

Современная ингаляционная терапия и прогноз у больного ХОБЛ

Е.Н. Попова

Среди многообразия заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции, **хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** остается наиболее сложной проблемой в клинической практике. Несмотря на прогресс в лечении и диагностике ХОБЛ, совершенствование мер по пропаганде здорового образа жизни, борьбу с табакокурением и целевые медико-социальные программы по предупреждению факторов риска, распространенность ХОБЛ не уменьшается. Напротив, темпы роста заболеваемости ХОБЛ остаются сопоставимо высокими в разных странах [1].

Больные ХОБЛ обращаются за помощью не только к пульмонологам, но и к другим специалистам, и нередко при этом приходится решать проблемы, связанные с коморбидными состояниями. При этом большое число вопросов возникает по ведению больных ХОБЛ с сопутствующей **сердечно-сосудистой патологией**, что во многом определяется общими факторами риска и закономерностями кардиопульмональных взаимовлияний при распространенных в популяции заболеваниях. Хотя перечень препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, достаточно велик, рациональный выбор ингаляционной терапии сопряжен со значительными трудностями. Особенно это относится к сочетанию ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как увеличение показателей функции внешнего дыхания с помощью бронхолитиков не всегда позволяет в целом улучшить прогноз больного.

Согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ (GOLD) терапия заболевания должна быть комплексной [1, 2]. Ведение больных ХОБЛ предусматривает меры по прекращению курения и ступенчатое назначение лекарственных препаратов в зависимости от степени тяжести заболевания. До недавнего времени в качестве ключевых критериев эффективности терапии при ХОБЛ использовались объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и число обострений заболевания. В современных крупных рандомизированных исследованиях преимущества и недостатки ингаляционных бронхолитиков сравниваются с учетом риска неблагоприятных исходов от различных причин, при этом особое значение придается риску **сердечно-сосудистых осложнений (ССО)** [3].

В качестве базисной терапии в лечении ХОБЛ широко используются ингаляционные **антихолинергические препараты (АХП)**. Доказано, что АХП **длительного дей-**

ствия (ДД) тиотропий снижает риск обострений ХОБЛ, улучшает функциональные легочные показатели и качество жизни больных, однако риск ССО при длительном применении АХП остается малоизученным. Singh S. et al. провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований для выяснения **риска ССО и сердечно-сосудистой смертности** у больных ХОБЛ при различной терапии [4]. В результате поиска было найдено 17 исследований, в которых оценивался риск инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения при использовании АХП по сравнению с контролем. В 12 исследованиях изучался тиотропий, а в 5 – ипратропий; в группах сравнения пациенты получали плацебо (в 9 исследованиях) или различную активную терапию, включая β_2 -агонисты или их комбинацию с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). У большинства пациентов ОФВ₁ исходно составлял <50% от должного. Максимальные сроки наблюдения достигали 5 лет. В результате метаанализа установлено, что обусловленные ССО неблагоприятные исходы при использовании АХП наблюдались у 1,8% больных (135 из 7472) против 1,2% (86 из 7311) в группах сравнения. Таким образом, относительный риск (ОР) составил 1,58; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,21–2,06; $p < 0,001$. Изучение конечных точек, представленных инфарктом миокарда и нарушениями мозгового кровообращения, показало, что тиотропий не контролирует риск инфаркта миокарда, тогда как значимых различий по риску инсульта при сравнении с контрольной группой обнаружено не было. Летальные исходы зарегистрированы у 149 больных (2,0%), получавших ингаляционные АХП, по сравнению с 115 больными (1,6%) из контрольной группы – ОР 1,26; 95% ДИ 0,99–1,61; $p < 0,06$. В 5 долговременных исследованиях, продолжавшихся более 6 мес, сердечно-сосудистый риск при лечении АХП был достоверно выше (2,9%), чем в контрольной группе (1,8%) – ОР составил 1,73; 95% ДИ 1,27–2,36; $p < 0,001$.

Вслед за публикацией Singh S. et al. было представлено **исследование UPLIFT** (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium), в котором сравнивалась безопасность и эффективность долговременного применения тиотропия и других препаратов у 6 тыс. больных ХОБЛ [5, 6]. Во время исследования в обеих группах разрешалось использовать любые респираторные препараты (β_2 -агонисты, ИГКС, теofilлины), кроме других ингаляционных АХП в группе тиотропия. Анализ исходов свидетельствовал, что частота неблагоприятных исходов от ССО достоверно не отличалась между группами, а общая

Елена Николаевна Попова – докт. мед. наук, кафедра терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова.

смертность при терапии с использованием тиотропия имеет тенденцию к снижению.

