



Медикаментозна терапія при стабільному теченні ХОЗЛ

Глобальна стратегія по діагностиці, ліченню і профілактиці ХОЗЛ (2010)

Медикаментозна терапія при хронічному обструктивному захворюванні легких (ХОЗЛ) застосовується для запобігання та контролю симптомів захворювання, зменшення частоти та тяжкості обострень, покращення стану здоров'я пацієнта та підвищення толерантності до фізичної навантаження. Більшість досліджень показали, що існуючі сьогодні препарати для лікування ХОЗЛ не здатні в довгостроковій перспективі зупинити зниження функції легких, яке є характерною рисою цього захворювання (рівень доказальств А), хоча існують обмежені доказальства того, що регулярне застосування β₂-агоністів тривалого дії, інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) та їх комбінації може зменшувати швидкість зниження функції легких (рівень доказальств В). Слідователно, фармакотерапія при ХОЗЛ використовується переважно для зменшення вираженості симптомів і/або частоти ускладнень.

Так як ХОЗЛ є, як правило, прогресуючим захворюванням, рекомендації по медикаментозному ліченню цього захворювання відповідають наступним основним принципам.

- Терапія зазвичай будується за принципом ступінчатого посилення з призначенням більшої кількості препаратів по мірі загострення тяжкості захворювання.

- Регулярне лічення повинно проводитися на одному і тому ж рівні протягом тривалого часу, якщо не розвиваються клінічно значимі побічні ефекти або не погіршується перебіг захворювання.

- Хворі відрізняються по реакції на терапію та побічним ефектам, які вони відчувають під час лічення. Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтом протягом достатнього періоду часу, щоб переконатися в тому, що досягнута ціль призначеної терапії без небажаних наслідків для хворого. Ефект лічення ХОЗЛ при призначенні бронхолітиків та ІКС може розвиватися швидше, ніж вважалося раніше, однак в даний час не існує ефективного методу для того, щоб визначити, чи буде лічення скорочувати частоту загострень.

Нижче наведено медикаментозні засоби в тому порядку, в якому вони повинні зазвичай вводитися в схему лічення пацієнтів з ХОЗЛ залежно від тяжкості захворювання та вираженості клінічних симптомів. Тем не менш необхідний індивідуальний підхід до кожного пацієнта при виборі режиму терапії, оскільки взаємозв'язок між вираженістю симптомів та ступенем обмеження швидкості повітряного потоку можуть впливати на інші фактори, такі як частота та тяжкість загострень, наявність одного або кількох ускладнень, дихальної недостатності, супутніх захворювань (серцево-судинних, пов'язаних з порушеннями сну та ін.) та загальний стан здоров'я пацієнта.

Класи препаратів, широко застосовувані в ліченні ХОЗЛ, наведені в таблиці 1. Вибір всередині кожного класу залежить від доступності препаратів та реакції пацієнта на терапію.

Бронхолітики

Бронхолітиками називають лікарські засоби, які збільшують показник об'єму форсованого видиху за 1-ю секунду (ОФВ₁) або змінюють інші спірометричні показники переважно за рахунок зменшення тону гладкої мускулатури бронхів, тобто збільшення швидкості експіраторного повітряного потоку відбувається за рахунок розширення дихальних шляхів, а не зменшення еластичної тяги легочної тканини. Ці препарати покращують опорожнення легких, сприяють

зменшенню динамічної гіперінфляції в стані спокою та в час фізичних вправ, покращують переносимість фізичної навантаження. Вираженість цих змін, особливо на більш пізніх стадіях ХОЗЛ, не завжди корелює з покращенням показника ОФВ₁. Постійна бронходилатація з допомогою препаратів, діючих переважно на гладкі м'язи бронхів, не зупиняє швидкість зниження функції легких на I стадії

ХОЗЛ (легка ступінь) і, отже, не впливає на прогноз захворювання (рівень доказальств В).

