

Современные возможности фармакотерапии ХОБЛ

Н.А. Распопина, Е.Г. Шуганов

Наиболее сложной, но чрезвычайно важной задачей лечения любого хронического заболевания является уменьшение прогрессирования болезни, восстановление утраченных функций органа или системы. Возможно ли это, если речь идет о **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ)? Можно ли с помощью терапевтических мероприятий модифицировать, видоизменить течение болезни? И какую роль в этом играет лекарственная терапия?

ХОБЛ – заболевание, при котором развивается хроническая, неуклонно прогрессирующая и лишь частично обратимая бронхиальная обструкция. Ее наличие неизбежно приводит к гиперинфляции легких, постепенному нарушению диффузионной способности, утрате эластических свойств и ремоделированию кровеносного русла. Скорость прогрессирования ХОБЛ во многом зависит от интенсивности воздействия поллютантов (например, курения), частоты и выраженности обострений болезни. Уменьшение каждого из перечисленных факторов замедляет прогрессирование ХОБЛ, но не решает всех задач лечения, поэтому требуется длительная, практически постоянная лекарственная терапия.

Бронхолитики

Центральным звеном в терапии ХОБЛ являются бронхолитические средства, назначаемые по потребности или регулярно, для профилактики или уменьшения симптомов болезни (уровень доказательности А). С этой целью применяются β_2 -агонисты короткого и длительного действия, **антихолинергические препараты** (АХП) и теofilлин. Какие из этих средств являются препаратами первого ряда у больных ХОБЛ, пока точно не определено.

Антихолинергические препараты

Спазм гладкой мускулатуры бронхов при ХОБЛ играет значительно меньшую роль, чем при бронхиальной астме. Поэтому более важным является влияние на состояние слизистой оболочки бронхов и мукоцилиарный клиренс, а также на повышенный тонус парасимпатической нервной системы, вызывающий бронхоконстрикцию (обратимый компонент обструкции). Кроме этого, обратимый компонент обструкции формируется и в результате воспалительного ремоделирования стенки бронхов: отек слизистой

оболочки, отложения протеогликанов в подслизистом слое и адвентиции, гипертрофии слизистых желез с избыточной продукцией секрета, гиперплазии бокаловидных клеток, гипертрофии гладкой мускулатуры бронхов.

Все перечисленные процессы контролируются в основном парасимпатической нервной системой посредством активации мускариновых рецепторов (важно, что количество и чувствительность их с возрастом не уменьшается). Антагонистами ацетилхолина, блокирующими сигнал на постганглионарном уровне, являются АХП – ипратропия бромид и **тиотропия бромид** (ТБ). Следовательно, можно утверждать, что препаратами первого ряда при ХОБЛ являются АХП.

Наиболее известным АХП короткого действия является ипратропия бромид (Атровент). Препарат хорошо переносится, эффективен и безопасен при длительном применении, не вызывает развития тахифилаксии, лишен кардиотоксического действия. Ипратропия бромид не вызывает гипоксии и гипокалиемии, снижает потребность тканей в кислороде и повышает физическую работоспособность. В рандомизированном контролируемом исследовании было доказано, что применение небулизированного Атровента у больных ХОБЛ повышает насыщение гемоглобина кислородом в ночное время, приводит к уменьшению “воздушной ловушки”, улучшает качество и структуру сна, а его длительное использование обеспечивает стабильный бронхолитический эффект. В рекомендациях Американского торакального общества (1995 г.) по ведению больных ХОБЛ длительность терапии АХП определена следующим образом: “Так долго, как долго симптомы заболевания будут продолжать причинять неудобства пациенту”.

АХП улучшают качество жизни больных ХОБЛ, повышают работоспособность и являются достаточно безопасными средствами. Однако они не предотвращают повторяющиеся обострения ХОБЛ и не могут остановить патологический процесс, т.е. выполнить наиболее важные задачи лечения.

β_2 -агонисты короткого действия

Наряду с АХП при ХОБЛ широко применяются β_2 -агонисты короткого действия. Эффекты β_2 -агонистов включают: расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей и улучшение бронхиальной проходимости, уменьшение отека слизистой оболочки бронхов, активацию реснитчатого эпителия и улучшение мукоцилиарного клиренса. Регулярное длительное применение β_2 -агонистов короткого действия приводит к незначительному (примерно на 0,14 л)

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии ФППОВ.

Наталья Автандиловна Распопина – профессор.

Евгений Григорьевич Шуганов – профессор.

увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и уменьшает выраженность одышки по сравнению с плацебо (метаанализ Sestini P. et al., 2001).

