

Ю.И. Фещенко, д.м.н., профессор, Л.А. Яшина, д.м.н., профессор,
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Базисная терапия ХОЗЛ

В 2011 году были пересмотрены основные положения классификации и ведения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и предложен комплексный подход к оценке состояния пациентов, что нашло отражение в новой редакции рекомендаций Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD) – наиболее авторитетного международного клинического руководства по диагностике и лечению этой патологии.

В настоящее время рекомендуется проводить комплексную оценку состояния больного ХОЗЛ, включая оценку клинических проявлений заболевания, для чего предлагаются два инструмента – модифицированная шкала одышки (mMRC) и тест контроля ХОЗЛ (CAT); функциональных нарушений, в частности наличия стойкой бронхообструкции и ее степени, что определяется с помощью спирометрии и остается важным диагностическим аспектом в верификации диагноза ХОЗЛ; анамнеза обострений; риска неблагоприятных событий в будущем (обострений, госпитализаций, смерти).

На обострениях ХОЗЛ сделан особый акцент с учетом их драматического влияния на течение заболевания.

В новой редакции рекомендаций GOLD термин «системные эффекты» заменен на «сопутствующие заболевания», поскольку ХОЗЛ не только поражает органы дыхания и проявляется ограничением проходимости дыхательных путей, но и способствует развитию и усугублению сопутствующей патологии со стороны других органов и систем. Более того, больные чаще умирают не от самого ХОЗЛ, а от сопутствующей патологии.

ХОЗЛ можно и нужно лечить! В руководстве GOLD-2011 подчеркивается, что базисная терапия стабильного ХОЗЛ должна преследовать две цели – краткосрочную (уменьшение выраженности симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение общего состояния здоровья) и долгосрочную, то есть снижение будущих рисков (предотвращение прогрессирования заболевания, профилактика обострений, госпитализаций, уменьшение смертности), а также снижение риска развития и прогрессирования сопутствующей патологии, осложнений и нежелательных проявлений терапии.

На современном этапе развития медицины и фармакологии эти цели вполне достижимы. Предложены действенные схемы терапии ХОЗЛ с учетом выраженности клинических проявлений, степени вентиляционных нарушений, анамнеза и риска обострений, наличия сопутствующей патологии. Их эффективность подтверждена результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований с привлечением ограниченной широкой базы больных (уровень доказательств В), рандомизированных контролируемых клинических исследований с привлечением ограниченной широкой базы больных (уровень доказательств В), нерандомизированных или наблюдательных исследований (уровень доказательств С).

Согласно новой редакции руководства GOLD выбор препарата или комбинации препаратов для базисной терапии ХОЗЛ зависит от нескольких факторов – выраженности симптомов, степени вентиляционных нарушений и частоты обострений, иными словами, от того, к какой клинической группе относится пациент (табл. 1).

Группа А – низкий риск неблагоприятных событий в будущем, мало симптомов; как правило, это пациенты со степенью нарушений функции дыхания GOLD 1 или GOLD 2 (ОФВ₁ более 50% должного) и/или ≤1 обострением за год и оценкой симптомов 0-1 балл по шкале mMRC или <10 баллов по опроснику CAT.

Группа В – низкий риск, много симптомов; как правило, GOLD 1 или GOLD 2 и/или 0-1 обострение за год и оценка симптомов ≥2 балла по шкале mMRC или ≥10 баллов по опроснику CAT.

Группа С – высокий риск, мало симптомов; как правило, GOLD 3 или GOLD 4 (менее 50% от должного) и/или ≥2 обострений за год и оценка симптомов 0-1 балл по шкале mMRC или <10 баллов по опроснику CAT.

Группа D – высокий риск, много симптомов; как правило, GOLD 3 или GOLD 4 и/или ≥2 обострений в год и оценка симптомов ≥2 балла по шкале mMRC или ≥10 баллов по опроснику CAT.

пию тем или иным препаратом, а также возможных побочных эффектов.

