

# Возможности бронхолитической терапии у пациентов с ХОЗЛ

По материалам VI Национального астма-конгресса

**Препаратами первого ряда в лечении хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) являются ингаляционные бронхолитики –  $\beta_2$ -агонисты и холинолитики короткого и длительного действия. Но что делать в тех случаях, когда даже их комбинация не обеспечивает необходимый бронходилатационный эффект? На этот вопрос ответила доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Надежда Егоровна Моногарова. Ее доклад с большим интересом слушали участники VI Национального астма-конгресса.**

В XXI век человечество вошло с новой серьезной медико-социальной проблемой – резким ростом распространенности хронических заболеваний легких и смертности от них. По прогнозам экспертов через 10-20 лет смертность от ХОЗЛ может занять второе место в общей структуре причин смерти человека. Остановка или хотя бы замедление снижения функции легких, улучшение качества жизни и ее продление у пациентов с ХОЗЛ, особенно с тяжелым течением заболевания, остаются очень сложными и далеко не всегда реализуемыми задачами. С целью повышения эффективности терапии ХОЗЛ в настоящее время продолжается разработка новых лекарственных средств и активный поиск новых методов и подходов к лечению этого сложного, инвалидизирующего и потенциально фатального заболевания.

В последнее время много говорится о клинической гетерогенности ХОЗЛ, его фенотипах и необходимости более индивидуализированного и дифференцированного подхода к ведению пациентов с этой патологией, что может улучшить клинические исходы. Хорошо известны два основных классических фенотипа ХОЗЛ – бронхитический и эмфизематозный. Напомним, что у пациентов с бронхитическим фенотипом преобладает кашель, тогда как у больных с эмфизематозным фенотипом – одышка. Обструкция дыхательных путей выражена как при одном, так и при втором фенотипе заболевания. Имеются некоторые различия по продукции мокроты, выраженности пневмосклероза, эмфиземы и др. Бронхитический фенотип протекает тяжелее, диагностируется у людей среднего возраста и характеризуется более низкой продолжительностью жизни пациентов. Эмфизематозный фенотип протекает благоприятнее, несмотря на тахипноэ и более выраженную эмфизему. Каждый из этих фенотипов требует особого подхода к лечению. Например, в схему терапии пациентов с бронхитическим фенотипом ХОЗЛ желательнее включать препараты, способные подавлять нейтрофильное воспаление в дыхательных путях.

В современных клинических рекомендациях, в частности в руководстве Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD), не выделяются описанные выше классические фенотипы, однако подчеркивается необходимость дифференцированного подхода к лечению пациентов с ХОЗЛ. Так, согласно новой редакции руководства GOLD, которая была представлена в конце 2011 г., выбор схемы лечения должен основываться не только на данных спирометрии, но и на таких важных критериях, как выраженность симптомов и риск обострений.

Согласно определению GOLD ХОЗЛ – это широко распространенное, предотвратимое и поддающееся лечению заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и ассоциировано с чрезмерно выраженным воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния способствуют повышению степени тяжести заболевания у отдельных пациентов.

В данном определении подчеркивается, что основным проявлением ХОЗЛ является ограничение воздушного потока. Именно с ним связано появление воздушных ловушек, развитие гиперинфляции и одышки, которая в свою очередь приводит к снижению переносимости физических нагрузок, ограничению повседневной активности, ухудшению общего состояния пациентов и качества их жизни.

Комплексная оценка состояния больных ХОЗЛ, предусмотренная GOLD-2011,

позволяет разделить пациентов на четыре группы, каждая из которых требует особого подхода к лечению.

Группа А – низкий риск, мало симптомов; как правило, это пациенты со степенью нарушений функции дыхания GOLD 1 (ОФВ<sub>1</sub>  $\geq$ 80% должного) или GOLD 2 (50%  $\leq$ ОФВ<sub>1</sub> <80% должного) и/или  $\geq$ 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  $\geq$ 2 балла по шкале mMRC или  $\geq$ 10 баллов по опроснику CAT.

Группа С – высокий риск, мало симптомов; как правило, GOLD 3 (30%  $\geq$ ОФВ<sub>1</sub> <50% должного) или GOLD 4 (ОФВ<sub>1</sub> <30% должного) и/или  $\geq$  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  $\geq$ 2 обострений в год и оценка симптомов  $\geq$ 2 балла по шкале mMRC или  $\geq$ 10 баллов по опроснику CAT.

