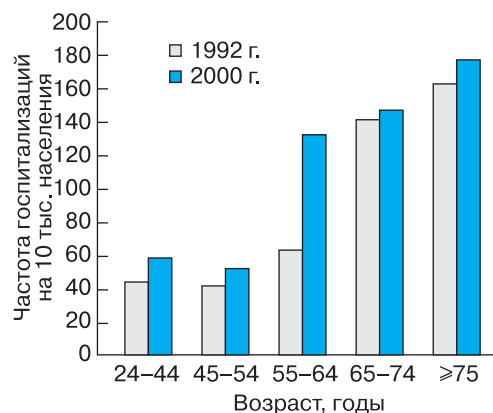
Принятие решения о назначении **медикаментозной терапии** пожилому больному ХОБЛ должно быть обосновано с учетом конкретной клинической ситуации: фазы заболевания, выраженности функциональных нарушений, наличия осложнений и сопутствующей патологии, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препарата, риска **нежелательных явлений (НЯ)**, комплайнса больного. Основная цель лечения больного ХОБЛ в фазе обострения заключается в максимально быстром купировании

обострения, улучшении дыхательной функции и газового состава крови. Целью ведения больных ХОБЛ вне обострения является улучшение качества жизни: сохранение функциональной активности пациента и возможности самообслуживания, обеспечение минимальной потребности в госпитализациях и врачебных визитах, адекватная психосоциальная адаптация.

Бронхолитическая терапия

Краеугольное место в комплексном лечении ХОБЛ занимает бронхолитическая терапия. При ее назначении необходимо учитывать разнообразные **патогенетические механизмы, лежащие в основе бронхиальной обструкции:**

- воспаление и отек слизистой оболочки бронхов;
- скопление в их просвете густого вязкого секрета;
- сокращение гладких мышц бронхов (бронхоспазм);
- утрата эластической тяги легочной ткани;
- фиброз и ремоделирование бронхов.



Частота неотложных госпитализаций по поводу ХОБЛ в зависимости от возраста.

Первые три механизма составляют **обратимый компонент** бронхиальной обструкции, а остальные являются **необратимыми**. Утрата эластической тяги легочной ткани, развивающаяся вследствие деструкции эластических волокон, составляет морфологическую основу эмфиземы легких. Во многих случаях, особенно у пожилых больных, определить вклад обратимого и необратимого компонентов в развитие бронхиальной обструкции при ХОБЛ практически невозможно. Но несмотря на то, что в основе бронхиальной обструкции при ХОБЛ лежат различные механизмы, а удельный вес бронхоспазма у пожилых больных невелик, даже небольшой прирост показателей бронхиальной проходимости на фоне назначения бронходилататоров может существенно улучшить состояние больных. Подобный эффект обусловлен уменьшением усилий, затрачиваемых больным на преодоление бронхиального сопротивления на выдохе (работы дыхания), и степени утомления дыхательной мускулатуры.

В качестве бронхолитической терапии у больных ХОБЛ (таблица) используют **антихолинергические препараты** (АХП), β_2 -агонисты, метилксантины **короткого действия** (КД) и **длительного действия** (ДД). В гериатрической практике препараты каждой из этих групп могут иметь различное клиническое значение (эффективность, переносимость и др.), и особое внимание надо обращать на выбор препаратов, режима дозирования, оценку эффективности, своевременное выявление и лечение НЯ.

Антихолинергические препараты

Оптимальными средствами для бронхолитической терапии у пожилых больных ХОБЛ являются ингаляционные АХП: **ипратропия бромид** (ИБ), окситропия бромид и тиотропий. ИБ – препарат короткого действия (до 6–8 ч), а тиотропий обладает

значительно более продолжительным эффектом (24 ч).

Известно, что количество и чувствительность β_2 -адренорецепторов в бронхах у пожилых людей уменьшается, а плотность холинергических рецепторов в бронхах с возрастом существенно не меняется. Кроме того, ИБ не оказывает отрицательного влияния на мочеотделение, внутриглазное давление, мукоцилиарный транспорт и обладает более продолжительным эффектом по сравнению с β_2 -агонистами КД. Эти свойства позволяют отдавать предпочтение ИБ при лечении пожилых больных ХОБЛ.

АХП КД остаются основными медикаментами для терапии больных ХОБЛ вне обострения. ИБ назначают как регулярно для профилактики или уменьшения симптомов, так и по потребности с целью купирования симптомов бронхиальной обструкции. **Доказаны следующие позитивные эффекты ИБ у больных ХОБЛ:**

- улучшение показателей бронхиальной проходимости;
- ослабление выраженности симптомов заболевания;
- увеличение толерантности к физическим нагрузкам;
- уменьшение частоты обострений;
- улучшение качества сна.

