

# Место комбинированной бронхолитической терапии в современном лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

**Среди обструктивных заболеваний легких врачам наиболее часто приходится иметь дело с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).**

Важность проблемы лечения этих заболеваний сложно переоценить. Так, распространенность БА в мире составляет более 300 млн человек [1]. Об актуальности проблемы ХОБЛ свидетельствует тот факт, что, занимая шестое место в качестве причин смертности в 1990 г., к 2020 г. эта патология станет третьей по количеству погибших больных [3, 4].

Обструктивные заболевания легких являются не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. Так, только прямые затраты, связанные с лечением ХОБЛ в странах Евросоюза, составляют 56% от всех расходов на лечение респираторной патологии (более 38 млрд евро) [2].

Согласно современным представлениям БА — это хроническое воспалительное заболевание с участием многих клеток, протекающее с гиперреактивностью и вариабельной обратимой (спонтанно или под влиянием терапии) обструкцией воздухоносных путей. Клиническая картина характеризуется эпизодами хрипов, одышки, стеснения в груди, кашля (особенно ночью и ранним утром) [7].

ХОБЛ характеризуется прогрессирующим необратимым (частично обратимым) ограничением воздушного потока, развивающимся из-за абнормального воспаления в ответ на раздражающие частицы или газы (преимущественно курение). Хотя поражаются в основном легкие, ХОБЛ имеет значительные системные последствия [8].

Ключевым элементом, определяющим эти два заболевания, является воспалительный процесс в бронхиальном дереве. Патфизиология ХОБЛ и БА резко отличается, однако на практике часто проводится практически идентичное лечение пациентов с этими заболеваниями.

В настоящее время все больше исследователей считают, что, несмотря на наличие в ряде случаев похожих симптомов, указывающих на сходные патогенетические пути при БА и ХОБЛ, в большинстве случаев характер воспаления при этих заболеваниях принципиально различается. Терапия, направленная на расслабление гладкой мускулатуры и снижение астматического воспаления, не имеет терапевтического обоснования при нейтрофильном воспалении ХОБЛ, а лечение глюкокортикостероидами (ГКС), высокоэффективное при астме (снижает активность эозинофилов), не предотвращает прогрессирования процесса при ХОБЛ (стимуляция нейтрофилов) [5]. Действительно, препараты, применяемые для лечения БА и ХОБЛ, кроме некоторых исключений, схожи, но их комбинации и время назначения должны различаться.

Одним из ключевых элементов лечения как БА, так и ХОБЛ является короткодействующая бронхолитическая терапия. Основными компонентами такой терапии являются  $\beta_2$ -агонисты, М-холинолитики

и диметилксантин (теофиллин). При БА большее значение имеют  $\beta_2$ -агонисты, а при ХОБЛ — холинолитические препараты.

Из  $\beta_2$ -агонистов для быстрой бронходилатации применяют бета-агонисты короткого действия (БАКД) фенотерол и сальбутамол и бета-агонист длительного действия (БАДД) формотерол, обладающий быстрым началом действия. При этом необходимо учитывать, что изолированное (без ингаляционных ГКС) применение БАДД при БА не допускается из-за доказанного увеличения числа серьезных побочных эффектов [15]. Положительное влияние на бронхиальную проходимость БАКД (фенотерол, сальбутамол) обусловлено расслаблением гладкой мускулатуры, улучшением мукоцилиарного клиренса, уменьшением сосудистой проницаемости.

М-холинолитики представлены короткодействующими (ипратропиум) и пролонгированными (тиотропиум, который не применяется для достижения быстрой бронходилатации). Короткодействующие М-холинолитические препараты (ипратропиум) снижают бронхоконстрикцию, блокируя вагусные влияния, уменьшают рефлекторный бронхоспазм и гиперпродукцию бронхиального секрета.

Теофиллин является препаратом третьей линии в лечении ХОБЛ и БА. Узкий терапевтический диапазон, многочисленные побочные эффекты и необходимость мониторинга его концентрации в плазме крови ограничивают применение этого средства. Вполне возможно, что у теофиллина больше перспектив не как у бронхолитического препарата, а как у противовоспалительного и иммуномодулирующего соединения. Эти свойства теофиллин проявляет в более низких концентрациях, чем необходимые для реализации бронхолитического эффекта [9].

Наиболее часто назначаемыми бронхолитиками являются БАКД и короткодействующие М-холинолитики (ипратропиум). У практикующего врача часто возникает вопрос: какой бронхолитический препарат выбрать для больного: БА или ХОБЛ? Еще сложнее, когда врач имеет дело с сочетанием этих двух заболеваний, а подобная ситуация встречается нередко [16].