Другой группой препаратов, применяемых в программе лечения ХОБЛ, являются **β_2 -агонисты длительного действия**. Рандомизированные клинические исследования у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой достоверно продемонстрировали эффективность и безопасность β_2 -агонистов ДД (сальметерола и формотерола). Преимущества β_2 -агонистов ДД в комбинации с ИГКС у больных ХОБЛ стали очевидны в ходе **исследования TORCH** (TOWards a Revolution in COPD Health) [7]. Среди больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ выявлена тенденция к снижению смертности при терапии комбинацией ИГКС (флутиказона пропионат) и β_2 -агониста ДД (сальметерол). Комбинированная терапия ИГКС и β_2 -агонистом ДД также уменьшала относительный и абсолютный сердечно-сосудистый риск, приближаясь по клиническому эффекту к стандартам.

Входящие в состав комбинированных препаратов β_2 -агонисты ДД и ИГКС предупреждают обострения ХОБЛ за счет многообразия влияний на механизмы бронхиальной обструкции, при этом спектр действия β_2 -агонистов ДД не ограничивается только бронходилатацией. Установлено, что β_2 -агонисты ДД замедляют высвобождение гистамина. Некоторые представители данного класса препаратов, например **формотерол**, улучшают мукоцилиарный клиренс за счет регуляции движения ресничек. Благодаря полной бронходилатации формотерол косвенно снижает интенсивность воспалительной реакции в бронхах, препятствуя тем самым ремоделированию бронхиального дерева и сосудистого русла. Экспериментальные и клинические дан-

ные показывают, что β_2 -агонисты ДД (формотерол) при ХОБЛ не только препятствуют выбросу медиаторов повреждения (интерлейкины, фактор некроза опухоли α) воспалительными клетками, но и изменяют посредством апоптоза функциональную активность гладкомышечных клеток.

АТИМОС
формотерол 12 мкг/доза; 100 доз
 β_2 -агонист длительного действия

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХОБЛ

ЕДИНСТВЕННЫЙ ФОРМОТЕРОЛ
в виде дозированного
аэрозольного
ингалятора

Свобода дыхания!

- действует быстро и эффективно
- прост и удобен в использовании

chiesi

ООО "КЪЕЗИ Фармасьюттикалс"
125190, г. Москва, ул. Усманова, д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 967 12 12, факс: (495) 967 12 11

Равномерное распределение ингаляционных препаратов в дыхательных путях имеет особое значение для больных с тяжелой ХОБЛ и гиповентиляцией. Некоторые виды порошковых ингаляторов требуют высокого инспираторного усилия, что затрудняет их применение у больных с выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, поэтому у таких пациентов предпочтительным представляется использование надежных и простых дозированных аэрозольных ингаляторов. В последние годы в распоряжении врача появились новые ингаляционные устройства, в которых учтены недостатки предшествующих. Наиболее удобным представляется дозированный аэрозольный ингалятор с компактным спейсером (Джет-системой), поскольку при его использовании не требуется координировать вдох с нажатием на дно флакона. Пауза между нажатием и вдохом может достигать 10 с, что позволяет существенно повысить процент правильно выполненных ингаляций.

Для совершенствования доставки лекарственных аэрозолей в дыхательные пути разработаны новые технологии, в частности **технология Модулит**. Ингаляторы формотерола (**Атимос**) и беклометазона дипропионата (**Кленил**), усовершенствованные с помощью этой технологии, принципиально отличаются от традиционных дозированных аэрозольных ингаляторов. Данные ингаляторы позволяют обеспечить точное дозирование, причем ингаляционная доза остается стабильной в течение всего срока использования ингалятора. Более медленное движение частиц в составе облака создает необходимые условия для равномерного распределения частиц в дыхательных путях. Совершенствование форм доставки ингаляционных препаратов особенно важно для людей с гиповентиляцией, сла-

бостью дыхательных мышц, ограниченной емкостью вдоха (ожирение, миопатии, деформации грудной клетки и т.д.).

Таким образом, при выборе бронхолитика для больного ХОБЛ необходимо учитывать выраженность коморбидных состояний и наличие у препарата органопротективных свойств. Первоначально следует определить, использовать ли монотерапию или комбинированные препараты. Ориентирами при этом, помимо результатов функциональных легочных проб, служат показатели, описывающие состояние сердечно-сосудистой системы. Надо учитывать, что вероятность нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушений ритма, ишемии миокарда, подъема артериального давления) при лечении как АХП, так и β_2 -агонистами зависит, в конечном счете, от индивидуальной чувствительности больного. Для контроля безопасности бронхолитиков следует обеспечить мониторингирование ЭКГ (длительность интервала QT), определение уровня глюкозы и калия в сыворотке крови. Это особенно важно учитывать у пациентов с ХОБЛ, не имеющих достаточного опыта лечения ингаляционными бронхолитиками и поэтому часто допускающих ошибки в их использовании.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2006 // www.goldcopd.com
2. van der Horst F. et al. // Obesity. 2006. V. 8. № 2. P. 129.
3. Sin D.D. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. № 6. P. 1245.
4. Singh S. et al. // JAMA. 2008. V. 300. № 12. P. 1439.
5. Tashkin D.P. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. № 15. P. 1543.
6. Decramer M. et al. // COPD. 2004. V. 1. P. 303.
7. Vestbo J. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. P. 206. ●



АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера.

Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.