При обострениях ХОБЛ желательнее проводить ингаляции ИБ с помощью небулайзера: при этом нет необходимости координировать вдох с высвобождением препарата (как в дозированных аэрозольных ингаляторах), что очень важно для пожилых людей, испытывающих затруднения в осуществлении данного маневра. Следует соблюдать осторожность при ингаляциях ИБ у больных с глаукомой во избежание попадания препарата в глаза.

Таким образом, к преимуществам ИБ в терапии пожилых больных ХОБЛ относятся: доказанная клиническая эффективность как при обострениях, так и в стабильную фазу заболевания, улучшение качества жизни пациентов, отсутствие негативного влияния на

сопутствующую патологию (ишемическая болезнь сердца (ИБС) с нарушениями ритма, артериальная гипертония, сахарный диабет, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, глаукома, когнитивные расстройства и др.).

Одним из наиболее эффективных АХП у больных ХОБЛ является **тиотропий**, обладающий длительным действием (до 24 ч) и имеющий большее сродство к M_1 - и M_3 -холинорецепторам, чем ИБ. Возможно, что тиотропий обладает дополнительными небронхолитическими эффектами (в частности, противовоспалительным эффектом, обусловленным влиянием на рецепторы клеток воспаления, бронхиального эпителия, подслизистых желез и миоцитов). Эффективность и безопасность тиотропия была доказана в крупных клинических исследованиях, причем тиотропий превосходил по эффективности при ХОБЛ β_2 -агонисты ДД.

По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (1010 больных ХОБЛ) терапия тиотропием в течение 1 года приводила к значительному уменьшению частоты, выраженности и длительности обострений (Dusser D. et al., 2004). Тяжесть заболевания и прием **ингаляционных глюкокортикостероидов** (ИГКС) не влияли на результаты лечения. Кроме того, применение тиотропия способствовало снижению потребности в антибактериальных препаратах и системных глюкокортикостероидах, сокращалось количество незапланированных визитов к врачу.

Высокая эффективность тиотропия, позитивное влияние на качество жизни наряду с безопасностью и однократным приемом в сутки делают этот препарат оптимальным для длительной базисной терапии у пожилых больных ХОБЛ.

β_2 -агонисты

Среди **β_2 -агонистов КД** наиболее широко применяются фенотерол, сальбутамол, тербуталин. Препараты назначаются в основном ингаляционно, а иногда внутрь или парентерально. Необходимо с особой тщательностью обучать пожилых больных технике использования ингаляционных устройств и постоянно проверять ее правильность. При обострениях ХОБЛ

Основные группы бронхолитических препаратов, применяемых у больных ХОБЛ

Длительность действия	β_2 -агонисты	Антихолинергические препараты	Метилксантины
Короткого действия	Сальбутамол, тербуталин, фенотерол	Ипратропия бромид, окситропия бромид	Теofilлин (зуфиллин)
Длительного действия	Сальметерол, формотерол	Тиотропий	Теопэк, теотард, зуфилонг

предпочтительнее проводить ингаляции с помощью небулайзера: это обеспечивает большую эффективность при снижении риска НЯ. При невозможности ингаляций β_2 -агонистов препараты вводят парентерально.

На фоне применения β_2 -агонистов возможно развитие НЯ: тахикардии, нарушений ритма сердца, тремора, головной боли. Гипокалиемия, связанная с применением β_2 -агонистов, может усугубляться при одновременном назначении метилксантинов, глюкокортикостероидов и диуретиков. Этому факту следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ. Гипокалиемия повышает риск возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин, особенно на фоне выраженной гипоксемии у больных с обострением ХОБЛ. С осторожностью назначают β_2 -агонисты пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы или трициклические антидепрессанты, поскольку эти препараты могут усиливать НЯ β_2 -агонистов. При наличии у больных ХОБЛ сопутствующей сердечно-сосудистой патологии необходим контроль артериального давления (АД), ритма сердца, ЭКГ, уровней калия и глюкозы в крови для своевременного выявления возможных НЯ.

У больных ХОБЛ используют и **β_2 -агонисты ДД** – сальметерол и формотерол, каждый из которых имеет свои особенности. Сальметерол оказывает относительно медленный бронхорасширяющий эффект и поэтому применяется только в качестве регулярной терапии. Формотерол при такой же продолжительности эффекта (12 ч) характеризуется быстрым началом действия, что позволяет использовать его и для купирования симптомов бронхиальной обструкции. В то же время базисная терапия формотеролом не оказывает антагонистического действия по отношению к β_2 -агонистам КД, позволяя использовать их по потребности.

Данные рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследований свидетельствуют о более выраженном эффекте комбинированного применения β_2 -агонистов ДД и ИБ в качестве базисной терапии ХОБЛ по сравнению с назначением этих препаратов в виде монотерапии (уровень доказательности А).