Бронхолітики є основними препаратами для симптоматичного лічення ХОЗЛ (рівень доказальств А) (табл. 2). Ці препарати можуть призначатися як за вимогою для купірування персистируючих або посилюючих симптомів, так і в якості постійної базисної терапії для запобігання або зменшення вираженості симптомів.

Побічні ефекти бронхолітиків фармакологічно передбачувані та дозозалежні. Порівняно з пероральними формами при застосуванні інгаляційних бронхолітиків небажані реакції розвиваються рідше і швидше зникають після припинення препарату. Пацієнти з ХОЗЛ, як правило, старші за інших хворих бронхіальною астмою і, отже, частіше мають супутні захворювання, тому ризик розвитку побічних ефектів бронхолітиків у них вище.

Таблиця 1. Лікарські форми та стандартні дози препаратів для лічення ХОЗЛ*

Препарат	Інгалятор (мкг)	Розчин для небулайзера (мг/мл)	Пероральні форми	Ін'єкційні форми (мг)	Тривалість дії (години)
β₂-агоністи					
Короткого дії					
Фенотерол	100-200 (MDI)	1	0,05% (сіроп)		4-6
Левосальбутамол	45-90 (MDI)	0,21; 0,42			6-8
Сальбутамол	100, 200 (MDI та DPI)	5	5 мг (табл.), 0,024% (сіроп)	0,1; 0,5	4-6
Тербуталин	400, 500 (DPI)		2,5; 5 (табл.)		4-6
Тривалого дії					
Формотерол	4,5-12 (MDI та DPI)	0,01 [†]			12+
Арформотерол		0,0075			12+
Індекатерол	150-300 (DPI)				24
Сальметерол	25-50 (MDI та DPI)				12+
Антихолінергічні препарати					
Короткого дії					
Іпратропію бромід	20; 40 (MDI)	0,25-0,5			6-8
Окситропію бромід	100 (MDI)	1,5			6-8
Тривалого дії					
Тіотропій	18 (DPI), 5 (SMI)				24+
Комбінація β₂-агоніста короткого дії з антихолінергічним препаратом в одному інгаляторі					
Фенотерол/іпратропій	200/80 (MDI)	1,25/0,5			6-8
Сальбутамол/іпратропій	75/15 (MDI)	0,75/0,5			6-8
Метилксантини					
Амінофілін			200-600 мг (табл.)	240 мг	Варіабельна, до 24 ч
Теофілін (замедленого высвобождения)			100-600 мг (табл.)		Варіабельна, до 24 ч
Інгаляційні кортикостероїди					
Беклометазон	50-400 (MDI та DPI)	0,2-0,4			
Будесонід	100, 200, 400 (DPI)	0,2; 0,25; 0,5			
Флутиказона пропіонат	50-500 (MDI та DPI)				
Комбінація β₂-агоніста тривалого дії з кортикостероїдом в одному інгаляторі					
Формотерол/будесонід	4,5/160, 9/320 (DPI)				
Салметерол/флутиказона пропіонат	50/100, 50/250, 50/500 (DPI), 25/50, 25/125, 25/250 (MDI)				
Системні кортикостероїди					
Преднізолон			5-60 мг (табл.)		
Метилпреднізолон			4,8, 16 мг (табл.)		
Інгібітори фосфодіестерази-4					
Рофлуміласт			500 мкг		

* Не всі лікарські форми доступні в усіх країнах; в деяких країнах можуть бути доступні інші лікарські форми.

[†]Розчин формотерола для небулайзера випускається в одноступінчатих ампулах, що містять 20 мкг препарату в 2 мл.

MDI – дозований аерозольний інгалятор; DPI – сухопорошковий інгалятор; SMI – жидкостний дозований інгалятор.

