

# Актуальные проблемы лечения больных ХОЗЛ

Научно-практическая конференция с таким названием состоялась 14 апреля текущего года на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины». В ней приняли участие ведущие специалисты Украины в области пульмонологии и практикующие врачи разных специальностей, которые занимаются диагностикой и лечением пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).



Открыл мероприятие главный специалист МЗ Украины по пульмонологии и фтизиатрии, академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко. Он обратил внимание участников конференции на самые актуальные проблемы, связанные с ХОЗЛ.

— ХОЗЛ сегодня — одна из наиболее серьезных медико-социальных проблем как в нашей стране, так и во всем мире. Ее актуальность обусловлена прежде всего чрезвычайно высокими показателями распространенности, инвалидизации и смертности от этого заболевания, в основе которых, в свою очередь, лежит недостаточное внимание к вопросам профилактики (борьбе с курением), несвоевременная диагностика и отсутствие адекватного лечения.

Позднее выявление ХОЗЛ характерно не только для Украины, но и многих других стран мира, в том числе экономически развитых, что связано с почти бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях. Больные ХОЗЛ обращаются за медицинской помощью уже при выраженной одышке и постоянном кашле, то есть на поздних стадиях болезни, когда, к сожалению, лечение уже не так эффективно и меньше влияет на прогноз. Своевременная диагностика, а следовательно, и более высокая эффективность терапии возможны при условии проведения скрининга, то есть выполнения спирометрии лицам из групп риска, в первую очередь курильщикам.

Одной из причин неадекватного лечения, а возможно, и поздней диагностики ХОЗЛ, иными словами недостаточного внимания врачей к этой проблеме, является недооценка ими возможностей современных препаратов для базисной терапии ХОЗЛ. Более 15 лет ведущие специалисты привлекают внимание практикующих врачей к проблеме ХОЗЛ и необходимости регулярной поддерживающей терапии, однако до сих пор значительное количество украинских пациентов не получают такое лечение. Как и в прошлые годы, в структуре продаж лекарственных средств для лечения бронхообструктивных заболеваний лидируют бронхолитики короткого действия, применение которых должно быть сведено к минимуму с помощью адекватной базисной терапии. В свою очередь современные препараты для базисного лечения ХОЗЛ в структуре продаж занимают незначительную долю.

**!** Хочу еще раз акцентировать внимание врачей на том, что современные препараты для базисной терапии ХОЗЛ, назначение которых предусмотрено международными и отечественными рекомендациями, позволяют не только устранить или уменьшить выраженность симптомов, повысить качество жизни больных, снизить риск обострений, но и замедлить прогрессирование заболевания и продлить жизнь пациентов. Эти возможности врачи должны обязательно использовать у каждого пациента.

Еще одна важная проблема в нашей стране — неудовлетворительный статистический учет заболеваемости и распространенности ХОЗЛ, что затрудняет повышение качества оказания медицинской помощи этим больным. Почти три года назад Министерство здравоохранения Украины по настоянию ведущих специалистов внесло необходимые изменения в статистическую учетно-отчетную документацию, выделив ХОЗЛ как отдельную нозологию. Однако серьезного улучшения статистического учета заболеваемости и распространенности ХОЗЛ за это время, к большому сожалению, не произошло. Официальные статистические данные за 2010 год все еще очень существенно расходятся с данными зарубежных эпидемиологических исследований, которые мы можем экстраполировать на Украину. По нашим оценкам, реальная распространенность ХОЗЛ в нашей стране составляет не меньше 3,5-4,2% взрослого населения. Поэтому я призываю врачей внимательнее относиться к заполнению учетно-отчетной документации по ХОЗЛ.

Следует отметить, что выявлением больных ХОЗЛ и в значительной степени их ведением занимаются врачи общей практики и участковые терапевты. Но с сожалением приходится констатировать недостаточно эффективное взаимодействие между терапевтической и пульмонологической службами. А ведь преимущество

между различными уровнями оказания медицинской помощи — обязательное условие высокой эффективности лечения пациентов.