КДБА (сальбутамол, фенотерол) характеризуются быстрым началом действия, а продолжительность бронхолитического эффекта составляет 4-6 часов. Регулярное применение препаратов этой группы и их прием по потребности повышает ОФВ₁ и уменьшает выраженность симптомов ХОЗЛ (уровень доказательств В). Рекомендуется избегать применения высоких доз КДБА, если пациент принимает ДДБА для базисной терапии, поскольку при этом возрастает риск развития нежелательных эффектов терапии. ДДБА, обеспечивая стойкую бронходилатацию на протяжении 12 и более часов. Формотерол и сальметерол с высоким уровнем доказательств (А) улучшают бронхиальную проходимость (ОФВ₁) и увеличивают показатели легочных объемов, уменьшают одышку, улучшают связанное с заболеванием качество жизни, снижают частоту обострений и госпитализаций.

Таблица 1. Модель оценки тяжести ХОЗЛ на основании выраженности симптомов и рисков неблагоприятных событий в будущем

При оценке риска неблагоприятных событий в будущем следует выбрать наибольший риск, исходя из степени выраженности бронхообструкции по классификации GOLD и анамнеза обострений					
Риск	4	(C)	(D)	≥2	Риск
	3			1	
	Степень бронхообструкции по классификации GOLD	2	(A)	(B)	Анамнез обострений
		1		0	
		mMRC 0-1	mMRC ≥2		
		CAT <10	CAT ≥10		
		Симптомы (оценка по шкале mMRC или CAT)			

В лечении стабильного ХОЗЛ применяются различные группы препаратов (табл. 2). Важно подчеркнуть, что в терапии ХОЗЛ предпочтительным является ингаляционный путь введения лекарственных средств, поэтому очень важно подобрать препарат в удобном для пациента доставочном устройстве, обучить пациента технике ингаляции, контролировать правильность применения ингалятора при каждом визите больного к врачу.

Бронхолитики уменьшают повышенный тонус гладкой мускулатуры бронхов, благодаря чему происходит расширение спазмированных бронхов и улучшение функции внешнего дыхания (ФВД), прежде всего увеличение показателя ОФВ₁. Препараты этой группы снижают динамическую гиперинфляцию в покое и при нагрузке.

Бронхолитики назначают как в качестве базисной терапии, так и по потребности, для купирования острых симптомов.

К бронхолитикам относятся β₂-агонисты короткого и длительного действия (КДБА, ДДБА), холинолитики (КДХЛ, ДДХЛ), комбинации бронхолитиков разных групп (КДБА+КДХЛ), ксантины. Выбор конкретного бронхолитика зависит от доступности и индивидуального ответа пациента на тера-



Ю.И. Фещенко



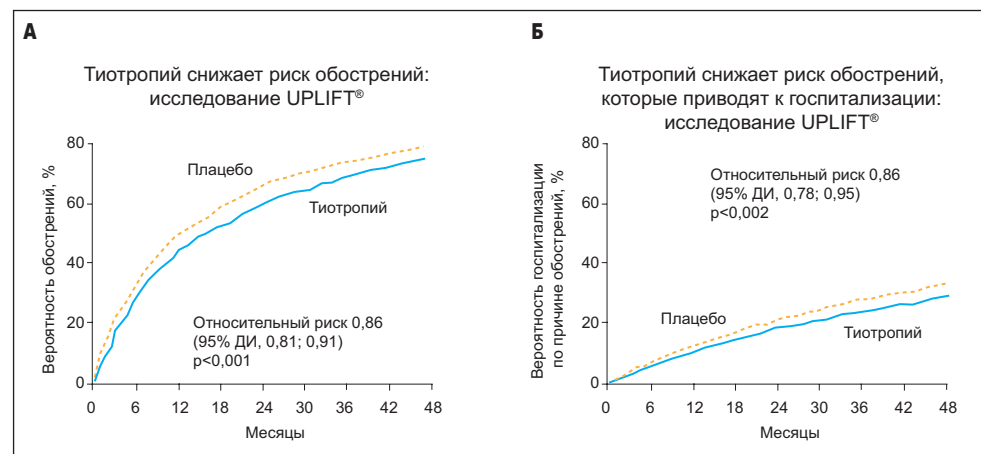
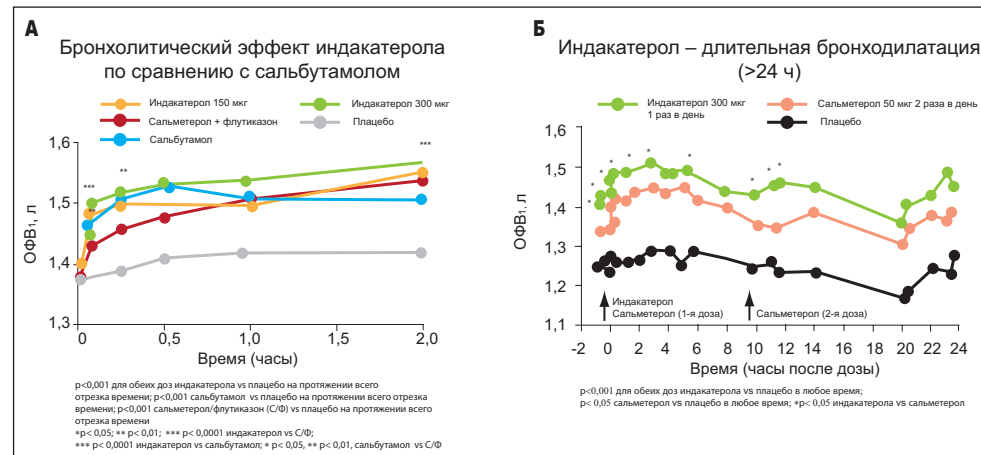
Л.А. Яшина



