

Л.В. Юдина, кафедра фізіотри і пульмонології Національної медичної академії послідиломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Киев

Выбор оптимальной бронхолитической терапии ХОЗЛ поздних стадий

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – первичное хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы. Особенность ХОЗЛ состоит в том, что история ее развития может насчитывать несколько десятилетий. Средний возраст пациентов, у которых развиваются начальные симптомы ХОЗЛ, составляет 40 лет. К сожалению, больные ХОЗЛ обращаются за медицинской помощью при появлении одышки, т.е. уже на поздних стадиях заболевания, когда возможности терапии крайне ограничены.

Основой ХОЗЛ является необратимый компонент бронхообструкции, который определяется эмфиземой и перибронхиальным фиброзом. Эмфизема формируется в основном в результате разрушения эластической стромы альвеол. Замедление опорожнения легких ведет к формированию динамической гиперинфляции (перерастяжению) легких. Это не позволяет пациенту глубоко вдохнуть и тем более сделать полноценный выдох. Наиболее значимым симптомом ХОЗЛ является одышка, которая по мере развития заболевания все в большей степени лимитирует переносимость физической нагрузки. Для облегчения дыхания таким пациентам необходимо назначать бронхорасширяющие препараты. Средства, способствующие релаксации гладкой мускулатуры бронхов (бронхолитики, бронходилататоры), являются единственной группой лекарственных препаратов, прием которых способствует уменьшению выраженности одышки у большинства больных ХОЗЛ. В настоящее время согласно международным согласительным документам (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), рекомендациям Американского торакального общества/Европейского респираторного общества по диагностике и лечению ХОЗЛ, отечественным руководствам (приказ МЗ Украины № 128) применение бронхолитиков является терапией первой линии в лечении больных ХОЗЛ.

Эффективность бронходилататоров в терапии ХОЗЛ доказана результатами многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Выбор бронхолитика имеет важное значение для длительной терапии пациентов с ХОЗЛ. Однако прием бронхорасширяющих препаратов может приводить к возникновению нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Некоторые препараты обладают аритмогенным и положительным хронотропным действием, могут ухудшать кровоснабжение миокарда, провоцируя ишемию. Такие осложнения чаще развиваются на фоне терапии метилксантинами и β_2 -агонистами. Поэтому особое внимание следует уделять пациентам с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), так как при сочетании ИБС и ХОЗЛ происходит взаимное отягощение течения этих патологий и более быстрое их прогрессирование. Метаанализ ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению влияния β_2 -агонистов при ХОЗЛ показал, что даже однократное применение этих лекарственных препаратов приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 9 ударов в минуту. Также установлено, что при длительном приеме β_2 -агонистов риск возникновения синусовой тахикардии возрастает более чем в три раза. В ряде крупных международных исследований, проведенных в последние годы, в частности CASS, IVEST, показано, что ЧСС является

независимым фактором риска как общей, так и кардиоваскулярной смертности. В исследовании BEAUTIFUL проанализирована связь сердечно-сосудистых исходов с ЧСС в покое. Увеличение ЧСС на каждые 5 ударов в минуту приводит к повышению риска смерти от сердечно-сосудистой патологии на 8%, госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью – на 16%, возникновения инфаркта миокарда – на 7%. Поэтому ЧСС должна учитываться при выборе оптимальной консервативной терапии у больных с ХОЗЛ с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы. Следует помнить, что β_2 -агонисты как короткого, так и длительного действия могут вызывать не только тахикардию, но и другие нарушения ритма, особенно при продолжительном применении. Длительный прием пролонгированных β_2 -агонистов может вызвать развитие гипокалиемии и других метаболических и электрофизиологических изменений, включая удлинение интервала QT. Тем не менее продолжительное использование ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия не сопряжено с ростом смертности.