Не менее важным является постоянное повышение уровня знаний врачей как первичного звена здравоохранения, так и пульмонологов по вопросам диагностики и лечения ХОЗЛ, что возможно при их регулярном участии в образовательных программах, которые проводятся при поддержке нашего института, Ассоциации фтизиатров и пульмонологов Украины и фармацевтических компаний, а также в научно-практических конференциях.



Заведующая отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Яшина напомнила основные принципы базисной терапии пациентов с ХОЗЛ.

— ХОЗЛ представляет собой непрерывно прогрессирующую патологию, при этом основной ее симптом — одышка — появляется уже на более поздних этапах развития заболевания, когда структурные и функциональные нарушения со стороны легких значительно выражены. Хочу акцентировать внимание врачей на том, что очень важно выявлять ХОЗЛ еще до развития одышки, например, когда пациент жалуется на периодический кашель или, что еще лучше, при бессимптомном снижении функции легких, что возможно при проведении скрининга. Лечение ХОЗЛ необходимо начинать сразу после выявления заболевания, поскольку в таком случае больше шансов повлиять на его течение и прогноз, чем при более позднем начале терапии.

В основе патогенеза ХОЗЛ лежит хроническое воспаление, которое отличается от такового при бронхиальной астме (БА). Другой характер воспалительного процесса при ХОЗЛ (участие альвеолярных макрофагов, нейтрофилов и CD8+-клеток в отличие от эозинофилов, тучных клеток и CD4+-клеток при БА) обуславливает отличия как в патоморфологической и клинической картине этих заболеваний, так и в подходах к лечению. При ХОЗЛ отмечаются фиброз мелких бронхов и разрушение альвеол, поэтому нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) являются лишь частично обратимыми в отличие от БА, при которой у большинства пациентов бронхообструкция полностью обратима и наблюдается очень хороший ответ на терапию бронхолитиками и ингаляционными кортикостероидами (ИКС).

При проведении фармакотерапии ХОЗЛ рекомендуется индивидуализированный подход. При этом преследуются следующие цели лечения: профилактика и контроль симптомов, снижение частоты и тяжести обострений, профилактика осложнений, улучшение общего состояния здоровья пациента, повышение физической выносливости и качества жизни и, возможно, замедление снижения функции легких.

**!** Следует отметить, что выраженность хронического воспаления в нижних дыхательных путях при ХОЗЛ коррелирует со степенью нарушения ФВД. Поэтому лечение пациентов с ХОЗЛ должно быть направлено как на улучшение функции легких, так и на купирование воспалительного процесса.

В современных международных рекомендациях по ведению пациентов с ХОЗЛ (GOLD, 2010) рекомендуется проводить лечение в соответствии со стадией заболевания. На I стадии (легкое течение,  $ОФВ_1 \geq 80\%$  от должного,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ \geq 70\%$ ) необходимо активное воздействие на факторы риска, прежде всего отказ от курения и вакцинация против гриппа, а также прием бронхолитиков короткого действия по требованию (при появлении симптомов). Начиная со II стадии (среднетяжелое течение,  $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ), рекомендуют применение одного или более бронхолитиков длительного действия и легочную реабилитацию. С III стадии (тяжелое течение,  $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ) при повторяющихся обострениях в схему лечения включают ИКС, при наличии хронического бронхита и обострений в анамнезе — ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа



(ФДЭ-4). На IV стадии (очень тяжелое течение,  $ОФВ_1 < 30\%$  или  $< 50\%$  при наличии хронической легочной недостаточности (ХЛН),  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ) рекомендуют длительную кислородотерапию (при ХЛН), а также можно рассмотреть возможность хирургического уменьшения объема легких (буллэктомии).

**!** В отличие от БА при ХОЗЛ объем базисной терапии не уменьшают даже в случае стабильного улучшения состояния пациента, поскольку это заболевание постоянно прогрессирует.

Бронхолитики ( $\beta_2$ -агонисты, холинолитики и метилксантины) занимают центральное место в симптоматической терапии ХОЗЛ. Эти препараты позволяют предупредить или купировать симптомы заболевания и улучшить переносимость физической нагрузки, даже если при этом не происходит достоверное изменение показателя  $ОФВ_1$ .