Следовательно, использование и этой группы бронхолитиков в лечении ХОБЛ оправдано. Выбор препарата первого ряда для купирования симптомов проводится по результатам ингаляционного теста с учетом индивидуальной чувствительности и переносимости лекарства пациентом. Бронхолитики короткого действия при ХОБЛ применяются как по потребности (для купирования симптомов), так и регулярно.

Комбинированные препараты

К согласию между специалистами, спорящими о преимуществах различных групп бронхолитиков короткого действия, привело появление комбинированного препарата Беродуал (фенотерол + ипратропия бромид), в котором проявился синергизм этих двух средств. Комбинация β_2 -агониста короткого действия и АХП при стабильной ХОБЛ приводит к более продолжительному увеличению ОФВ₁, чем при использовании каждого препарата в отдельности, и не вызывает тахифилаксии (уровень доказательности А). Тем не менее регулярного применения β_2 -агонистов и их комбинаций с АХП недостаточно для замедления прогрессирования ХОБЛ.

β_2 -агонисты длительного действия

Появление β_2 -агонистов длительного действия (сальметерола, формотерола) возобновило дискуссию о преимуществах β_2 -агонистов перед АХП. В исследованиях было показано, что длительный прием сальметерола сопровождается отчетливым бронхолитическим эффектом, уменьшением клинических симптомов и улучшением качества жизни больных ХОБЛ, а также увеличением интервала между обострениями болезни. Практически все исследователи отмечают значительное улучшение состояния больных, регресс симптоматики (особенно утренней), уменьшение количества тяжелых обострений ХОБЛ и госпитализаций. Однако все положительные клинические изменения не коррелировали с динамикой ОФВ₁, который продолжал уменьшаться, несмотря на проводимую терапию. Даже длительный регулярный прием β_2 -агонистов длительного действия существенно не влияет на частоту обострений ХОБЛ и смертности от нее.

Теofilлин

В настоящее время теofilлин перестали считать препаратом первого ряда в лечении ХОБЛ в связи с его относительно слабым бронходилатирующим действием (по сравнению с β_2 -агонистами и ипратропия бромидом), узким терапевтическим коридором и выраженными нежелательными эффектами.

Однако теofilлин оказывает ряд небронхолитических действий, благотворно влияющих на состояние больных ХОБЛ. На фоне терапии теofilлином происходит уменьшение феномена “воздушной ловушки”, улучшение газо-

обмена, физической работоспособности и силы дыхательных мышц, уменьшение диспноэ. Длительный прием пролонгированного теofilлина приводит к улучшению самочувствия больных ХОБЛ (особенно в утренние часы) и увеличению ОФВ₁; отмечено также снижение частоты госпитализаций. Будучи ингибитором фосфодиэстеразы, теofilлин в небольших дозах оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие.

Однако слабое бронхолитическое действие, необходимость мониторировать концентрацию теofilлина в плазме крови во избежание серьезных нежелательных эффектов, особенности метаболизма теofilлина и его взаимодействия с другими препаратами ограничивают применение данного класса лекарств при ХОБЛ.

Глюкокортикостероиды

Ведущая роль в патогенезе бронхиальной обструкции при ХОБЛ принадлежит воспалению, и возможно, что назначение противовоспалительных средств позволит решить наиболее важные задачи лечения болезни. Особое внимание исследователей обращено на **глюкокортикостероиды** (ГКС) и их возможное влияние на бронхиальную проходимость при ХОБЛ (с учетом выраженного противовоспалительного эффекта ГКС при бронхиальной астме).

При бронхиальной астме доминирующими клетками воспаления в слизистой оболочке бронхов служат эозинофилы и CD4⁺-лимфоциты, а при ХОБЛ преобладают нейтрофилы, макрофаги и CD8⁺-лимфоциты. Эозинофильное воспаление эффективно контролируется ГКС, в то время как на выраженность нейтрофильного воспаления и на продукцию нейтрофилами медиаторов воспаления и протеаз, характерных для ХОБЛ, ГКС практически не влияют. Более того, в отношении эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов ГКС демонстрируют противоположные эффекты, вызывая апоптоз эозинофилов и удлинение жизни нейтрофилов. Все это объясняет противоречивость результатов, полученных в ходе кратковременного применения **ингаляционных ГКС** (ИГКС) у больных ХОБЛ.

