

Оптимальная бронхолитическая терапия

По материалам научно-практической конференции



Н.Н. Островский

Проблемы диагностики и лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) не теряют актуальности во всем мире. Сегодня как международные (GOLD), так и национальные руководства содержат четкие рекомендации, касающиеся лечения ХОЗЛ на каждом этапе течения заболевания; центральное место в схемах этого лечения занимает бронхолитическая терапия.

Вопросам выбора оптимальных схем бронхолитической терапии ХОЗЛ был посвящен доклад **заведующего кафедрой внутренней медицины № 3 Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Николая Николаевича Островского.**

— Согласно данным официальной статистики, в Украине в 2009 г. насчитывалось 380 тыс. пациентов с ХОЗЛ, однако результаты эпидемиологических исследований, проведенных в европейских странах, свидетельствуют, что количество таких больных в нашей стране может достигать 2,5 млн. Влияние ХОЗЛ не только на качество жизни, но и на выживаемость пациентов (средняя продолжительность жизни больного ХОЗЛ после установления II группы инвалидности составляет 5,5 лет) обуславливает важность четкого соблюдения современных рекомендаций по лечению этого заболевания и использования всех имеющихся возможностей для воздействия на основные звенья его патогенеза — воспаление и бронхообструкцию. Главными целями патогенетического лечения ХОЗЛ являются снижение темпов дальнейшего прогрессирования заболевания, уменьшение выраженности симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки и снижение частоты обострений, приводящих к ухудшению легочной функции, что выражается в снижении таких показателей, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Именно на достижение этих целей направлена современная бронхолитическая терапия ХОЗЛ, в схемах которой используют препараты следующих групп:

- β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол);
- β_2 -агонисты длительного действия (салметерол, формотерол);
- антихолинергические препараты (АХП) короткого (ипратропия бромид) и длительного (тиотропия бромид) действия;
- комбинированные бронхолитические препараты (фенотерол + ипратропия бромид, сальбутамол + ипратропия бромид, β_2 -агонисты длительного действия + ингаляционные кортикостероиды — ИКС);
- метилксантин (теофиллин).

Схемы и интенсивность базисной терапии ХОЗЛ различаются в зависимости от стадии и тяжести течения заболевания. Так, на I стадии ХОЗЛ в настоящее время рекомендовано использование короткодействующих бронходилататоров (АХП или β_2 -агонистов) по потребности. На II стадии эти препараты продолжают применять на фоне постоянной терапии бронходилататорами длительного действия; на III стадии, характеризующейся более тяжелым течением, в схему лечения включают ИКС (системное применение ИКС является целесообразным при частоте обострений ХОЗЛ более 4 в год). IV стадия заболевания (крайне тяжелое течение ХОЗЛ) требует

использования длительной оксигенотерапии и рассмотрения вопроса о возможности проведения хирургического лечения.

Несмотря на достаточно большой выбор препаратов из группы бронходилататоров, вопрос об оптимальных схемах терапии ХОЗЛ, которые позволяли бы достичь основных целей лечения, долгое время оставался открытым. Это обусловило проведение большого количества исследований; полученные в них данные помогли существенно сузить круг препаратов, с помощью которых предстояло вплотную подойти к решению главной задачи — определить метод терапии, обеспечивающий стойкое улучшение легочной функции и повышение выживаемости пациентов. Поскольку в клинических исследованиях не удалось доказать влияния короткодействующих АХП, антиоксидантов и ИКС на скорость снижения ОФВ₁, в дальнейшем с этой целью были тщательно изучены эффекты двух стратегий лечения: применение комбинации ИКС и длительнодействующих β_2 -агонистов (исследование TORCH) и длительное применение АХП пролонгированного действия — тиотропия бромид — Спиривы (исследование UPLIFT). Аргументами в пользу выбора АХП длительного действия и β_2 -агонистов длительного действия послужили длительный и выраженный бронхолитический эффект этих препаратов, высокая безопасность и возможность ингаляционного применения. Кроме того, АХП (холинолитики) представляют особый интерес с точки зрения влияния на единственный обратимый компонент бронхиальной обструкции при ХОЗЛ — холинергический тонус — путем блокады М₃-холинорецепторов в преганглионарных синапсах. Известно также, что эти препараты обладают противовоспалительным действием за счет влияния на М₃-рецепторы бронхиальных желез и клеток, участвующих в процессах воспаления. Отсутствие тахифилаксии (снижения эффективности при длительном применении) и хорошая переносимость являются дополнительными преимуществами указанных лекарственных средств. Все вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что пролонгированные холинолитики следует рассматривать в качестве неотъемлемого компонента лечения ХОЗЛ как препараты, воздействующие на важнейшие патогенетические механизмы развития этого заболевания.