Бронхолитики короткого действия рекомендуют применять для купирования симптомов (по требованию). Бронхолитический эффект холинолитиков короткого действия длится дольше, чем у  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. Комбинация бронхолитиков короткого действия разных фармакологических классов позволяет повысить эффективность лечения и снизить риск развития побочных эффектов по сравнению с повышением дозы одного препарата.

Регулярное применение бронхолитиков длительного действия более эффективно и удобно, чем прием препаратов короткого действия. Холинолитик длительного действия обеспечивает более выраженное сокращение частоты обострений по сравнению с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ достоверного улучшения функции легких можно достичь при применении комбинации этих препаратов.

Регулярное применение ИКС, которое рекомендуют при тяжелом и очень тяжелом течении заболевания ( $ОФВ_1 < 50\%$  от должного) и повторных обострениях, снижает частоту обострений и таким образом улучшает состояние здоровья больных. По данным большинства исследований, длительная терапия ИКС не влияет на скорость снижения  $ОФВ_1$ , хотя в одном исследовании (TORCH) такое свойство было продемонстрировано для флутиказона (у больных ХОЗЛ с  $ОФВ_1 < 60\%$  от должного). Лечение ИКС не снижает общую смертность, а также повышает риск пневмонии. Но следует обратить внимание на тот факт, что при этом ИКС снижают уровень смертности от пневмонии.

Показано, что комбинация ИКС и  $\beta_2$ -агониста длительного действия более эффективна, чем каждый из них по отдельности, в отношении снижения частоты обострений, улучшения функции легких и общего состояния здоровья пациентов. У больных ХОЗЛ с  $ОФВ_1 < 60\%$  от должного применение ИКС,  $\beta_2$ -агониста длительного действия и их комбинации, по данным исследования TORCH, замедляет снижение  $ОФВ_1$ . В то же время комбинированная терапия повышает риск развития пневмонии и, по данным крупных проспективных клинических исследований, достоверно не влияет на смертность. Добавление комбинация ИКС и  $\beta_2$ -агониста длительного действия к холинолитикам длительного действия (тиотропию) обеспечивает дополнительные преимущества.

Метилксантины характеризуются узким терапевтическим окном. В высоких дозах теофиллин является эффективным бронхолитиком, но обладает высоким потенциалом токсичности. Поэтому предпочтение у большинства пациентов с ХОЗЛ следует отдавать ингаляционным бронхолитикам ( $\beta_2$ -агонистам и холинолитикам).

Также следует избегать регулярного применения системных кортикостероидов у больных ХОЗЛ из-за низкого соотношения польза/риск.

Новым препаратом, рекомендованным для базисной терапии ХОЗЛ в 2010 году руководством GOLD, является

ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт. Этот противовоспалительный препарат был специально разработан для лечения ХОЗЛ и сегодня показан при тяжелом и очень тяжелом течении заболевания у пациентов с наличием хронического бронхита (кашель с выделением мокроты) и обострений в анамнезе. Это препарат при добавлении к ИКС и  $\beta_2$ -агонистам длительного действия позволяет дополнительно снизить частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, требующих назначения системных кортикостероидов.

Также в комплексное лечение пациентов с ХОЗЛ I-II стадии рекомендуют включать фенспирид. Его применение уменьшает выраженность воспаления, улучшает переносимость физических нагрузок и функцию легких, уменьшает выраженность симптомов, повышает качество жизни.

У пациентов с выраженной гиперинфляцией и, соответственно, очень низкими показателями объемной скорости вдоха бронхолитики можно применять через небулайзер.



Для больных с ХОЗЛ IV стадии и ХЛН одной из главных нефармакологических терапевтических опций является длительная (>15 ч/сут) кислородотерапия, которая может повысить выживаемость больных.

**Важное условие эффективности базисной терапии ХОЗЛ – регулярный контроль течения заболевания и результатов лечения с внесением при необходимости изменений в схему терапии, а также обучение пациентов и повышение их приверженности лечению.**



**Заведующий отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Ярославович Дзюблик** посвятил выступление основным принципам лечения обострений ХОЗЛ.

Обострения ХОЗЛ ассоциируются с повышением частоты госпитализаций, риска смерти и более быстрым прогрессированием заболевания. Так, по данным руководства GOLD, госпитальная летальность при тяжелых обострениях ХОЗЛ достигает 10%, общая смертность в течение года после обострения – 40%, в течение 3 лет – 49%.