Назначение бронхолитических препаратов при БА и ХОБЛ имеет серьезные отличия. Систематический анализ применения БАКД при БА на основе исследований, в которых сравнивали эффективность использования этих препаратов «по потребности» и на регулярной основе, показал, что преимуществ регулярного применения БАКД при БА нет [24]. Более того, у пациентов с Арг/Арг-мутацией в 16-й позиции гена, кодирующего  $\beta$ -адренорецептор, регулярное применение сальбутамола приводило к снижению

функциональных показателей легких [25]. Анализ 13 исследований свидетельствует о том, что применение БАКД на регулярной основе при ХОБЛ приводит к улучшению легочной функции и снижению одышки [26]. Учитывая полученные данные, в современных руководствах рекомендуется применять бронходилататоры при астме «по потребности», в то время как бронходилатационная терапия антихолинергическими препаратами или  $\beta_2$ -агонистами при ХОБЛ является методом выбора [23]. В ряде работ проводилось сравнение М-холинолитиков с БАКД при БА и ХОБЛ. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании продемонстрировано, что при БА увеличение скорости выхода за 1 с (СВ1) составило 618 мл при использовании фенотерола, и 482 мл при использовании окситропиума. При ХОБЛ прирост СВ1 после фенотерола составил 221 мл, окситропиума — 235 мл [25]. Таким образом, при БА БАКД более эффективны для бронходилатации, чем М-холинолитики, а при ХОБЛ преимущество имеют антихолинергические препараты.

Комбинирование препаратов с разным механизмом действия (М-холинолитик +  $\beta_2$ -агонист) позволяет достичь необходимого клинического эффекта при снижении риска развития побочных реакций. Для доказательства проведен сравнительный анализ бронходилатирующей эффективности комбинации фенотерола/ипратропиума с сальбутамолом в рамках рандомизированного перекрестного плацебо-контролируемого исследования. Двадцать пациентов с ХОБЛ в течение 3 нед получали сальбутамол, фенотерол/ипратропиум или плацебо по 1 нед каждый препарат. Различия в бронходилатационном эффекте между сальбутамолом и фенотеролом/ипратропиумом были недостоверны. Продemonстрировано статистически значимое превосходство действия комбинированной терапии на клиническое состояние пациентов (количество и тяжесть обострений, число дополнительных использований ингаляторов) [10]. Метаанализ исследований комбинации ипратропиума и  $\beta_2$ -агонистов при обострении БА показал, что добавление антихолинергика приводит к статистически значимому улучшению функции легких и снижению риска госпитализаций [12, 13]. Комбинация БАКД и ипратропиума при обострении БА приводит к более выраженному улучшению пиковой скорости выхода и СВ1, чем использование данных препаратов по отдельности [14].

Важным является вопрос, насколько выражена дозозависимость действия при использовании комбинированных препаратов  $\beta_2$ -агонистов и М-холинолитиков. В двойном слепом 12-недельном перекрестном исследовании сравнили действие двух ингаляторов — Дуовента, содержащего 40 мкг ипратропиума

и 100 мкг фенотерола, и Беродуала, в состав которого входят 20 мкг ипратропиума и 50 мкг фенотерола, — у пациентов со стабильной БА (каждый ингалятор использовали по 6 нед). В течение исследования пациенты получали по 2 вдоха препарата 4 раза в день. По клиническим и функциональным параметрам не выявлено преимуществ более высоких доз фенотерола/ипратропиума [11], что позволяет использовать более низкие дозы, содержащиеся в Беродуале, снижая риск появления побочных реакций при сохранении клинической эффективности.

Важный аспект лечения пациентов с обструктивной патологией легких — фармакоэкономические показатели. Показано, что комбинация  $\beta_2$ -агониста и М-холинолитика эффективнее, чем ипратропиум и сальбутамол по отдельности, улучшает СВ1, снижает количество обострений и продолжительность госпитализации, уменьшая затраты на лечение [22].

Пролонгированные (тиотропиум) антихолинергические препараты широко используются для лечения пациентов с ХОБЛ и являются одним из ключевых компонентов терапии.