Долгосрочные эффекты длительного лечения тиотропия бромидом (Спиривой) оценивали в четырехлетнем рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании UPLIFT, в котором этот препарат пациенты с ХОЗЛ получали на фоне стандартной терапии (за исключением любых АХП). 46% участников исследования UPLIFT имели II стадию ХОЗЛ. Конечными первичными точками оценки эффективности тиотропия бромидом являлись уровень ежегодного снижения ОФВ₁; качество жизни, определенное с использованием респираторного опросника Госпиталя Св. Георгия (SGRQ); частота обострений ХОЗЛ,

продолжающихся не менее 3 дней и требующих лечения антибиотиками или системными ИКС; частота обострений, требующих госпитализации; уровень смертности от любых причин и вследствие патологии нижних дыхательных путей.

Согласно данным исследования, использование тиотропия бромидом на протяжении длительного времени обеспечило статистически значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и функции легких на протяжении всего периода наблюдения. Помимо этого, в процессе лечения в группе тиотропия наблюдалось достоверное уменьшение риска смерти от всех причин на 16%, при этом эффект влияния на выживаемость сохранялся в течение 4 лет наблюдения даже после того, как в анализ были включены случаи смерти после раннего прекращения лечения. На протяжении всего исследования у больных, принимавших тиотропий, наблюдалось стойкое улучшение показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ. При проведении субанализа результатов исследования установлено, что лечение тиотропия бромидом приводило к более достоверному по сравнению с плацебо замедлению ежегодного снижения ОФВ₁ у больных, которые не получали в ходе исследования ИКС и длительнодействующие бронходилататоры; замедление скорости ежегодного снижения ОФВ₁

Рис.1. Долгосрочное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по опроснику SGRQ

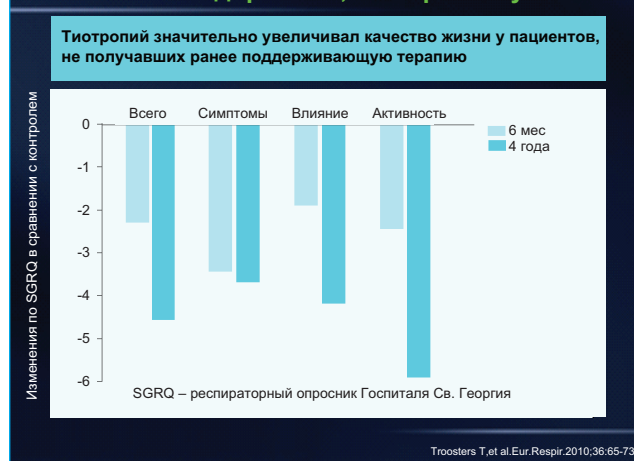
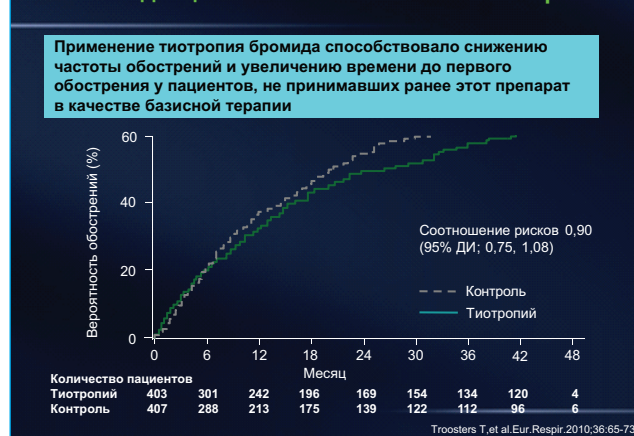


Рис.2. Тенденция к снижению частоты обострений



ХОЗЛ: от обострений к ремиссии

«Терапия-2011: достижения и перспективы» (30-31 марта, г. Винница)

наблюдалось также в большой подгруппе пациентов с ХОЗЛ II стадии, принимавших тиотропий.