Новый ДДБА индакатерол с продолжительностью действия более 24 часов достоверно улучшает показатели бронхиальной проходимости (ОФВ₁), уменьшает одышку и улучшает связанное с болезнью качество жизни (уровень доказательств А). Благодаря высокой гидрофильности индакатерола начало его действия столь же быстрое, как сальбутамола (рис. 1А), а длительность действия препарата обеспечивается его высокой липофильностью (рис. 1Б).

Прием пролонгированных бронхолитиков предпочтительнее регулярного лечения препаратами короткого действия. Они более выраженно уменьшают симптомы ХОЗЛ, обеспечивая стабильную бронходилатацию, а также за счет нечастоты приема (1-2 раза в сутки) повышают приверженность больных к терапии и, соответственно, ее эффективность.

Нежелательные явления на фоне приема препаратов этой группы связаны в основном со стимуляцией β₂-адренорецепторов и могут проявляться в виде синусовой тахикардии и других нарушений сердечного ритма у предрасположенных пациентов (развиваются редко). У некоторых пациентов пожилого возраста при приеме высоких доз β₂-агонистов независимо от пути их



Продолжение на стр. 14.

Ю.И. Фещенко, д.м.н., профессор, Л.А. Яшина, д.м.н., профессор,
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Базисная терапия ХОЗЛ

Продолжение. Начало на стр. 13.

введения отмечается соматический тремор. Прием β_2 -агонистов, особенно на фоне терапии тиазидными диуретиками, может привести к развитию гипокалиемии и других метаболических нарушений (повышения потребления кислорода в покое). Может отмечаться незначительное снижение PaO_2 , особенно при одновременном приеме β_2 -агонистов короткого и длительного действия, однако клиническая значимость этих проявлений на сегодняшний день не доказана.

Холинолитики (короткого действия – ипратропия бромид и длительного – тиотропия бромид) блокируют эффект ацетилхолина на мускариновых рецепторах, модифицируют трансмиссию на преганглионарные синапсы. Бронходилатационный эффект холинолитиков короткого действия длится до 8 часов, длительного – более суток. Холинолитик длительного действия – тиотропия бромид – селективен в отношении M_1 - и M_3 -рецепторов. Доказано, что применение тиотропии уменьшает количество обострений