Для каждой из этих клинических групп риска предлагается несколько схем лечения, которые разделены на терапию первого, второго выбора и альтернативное лечение. Препараты второго ряда предназначены для замены препаратов первого ряда, если те оказываются недостаточно эффективными. Альтернативные препараты могут дополнять схему лечения (назначаться в дополнение к препаратам первой или второй линии) в зависимости от клинической ситуации. Альтернативным препаратом для лечения пациентов всех клинических групп ХОЗЛ является теофиллин.

Еще раз следует напомнить, что обструкция дыхательных путей характерна для любого фенотипа ХОЗЛ, поэтому бронхолитики являются основными препаратами в лечении этого заболевания. В настоящее время применяются три основные группы бронхолитиков:  $\beta_2$ -агонисты короткого и длительного действия, антихолинергические препараты короткого и длительного действия, метилксантин.

В прошлом метилксантин, а именно эуфиллин, были одними из наиболее часто назначаемых препаратов в лечении бронхообструктивных заболеваний. Однако в настоящее время эуфиллин редко применяется в клинической практике в связи с высокой частотой побочных эффектов и отсутствием удобных и простых способов мониторингования его плазменной концентрации.

В то же время метилксантин обладает рядом положительных свойств, полезных при ХОЗЛ:

- снижение объема плоховентилируемых участков легких;
- снижение бронхиальной гиперчувствительности;
- улучшение газообмена во время нагрузки, в состоянии покоя и во время сна;
- улучшение работоспособности дыхательной мускулатуры;
- снижение утомления диафрагмы;
- снижение давления в легочной артерии;
- улучшение физической работоспособности и качества жизни (Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, 2004).

Эти свойства метилксантинов, во многом уникальные, способствовали тому, что этот класс препаратов по-прежнему применяется в лечении ХОЗЛ. Необходимо определить категорию больных, у которых польза от назначения метилксантинов превышает риск побочных эффектов. Также важными

с клинической точки зрения являются следующие вопросы:

- В комбинации с какими препаратами применение метилксантинов наиболее эффективно?

- Влияют ли метилксантинны на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> при ХОЗЛ?

- Имеет ли клиническое значение противовоспалительный эффект метилксантинов при ХОЗЛ?

Ответить на эти вопросы позволяют клинические исследования, в которых изучались разные аспекты применения метилксантинов при ХОЗЛ.

В двойном слепом перекрестном исследовании с участием пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ применение комбинации сальбутамол + ипратропия бромид + метилксантин привело к значительному увеличению ОФВ<sub>1</sub> и снижению давления в легочной артерии (Nishimura et al., 1995). В исследовании Taylor et al. (1985) комбинация сальбутамол + метилксантин у больных бронхиальной астмой привела к увеличению ОФВ<sub>1</sub> на 21%. Guatt et al. в 1987 г. показали, что комбинация сальбутамол + метилксантин значительно улучшает качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОЗЛ. В 1988 г. Aumodt et al. отметили, что отмена метилксантина у пациентов, которые получали его в сочетании с кортикостероидами на протяжении 6 мес, способствовала ухудшению течения заболевания (частота ночного диспноэ возросла на 46,7%, потребление  $\beta_2$ -агонистов увеличилось на 24,2%). Таким образом, метилксантинны могут быть назначены в комбинации с холинолитиками,  $\beta_2$ -агонистами и ингаляционными кортикостероидами для улучшения функции легких и качества жизни у пациентов с ХОЗЛ.

Установлено, что метилксантинны обладают противовоспалительными свойствами. При этом известно, что способность теофиллина подавлять инфильтрацию слизистой оболочки бронхов мононуклеарными клетками при хроническом бронхите осуществляется посредством таких механизмов, как подавление продукции TNF- $\alpha$  моноцитами, подавление хемотаксиса Т-лимфоцитов, подавление пролиферации Т-лимфоцитов. Таким образом, клинические аспекты применения теофиллина при ХОЗЛ не ограничиваются только его бронходилатирующей активностью, они также обусловлены его противовоспалительным действием (Barnes, Pauwels 1994; Kidney et al., 1995).