Исследование UPLIFT продемонстрировало, что лечение тиотропием значительно увеличивает время до наступления первого обострения ХОЗЛ (в среднем на 4,1 мес), обеспечивает дополнительное снижение частоты обострений в расчете на пациента в год (на 14%) и количества обострений, требующих госпитализации. Крайне важно, что улучшение всех вышеперечисленных параметров наблюдалось и в подгруппе пациентов, ранее не получавших тиотропий в качестве базисной терапии (рис. 1-3).

Ключевыми результатами сравнительного анализа конечных точек исследований UPLIFT и TORCH являются данные о том, что тактика лечения ХОЗЛ, использованная в исследовании UPLIFT, обеспечивает больший интервал между обострениями ХОЗЛ: от 16,6 мес при ХОЗЛ II-IV стадии до 23 мес при ХОЗЛ II стадии (против 9 и 11 мес соответственно в исследовании TORCH). При этом в исследовании UPLIFT только в 17% случаев были отмечены обострения ХОЗЛ, потребовавшие госпитализации пациентов.

В ходе исследования тщательно изучалась безопасность длительного применения тиотропия бромид в отношении развития побочных явлений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Установлено, что в процессе лечения риск развития сердечной недостаточности в группе тиотропия был снижен на 18%, всех сердечно-сосудистых нежелательных явлений — на 17%, фатальных сердечно-сосудистых осложнений — на 23%. Учитывая, что данные, накопленные в отношении β_2 -агонистов, свидетельствуют о наличии у них аритмогенных эффектов и способности усугублять коронарную недостаточность, информация о сердечно-сосудистой безопасности тиотропия является крайне важной.

Результаты сравнения уровней $ОФВ_1$, достигнутых в результате применения двух разных тактик лечения ХОЗЛ, продемонстрировали, что длительная терапия тиотропием бромидом обеспечивает более длительное удержание достигнутых в процессе лечения значений $ОФВ_1$ по сравнению с таковым при комбинированной терапии ИКС и β_2 -агонистами длительного действия (рис. 4). Не менее значимые данные были получены при проведении недавнего метаанализа нескольких клинических исследований в области ХОЗЛ, которые показали, что наиболее стремительно $ОФВ_1$ снижается на ранних стадиях ХОЗЛ (рис. 5), что обуславливает необходимость раннего назначения адекватного лечения.

Результаты клинических исследований последних лет, посвященных проблемам ХОЗЛ, позволили расширить наши представления не только о течении этого заболевания, но и об оптимальных подходах к его лечению, позволив выработать основные подходы к ведению пациентов с ХОЗЛ различных категорий. Полученные в результате проведения исследований данные можно обобщить следующим образом:

- максимальное положительное влияние на темпы снижения $ОФВ_1$ возможно при раннем начале лечения (особенно у пациентов в возрасте до 55 лет и получающих лечение впервые) с использованием методов, доказавших свою эффективность в отношении влияния на легочную функцию при ХОЗЛ;
- длительнодействующие бронхолитические препараты остаются базисной терапией ХОЗЛ;

- при длительном использовании бронходилататоров необходимо учитывать их побочные эффекты и возможность постепенного снижения эффективности;

- длительное лечение тиотропием обеспечивает снижение общей смертности при ХОЗЛ, дополнительное снижение частоты обострений заболевания, замедляет темпы падения $ОФВ_1$ и имеет преимущества перед комбинацией ИКС + β_2 -агонисты длительного действия в отношении длительности удержания значений этого показателя на достигнутом уровне;

- тиотропия бромид продемонстрировал не только эффективность, но и высокую безопасность в ходе лечения, в том числе в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений;

- результаты, полученные в исследовании UPLIFT для пациентов со среднетяжелым течением ХОЗЛ, особенно значимы, поскольку частота обращений за медицинской помощью наиболее высока именно на этой стадии заболевания;

- не выявлено достоверного негативного влияния ИКС-включающей терапии на орган зрения и костную ткань, однако указанное лечение (флутиказон) достоверно ассоциируется с увеличением частоты развития пневмоний по сравнению с соответствующим показателем при применении плацебо и монотерапии β_2 -агонистами длительного действия, в связи с чем при назначении и проведении данного вида лечения следует учитывать возможность возникновения вышеуказанного осложнения со стороны легких;

- в настоящее время отсутствуют достоверные данные в отношении дополнительного снижения уровня смертности у пациентов с ХОЗЛ при использовании комбинации ИКС и β_2 -агонистов длительного действия; как показали результаты исследования TORCH, статистически значимое снижение смертности от всех причин в группе комбинированной терапии достигнуто не было, однако удалось продемонстрировать преимущества комбинированного лечения в отношении улучшения качества жизни, снижения частоты обострений и улучшения функции легких.