К неблагоприятным свойствам β_2 -агонистов относится их селективность, которая зависит от величины принятой дозы, а также возможная потеря чувствительности (десенситизация) β_2 -адренорецепторов при их частой повторной стимуляции. Если же воздействие высоких доз β_2 -агониста осуществляется регулярно, то возможно стойкое снижение функциональной активности рецепторов преимущественно за счет уменьшения их количества/плотности на мембране миоцита. Способность через снижение плотности адренорецепторов приводить к их десенситизации в той или иной степени присуща всем β_2 -агонистам.

Одним из способов уменьшения десенситизации β_2 -агонистов является добавление к бронхолитику ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Еще одним способом снижения риска развития неблагоприятных эффектов β_2 -агонистов является добавление к проводимой терапии бронхолитиков другой группы – ингаляционных антихолинергических препаратов. М-холинолитики в комбинации с β_2 -агонистами оказывают синергическое бронхолитическое действие, в результате чего снижается количество приемов короткодействующих бронходилататоров «по требованию». Холинолитики по влиянию на сердечно-сосудистую систему более безопасны. Единственным холинолитиком, который используется для длительного применения у больных ХОЗЛ, является тиотропия бромид (Спирива®). Бронходилатационный эффект препаратов антихолинергического действия развивается вследствие подавления активности блуждающего нерва, а блокада M_1 - и M_2 -холинорецепторов способствует уменьшению выраженности основного симптома ХОЗЛ – одышки; блокада M_3 -холинорецеп-

торов дополнительно способствует уменьшению количества мокроты, избыточная продукция которой также является элементом клинической картины данного заболевания. К достоинствам тиотропия бромида относятся селективность по отношению к M_1 - и M_2 -рецепторам и большая продолжительность действия. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 ч, что делает возможным назначение его 1 раз в сутки. Это значительно упрощает режим дозирования и улучшает приверженность больных к терапии. Применение 18 мкг/сут Спиривы® не сопровождается возникновением аритмий, ухудшением кровоснабжения миокарда и изменением вегетативного статуса пациента, что позволяет применять Спириву® у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС. Так, результаты исследования UPLIFT продемонстрировали, что тиотропия бромид не только не повышает риск сердечно-сосудистых событий и смертности, а наоборот, снижает риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний (на 27%) и число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных реакций (на 16%). Примечательно, что степень системной абсорбции тиотропия бромида настолько мала, что даже значительное превышение рекомендованной дозы не приводит к росту частоты нежелательных явлений, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, в 12-недельном исследовании, в рамках которого больные ХОЗЛ получали тиотропия бромид в дозах от 4,5 до 36 мкг, частота развития тех или иных ЭКГ-нарушений во всех группах была незначительна и сопоставима.

В настоящее время тиотропия бромид относится к базисным препаратам для длительной поддерживающей терапии ХОЗЛ. Препарат улучшает функциональные легочные показатели, симптомы, физическую работоспособность, качество жизни больных ХОЗЛ, уменьшает число обострений заболевания. В настоящее время только терапия тиотропия бромидом продемонстрировала те преимущества, которые пока не были показаны при изучении всех других известных β_2 -агонистов длительного действия: замедление прогрессирования заболевания, уменьшение летальности больных ХОЗЛ, снижение риска сердечно-сосудистых событий и высокая эффективность при всех изученных фенотипах ХОЗЛ.

Анализ подгрупп исследования UPLIFT позволили изучить эффективность терапии тиотропия бромида в отдельных фенотипах больных ХОЗЛ. Фенотип – это характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами с ХОЗЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть). Как уже говорилось, прием тиотропия бромида замедлил прогрессирование



Л.В. Юдина

ХОЗЛ у ранее нелеченых больных и у больных моложе 50 лет. Кроме того, независимо от фенотипа ХОЗЛ (ранее нелеченые больные, больные моложе 50 лет, курильщики, бывшие курильщики, мужчины и женщины) терапия тиотропия бромидом приводила к заметному стойкому улучшению показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких, снижению числа обострений и улучшению качества жизни.

Рассмотрим клинические ситуации, в которых мы использовали холинолитик длительного действия для базисной терапии ХОЗЛ.