Серьезное негативное влияние на общее состояние больных ХОЗЛ и качество их жизни оказывает повышенная утомляемость. В 2009 г. в журнале Respiratory Medicine была опубликована статья «Предикторы и влияние утомляемости на пациентов с хронической обструктивной болезнью легких», в которой было дано такое определение утомляемости: это ощущение витального или физического истощения, которое очень часто присутствует у пациентов с ХОЗЛ. Авторы (R. Baghai-Ravary et al.) отмечают, что в настоящее время неизвестно, увеличивается ли утомляемость в результате обострения ХОЗЛ, которая усиливает выраженность симптомов обострения и депрессии, или же пациенты с частыми обострениями страдают от повышенной утомляемости. Однако известно, что пониженная физическая активность при ХОЗЛ ведет к мышечной слабости и миопатии, в то время как тренировки уменьшают выраженность утомляемости. Согласно данным авторов статьи утомляемость коррелирует с ощущением выраженности одышки по шкале MRC и по визуально-аналоговой шкале, с худшими показателями качества жизни по опроснику госпиталя святого Георгия, а также с более низкими показателями



Н.Е. Моногарова

по каждому из его доменов (активность, влияние болезни, симптомы). Снижение физической активности у больных ХОЗЛ сопровождается также дисфункцией (повышенной утомляемостью) дыхательной мускулатуры. Утомление дыхательных мышц – это состояние, при котором происходит снижение их силы и скорости сокращения в результате чрезмерной работы. Утомление дыхательных мышц развивается в результате дисбаланса между потребностью дыхательной мускулатуры в энергии и доставки энергии к ней. Слабость дыхательной мускулатуры – это состояние, при котором сила дыхательной мускулатуры снижена, но возникли условия для ее отдыха. С учетом вышеизложенного важным преимуществом метилксантинов в лечении ХОЗЛ является их способность улучшать работоспособность дыхательной мускулатуры и уменьшать утомление диафрагмы.

В дополнение к перечисленным выше свойствам метилксантины расслабляют гладкую мускулатуру легочной артерии, что снижает давление в ней и уменьшает сопротивление легочных сосудов. Снижение давления в легочной артерии обусловлено не только релаксацией ее стенки, но и улучшением функции легких и газообмена (Parker et al., 1996).

В настоящее время из группы метилксантинов широко применяются два препарата – теофиллин и доксофиллин (Аэрофиллин). Механизм действия теофиллина связан с блокадой фосфодиэстеразы III и IV типов, блокадой аденозиновых рецепторов и уменьшением входа кальция в гладкомышечную клетку бронхов. Некоторые из описываемых механизмов действия ассоциируются с побочными эффектами. Например, блокада аденозиновых рецепторов сердечно-сосудистой системы приводит к увеличению ЧСС, нарушениям сердечного ритма, развитию коронароспазма, повышению потребности миокарда в кислороде, снижению тонуса периферических сосудов. Блокада аденозиновых рецепторов желудочно-кишечного тракта приводит к повышению желудочной секреции, снижению тонуса нижнего сфинктера пищевода, возникновению гастроэзофагеального рефлюкса, тошноты и рвоты.

Аэрофиллин является препаратом селективного действия и блокирует преимущественно фосфодиэстеразу III типа. Связывание препарата с аденозиновыми рецепторами наименьшее среди всех представителей метилксантинов, что минимизирует риск развития вышеперечисленных побочных эффектов. Уникальный среди ксантинных профиль безопасности Аэрофиллина обеспечивает высокую комплаентность. Процент пациентов, отказавшихся от приема доксофиллина 200 мг 3 раза в сутки был сопоставим с таковым в группе плацебо и составил всего 5%; в группе доксофиллина 400 мг 3 раза в сутки он немногим превышал 10%, тогда как в группе теофиллина был больше 30%.

Для взрослых пациентов средняя суточная доза Аэрофиллина составляет 800-1200 мг, разделенная на 2-3 приема (по 1 таблетке 400 мг 2-3 раза в сутки). Дети в возрасте 6-12 лет должны получать по 200 мг Аэрофиллина (1/2 таблетки) 2-3 раза в сутки.

Доксофиллин благодаря своим мультисимптомным эффектам и относительно низкой стоимости широко применяется во многих странах мира. Препарат может быть назначен в комбинации с холинолитиками или  $\beta_2$ -агонистами для улучшения функции легких и качества жизни у пациентов с ХОЗЛ. Кроме того, доксофиллин может быть использован для снижения дозы пероральных кортикостероидов.

Подготовил Вячеслав Килимчук

31