Таблица 2. Формы и стандартные дозы препаратов для лечения ХОЗЛ

Препарат	Ингалятор, мкг	Раствор для небулайзера, мг/мл	Для перорального применения	Ампулы для инъекций	Длительность действия, ч
β_2-Агонисты					
Короткого действия					
Сальбутамол	100 (ДАИ, АВИ)	2,5/2, небулы по 2 мл			4-6
Фенотерол	100 (ДАИ)				4-6
Длительного действия					
Индакатерол	150-300 (СПИ)				24
Сальметерол	25 (ДАИ)				12+
Формотерол	12 (СПИ)				12+
Холинолитики					
Короткого действия					
Ипратропия бромид					6-8
Длительного действия					
Тиотропия бромид	18 (СПИ)				24+
Комбинация β_2-агониста и холинолитика короткого действия в одном ингаляторе					
Фенотерол/ипратропия бромид	50/20 (ДАИ)	0,5/0,25 в 1 мл, фл. 20, 40 мл			6-8
Ксантины					
Теофиллин				20 мг/мл ампулы по 5 и 10 мл	До 24
Теофиллин			200 мг, 300 мг		10-12
Доксофиллин			400 мг		>6
Ингаляционные кортикостероиды					
Беклометазон	50, 250 (ДАИ), 100, 250(ДАИ, АВИ)				
Будесонид	100, 200 (СПИ)	0,25/1; 0,5/1, небулы по 2 мл			
Флютиказон	50, 125 (ДАИ)	0,5/2; 2/2, небулы по 2 мл			
Комбинация β_2-агонистов длительного действия с кортикостероидами в одном ингаляторе					
Сальметерол / флютиказон	25/50, 25/125, 25/250 (ДАИ), 50/100, 50/250, 50/500 (СПИ)				
Формотерол/будесонид	4,5/80, 4,5/160 (СПИ)				
Системные кортикостероиды					
Метилпреднизолон			4 мг, 8 мг (табл.)	Порошок для р-ра для инъекций 40 мг, 80 мг, 125 мг, 500 мг, 1000 мг	
Преднизолон			5 мг (табл.)	30 мг/мл, ампулы по 1 мл	
Ингибитор ФДЭ-4					
Рофлумиласт			500 мкг (табл.)		24
Нестероидные противовоспалительные средства					
Фенспирид			80 мг (табл.)		

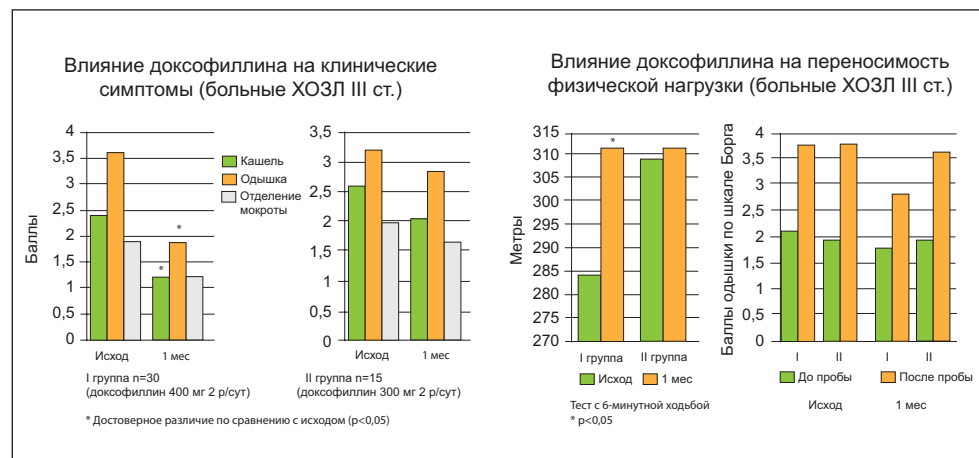


Рис. 3. Клиническая эффективность доксофиллина

(рис. 2А) и связанных с ними госпитализаций (рис. 2Б), снижает выраженность симптомов и улучшает статус здоровья (уровень доказательств А), повышает эффективность легочной реабилитации (уровень доказательств В).

Холинолитики, как правило, хорошо переносятся пациентами (иногда может беспокоить сухость во рту). Встречаются данные о появлении симптомов со стороны простаты, однако причинная связь их с приемом препаратов этой группы не доказана.

Более эффективным, чем монотерапия, может быть применение комбинации ингаляционных бронхолитиков с различным механизмом действия (β_2 -агонистов и холинолитиков, как короткого, так и длительного действия). Комбинация бронхолитиков может улучшить контроль заболевания в тех случаях, когда при монотерапии не происходит существенного уменьшения выраженности симптомов (уровень доказательств В). Назначение комбинации бронхолитиков позволяет не увеличивать дозу препарата в монотерапии, что уменьшает риск развития побочных эффектов. Кроме того, фиксированная комбинация препаратов в одном доставочном устройстве (например, КДБА + КДХЛ) способствует улучшению комплаенса пациентов.