Следует отметить, что в исследовании UPLIFT была подтверждена эффективность лечебной тактики, направленной на активную профилактику и лечение обострений ХОЗЛ, что отражено в современных положениях GOLD. Поскольку обострения являются одним из важнейших факторов, ускоряющих прогрессирование ХОЗЛ, основными критериями эффективности любой терапии таких пациентов являются снижение количества обострений, уменьшение их тяжести и сокращение продолжительности. Степень тяжести обострения заболевания оценивают с учетом таких симптомов, как снижение физической активности, усиление одышки, наличие признаков правожелудочковой недостаточности, гемодинамической нестабильности, а также с учетом степени снижения $ОФВ_1$. Лечение ХОЗЛ в период обострения носит более интенсивный характер, и наряду с бронхолитической терапией в этот период применяют антибиотики (при наличии клинических признаков инфекции дыхательных путей), ИКС, ксантины (при неэффективности других препаратов), а в условиях стационара — кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких. Если обострение ассоциируется с вирусной этиологией и старшим возрастом, преимущество среди бронходилататоров имеют холинолитики короткого и длительного действия. Применение β_2 -агонистов как длительного, так и короткого действия является предпочтительным при преобладании

Рис.3. Тенденция к снижению смертности

Применение тиотропия бромид ассоциировалось со снижением смертности у пациентов, не принимавших ранее поддерживающую терапию

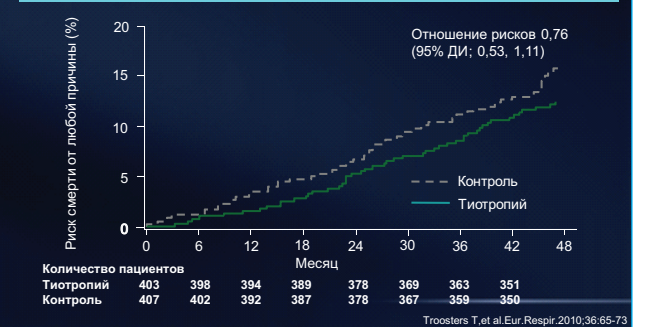


Рис.4. Средние показатели $ОФВ_1$ до и после приема препарата в каждый отрезок времени

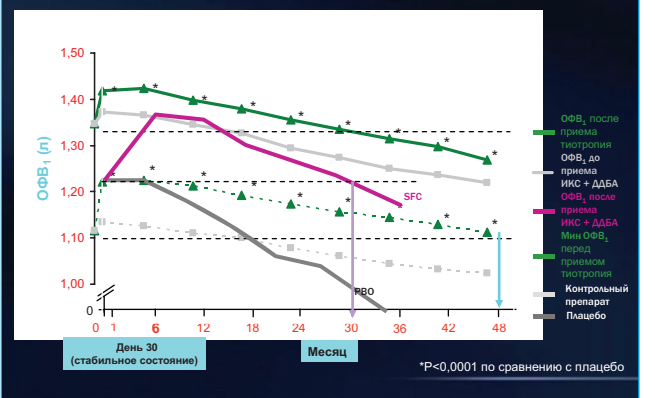


Рис.5. Наиболее быстрый темп падения $ОФВ_1$ наблюдается на II стадии ХОЗЛ



реактивности бронхов и отсутствию сердечно-сосудистой патологии; в случаях превалирования воспалительного компонента в схему лечения следует включить высокодозовую терапию ИКС.

Особенный акцент следует сделать на небулайзерной терапии в фазу обострения при тяжелом течении ХОЗЛ. Небулайзеры являются оптимальной ингаляционной техникой доставки препарата при тяжелом обострении ХОЗЛ, так как их использование не зависит от возможностей и усилий больного.

Решение проблем, связанных с лечением ХОЗЛ, возможно при активной позиции врачей, установлении партнерских отношений между врачом и пациентом, а также при условии скорейшего осознания стратегической организационной роли государства относительно обеспечения больных ХОЗЛ эффективными препаратами базисной терапии. Правильный выбор тактики терапии ХОЗЛ, а также своевременное ее назначение будут являться важнейшими шагами на пути к достижению основных целей лечения.

Подготовила Наталья Очеретяная