В соответствии с GOLD 2006 г., со второй стадии ХОБЛ пациентам назначают пролонгированные бронходилататоры (прежде всего тиотропиум — пролонгированный М-холинолитик). В состав Беродуала, помимо фенотерола, входит ипратропиум бромид, являющийся короткодействующим М-холинолитическим препаратом. Время блокирования тиотропиумом  $M_3$ -холинорецепторов, находящихся на гладкой мускулатуре бронхов и являющихся основной целью назначения препаратов этой группы, превышает 34 ч. В связи с этим часто возникают вопросы, насколько оправдано назначение ипратропиума, если пациент уже принимает тиотропиум, и есть ли у такого назначения рациональное обоснование. Для ответа на эти вопросы в 2007 г. было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 60 пациентов с ХОБЛ (СВ1 в среднем 40% от должного), которым на фоне лечения тиотропиумом назначался ипратропиум (40 мкг) или фенотерол (200 мкг). Короткодействующие бронходилататоры назначались через 2 и 8 ч после тиотропиума. Мониторинг спирометрии проводился в течение 9 ч. Добавление фенотерола к терапии тиотропиумом было максимально эффективным, что понятно, учитывая разный фармакологический механизм действия препаратов. При этом важно, что при первом назначении ипратропиума также отмечено достоверное улучшение функциональных показателей по сравнению с плацебо [19]. Эти данные показывают, что назначение Беродуала, в состав которого входит ипратропиума бромид, является обоснованным и для пациентов, находящихся на постоянной терапии тиотропиумом.

Другой важной проблемой является назначение короткодействующих

бронхолитических препаратов у пациентов с БА, принимающих БАДД (в сочетании с ингаляционными ГКС). В ряде исследований продемонстрировано, что астматики, получающие лечение БАДД, демонстрируют сниженный бронходилатационный ответ на БАКД (сальбутамол, фенотерол). Для определения наиболее оптимальной тактики ведения таких пациентов провели сравнительный анализ эффективности небулайзерной ингаляции высоких доз сальбутамола (5 мг) и ипратропиума бромидом у пациентов, получающих БАДД. Эффективность высоких доз сальбутамола была достоверно снижена у пациентов, принимающих БАКД, т. е. оказалось, что высокие дозы сальбутамола не позволяют преодолеть развившуюся толерантность к действию  $\beta$ -агонистов. При этом эффективность ингаляций ипратропиума бромидом не изменялась, что позволяет рекомендовать препараты, содержащие ипратропиум (Атровент и Беродуал), для лечения пациентов, принимающих БАДД [18].

Необходимо отметить, что очень важным фактором при лечении пациентов с обструктивной патологией легких является не только фармакологический препарат, но и средства его доставки. Неправильное использование ингаляторов снижает контроль БА. К сожалению, лишь немногие врачи при применении дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) предлагают своим пациентам пользоваться спейсерами, а ведь при этом снижается общерезорбтивная доза лекарственного средства, вероятность развития побочных эффектов и повышается эффективность терапии. Также редко врачи проводят проверку правильности использования ДАИ пациентами, что необходимо делать практически во время каждого визита. По данным ряда исследований, при использовании стандартных дозированных ингаляторов частота критических ошибок, влияющих на дозировку препарата, достигает 28% [17].

Известный английский пульмонолог Р. Barnes справедливо отметил, что «в будущем устройства доставки препаратов, возможно, будут более значимыми, чем разработка новых препаратов». В полной мере это относится и к комбинации фенотерол/ипратропиум в составе Беродуала. Этот препарат существует в виде ДАИ и раствора для применения через небулайзер, что делает возможным применение ступенчатых схем терапии. В настоящее время в Европе разработано новое поколение ингаляционных устройств «Респимат» для использования Беродуала. Сцинтиграфические исследования показывают, что использование «Респимата» улучшает депозицию препарата в легких и снижает орофарингеальную фракцию по сравнению со стандартными ДАИ. Более 2000 пациентов с БА и ХОБЛ участвовали в сравнительных исследованиях применения Беродуала при помощи ДАИ и «Респимата». Установлено, что действие препарата клинически эквивалентно при различных формах его доставки, при том что использование «Респимата» позволяет снизить дозировку препарата [20]. В сравнительном исследовании 613 пациентов со стабильной астмой установлено, что использование «Респимата» позволило уменьшить ежедневную дозу Беродуала от 2 до 4 раз без снижения эффективности [21].

Применение препаратов с разными механизмами действия приводит к потенцированию бронхолитического эффекта, снижению побочных реакций за счет уменьшения дозировки каждого компонента.

Такая оптимальная комбинация, содержащаяся в Беродуале, позволяет с успехом использовать его при лечении бронхообструктивных заболеваний разного генеза (БА и ХОБЛ), а также при их сочетании. Важен тот факт, что эффективность данной комбинации сохраняется как на фоне приема современных БАДД, так и пролонгированных М-холинолитиков.

Таким образом, в настоящее время среди бронхолитических соединений короткого действия назначение комбинации  $\beta_2$ -агониста фенотерола и М-холинолитика ипратропиума бромидом, содержащейся в препарате Беродуал, представляется обоснованным, эффективным и безопасным при лечении БА и ХОБЛ.