Таблиця 2. Бронхолітики при стабільному теченні ХОЗЛ

• Бронхолітики являються основними препаратами для симптоматичного лікування ХОЗЛ
• Предпочтительним являється інгаляційний шлях введення препаратів
• Вибір між β ₂ -агоністами, холінолітиками, теофіліном і комбінованою терапією залежить від доступності препаратів і індивідуального відгуку пацієнта на терапію з точки зору зменшення вираженості симптомів і розвитку побічних ефектів
• Бронхолітики назначають як по вимогам, так і в якості постійної базисної терапії для запобігання або зменшення вираженості симптомів
• Інгаляційні бронхолітики тривалого дії більш ефективні і зручні в застосуванні
• Комбінація бронхолітиків різних фармакологічних класів дозволяє підвищити ефективність терапії і зменшити ризик розвитку побічних реакцій порівняно з збільшенням дози одного препарату

При назначенні інгаляційних бронхолітиків особе увагу слід звернути на ефективну доставку діючої речовини в нижні дихальні шляхи, при цьому обов'язковим являється навчання пацієнта правильній техніці інгаляції. Вибір доставочного пристрою залежить від доступності, вартості, переваг лікуючого лікаря, а також звичок і можливостей пацієнта. У тяжких ХОЗЛ частіше відзначаються проблеми з координацією вдиху і активації доставочного пристрою, тому вони частіше відчувають труднощі при використанні простих дозованих аерозольних інгаляторів (ДАІ) порівняно зі здоровими добровольцями або більш молодими хворими бронхіальною астмою. Крайне важливо переконатися в тому, що пацієнт правильно виконує інгаляцію, при цьому контрольні перевірки слід здійснювати в час кожного візиту.

Для більшості бронхолітиків доступні альтернативні доставочні пристрої (ДАІ, активовані вдихом, ДАІ со спейсером). Сухопорошкові інгалятори можуть бути більш зручними в застосуванні і, ймовірно, забезпечують більш високу легочну депозицію, хоча для ХОЗЛ це ще не встановлено. В цілому при ХОЗЛ відзначається депонізація частин діючої речовини в основному в центральних бронхах в зв'язі з частично необоротним обмеженням повітряного потоку і більш низкими показателями об'ємної швидкості вдиху. Багато препаратів доступні в формі розчинів для небулайзерів. У пацієнтів з дуже вираженою гіперінфляцією і, відповідно, з дуже низкими показателями об'ємної швидкості вдиху введення препаратів за допомогою небулайзера теоретично може мати перевагу. Однак існують мало доказів, отриманих в рандомізованих дослідженнях, на користь небулайзерів порівняно з іншими доставочними пристроями. Крім того, застосування небулайзерів часто залежить від місцевих переваг, їх доступності і вартості. Пользу небулайзера слід оцінювати з точки зору динаміки вираженості симптомів, оскільки зміни функції легень порівняно з іншими доставочними пристроями можуть бути незначними і знаходитися в межах воспроизводимості результатів. Терапія з допомогою небулайзера повинна бути продовжена тільки в тих випадках, коли пацієнти повідомляють про чітке перевагу цього доставочного пристрою в порівнянні з зменшенням вираженості симптомів.

Залежність доза/ефект при використанні показателя ОФВ₁ в якості кінцевої точки має вигляд відносно пологої кривої для всіх класів бронхолітиків. Їх токсичність також являється

дозозалежимою. Показано, що підвищення на порядок дози β₂-агоніста або антихолінергічного засобу, особливо при використанні небулайзера, ефективно при загостренні захворювання, по даним суб'єктивної оцінки свого стану пацієнтом (рівень доказів В), однак не завжди виявляється корисним при стабільному теченні ХОЗЛ (рівень доказів С).

Всі класи бронхолітиків здатні підвищити толерантність до фізичної навантаження, при цьому необов'язково відзначається достовірне збільшення показателя ОФВ₁ (рівень доказів А). Регулярна терапія бронхолітиками тривалого дії, включаючи небулізовані форми, більш ефективна і зручна, ніж застосування короткодіючих бронхолітиків (рівень доказів А).

