

Корекція бронхіальної обструкції при загостренні ХОЗЛ: сучасний погляд на проблему

Серію публікацій за матеріалами конференції «Нові можливості в терапії загострень ХОЗЛ», яку восени минулого року проводила Асоціація фізіотерапевтів і пульмонологів України за підтримки компанії «Берінгер Інгельхайм», ми продовжуємо оглядом доповіді завідувача кафедри внутрішньої медицини № 3 з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Миколи Миколайовича Островського. Він розповів про сучасні підходи до корекції бронхіальної обструкції у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).



М.М. Островський

— У зв'язку зі старінням населення, зростанням показників поширення такої шкідливої звички, як куріння, і погіршенням екологічної ситуації у більшості країн світу все більш значущою стає проблема ХОЗЛ. Як свідчать дані останніх епідеміологічних досліджень, в економічно розвинених країнах світу на ХОЗЛ страждають від 4 до 15% дорослого населення. ХОЗЛ сьогодні посідає 4-е місце серед усіх причин смерті. За даними ВООЗ, ХОЗЛ щорічно стає причиною смерті понад 2,75 млн людей. На жаль, за прогнозами експертів, у найближчі роки цей показник тільки зростатиме.

Термін «хронічне обструктивне захворювання легень» з'явився близько 30 років тому, і його було запропоновано для позначення повільно прогресуючої та незворотної обструкції дихальних шляхів, в основі якої лежить звуження бронхів унаслідок запалення і втрати еластичної здатності легень через емфізему. Згідно із сучасним визначенням, наведеним у рекомендаціях GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — Глобальної ініціативи з боротьби з ХОЗЛ) і вітчизняному узгоджувальному документі з діагностики та лікування патології нижніх дихальних шляхів (наказ МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»), ХОЗЛ — це захворювання, яке можна попередити і яке піддається лікуванню; воно характеризується не повністю зворотним обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке зазвичай прогресує й асоціюється із незвичною запальною відповіддю легень на дію подразнювальних часток або газів.

Отже, у патогенезі ХОЗЛ можна виділити дві ключові патогенетичні ланки — обмеження прохідності дихальних шляхів (бронхообструкція) і запалення. Відповідно, фармакотерапія ХОЗЛ має бути спрямована в першу чергу саме на зменшення цих факторів. Щодо вибору конкретних бронхолітичних і протизапальних препаратів, то він залежить від цілої низки факторів — стадії захворювання, клінічної картини, частоти загострень, відповіді на лікування тощо, які сьогодні називають фенотипами ХОЗЛ. Наприклад, при еозинофільному фенотипі ХОЗЛ спостерігають дуже добру відповідь на кортикостероїди, тоді як при нейтрофільному варіанті ефективність зазначеної групи препаратів значно нижча.

Треба також нагадати, що в лікуванні ХОЗЛ сьогодні виділяють три основні напрями:

- зменшення впливу факторів ризику;
- підтримуюча (базисна) терапія за стабільного перебігу захворювання (бронхолітична і протизапальна);
- терапія загострень (у тому числі бронхолітична і протизапальна).

Перший напрям, перш за все відмова від куріння, — дуже важливий, ефективний і вигідний з фармакоеконімічної точки зору.

Підтримуюча медикаментозна терапія показана майже усім хворим на ХОЗЛ,

саме вона дає змогу покращити прогноз цього серйозного хронічного захворювання, у тому числі знизити ризик розвитку загострень. Доведено, що загострення є головною причиною звернення пацієнтів з ХОЗЛ за медичною допомогою, і часто хворі потребують не тільки призначення додаткової терапії, а й госпіталізації. Згідно з літературними даними витрати на госпітальний етап надання медичних послуг хворим на ХОЗЛ становлять до 70–75% від усіх прямих затрат, пов'язаних із цим захворюванням, отже, з будь-якої точки зору загострення краще попередити, ніж лікувати.

