Сучасні можливості й помилки в терапії хронічного обструктивного захворювання легень

За підсумками науково-практичної конференції

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – важка патологія, що асоціюється з високою інвалідизацією і смертністю. Лікування цього захворювання є одним із найактуальніших завдань медицини. 23 квітня в м. Ужгороді проходила IV Західноукраїнська науково-практична конференція, присвячена проблемам ХОЗЛ. У рамках заходу обговорювалися сучасні можливості терапії цього захворювання, найпоширеніші помилки у веденні пацієнтів із ХОЗЛ, кардіонебезпека і кардіобезпека сучасних препаратів, що використовуються в лікуванні ХОЗЛ.

Учасників конференції вітав **головний пульмонолог Управління охорони здоров'я Закарпатської обласної держадміністрації Михайло Бугир**, який відзначив, що протягом останніх років у області спостерігається позитивна тенденція до зменшення смертності від ХОЗЛ і бронхіальної астми (БА).

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Микола Миколайович Островський поділився сучасними поглядами щодо вибору оптимальної терапії для пацієнтів із ХОЗЛ.

– ХОЗЛ – це важка невиліковна патологія, що характеризується наявністю низки проблем, з якими стикаються лікарі не тільки Закарпатського регіону, але й усієї України, а також світу. У першу чергу, це фобія інгаляторів: навіть у розвинених країнах пацієнти можуть відмовлятися від прийому інгаляційних форм препаратів через страх розвитку звикання до них. У цьому випадку може допомогти докладне пояснення переваг інгаляційного введення препаратів, а також механізмів дії лікарської речовини.

Незважаючи на чинні рекомендації, деякі лікарі у призначенні терапії пацієнтам з ХОЗЛ дотепер припускаються помилок, що не тільки призводять до неефективного контролю захворювання, але й виявляються згубними для хворого.

Відомо, що інгаляційні кортикостероїди (ІКС) використовуються в терапії таких респіраторних захворювань, як БА й ХОЗЛ. Однак, якщо у разі БА ці препарати повинні бути призначені хворому відразу після встановлення діагнозу як базисна терапія, то призначення ІКС пацієнтам з ранніми стадіями ХОЗЛ призводить до передчасного розвитку резистентності до цієї групи засобів й унеможливлює їх використання на пізніх стадіях захворювання, що негативно відбивається на якості життя і прогнозі хворих. Таким чином, лікар повинен чітко усвідомлювати необхідність ретельного дотримання протоколу лікування ХОЗЛ і використовувати ІКС у якості базисної терапії тільки починаючи з III стадії захворювання, що відображено в наказі МОЗ України № 128.

Ще однією розповсюдженою помилкою є призначення пацієнтам із бронхообструктивними захворюваннями монотерапії β_2-агоністами короткої і тривалої дії. Незважаючи на високу ефективність цієї групи препаратів у поліпшенні функції дихання, в авторитетних дослідженнях був достовірно показаний вплив монотерапії β_2-агоністами на збільшення смертності, чого не спостерігалося у разі додаткового призначення ІКС.

Не меншою проблемою є безпідставне призначення хворим на ХОЗЛ у якості базисної терапії такої групи препаратів, як метилксантини, у той час як роль останніх полягає в зменшенні кортикостероїдної резистентності, у результаті чого можливо не підвищувати пацієнтові дозу ІКС або уникнути призначення системних кортикостероїдів. Як помилку лікаря також можна розглядати неінформування пацієнта про необхідність базисної терапії у разі БА й ХОЗЛ. На думку академіка НАМН України Ю.І. Фещенка, базисна терапія є необхідною умовою поліпшення й збереження здоров'я пацієнтів у випадку хронічних бронхообструктивних захворювань, тож хворий має право знати про наявність високоефективних препаратів, що можуть достовірно поліпшити якість його життя й прогноз.