#### Литература

- Masoli M, Fabian D, Holt S et al. Global Initiative for Asthma (GINA) program: the global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–78.
- European Respiratory Society. *European Lung White Book*: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27 (2): 397–412.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349 (9064): 1498–504.
- Leff A, Munoz N. Future treatment to lessen exacerbations of COPD. *Proc Am Thorac Soc*. 2007; 4: 659–66.
- Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest* 2000; 117 (2 Suppl.): 10S–4S.
- Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007 Originally Printed July 1997 Revised June 2002, August 2007 NIH Publication No. 07–4051 <http://www.nhlbi.nih.gov>
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пер. с англ. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007.
- Hansel TT, Tennant RC, Tan AJ et al. Theophylline: mechanism of action and use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40 (1): 55–69.
- Aquilina R, Bergero F, Noceti P et al. Protective effect of Duovent versus salbutamol in long-term treatment. *Respiration* 1986; 50 (Suppl. 2): 240–4.
- Frolund L, Madsen F, Svendsen UG, Weeke B. Comparison of two aerosols containing both fenoterol and ipratropium in a high (Duovent) and low (Berodual) concentration, respectively. *Respiration* 1986; 50 (Suppl. 2): 270–3.
- Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999; 107 (4): 363–70.
- Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998; 114 (2): 365–72.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (6): 1862–8.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006 The GINA reports are available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Chang J, Mosenifar Z. Differentiating COPD from asthma in clinical practice. *J Intensive Care Med* 2007; 22 (5): 300–9.
- Molimard M, Raheison C, Lignot S et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003; 16 (3): 249–54.
- Haney S, Hancox RJ. Overcoming beta-agonist tolerance: high dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomised controlled trials. *Respir Res* 2007; 8: 19.
- Kerstjens HA, Bantje TA, Lursem PB et al. Effects of short-acting bronchodilators added to maintenance tiotropium therapy. *Chest* 2007; 132 (5): 1493–9.
- Friedman M, Serby CW, Menjoge SS et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999; 115 (3): 635–41.
- Donohue JF. Therapeutic responses in asthma and COPD. *Bronchodilators*. *Chest* 2004; 126 (2 Suppl.): 125S–37S.
- Walters EH, Walters J. Inhaled short acting  $\beta_2$ -agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev (database online)*. 2003.
- Israel E, Drazen JM, Liggett SB et al. The effect of polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75–80.
- Sestini P, Renzoni E, Robinson S et al. Short-acting  $\beta$ -agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev (database online)*. 2003; 2.
- Taube C, Kanniss F, Gronke L et al. Reproducibility of forced inspiratory and expiratory volumes after bronchodilation in patients with COPD or asthma. *Respir Med* 2003; 97: 568–77.

Статья печатается в сокращении.

Consilium Medium, Пульмонология, 2008, Т. 10, № 1.



## АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В.Я. Данилевського НАМН України»  
Харківська медична академія післядипломної освіти  
Харківський національний медичний університет

# Досягнення і перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Х Данилевські читання)

Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю

**24-25 лютого 2011 року, м. Харків**

Місце проведення: Харківський національний медичний університет  
(пр-т Леніна, 4, корпус «Б»)

#### Пріоритетні програмні питання

- Чинники та механізми формування ендокринопатій
- Епідеміологія, прогнозування поширеності та перебігу ендокринних захворювань
- Сучасні технології діагностики, терапії і реабілітації хворих з ендокринною патологією
- Удосконалення спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню

#### Оргкомітет забезпечує:

- учасників – тезами доповідей і рекламними матеріалами;
- доповідачів – технічними засобами для демонстрації матеріалів

#### Оргкомітет:

тел.: +38 (057) 700-45-39, +38 (057) 700-45-42

тел./факс: (057) 700-45-38

## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

# Циторедуктивна хірургія та гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія в лікуванні дисемінованих форм інтраабдомінального раку

Науково-практична конференція з міжнародною участю

25-26 лютого 2011 року

Місце проведення: м. Львів, готельний комплекс «Супутник»

#### Основні напрями конференції

- Методологічні принципи циторедуктивної хірургії та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії при перитонеальному карциноматозі
- Карциноматоз очеревини колоректального походження: сучасні можливості лікування
- Циторедуктивні операції та HIPEC у лікуванні дисемінованого колоректального раку
- Застосування інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії в комбінованому лікуванні місцевопоширеного та дисемінованого раку шлунка
- Циторедуктивна хірургія та внутрішньочеревна хіміотерапія в лікуванні розповсюдженого раку яєчників

Голова організаційного комітету:

завідувач кафедри онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, професор Т.Г. Фецич

Адреса оргкомітету:

кафедра онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького,  
79031, м. Львів, вул. Я. Гашека, 2а.

Тел.: +38 (032) 295-37-70.

e-mail: yaremarom@rambler.ru