Проте варто зазначити, що основна мета базисної терапії ХОЗЛ — контроль частоти загострень і підтримання показників функції легень — і досі залишається серйозним викликом для сучасної пульмонології. Жоден із препаратів для базисної терапії ХОЗЛ не здатен повністю попередити загострення ХОЗЛ чи зупинити зниження функції легень. Сьогодні за умови адекватної й неперервної терапії ХОЗЛ у стабільній фазі та в період загострень з використанням усього наявного арсеналу лікарських засобів (потрійна терапія, що включає β₂-агоніст і холінолітик тривалої дії та інгаляційний кортикостероїд) ми можемо подарувати пацієнту 4 роки життя з показниками ОФВ₁, не нижчими за початковий рівень, тобто до лікування. При цьому ми не можемо повністю попередити розвиток загострень, отже, рано чи пізно вони виникають у більшості хворих на ХОЗЛ.

Нарешті, дуже важливим є адекватне лікування загострень, які вже розвинулися, адже у разі його відсутності суттєво підвищується ризик смерті й інших несприятливих наслідків. Відомо, що частота й тяжкість загострень прогресивно збільшуються з наростанням тяжкості захворювання, а кожне загострення, у свою чергу, прискорює прогресування ХОЗЛ, підвищуючи ступінь його тяжкості (рис.).

Схема лікування загострень ХОЗЛ включає три напрями:

- етіотропна терапія (елімінація ймовірного тригера загострення, наприклад

призначення антибактеріальних препаратів у разі підозри на бактеріальне походження);

- вплив на мукоциліарну дисфункцію й секрецію слизу;
- ескалація режимів протизапальної та бронхолітичної терапії.

Бронходилататори є препаратами першої лінії терапії при загостреннях ХОЗЛ. Навіть невелике підвищення прохідності дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ може призвести до зниження опору дихальних шляхів і зменшення частоти дихання, значного покращення самопочуття, особливо якщо бронходилататорна терапія зменшує динамічну чи статичну гіперінфляцію легень.

Перш ніж призначити пацієнту із загостренням ХОЗЛ бронхолітичну терапію, необхідно з'ясувати, яке лікування він уже отримує і чи правильно користується інгаляторами для базової терапії.

Ескалація режиму бронхолітичної терапії при загостренні ХОЗЛ передбачає:

- підвищення дози та/або кратності приймання інгаляційних бронхолітиків, зокрема β₂-агоністів тривалої дії;
- обов'язкове включення у схему лікування інгаляційних холінолітиків, якщо пацієнт ще не приймає ці препарати у складі базисної терапії;
- додавання до інгаляційних бронходилататорів у разі необхідності метилксантинів, які зменшують втому дихальних м'язів, ступінь вираження задишки,

покращують газообмін, фізичну працездатність і знижують резистентність до кортикостероїдів;

- використання спейсерів чи небулайзерів.

Необхідно підкреслити, що бронхолітична терапія при ХОЗЛ, як у разі стабільного перебігу, так і при загостренні, має вирішувати два важливих завдання — не тільки зменшення виразності симптомів, а й зниження майбутніх ризиків (загострень, госпіталізацій, ускладнень, смерті).

У разі стабільного перебігу ХОЗЛ для вирішення першого завдання призначають інгаляційні бронхолітики короткої дії (β₂-агоністи й холінолітики) та метилксантини, другого — бронхолітики тривалої дії.

При загостренні ХОЗЛ першої мети (зменшення виразності симптомів) досягають шляхом здійснення першого і третього кроків ескалації бронхолітичної терапії — збільшення дози і/чи частоти приймання інгаляційних бронхолітиків, зокрема β₂-агоністів короткої дії, та додавання метилксантинів. Другий і четвертий кроки (включення у схему лікування загострення ХОЗЛ холінолітиків як короткої, так і тривалої дії та використання спейсерів чи небулайзерів) дають змогу вирішити обидва завдання, тобто не лише швидко усунути симптоми загострення, а й знизити майбутні ризики, у тому числі попередити розвиток загрозливих для життя ускладнень (табл.).