Участники конференции

В основі ХОЗЛ лежить кілька механізмів – бронхообструкція, запалення, гіперпродукція мокротиння, тому лікування повинне бути спрямоване на регуляцію всіх цих порушень. До 2009 року був накопичений значний обсяг даних клінічних досліджень, що дозволяють зробити висновок про можливості лікування та модифікації ХОЗЛ. Дослідження впливу фармакотерапії (холінолітик короткої дії іпратропій, антиоксидант N-ацетилцистеїн, ІКС) на швидкість зниження обсягу форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) не виправдали надій. У популяційному дослідженні J.Garcia-Aymerich і співавт. (2007) було показано, що регулярні фізичні навантаження сприяють уповільненню швидкості зниження $ОФВ_1$ у курців.

Після публікації результатів досліджень UPLIFT і TORCH стало відомо, що швидкість падіння $ОФВ_1$ вище в пацієнтів молодого віку (<55 років), хоча це й суперечить загальновизнаній моделі зниження функції легень у разі ХОЗЛ (C. Flether, R. Peto, 1977); індекс маси тіла прямо корелює зі швидкістю зниження $ОФВ_1$ (раніше було відомо, що надмірна вага є предиктором важкого перебігу ХОЗЛ і смерті); швидкість зниження $ОФВ_1$ залежить від вихідних розмірів легень і деяких расових особливостей; швидше всього $ОФВ_1$ знижується на II стадії ХОЗЛ, тому лікування потрібно розпочинати вже на ранніх стадіях захворювання; використання бронхолітиків тривалої дії (тіотропію) і β_2-агоністів (у комбінації з ІКС) сприяє поліпшенню якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, і зниженню смертності; при цьому максимальний вплив на швидкість зниження $ОФВ_1$ можливий лише на ранніх стадіях захворювання у пацієнтів віком <55 років, які вперше отримують лікування з приводу ХОЗЛ.

Немає даних щодо зниження смертності у пацієнтів, які отримували комбінацію ІКС + β_2-агоніст, порівняно з групою хворих, які приймали лише бронхолітики короткої дії, при цьому використання холінолітиків тривалої дії вірогідно знижує смертність на 16% і поліпшує якість життя пацієнтів; використання ІКС достовірно асоціюється зі збільшенням ризику розвитку пневмоній порівняно з плацебо та монотерапією β_2-агоністами (p=0,001). Використання холінолітиків тривалої дії (тіотропію) сприяло зниженню частоти серцево-судинних (інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність) і легеневих подій (дихальна недостатність) порівняно з контролем (p=0,05), при цьому не виявлено збільшення частоти гострих порушень мозкового кровообігу.

Таким чином, основу базисної терапії ХОЗЛ становлять бронхолітики й протизапальні препарати, що дозволяють зберігати стабільний перебіг цього захворювання. Бронхолітична терапія включає β_2-агоністи короткої і тривалої дії, холінолітики короткої і тривалої дії, комбіновані препарати (β_2-агоніст + ІКС) і теофіліни. У період загострення з огляду на його етіологію і характер пацієнтові може бути необхідне додаткове призначення антибактеріальних препаратів та ІКС, а в разі важкого перебігу загострення – і системних кортикостероїдів. Ксантини посідають важливе місце в лікуванні пацієнтів з БА й ХОЗЛ, оскільки це єдині засоби, що дозволяють зменшити кортикостероїдну резистентність, особливо в курців, а також утому дихальної мускулатури. За матеріалами, оприлюдненими на IV з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України та II Національному астма-конгресі (2008), на пізніх стадіях БА і ХОЗЛ можливе призначення цих препаратів у дозі 200-400 мг 2 р/сут.

Запобігання загострень є одним із найважливіших завдань у лікуванні ХОЗЛ, оскільки загострення асоціюються зі стійким зниженням якості життя, стрибкоподібним погіршенням легеневої функції та збільшенням витрат на лікування ХОЗЛ. За даними дослідження UPLIFT, використання тіотропію в базисній терапії сприяє зниженню кількості загострень на 14%.

Завідувач відділення профпатології Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру, кандидат медичних наук Алла Богданівна Зубань присвятила доповідь питанням кардіобезпеки терапії ХОЗЛ.