Регулярне застосування β₂-агоністів тривалого дії або холінолітиків короткого і тривалого дії покращує загальний стан здоров'я пацієнта. Терапія інгаляційними антихолінергічними засобами тривалого дії зменшує частоту загострень ХОЗЛ і підвищує ефективність легочної реабілітації. Теофілін ефективний при ХОЗЛ, однак через його потенційну токсичність інгаляційні бронхолітики більш переважні, якщо вони доступні. Всі дослідження, які показали ефективність теофіліну при ХОЗЛ, проводилися з використанням лікарських форм замедленого высвобождения.

β₂-Агоністи. Основний механізм дії β₂-агоністів полягає в ослабленні гладкої мускулатури дихальних шляхів за допомогою стимуляції β₂-адренорецепторів, що призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ і забезпечує функціональний антагонізм до бронхоспазму. При пероральному застосуванні ефект розвивається повільніше, а частота побічних реакцій вище порівняно з інгаляційною терапією (рівень доказів А).

Інгаляційні β₂-агоністи характеризуються відносно швидким початком бронхолітичного ефекту, хоча при ХОЗЛ він, ймовірно, розвивається повільніше, ніж при бронхіальній астмі. Бронхолітичне дієво короткодіючих β₂-агоністів звичайно приймається через 4–6 год після введення препарату (рівень доказів А). При використанні однієї дози по вимогам у пацієнтів з ХОЗЛ не виявили переваг левосальбутамолу порівняно з традиційними небулізованими бронхолітиками. Тривало діючі β₂-агоністи, такі як салметерол і формотерол, характеризуються тривалим бронхолітичним ефектом

(12 год і більше) без раптової втрати ефективності в течение ночі або при їх тривалому регулярному використанні у тяжких ХОЗЛ (рівень доказів А).

Побічні ефекти. Стимуляція β₂-адренорецепторів може викликати синусову тахікардію в стані спокою і посилювати порушення серцевого ритму у дуже чутливих пацієнтів, хоча ці побічні реакції відзначаються дуже рідко при використанні інгаляційної терапії. Виражений тремор скелетних м'язів може відзначатися у деяких похило хворих, які отримують високі дози β₂-агоністів, незалежно від шляху введення, що обмежує максимально переносиму дозу. Також існує ризик розвитку гіпокаліємії, особливо якщо β₂-агоністи приймаються одночасно з тiazидними діуретиками, і підвищення потреби в кислороді в стані спокою, однак для цих метаболічних ефектів в порівнянні з бронхолітичним дієвом характерна тахіфілаксія. Незначне зниження парціального тиску кислороду в артеріальній крові (PaO₂) може відзначатися після застосування β₂-агоністів короткого, так і тривалого дії, однак клінічна значимість цього явища сумнівна. Деякі роки тому виникли побоювання щодо безпеки застосування β₂-агоністів у пацієнтів з ХОЗЛ, однак проведені в подальшому ретельно сплановані дослідження не встановили зв'язку між застосуванням цих препаратів і прискореним зниженням функції легень або збільшенням смертності хворих.

Антихолінергічні препарати. Найважливішим ефектом препаратів цього класу, таких як іпратропій, окситропій і тиотропій, при ХОЗЛ є блокада дії ацетилхоліну на рівні M₃-рецепторів. Існуючі в даний час холінолітики короткого дії також блокують M₂-рецептори і модифікують нейротрансмісію на рівні прегангліонарного зв'язування, хоча ці ефекти менш важливі в порівнянні з ХОЗЛ. Антихолінергічний препарат тривалого дії тиотропій характеризується фармакокінетичною селективністю в порівнянні з M₃- і M₁-рецепторами. Бронхолітичний ефект короткодіючих холінолітиків зберігається довше, ніж короткодіючих β₂-агоністів, — до 8 год з моменту введення препарату (рівень доказів А). Тривалість дії тиотропія становить більше 24 год (рівень доказів А). В масштабному продовженому клінічному дослідженні з участю пацієнтів з ХОЗЛ додання тиотропія до традиційних засобів лікування ХОЗЛ не оказало впливу на швидкість зниження функції легень, при цьому доказів підвищення кардіо-рисків при використанні також не було отримано. Значиме покращення показників функції легень може бути досягнуто