Бронходилататоры из группы ксантинов относятся к бронхолитикам альтернативного выбора, то есть могут назначаться в дополнение к ингаляционным бронхолитикам (β_2 -агонистам, холинолитикам) или в тех случаях, когда прием других бронхолитиков невозможен. Широкое применение метилксантинов ограничено их потенциальной токсичностью при достаточно умеренном бронхолитическом эффекте. Однако есть данные, что добавление теофиллина к сальметеролу оказывает дополнительный бронхолитический эффект (уровень доказательств В) и что прием низких доз ксантинов уменьшает частоту обострений (но не улучшает постбронходилатационный показатель $ОФV_1$) (уровень доказательств В).

Более высоким профилем безопасности и эффективности по сравнению с теофиллином и аминофиллином обладает препарат нового поколения из группы производных ксантина доксофиллин. Экспериментальные исследования показали, что доксофиллин оказывает более выраженное бронхолитическое действие при менее значимых внелегочных побочных эффектах по сравнению с теофиллином даже при назначении в высоких дозах (400 мг 3 раза в сутки).

В клинических исследованиях было показано, что применение доксофиллина в комплексной терапии больных ХОЗЛ приводит к существенному

уменьшению клинических проявлений заболевания (рис. 3).

Обобщенные рекомендации по приему бронхолитиков согласно руководству GOLD-2011)

- При назначении бронхолитиков, как β_2 -агонистов, так и холинолитиков, предпочтительны препараты длительного действия (уровень доказательств А).

- Если симптомы не уменьшаются при приеме одного бронхолитика, рекомендуется прием комбинации препаратов разных классов – β_2 -агониста и холинолитика как короткого, так и длительного действия (уровень доказательств А).

- Ингаляционные бронхолитики предпочтительнее пероральных (уровень доказательств А).

- Исходя из относительно низкой эффективности и высокого риска побочных эффектов теофиллин рекомендуется только в тех случаях, когда применение других бронхолитиков невозможно или неэффективно (уровень доказательств В).

В лечении ХОЗЛ не менее важна роль противовоспалительной терапии, особенно в отношении профилактики обострений заболевания. Как известно, обострение ХОЗЛ значительно усугубляет прогрессирование заболевания и является основной причиной смерти больных ХОЗЛ. Поэтому назначение терапии, уменьшающей количество и тяжесть обострений, очень важно при ХОЗЛ. В настоящее время мы имеем возможность влиять на частоту и выраженность обострений с помощью медикаментозной терапии.

Кортикостероиды. Доказано, что регулярный прием ингаляционных кортикостероидов (ИКС) уменьшает симптомы, улучшает показатели ФВД, качество жизни, а также сокращает частоту обострений у больных ХОЗЛ с $ОФV_1$ менее 60% от должного (уровень доказательств А). В некоторых случаях отказ от приема ИКС может привести к развитию обострения. Однако прием ИКС в монотерапии не приводит ни к замедлению падения $ОФV_1$ в долгосрочной перспективе, ни к снижению смертности больных ХОЗЛ.

Комбинация β_2 -агониста длительного действия с ИКС более эффективно улучшает функцию легких (рис. 4А), статус здоровья (рис. 4Б), а также уменьшает частоту обострений у больных с ХОЗЛ от умеренного (уровень доказательств А) В) до очень тяжелого течения (уровень доказательств А), чем каждый препарат в отдельности, о чем свидетельствуют результаты исследования TORCH.