Таблиця. Бронхолітична терапія загострення ХОЗЛ

Ескалація режиму бронхолітичної терапії	Завдання бронхолітичної терапії	Методи підвищення ефективності бронхолітичної терапії
Збільшення дози і/чи частоти приймання інгаляційних бронхолітиків (перш за все β ₂ -агоністів короткої дії)	Редукція симптомів	<ul style="list-style-type: none"> • Використання комбінованих препаратів • Модифікація методу доставки (небулізація)
За необхідності додавання до інгаляційних бронхолітиків метилксантинів		
Додавання холінолітиків, якщо їх не було призначено раніше	Редукція симптомів + зниження майбутніх ризиків (госпіталізацій, ускладнень, смертності)	<ul style="list-style-type: none"> • Модифікація методу доставки (небулізація) • Модифікація доставкового пристрою (Респімат)



Рис. Вплив частих загострень на перебіг ХОЗЛ

Для призначення пацієнтам із загостренням ХОЗЛ холінолітиків є прийнятні три вагомі причини. По-перше, вони є ефективними бронхолітиками і суттєво зменшують бронхоспазм. По-друге, ці препарати впливають на інші зворотні й незворотні механізми бронхообструкції — динамічну і статичну гіперінфляцію, гіперсекрецію слизу слизовими залозами й келихоподібними клітинами), стероїдорезистентне запалення (протизапальна дія зумовлена зниженням експресії M₃-холінорецепторів у дихальних шляхах, що призводить до зменшення утворення ацетилхоліну, хемотаксису нейтрофілів і продукції лейкотриєну В₄), неокілагенез (M₃-рецептори виявлені на міофібробластах) тощо. По-третє, холінолітики, зокрема тіотропію бромід, мають доведену ефективність щодо зниження віддалених

ризиків при ХОЗЛ (госпіталізацій, повторних загострень, ускладнень, смерті). Так, у добре відомому лікарям дослідженні UPLIFT тіотропій унаслідок додавання до інших препаратів для лікування ХОЗЛ, у тому числі β_2 -агоністів тривалої дії та інгаляційних кортикостероїдів, забезпечив зниження смертності на 16% і частоти загострень на 14%.

Істотно підвищити ефективність бронхолітичної терапії при загостренні ХОЗЛ дають змогу кілька підходів, зокрема призначення комбінації бронхолітиків, модифікація методу доставки (небулізація) й використання більш сучасних доставкових пристроїв.

Роль небулайзерної терапії при ХОЗЛ зростає разом зі ступенем тяжкості бронхообструкції і стає винятковою у разі тяжкого і вкрай тяжкого перебігу ХОЗЛ, а також у період загострення в будь-якій стадії захворювання. У таких клінічних ситуаціях небулайзерна терапія забезпечує найбільш ефективну доставку лікарських препаратів у нижні дихальні шляхи, оскільки характеризується мінімальною залежністю від ступеня вентиляційних порушень.

Переваги небулайзерної терапії:

- доставка більшої дози препарату й отримання ефекту за більш короткої проміжок часу;
- можливість легко й точно дозувати лікарські засоби;
- проста техніка проведення інгаляцій, у тому числі в домашніх умовах;
- можливість використання широкого спектра лікарських засобів і їх комбінацій;
- доставка лікарського препарату в дистальні бронхи й альвеоли;
- можливість підключення в контур подачі кисню;
- можливість включення в контур ШВЛ.

Щодо другого шляху підвищення ефективності бронхолітичної терапії, то комбінація бронхолітиків з різним механізмом дії забезпечує більш виразний і тривалий бронхолітичний ефект при одночасному зменшенні ризику виникнення побічних ефектів через зменшення дози кожного з компонентів комбінованого препарату.

Необхідно зазначити, що єдиним в Україні комбінованим бронхолітичним препаратом для небулайзерної терапії є препарат Беродуал® розчин для інгаляцій (Boehringer Ingelheim). Цей препарат поєднує в собі два бронхолітики короткої дії – β_2 -агоніст фенотеролу гідробромід 500 мкг і М-холінолітик іпратропію бромід безводний 250 мкг.

Іпратропію бромід – неселективний топічний мускариновий антагоніст. Йому властиві низька ліпофільність і погана адсорбція з дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту, завдяки чому ризик побічних системних проявів у разі його використання мінімальний. Бронходилатація, зумовлена іпратропію бромідом, пояснюється конкурентним зв'язуванням із М-холінорецепторами гладких м'язів бронхів. Початок дії іпратропію броміду спостерігають уже через кілька хвилин. Бронхолітичний ефект зростає від 50% через 3 хв до 80% через 30 хв, досягаючи максимуму через 1-2 год. Тривалість дії препарату становить близько 8 год.