Метилксантины

Традиционно используемые в качестве бронхолитиков препараты теофиллина обладают разнообразными **“небронхолитическими” свойствами**, которые необходимо учитывать, – это улучшение мукоцилиарного клиренса, умеренный противовоспалительный эффект, снижение сосудистого сопротивления в легких, уменьшение работы дыхательных мышц и увеличение их силы. Важное клиническое значение имеет свойство теофиллина увеличивать силу дыхательной мускулатуры, что особенно существенно при наличии дыхательной недостаточности и утомлении диафрагмы на фоне обострения ХОБЛ. Возможно, этим свойством теофиллина объясняется субъективное уменьшение одышки даже при сравнительно небольшом приросте показателей бронхиальной проходимости и при недостаточной концентрации препарата в плазме у больных ХОБЛ. Назначение теофиллина, имеющего многогранные эффекты, пожилым больным ХОБЛ отвечает одному из принципов гериатрии – монотерапия с полифармакодинамикой. Но в то же время именно у пожилых пациентов следует учитывать узкий терапевтический коридор теофиллина и высокий риск развития НЯ, в том числе и потенциально опасных (аритмии, судороги, снижение мозгового кровообращения).

При стабильном течении ХОБЛ предпочтительнее назначение **пролонгированных препаратов теофиллина** (теопэк, теотард, зуфилонг и др.), которые обеспечивают постоянную концентрацию теофиллина в крови и могут применяться 1–2 раза в сутки, что улучшает комплайнс у пожилых пациентов. У больных, постоянно получающих пролонгированные теофиллины, с большой осторожностью следует применять зуфиллин внутривенно при развитии обострения ХОБЛ.

Некоторые препараты, назначаемые пожилым больным по поводу сопутствующих заболеваний (вынужденная полипрагмазия), могут **повышать концентрацию теофиллина в крови** с риском развития токсических НЯ. К ним относятся некоторые антибиотики (эритромицин, ципрофлоксацин), антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил, нифедипин), антиаритмические, антисекреторные (циметидин), ан-

типодагрические (аллопуринол) препараты, цитостатики (циклофосфамид, метотрексат). Концентрация теофиллина в крови повышается также у больных с сердечной недостаточностью (застойная печень), хроническим гепатитом и циррозом печени, гипотиреозом, вирусными инфекциями. Необходимо учитывать и другую сопутствующую патологию: теофиллин может усиливать эрозивный процесс в пищеводе при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, аритмии на фоне ИБС, снижение мозгового кровообращения при дисциркуляторной энцефалопатии.

При применении пролонгированного теофиллина теодура в суточной дозе 400 мг на протяжении 1–6 мес НЯ были выявлены у 4,7% из 3798 больных ХОБЛ и бронхиальной астмой в возрасте старше 65 лет (Ohta K. et al., 2004). Наиболее часто отмечались тошнота, потеря аппетита, сердцебиение, метаболические нарушения (гиперурикемия, повышение активности щелочной фосфатазы). Риск НЯ оказался выше у больных с заболеваниями печени и нарушениями ритма сердца. Серьезные НЯ (желудочковая тахикардия, пароксизмы мерцания предсердий, подъемы АД, обострение язвенной болезни желудка, синдром Мэллори–Вейса) наблюдались у 8 больных, но только в 1 случае (желудочковая тахикардия) связь с применением теофиллина была вероятной. Интересно, что исследователям не удалось выявить корреляции между дозой препарата и частотой НЯ. Большое число наблюдений позволило считать безопасным назначение пролонгированных теофиллинов пожилым больным ХОБЛ.

Комбинированные бронхолитики

Назначение комбинированных бронхолитических препаратов позволяет воздействовать на разные рецепторы, усиливая эффект каждого из компонентов, а также уменьшить дозу некоторых из них и тем самым снизить риск НЯ. Так, **Беродуал** содержит АХП (ипратропия бромид) и β_2 -агонист КД (фенотерол). Меньшее содержание фенотерола (50 мкг) в Беродуале по сравнению с Беротеком (100 мкг) позволяет снизить риск возможных аритмий и тахикардии. Это имеет немаловажное значение для пожилых больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС, когда

миокард вследствие хронической гипоксемии оказывается в еще более неблагоприятных условиях, чем при изолированной ИБС.