при використанні комбінації антихолінергічних препаратів і β₂-агоністів у пацієнтів як з середньважким, так і з тяжким ХОЗЛ. Терапія холінолітиком тривалого дії підвищує ефективність легочної реабілітації.

Побічні ефекти. Антихолінергічні препарати погано абсорбуються, тому для них не характерні виражені системні побічні ефекти, відзначаються при використанні атропіна. Широке застосування цього класу інгаляційних препаратів в широкому діапазоні доз і в різних клінічних ситуаціях підтвердило їх високий профіль безпеки. Основним побічним ефектом є сухість в роті. Інгаляція тиотропія в формі сухого порошку в дозі 18 мкг в течение 21 дня не оказала негативного впливу на легочний кліренс слизу. І хоча є окремі повідомлення про появу симптомів з боку передстатевої залози на фоні терапії холінолітиками, в даний час не представлені дані, що підтверджують причинно-наслідкову зв'язку між ними. Деякі пацієнти відзначають гіркоту металічного привкусу в роті при використанні. Повідомлялося також про несподіване незначне збільшення частоти кардіо-рисків у тяжких ХОЗЛ, регулярно отримували іпратропій бромід, що потребує подальшого дослідження.

Були повідомлення про те, що застосування небулізованих розчинів холінолітиків з допомогою лицьової маски призводить до розвитку гострої глаукоми, що, ймовірно, є результатом прямого дії препарату на очі. Інгаляційні антихолінергічні препарати не оказують негативного впливу на мукоциліарний кліренс і не спричиняють збільшення частоти респіраторних інфекцій.

Метилксантини. Точні ефекти производних ксантина залишаються предметом дискусії. Вони можуть діяти як неселективні інгібітори фосфодіестерази, але в той же час повідомляється про наявність у цих препаратів цілого ряду небронхолітичних ефектів, значення яких піддається сумніву.

Даних, які дозволяють точно визначити тривалість дії звичайних препаратів ксантинового ряду, а також їх форм з замедленим высвобождением при ХОЗЛ, недостатньо. Було відзначено вплив теофіліну на функцію дихальної мускулатури, однак до даних часів неясно, чи є результатом зміни динаміки легочних об'ємів або прямого дії на м'язи (рівень доказів В). Всі дослідження, в яких була показана ефективність теофіліну при ХОЗЛ, проводилися з використанням лікарських форм з замедленим высвобождением. Теофілін ефективний при ХОЗЛ, однак через його

Продолжение на стр. 22.

Таблиця 3. Лікарські препарати і інші фактори, які впливають на метаболізм теофіліну при ХОЗЛ

Повишають	Снижають
<ul style="list-style-type: none"> • табакокуріння • антиконвульсанти • рифампіцин • алкоголь 	<ul style="list-style-type: none"> • похилому віку • артеріальна гіпоксемія • (PaO₂ < 6,0 кПа, 45 мм рт. ст.) • респіраторний ацидоз • застоїнна серцева недостаточність • цирроз печінки • еритромицин • антибіотики хінолонового ряду • циметидин (але не ранітидин) • вірусні інфекції • лікарські рослини (звербой)

Медикаментозна терапія при стабільному теченні ХОЗЛ

Глобальна стратегія по діагностиці, ліченню і профілактиці ХОЗЛ (2010)

Продолжение. Начало на стр. 20.