– Щорічно в США від ХОЗЛ помирають більше 120 тис. хворих – кожні 4 хв гине один пацієнт із цією патологією. ХОЗЛ посідає 4-те місце в структурі смертності й 2-ге місце серед причин непрацездатності. В Україні достовірної статистики стосовно ХОЗЛ сьогодні не існує, тому кількість пацієнтів, які померли від ХОЗЛ протягом 2009 року, може перевищити кількість зареєстрованих хворих із цією патологією (Ю.І. Фещенко, 2009).

ХОЗЛ є системним захворюванням, що негативно впливає на діяльність усього організму, при цьому найбільш часто спостерігається супутнє ушкодження серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, аритмії). У пацієнтів із I-II стадією ХОЗЛ відзначається супутнє порушення діяльності серцево-судинної системи в 50% випадків, а в разі III стадії ХОЗЛ цей показник збільшується до 70% (С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова, 2008). За даними закордонних авторів, аритмія виникає у 84% пацієнтів із ХОЗЛ, суправентрикулярна тахікардія – у 52%, шлуночкові форми порушення ритму – у 74% (R.E. Kleiger et al., 1984). Ризик смерті від серцево-судинних захворювань у хворих на ХОЗЛ збільшується у 2-3 рази й становить майже 50% серед усіх причин летальності (L. Huiart et al., 2005). Крім прямого впливу ХОЗЛ на діяльність серцево-судинної системи, це пов'язане із загальними факторами ризику виникнення й прогресування таких захворювань: вік >40 років; паління; гіподинамія; системне запалення (ендотеліальна дисфункція, стимуляція атерогенезу); гипоксемія; порушення мікроциркуляції.

Таким чином, питання кардіобезпеки препаратів для лікування ХОЗЛ є одним із найактуальніших як для пульмонологів, так і для кардіологів. Розглянемо профіль безпеки найбільш широко призначуваних груп засобів для лікування ХОЗЛ.

Доведено, що застосування β_2-агоністів асоціюється зі збільшенням ризику розвитку синусової тахікардії (1 інгаляція β_2-агоніста – ↑ЧСС на 10 уд./хв), гіпокаліємії (зниження рівня калію на 0,36 ммоль/л), гіпохлоремії (зниження на 0,18-0,54 ммоль/л), збільшенням інтервалу QT, пов'язаним з проаритмогенною дією препаратів, а також збільшенням ішемії міокарда й погіршенням серцевої недостатності (S.R. Salpeter et al., 2004). У разі використання 10 інгаляцій β_2-агоністів на добу кардіоваскулярний ризик підвищується у 2 рази (D.H. Au et al., 2002; S. Suissa et al., 2003). Однак у дослідженнях показано, що ці негативні ефекти на серцево-судинну систему можна усунути додатковим призначенням ІКС.

Метилксантини мають украй вузьке терапевтичне вікно, тому призначення цієї групи препаратів вимагає постійного моніторингу рівня діючої речовини в сироватці крові. Ці засоби мають аритмогенну дію і сприяють розвитку синусової тахікардії, суправентрикулярної тахікардії, фібриляції передсердь, шлуночкової аритмії (дозозалежний ефект), а також обумовлюють зниження артеріального тиску (G. Bittar et al., 1991; А.Г. Чучалин, 2008).

Дані дослідження UPLIFT продемонстрували, що холінолітики тривалої дії (тіотропій) мають найбільш сприятливий профіль кардіобезпеки в пацієнтів із ХОЗЛ. Так, у групі тіотропію відзначалося достовірне зниження серцево-судинних подій порівняно з плацебо (95% ДІ 0,84; p<0,05), у тому числі інфаркту міокарда (95% ДІ 0,71; p<0,05); при цьому не спостерігалося збільшення ризику інсульту (фатального й нефатального). Таким чином, серед переваг холінолітика тривалої дії тіотропію (Спірива, «Берінгер Інгельхайм») у лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ можна відзначити достовірне поліпшення функції легень і якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, безпеку тривалого прийому, зниження кардіоваскулярної смертності на 16%, зменшення серцево-судинної захворюваності, відсутність збільшення ризику розвитку інсульту й інфаркту міокарда, зменшення захворюваності на пневмонію, збільшення часу до першого загострення порівняно з плацебо, зменшення потреби в скоропомічних препаратах на 33%, загальне зменшення кількості загострень і пов'язаних з ними госпіталізацій на 14%.