Пероральные кортикостероиды не рекомендуются для длительной базисной терапии ХОЗЛ в силу выраженных побочных эффектов. Они могут вызы-

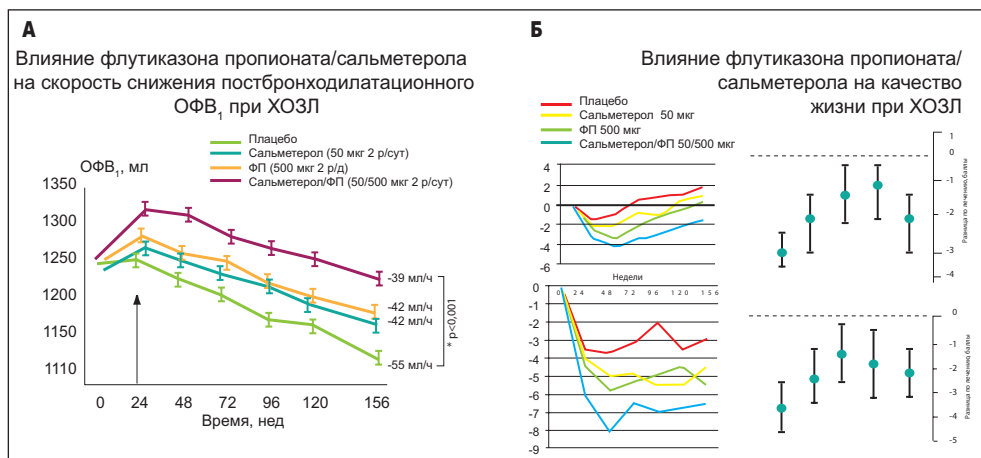


Рис. 4. Влияние комбинированных препаратов (ИКС+ДДБА) на уровень снижения ФВД и качество жизни больных ХОЗЛ

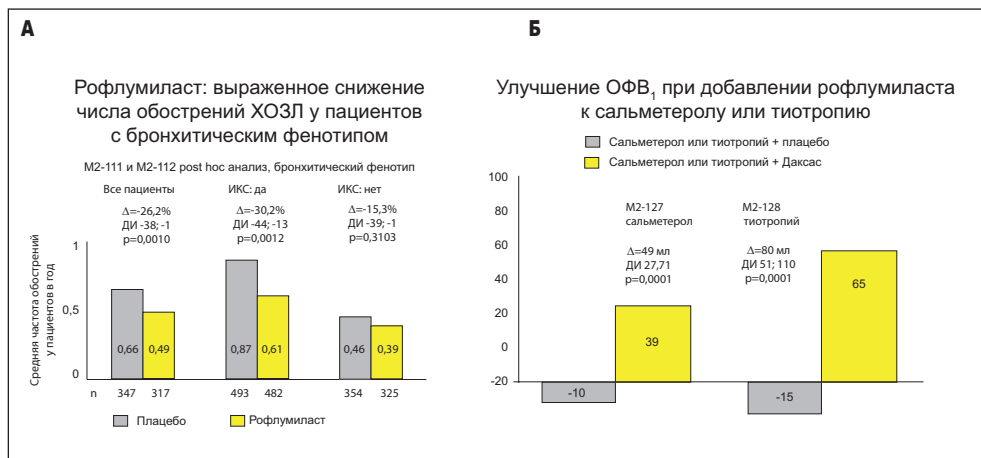


Рис. 5. Влияние рофлумиласта на частоту обострений ХОЗЛ и ОФВ₁ у больных с тяжелым/очень тяжелым ХОЗЛ, хроническим бронхитом и анамнезом обострений

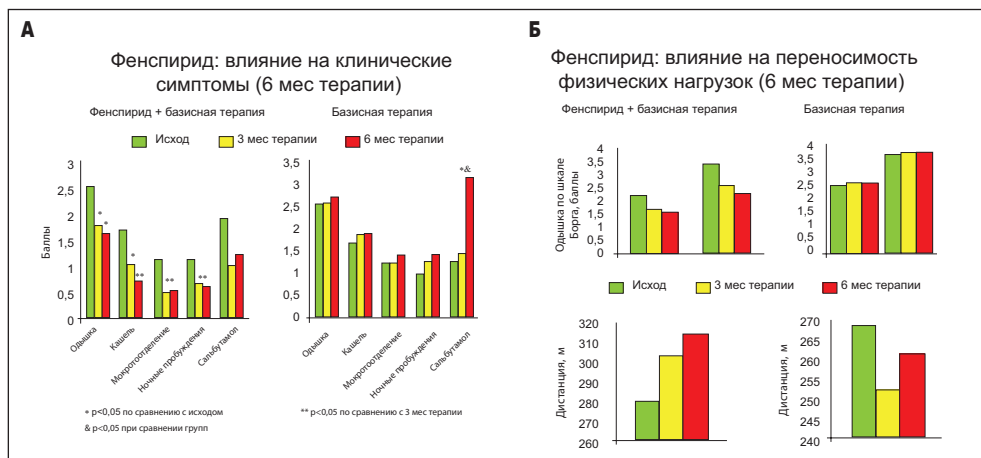


Рис. 6. Влияние фенспирида на симптомы и переносимость физических нагрузок при ХОЗЛ