Завдяки тотальному холінолітичному ефекту іпратропій бромід вважають препаратом першого вибору для ліквідації бронхообструктивного синдрому, який розвинувся на тлі вірусної інфекції дихальних шляхів, зокрема при вірусному загостренні ХОЗЛ, адже в цьому випадку бронхообструкція викликана насамперед дисфункцією М₂-холінорецепторів.

Ефекти фенотеролу (β_2 -агоніста, який входить до складу Беродуалу), такі як виразна бронходилатуюча дія, пригнічення гіперреактивності бронхів, позитивний вплив на мукоциліарний кліренс тощо,

доповнюють дію іпратропію броміду й забезпечують більш виразний клінічний ефект. Бронхолітичний ефект фенотеролу з'являється через 4-5 хв, досягаючи максимуму через 40-60 хв, і триває 4-5 год.

Початкова доза Беродуалу розчину для інгаляцій залежно від ступеня тяжкості становить від 1 до 4 мл, тривалість інгаляції – до 10 хв. Ступінь досягнутої бронходилатації й відсутність побічних ефектів (тахікардія, артеріальна гіпертензія) визначають частоту повторних інгаляцій препарату.

У пацієнтів з виразною бронхообструкцією на тлі загострення ХОЗЛ високоєфективним може бути використання холінолітика тривалої дії тіотропію броміду, який добре зарекомендував себе як препарат для базисної

терапії ХОЗЛ. Але оптимальним у випадку загострення є його введення за допомогою нового доставкового пристрою Респімат. Цей пристрій не містить стиснених газів і здатен доставити препарат у нижні дихальні шляхи у вигляді дрібнодисперсної аерозольної хмарки. Значно дрібніші частки препарату, які утворюються при розпиленні Респіматом, не осідають у ротовій порожнині і можуть у значно більшій кількості потрапляти до легень (до 40% від прийнятої дози, що є одним з найвищих показників серед мультидозових доставкових пристроїв). У багатодозовому дослідженні було продемонстровано, що тіотропію у дозі 5-10 мкг через Респімат не менш ефективний, ніж призначення цього препарату через Хенді Хейлер у дозі 18 мкг.

Підсумовуючи вищесказане, варто ще раз зазначити, що дестабілізацію перебігу будь-якої патології й загострення ХОЗЛ завжди легше попередити, аніж потім лікувати. Найбільш ефективним методом профілактики загострень ХОЗЛ є адекватна постійна базисна терапія (продовгованими бронхолітиками і протизапальними препаратами), а також вакцинопрофілактика й фізична реабілітація. Крім того, цей комплекс заходів дає змогу значно відстрочити зниження якості життя й функції зовнішнього дихання і подарувати пацієнтам з ХОЗЛ кілька років більш повноцінного життя. У свою чергу адекватна терапія загострень, які вже розвинулися, з використанням сучасних методів лікування теж здатна істотно покращити прогноз у хворих на ХОЗЛ.

Підготувала **Наталія Міщенко**



СПИРИВА® – препарат, що найчастіше призначається у світі для підтримуючої терапії ХОЗЛ – представляє результати 4-річного глобального дослідження UPLIFT®*1

* UPLIFT® – Розуміння Довготривалих Потенційних Впливів при використанні Тіотропію

РАННІЙ ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ | активне життя довше

SPIRIVA®
(тіотропіум)

Життя. Триває.

Підтримуюча терапія при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ), що включають хронічний бронхіт та емфізему; підтримуюча терапія задишки, зумовленої ХОЗЛ, та профілактика загострення захворювання.

Посилання: 1. Annual Report 2009. Boehringer Ingelheim GmbH, 2010. http://www.boehringer-ingelheim.com/corporate_profile/annual_report.html

Будь ласка, прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату для отримання докладнішої інформації. Інформація для розповсюдження серед лікарів під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.



Представництво Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КТ в Україні: Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Регістраційне посвідчення: UA/6495/01/01