У разі призначення пацієнтам із ХОЗЛ терапії, спрямованої на поліпшення діяльності серцево-судинної системи, варто також ураховувати можливі побічні ефекти деяких груп препаратів на органи дихання:

- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту у 20% випадків провокують сухий кашель, що може бути несприятливим ефектом для пацієнтів із ХОЗЛ, тому як альтернатива рекомендується призначення цим хворим блокаторів рецепторів ангіотензину II, таких як телмісартан;
- β-адреноблокатори можуть спровокувати бронхіальну обструкцію в пацієнтів із ХОЗЛ і, крім цього, знижують ефективність β_2-агоністів, тому за необхідності призначення препаратів цієї групи перевагу варто віддавати найбільш кардіоселективним (бісопрололу, небівололу, бетаксололу) або комбінованим α- і β-блокаторам (лабеталолу, карведилолу);

- тіазидні діуретики сприяють розвитку гіпокаліємії та гіпомагніємії, а також впливають на обмін ліпідів;
- дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, лерканідипін) мають найбільш приємний профіль безпеки в пацієнтів із ХОЗЛ.

Головний позаштатний пульмонолог Управління охорони здоров'я Львівської обласної держадміністрації, доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Н.Д. Рудницька розповіла про особливості ведення пацієнтів із важким бронхообструктивним синдромом (БОС).

– БОС – це симптомокомплекс порушень бронхіальної провідності функціонального й органічного ґенезу, що проявляється приступоподібним кашлем і експіраторною задишкою, а також характеризується гіперреактивністю бронхів.

БОС найчастіше супроводжує перебіг таких захворювань, як ХОЗЛ, БА, пневмонія, туберкульоз. Нерідко БОС виникає у разі гострих респіраторних вірусних захворювань (найчастіше викликаних респіраторно-синцитіальним вірусом – майже 50% випадків, вірусом парагрипу, рідше – вірусами грипу й аденовірусами), на тлі яких може протікати у формі гострого обструктивного бронхіту. Як правило, БОС може як розвиватися гостро, так і мати тенденцію до персистуючого перебігу. Основною причиною розвитку цього синдрому за вірусної інфекції вважається блокуюча дія вірусу на M_2-рецептори (на відміну від M_1-рецепторів M_2-рецептори пригнічують вивільнення ацетилхоліну), унаслідок чого розвивається гіперреактивність бронхів і бронхоспазм. Крім цього, порушення регуляції з боку вегетативної нервової системи може супроводжуватися збільшенням холінергічної та ослабленням адренергічної активності.

Залежно від вираженості клінічних проявів цей синдром може протікати латентно або симптоматично; за течією виділяють гострий і хронічний БОС, за ступенем важкості – легкий, середньої важкості, важкий.

Клінічно БОС проявляється свистячим диханням, тахіпное, задишкою, наявністю сухих хрипів під час аускультації. Правильна діагностика й бронхолітична терапія БОС у разі гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) є важливими терапевтичними завданнями. З огляду на механізм розвитку БОС у разі ГРВІ найбільш ефективним і патогенетично обґрунтованим видається використання комбінованого препарату Беродуал Н.

Антихолінолітичні засоби протидіють передачі нервових імпульсів та впливу ацетилхоліну на мускаринові рецептори. Окрім того, холінолітичні препарати зменшують запальні явища у дихальних шляхах, поліпшують прохідність бронхів, значно зменшують можливість колонізації дихальних шляхів патогенними мікроорганізмами та знижують секрецію слизу слизистими залозами і келихоподібними клітинами, що також сприяє зменшенню проявів запалення.