вать стероидную миопатию с развитием мышечной слабости, снижением двигательной активности, а при очень тяжелом течении ХОЗЛ способны привести к развитию дыхательной недостаточности.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Основное действие ингибиторов ФДЭ-4 – уменьшение выраженности воспаления путем подавления разрушения циклического АМФ. Препарат из этой группы рофлумиласт не обладает прямым бронхолитическим действием, хотя, как видно из результатов клинических исследований, улучшает ОФВ₁ у больных, принимающих сальметерол или тиотропий (уровень доказательств А) (рис. 5А). Применение рофлумиласта (уровень доказательств А) в комплексной терапии больных тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ при наличии хронического бронхита и обострений в анамнезе на 15 – 20% снижает частоту умеренных и тяжелых обострений (уровень доказательств А) (рис. 5А). В сочетании с бронхолитиками и ИКС он может назначаться описанной выше категории пациентов в случае неадекватного контроля ХОЗЛ на фоне приема бронхолитиков длительного действия (степень доказательности В) (рис. 5Б). Рофлумиласт в настоящее время рекомендован больным с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ (группа С и D) при наличии у них хронического бронхита в дополнение к препаратам, применяемым в качестве первого выбора.

Альтернативным противовоспалительным препаратом нестероидной природы для лечения нетяжелого ХОЗЛ может быть **фенспирид**. Клинико-функциональные эффекты фенспирида проявляются в уменьшении продукции слизи бронхиальными железами, уменьшении отека слизистой бронхов, повышении мукоцилиарного клиренса, улучшении ФВД, уменьшении симптомов (рис. 6А), улучшении физической выносливости (рис. 6Б). Препарат назначается в комплексной терапии нетяжелых обострений ХОЗЛ с длительностью курса 2-5 мес после обострения.

Место описанных выше препаратов в лечении ХОЗЛ представлено в таблице 3.

Препараты первого выбора – это лекарственные средства, эффективность которых имеет наибольшую на сегодняшний день доказательную базу.

Препараты второго выбора и альтернативные лекарственные средства обладают меньшей доказательной базой и/или менее благоприятным соотношением эффективности и безопасности, чем препараты первой линии. Они могут также применяться в отдельных группах больных, например, рофлумиласт – у пациентов с симптомами хронического бронхита и частыми обострениями при ОФВ₁ ниже 50% от должного. Соответственно, их можно назначать в тех случаях, когда применение препаратов первой линии невозможно по ка-

ким-либо причинам (противопоказания, непереносимость, экономические факторы и т.д.), либо в дополнение к терапии первой линии при ее недостаточной эффективности.

Если терапия первой линии не обеспечивает контроль над симптомами заболевания и обострениями, можно назначать тройную комбинацию. Есть доказательства того, что добавление ДДБА + ИКС к тиотропию улучшает функцию легких и качество жизни и может в дальнейшем уменьшить частоту обострений (уровень доказательств В).

Помимо применения лекарственных средств, схема ведения пациентов со стабильным ХОЗЛ должна включать и немедикаментозные методы. Так, во всех группах пациентов высокоэффективным и чрезвычайно важным методом является отказ от курения, для чего в ряде случаев может потребоваться и медикаментозная поддержка. Не менее значимой у пациентов групп В, С и D является легочная реабилитация. Всем пациентам с ХОЗЛ рекомендуется адекватная физическая нагрузка.

Пациентам с хронической вентиляционной недостаточностью рекомендована длительная оксигенотерапия (>15 часов в сутки). Она повышает выживаемость пациентов с тяжелой гипоксемией в покое.