Масштабные многоцентровые контролируемые исследования по оценке клинической и функциональной эффективности длительного применения ИГКС дали неожиданные результаты: в течение первых 6 мес ОФВ₁ у больных ХОБЛ, принимающих ИГКС, несколько возрастал, но к концу третьего года показатели бронхиальной проходимости оказывались сопоставимыми с группой больных, получавших плацебо. Однако было отмечено, что длительное применение ИГКС сопровождается уменьшением на 25% числа тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ. Особенности действия ГКС при ХОБЛ определяются спецификой воспалительного процесса: развитие оксидантного стресса при ХОБЛ формирует резистентность к ГКС.

По результатам метаанализов не получено убедительных доказательств благотворного влияния и системных ГКС на бронхиальную проходимость у больных со стабильным течением ХОБЛ. Положительное влияние высоких доз

ГКС на показатели вентиляционной функции легких выявлено лишь у 10% больных ХОБЛ, причем снижение ОФВ₁ замедлилось незначительно (примерно на 10 мл в год) при средней скорости снижения ОФВ₁ 60–100 мл в год (Sutherland E.R. et al., 2003).

В последние годы активно проводятся исследования по применению при ХОБЛ комбинированных препаратов, содержащих ИГКС и β_2 -агонист длительного действия. Согласно полученным данным, эффект комбинации флутиказон/сальметерол в отношении ОФВ₁ выражен на 25% сильнее, чем у каждого из компонентов этой комбинации в отдельности. По данным исследования TORCH при применении в течение 3 лет высоких доз ИГКС в комбинации с сальметеролом у больных среднетяжелой/тяжелой ХОБЛ риск смерти снижается на 16,5%, что, безусловно, является серьезным достижением фармакотерапии.

Итак, применение ГКС в период обострения и на тяжелых стадиях ХОБЛ позволяет уменьшить диспноэ, выраженность обострений и продолжительность госпитализации по поводу тяжелого обострения, несколько снизить гиперинфляцию и улучшить ОФВ₁ в пределах обратимого компонента. Однако, несмотря на универсальность противовоспалительного действия ГКС, их использование не позволяет остановить воспалительный процесс и прогрессирование ХОБЛ.

Тиотропия бромид

Однако ситуация не столь безнадёжна. В последние годы все чаще ставится вопрос о модификации ХОБЛ, которая, как показывают клинические исследования, возможна на фоне длительной терапии тиотропия бромидом (Спиривой). ТБ является представителем новой генерации АХП, он обладает уникальной кинетической селективностью по отношению к М₁- и М₃-холинорецепторам и значительной продолжительностью действия (24 ч).

Длительная терапия ТБ замедляет падение ОФВ₁ до 12,4 мл в год (против 58,0 мл на фоне плацебо), при этом уменьшается гиперинфляция и выраженность “воздушной ловушки”, снижается выраженность симптомов бронхи-

альной обструкции (в первую очередь, одышки), увеличивается толерантность к физической нагрузке и улучшается качество жизни пациентов с ХОБЛ. Длительное лечение ТБ приводит к уменьшению на 32% числа обострений ХОБЛ и их тяжести, а также на 16% сокращает длительность госпитализаций.

ТБ универсален при необходимости назначения комбинированной бронхолитической терапии препаратами с разными механизмами действия. Добавление ТБ к “традиционной терапии” ХОБЛ не только не приводит к негативным эффектам, а, наоборот, усиливает терапевтический эффект (в том числе теофиллина и формотерола).

Как показывают исследования, ТБ оказывает и противовоспалительные эффекты. Важную роль в развитии обострения ХОБЛ играет усиление экспрессии М₁- и М₃-рецепторов, блокомотором которых является ТБ. Кроме этого, ТБ способен угнетать индуцированный ацетилхолином хемотаксис воспалительных клеток и предотвращать стимуляцию ацетилхолином выработки лейкотриена В₄, уменьшая таким образом экссудацию и активность нейтрофилов при ХОБЛ.

Благодаря всем перечисленным эффектам ТБ при длительном регулярном приеме меняет течение заболевания: снижается темп прогрессирования ХОБЛ, улучшается самочувствие больных и их физическая активность, уменьшается количество и тяжесть обострений болезни, а также длительность госпитализаций. При этом частота и выраженность возможных нежелательных эффектов ТБ минимальна (самый частый эффект – сухость во рту), и обычно они не требуют прекращения приема препарата.

Заключение

Несмотря на активные научные и клинические исследования, ХОБЛ остается серьезной проблемой, приводящей к инвалидности и смертности больных. Однако благодаря современным средствам уже сегодня можно не только улучшить качество жизни больных ХОБЛ, но и модифицировать клиническое течение болезни, замедлить ее прогрессирование и снизить смертность. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166.