Беродуал превосходит по эффективности каждый из компонентов в отдельности, а его эффективность у больных с обострением ХОБЛ подтверждена в многочисленных контролируемых исследованиях (уровень доказательности А). Эту комбинацию бронхолитиков следует считать терапией первой линии при обострении ХОБЛ: ее применение (предпочтительнее через небулайзер или спейсер) должно предшествовать назначению любых других бронхолитиков. У больных, получавших комбинированный препарат, отмечалось незначительное сокращение сроков пребывания в стационаре и несколько большая степень увеличения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) по сравнению с монотерапией одним из компонентов. В то же время применение β_2 -агонистов в комбинации с АХП у больных с обострением ХОБЛ не снижало риск последующей госпитализации. Беродуал используется также в качестве базисной терапии при стабильном течении ХОБЛ.

Действие всех бронхолитиков на величину ОФВ₁ при ХОБЛ имеет дозозависимый характер, однако у больных в стабильном состоянии увеличение дозы бронхолитиков связано с увеличением риска НЯ и, вероятно, не приносит дополнительного лечебного эффекта. Эти данные, имеющие хотя и невысокий уровень доказательности (С), следует учитывать при ведении пациентов пожилого возраста.

Поскольку бронхолитическая терапия у больных ХОБЛ должна проводиться постоянно, особое значение приобретает выбор оптимального для данного пациента препарата с учетом его эффективности, безопасности, простоты и удобства использования, отсутствия синдрома отмены. Одним из важных требований к бронхорасширяющему препарату для пожилого больного ХОБЛ с сопутствующей патологией должно быть отсутствие НЯ, среди которых наибольшее клиническое значение имеют:

- аритмогенный эффект;
- гипертензивный эффект;
- гипокалиемия;

- ulcerогенность;
- снижение минеральной плотности кости;
- бессонница;
- клинически значимые взаимодействия с другими препаратами.

Заслуживают внимания результаты исследования, изучавшего эффективность и безопасность **длительной терапии Атровентом и Беродуалом у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС** (Цветкова О.А. и др., 2004). Стойкое улучшение бронхиальной проходимости отмечено в 76% случаев. Нестабильный клинический эффект или его отсутствие были более характерны для больных с тяжелыми стадиями ХОБЛ. Повышение качества жизни отмечалось в 80% случаев. Хорошая переносимость препаратов обусловила высокую приверженность больных лечению. Негативного влияния бронхолитической терапии на различные показатели кардиореспираторной системы не было отмечено. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности длительного использования Беродуала и Атровента у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС при условии правильного выбора программы лечения, а также мониторинга состояния кардиореспираторной системы. На фоне проводимой бронхолитической терапии было отмечено значительное уменьшение числа обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, что уменьшало общую стоимость обследования и лечения больных.

Комбинации ИГКС + β_2 -агонист длительного действия

Комбинированные ингаляционные препараты, содержащие ИГКС и β_2 -агонисты ДД (флутиказона пропионат + сальметерол, будесонид + формотерол), имеют определенные преимущества, поскольку ИГКС потенцируют действие β_2 -агонистов и препятствуют десенситизации β_2 -рецепторов. Эффект этих комбинаций обусловлен не простой суммацией действий лекарственных компонентов, а их комплементарностью, что позволяет рассматривать их как синергисты.

Крупное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование TRISTAN, в котором

изучалась эффективность комбинации флутиказона и сальметерола (500/50 мкг) у больных ХОБЛ, показало преимущество комбинированного препарата по сравнению с монотерапией каждым из его компонентов (Goldstein M.F. et al., 1999). У больных, получавших комбинацию флутиказона и сальметерола, отмечалось достоверное увеличение ОФВ₁, уменьшение выраженности симптомов, снижение потребности в бронхолитиках КД, снижение частоты обострений ХОБЛ, а главное – значительное улучшение качества жизни.

Наряду с высокой эффективностью, ингаляционные препараты с фиксированными комбинациями ИГКС и β_2 -агонистов ДД более удобны для использования, что важно для обеспечения комплайенса у пожилых пациентов.

Вместе с тем длительное применение ИГКС у пожилых людей требует тщательного мониторинга в связи с имеющимися данными о риске развития остеопороза.

Заключение

Основные требования к бронхолитическому препарату для длительного лечения пожилого больного ХОБЛ могут быть сформулированы следующим образом:

- минимальное число НЯ;
- минимальное негативное влияние на сопутствующую патологию;
- широкий терапевтический коридор;
- минимальные лекарственные взаимодействия;
- простота в использовании;
- отсутствие синдрома отмены.

С этих позиций современные ингаляционные антихолинергические препараты или включающие их комбинации представляются оптимальной основой длительного регулярного лечения у пожилых больных ХОБЛ.

Рекомендуемая литература

- Дворецкий Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ. М., 2005.
- Цветкова О.А. и др. // Медицинская помощь. 2004. № 2. С. 23.
- Dusser D. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. Suppl. 48. P. 513.
- Goldstein M.F. et al. // Chest. 1999. V. 116. P. 1733.
- Ohta K. et al. // Respir. Med. 2004. V. 98. P. 1016. ●