вследствие ХОЗЛ (например, в результате снижения физической активности больных ХОЗЛ) или параллельно с ним (ХОЗЛ имеет факторы риска, свойственные другим заболеваниям, например курение). Доказано, что системное воспаление является связующим звеном между ХОЗЛ и некоторыми сопутствующими патологическими состояниями. Но независимо от того, проследивается ли связь между ХОЗЛ и сопутствующими заболеваниями, их надо активно выявлять и лечить.

Некоторые заболевания имеют с ХОЗЛ общие симптомы (при сердечной недостаточности, раке легких – одышка, при депрессии – общая слабость, снижение физической активности и т.п.). Об этом нужно помнить, чтобы не пропустить развитие указанных заболеваний. Обострения ХОЗЛ также могут приводить к усугублению сопутствующей патологии. Поэтому лечению сопутствующих заболеваний (кардиоваскулярной патологии, остеопороза, психических расстройств, особенно повышенной тревожности и депрессии, рака легких, инфекционных заболеваний, сахарного диабета и других метаболических нарушений и т.д.) необходимо уделять соответствующее внимание.

Сопутствующие заболевания у больных ХОЗЛ должны лечиться по общепринятым стандартам. Если сопутствующим заболеванием выступает ХОЗЛ, его

Таблица 3. Медикаментозная базисная терапия при стабильном течении ХОЗЛ

Группа по GOLD	Первый выбор	Второй выбор	Альтернативный выбор*
A	β ₂ -агонист КД (по потребности) или холинолитик КД (по потребности)	β ₂ -агонист ДД или β ₂ -агонист КД + холинолитик КД или холинолитик ДД	Доксофиллин Теофиллин Фенспирид
B	β ₂ -агонист ДД или холинолитик ДД	β ₂ -агонист ДД + холинолитик ДД β ₂ -агонист КД и/или холинолитик КД	Доксофиллин Теофиллин Фенспирид
C	ИКС + β ₂ -агонист ДД или холинолитик ДД	β ₂ -агонист ДД + холинолитик ДД Ингибитор ФДЭ-4 β ₂ -агонист КД и/или холинолитик КД	Доксофиллин Теофиллин
D	ИКС + β ₂ -агонист ДД или холинолитик ДД	β ₂ -агонист ДД + холинолитик ДД или ИКС + β ₂ -агонист ДД + ингибитор ФДЭ-4 или ИКС + β ₂ -агонист ДД + холинолитик ДД или ИКС + холинолитик ДД бронхолитик ДД + ингибитор ФДЭ-4 β ₂ -агонист КД и/или холинолитик КД	Доксофиллин Теофиллин Карбоцистеин

* Могут назначаться как самостоятельно, так и в комбинации с препаратами первого и второго выбора. КД – короткого действия, ДД – длительного действия.

Вентиляционная поддержка – комбинация неинвазивной вспомогательной вентиляции с длительной оксигенотерапией – показана пациентам с выраженной дневной гиперкапнией. CPAP- и BiPAP-терапия рекомендована также при сочетании ХОЗЛ и синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна.

У пациентов с преимущественно верхнедолевой эмфиземой и сниженной переносимостью физической нагрузки хирургическое лечение (операции по уменьшению объема легких и буллэктомия) существенно улучшает эффект медикаментозной терапии. Указанные вмешательства могут быть выполнены как трансторакально, так и эндоскопически.

ХОЗЛ часто сопутствуют другие заболевания, в значительной степени утяжеляющие его течение и ухудшающие прогноз. Некоторые из них развиваются независимо от ХОЗЛ, другие –

также следует лечить в полном объеме. Однако всегда нужно взвешенно подходить к выбору препаратов для комплексного лечения больных с несколькими заболеваниями. Так, обязательно необходимо принимать во внимание возможные лекарственные взаимодействия и побочные эффекты с учетом патологии со стороны той или иной системы или органа.

Одним из важных условий эффективности лечения ХОЗЛ является регулярный мониторинг состояния пациента. Он включает ежегодное проведение спирометрии, а также оценку на каждом визите следующих параметров: выраженности симптомов ХОЗЛ, частоты обострений и госпитализаций, статуса курения, применяемой схемы лечения, техники ингаляции, приверженности к терапии, течения сопутствующих заболеваний.