Клинический случай 1

Пять лет назад в нашу клинику обратился больной В., 58 лет, с жалобами на выраженную одышку при малейшей физической нагрузке (не мог подняться на второй этаж), кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, слабость, периодические боли в сердце в течение 2-3 мин при физической нагрузке (подъем на лестницу, ускоренная ходьба). Больной курил с детства, в последние годы выкуривал по 1 пачке сигарет в сутки. Ежегодно заболевание обострялось до 3-4 раз. Лечился антибиотиками, отхаркивающими препаратами, настоями трав, теофилином. Ингаляционными бронхолитиками никогда не пользовался. При осмотре: больной пониженного питания, отмечался цианоз кожных покровов, акроцианоз. ЧД 22 в минуту, ЧСС 102 в минуту, АД 160/95 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, небольшой акцент II тона над легочной артерией. Над легкими на фоне ослабленного дыхания выслушивались сухие свистящие хрипы. Живот без особенностей.

При рентгенографии органов грудной полости в прямой (рис. 1) и боковой проекции (рис. 2) выявлена эмфизема легких и усиление легочного рисунка в проекции средней доли справа как следы перенесенной ранее пневмонии, плотная аорта.

При первичном спирометрическом исследовании ОФВ₁ составлял 19,2% от должных величин, что говорило о крайне тяжелой степени тяжести заболевания. При проведении бронхолитической пробы выяснилось, что у пациента отсутствует положительная реакция на β_2 -агонист короткого действия сальбутамол.

При поступлении в стационар больному В. была произведена лечебно-диагностическая фибробронхоскопия, которая выявила диффузный гнойный эндобронхит (рис. 3). Данную процедуру мы считаем очень важной и, по возможности, стараемся сделать ее как можно большему числу пациентов с легочными заболеваниями. Во-первых, это позволяет определить тип и степень воспаления и при показаниях назначить антибактериальную терапию. Во-вторых, очистить бронхиальное дерево, что совсем не лишнее при наличии обильного количества мокроты, так как иногда это затрудняет проведение бронхолитического теста (бронхолитик просто не может попасть на слизистую оболочку дыхательных путей), а следовательно, и дифференциальную диагностику.

После клинко-рентгенологического исследования был поставлен диагноз: ХОЗЛ, крайне тяжелая степень тяжести в фазе обострения; ИБС, стенокардия напряжения, II ФК, гипертоническая болезнь I ст., НК 0.

В стационаре обострение было снято путем назначения антибиотика (моксифлоксацина) в таблетированной форме, флутиказона 2000 мкг и Лазолвана 2,0 г через

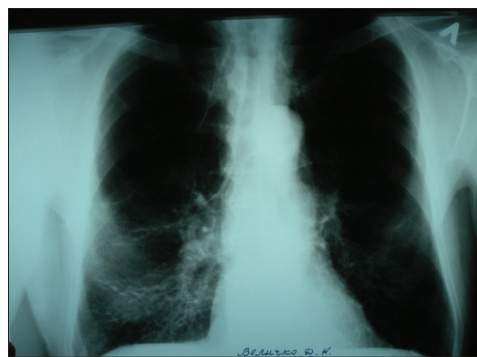


Рис. 1. Пациент В. Рентгенография органов грудной полости в прямой проекции

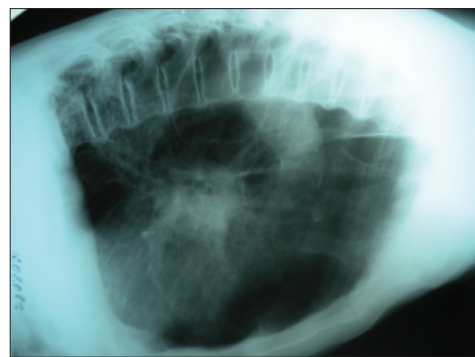


Рис. 2. Пациент В. Рентгенография органов грудной полости в боковой проекции



Рис. 3. Пациент В. Эндоскопическая картина при проведении фибробронхоскопии (диффузный гнойный эндобронхит)