Триггерами обострений ХОЗЛ могут выступать инфекционные и неинфекционные факторы (загрязнение и изменение условий окружающей среды, низкий иммунитет и др.). Инфекционные агенты являются причиной приблизительно 80% обострений, в том числе бактерии – 40-50% случаев, вирусы – 30-40%, атипичные микроорганизмы – 5-10%. В структуре бактериальных обострений ХОЗЛ приблизительно 30% случаев приходится на *H. influenzae*, по 14% – на *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*, по 10% – на *H. parainfluenzae* и *Enterobacteriaceae*, по 6% – на *P. aeruginosa* и *S. aureus* (A. Obaji и S. Sethi, 2001).

Основными критериями обострения являются усиление (усиление) одышки, увеличение объема выделяемой мокроты и появление гнойной мокроты (или усиление ее гнойности).

**Согласно руководству GOLD каждое обострение ХОЗЛ требует обязательного медицинского вмешательства.**

Лечение обострения следует начинать с интенсификации бронхолитической терапии (за счет увеличения дозы применявшихся ранее препаратов и добавления других бронхолитиков). В большинстве случаев необходима комбинированная терапия с использованием препаратов с разным механизмом действия, что обеспечивает более выраженный бронходилатационный эффект.

При недостаточной эффективности ИКС и  $ОФВ_1 < 50\%$  следует назначить системные глюкокортикостероиды

(преднизолон в дозе 30-40 мг/сут, предпочтительно перорально) курсом 7-10 дней (более продолжительное применение не повышает эффективность терапии).

**Антибактериальная терапия эффективна при обострении ХОЗЛ с наличием клинических признаков инфекции дыхательных путей.**

Обзор 11 плацебо-контролируемых исследований (n=917), проведенный Кокрановским сотрудничеством, показал, что применение антибиотиков с целью лечения обострений ХОЗЛ при наличии кашля и гнойной мокроты приводило к уменьшению риска смерти на 73%, неэффективности терапии – на 53%, частоты выделения гнойной мокроты – на 44% (Ram et al., 2006).

Согласно руководству GOLD антибиотики следует назначать:

- при I типе обострения ХОЗЛ по Anthonisen (при наличии трех основных критериев обострения);
- при II типе обострения ХОЗЛ, когда один из двух имеющихся критериев обострения – гнойная мокрота;
- при тяжелом обострении ХОЗЛ, требующем применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

При III типе обострения (наличие одного критерия) эффективность антибиотиков сопоставима с плацебо.

Согласно отечественным рекомендациям антибиотики следует применять у пациентов с бактериальным обострением ХОЗЛ, то есть при наличии гнойной мокроты. Антибактериальный препарат выбирают в зависимости от возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, частоты обострений и показателя  $ОФВ_1$ . У пациентов младше 65 лет без сопутствующих заболеваний, с частотой обострений <4 раз в год и  $ОФВ_1 > 50\%$  от должного препаратами первого ряда являются аминопенициллины



или макролиды, второго ряда – респираторные фторхинолоны. У пациентов старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями, частотой обострений >4 раз в год и  $ОФВ_1$  от 30 до 50% необходимо применять защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения, респираторные фторхинолоны. Пациентам с очень тяжелым обострением ХОЗЛ ( $ОФВ_1 < 30\%$ , постоянное применение системных глюкокортикостероидов и частое применение антибиотиков) следует назначать препараты с антисинегнойной активностью (фторхинолоны II-III поколения,  $\beta_2$ -лактамы с антисинегнойной активностью в сочетании с аминогликозидами).

При тяжелом обострении могут понадобиться кислородотерапия и ИВЛ.



**На механизмах развития и основных принципах лечения осложненных ХОЗЛ остановился заведующий клинико-функциональным отделением ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Константинович Гаврисюк.**

Основные осложнения ХОЗЛ – легочная недостаточность (ЛН) и хроническое легочное сердце (ХЛС).