Доповідач також поділилася власним досвідом ведення пацієнтів із грипом A/H1N1, що характеризується важким перебігом, різким підвищенням температури тіла, загальнотоксичними явищами. Спостерігався блискавичний перебіг із швидким прогресуванням фізикально-рентгенологічної картини та стрімким розвитком пневмонії з явищами геморагічного альвеоліту. Кашель був спочатку помірним непродуктивним (сухим) із швидкою негативною динамікою з приєднанням задишки та респіраторної або дихальної недостатності (найчастіше з 3-5 дня захворювання). Відомо, що в Західній Україні захворюваність цим штамом грипу була значно вищою порівняно із середніми показниками у країні в цілому, що дозволило накопичити значний досвід діагностики й лікування цього важкого захворювання. Окрім противірусних, антибактеріальних засобів та кисневої неінвазивної терапії, у випадках пневмоній, ускладнених БОС, відповідно до наказу №128 МОЗ України використовували бронхолітичні препарати холінолітичного ряду (Беродуал Н та Спірива), β_2-агоністи (небулайзерні форми), муколітики (Лазолван) та гормони. Завдяки такій комплексній терапії пневмосклероз, за даними повторних обстежень, зникав через 2-3 місяці, показники функції зовнішнього дихання поверталися до норми.

Завідувач діагностичного відділення № 2 Львівського регіонального фтизіопульмонологічного центру Ольга Степанівна Толох поділилася новими даними щодо фенотипів ХОЗЛ, представленими на форумі «ХОЗЛ: різнорідність та фенотипи. Чи є вплив на лікування?», який відбувся у м. Лісабоні (Португалія) у березні цього року.

– З урахуванням значної варіабельності пускових механізмів розвитку, клінічного перебігу й прогнозу ХОЗЛ перед медичною спільнотою останнім часом постало питання, чи є ХОЗЛ залежно від фенотипу й генотипу однією патологією, чи йдеться про різні захворювання. Сьогодні, окрім добре відомих лікарям емфізематозного та бронхітичного фенотипів ХОЗЛ, виділяють астматичний та різні поєднані варіанти (Marsh et al, 2008). У разі кожного типу ХОЗЛ можуть домінувати конкретні клінічні особливості (диспное, часті загострення, низький індекс маси тіла, депресія і тривога, низька толерантність до фізичних навантажень, ХОЗЛ у пацієнтів, які не курять) чи фізіологічні механізми (швидке зниження $ОФВ_1$, резистентність до ІКС чи добра відповідь на ІКС, гіперкапнія, висока чутливість до бронходилататорів, наявність гіперінфляції та легеневої гіпертензії) (Friedlander et al., 2007).

Серед патогенетичних факторів розвитку ХОЗЛ можна виділити такі: дефіцит α_1-антитрипсину; наявність α_1-антихемотрипсину; трансмембранний регуляторний білок; вітамін D-поєднуючий протеїн; α_2-макроглобулін; цитохром $P450_{1A1;}$ антигени групи крові (пацієнти з групою крові II (A) мають гірші показники $ОФВ_1$ порівняно з групою I (0); систему HLA (зменшення частоти алеля HLA-Bw16 у пацієнтів із низьким $ОФВ_1$ і збільшення частоти алеля HLA-B7); імунодефіцитні стани.

Жінки більш чутливі до негативного впливу тютюнового диму порівняно з чоловіками (A. Lindberg et al., 2007). Перенесені в дитинстві захворювання бронхолегеневої системи можуть бути важливими предикторами розвитку ХОЗЛ надалі, однак варто брати до уваги, що жодне з обструктивних захворювань респіраторної системи в дітей не є аналогом ХОЗЛ у дорослих пацієнтів.

***

Весною в м. Ужгороді особливо гарно: повітря напоєне ароматами квітучої сакури та китайських яблунь. Можливість дихати вільно, щоб насолоджуватися цими дарунками природи, а також здатність до щоденної фізичної активності є одними із найбільших цінностей і найважливішими компонентами якості життя людини. Зусилля лікарів-пульмонологів, кардіологів, а також фахівців широкого профілю повинні бути спрямовані на те, щоб якомога довше зберегти цю можливість для пацієнтів.

Підготувала ***Тетяна Спринсян***
Фото автора