Под термином «легочная недостаточность» подразумевают неспособность легких обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови в состоянии покоя или при умеренных физических нагрузках. К основным механизмам развития ЛН относятся: обструкция дыхательных путей (ключевая роль при ХОЗЛ), рестрикция альвеол, диффузионные расстройства при утолщении альвеолокапиллярной мембраны, нарушения легочного кровотока и сокращение легочной функционирующей ткани. ЛН входит в более широкое понятие «дыхательная недостаточность», которая может быть вызвана и внелегочными причинами.

Основные проявления ЛН: одышка, цианоз кожных покровов и слизистых оболочек, снижение физической активности и качества жизни. Следует отметить, что

одышку считают одним из ключевых факторов, определяющих качество жизни больных с ЛН, в том числе при ХОЗЛ. Важно помнить о том, что измерение показателей ФВД с помощью спирометрии не дает полного представления о функциональном состоянии пациента и влиянии нарушений функции легких на качество жизни. Поэтому в последнее время важная роль отводится субъективной количественной оценке выраженности одышки с помощью различных шкал, наибольшее распространение среди которых сегодня получила шкала MRS (Medical Research Council).

ХЛС сегодня рассматривается как синдром недостаточности кровообращения с периферическими отеками, развивающийся при заболеваниях, поражающих структуру или только функцию легких (за исключением патологии сердца).

Раньше считалось, что легочная гипертензия (ЛГ) является основной причиной развития ХЛС, правожелудочковой недостаточности и отеков у пациентов с ХОЗЛ. Но это не так.

**В настоящее время большинство пульмонологов полагают, что ЛГ при ХОЗЛ является биологически целесообразной реакцией, не требующей медикаментозного вмешательства. Более того, согласно руководству GOLD вазодилататоры противопоказаны больным ХОЗЛ, так как могут ухудшить их состояние. Основная роль в развитии периферических отеков при ХОЗЛ отводится гиперкапнии, повышению внутригрудного давления и нарушениям микроциркуляции в легких, одной из причин которых является компенсаторный эритроцитоз вследствие хронической гипоксемии.**

Поэтому лечение пациентов с ХОЗЛ, декомпенсацией кровообращения и ЛН должно быть направлено в первую очередь на поддержание газового состава крови на оптимальном уровне. Этому способствует базисная терапия ХОЗЛ  $\beta_2$ -агонистами и холинолитиками длительного действия и ИКС. Так, уменьшение бронхиальной обструкции приводит к нормализации вентиляционно-перфузионного отношения, снижению внутригрудного давления, уменьшению застоя в системе нижней полой вены, уменьшению гипоксической вазоконстрикции и снижению ЛГ. В результате происходит уменьшение степени недостаточности кровообращения.

Инфузионная терапия гиперосмолярными растворами обеспечивает гемодилюцию и способствует уменьшению выраженности нарушений микроциркуляции в легких.



Также в схему лечения пациентов с ХОЗЛ и ХЛС включают диуретики. Необходимо помнить о том, что прием салуретиков (фуросемид, этакриновая кислота) вызывает гемоконцентрацию, что повышает риск тромбоэмболических осложнений, поэтому в лечении больных с ХЛС предпочтение следует отдавать препаратам с осмодиуретическими свойствами (сорбитол), которые за счет повышения осмолярности крови обеспечивают гемодилюцию. При недостаточном диуретическом эффекте сорбитола можно добавить салуретик, но в невысоких дозах.

Пациентам, у которых не удается достичь улучшения легочной вентиляции с помощью медикаментозного лечения, назначают кислородотерапию. Однако важно помнить о том, что гипероксигенация оказывает токсическое действие. Чтобы избежать развития нежелательных явлений, следует назначать кислородотерапию только при  $PaO_2 \leq 59$  мм рт. ст. или  $SaO_2 \leq 89\%$  в покое и проводить ее длительно (не менее 15 ч в сутки), а не короткими курсами. Задача кислородотерапии заключается в коррекции гипоксемии и достижении значений  $PaO_2 > 60$  мм рт. ст. и  $SaO_2 > 90\%$  (оптимально в пределах 60-65 мм рт. ст. и 90-95% соответственно). Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси не должна превышать 40% (скорость потока  $\leq 5$  л/мин при вдыхании через носовые канюли, у большинства больных – 1-3 л/мин). Обязательным условием является увлажнение вдыхаемых смесей.

Подготовил Вячеслав Килимчук