потенциальной токсичности ингаляционные бронхолитики более предпочтительны, если они доступны. Применение низких доз теofilлина сокращает частоту обострений ХОЗЛ, но не улучшает постбронходилатационные показатели функции легких (уровень доказательств В). Более высокие дозы теofilлина обеспечивают выраженный бронхолитический эффект при ХОЗЛ, однако в связи с его потенциальной токсичностью предпочтение следует отдавать ингаляционным бронхолитикам.

Побочные эффекты. Токсичность метилксантинов дозозависима. Основная проблема заключается в том, что препараты ксантинового ряда характеризуются узким терапевтическим интервалом, а максимальный эффект достигается при назначении доз, близких к токсичным (уровень доказательств А). Метилксантины являются неспецифическими ингибиторами всех подтипов фосфодиэстеразы, что объясняет широкий спектр их побочных эффектов. Наиболее серьезной проблемой является развитие на их фоне предсердных и желудочковых аритмий, которые могут быть фатальными, и больших судорожных припадков, которые могут возникать независимо от наличия в анамнезе эпилепсии. Более частыми и менее драматичными побочными эффектами считаются головная боль, бессонница, тошнота, чувство жжения за грудной, которые могут развиваться при содержании теofilлина в сыворотке крови в пределах терапевтического диапазона. В отличие от других классов бронхолитиков производные ксантина характеризуются высоким риском передозировки, преднамеренной или случайной. Теofilлин — наиболее широко назначаемый препарат класса метилксантинов — метаболизируется при помощи цитохром-Р450-зависимых оксидаз. Клиренс препарата уменьшается с возрастом. Целый ряд физиологических факторов и других лекарственных средств модифицирует метаболизм теofilлина; некоторые потенциально важные взаимодействия представлены в таблице 3.

Комбинированная бронхолитическая терапия. Хотя монотерапия β_2 -агонистами длительного действия является, по-видимому, безопасной, комбинация бронхолитиков с различными механизмами и длительностью действия может обеспечить более выраженную бронходилатацию при эквивалентном или даже меньшем риске развития побочных эффектов. Например, применение комбинации короткодействующего β_2 -агониста и антихолинергического препарата приводит к более выраженному и устойчивому повышению показателя ОФВ₁ по сравнению с монотерапией каждым из этих бронхолитиков и не вызывает развития тахифилаксии как минимум на протяжении 90 дней лечения (уровень доказательств А). В масштабном исследовании комбинированная терапия ингаляционным β_2 -агонистом длительного действия и противовоспалительным средством (салметерол/флутиказона пропионат) по сравнению с бронхолитиком длительного действия (тиотропиум) не показала преимуществ в отношении снижения частоты обострений, однако в группе комбинированного лечения больше пациентов

завершили исследование. Комбинация β_2 -агониста, холинолитика и/или теofilлина может обеспечить дополнительное улучшение показателей функции легких и общего состояния здоровья пациента. Увеличение количества назначаемых медикаментов обычно сопровождается повышением стоимости лечения, в то время как сопоставимый терапевтический эффект может быть достигнут путем увеличения дозы одного бронхолитика, если побочные эффекты не являются лимитирующим фактором. Однако детальная оценка такого подхода не проводилась.

Кортикостероиды

Эффекты пероральных и ингаляционных кортикостероидов при ХОЗЛ значительно менее выражены, чем при бронхиальной астме, при этом их роль в лечении пациентов со стабильным течением ХОЗЛ ограничивается определенными показаниями.

Ингаляционные кортикостероиды. Большинство исследований показали, что регулярное применение ИКС не влияет в долгосрочной перспективе на скорость снижения показателя ОФВ₁ у пациентов с ХОЗЛ. В то же время согласно результатам одного масштабного исследования с участием пациентов с ОФВ₁ <60% постоянная терапия ИКС может замедлять снижение функции легких. Было показано, что регулярное лечение ИКС позволяет сократить частоту обострений ХОЗЛ и тем самым улучшить общее состояние здоровья у пациентов с симптомным течением ХОЗЛ, показателем ОФВ₁ <50% от должного (III и IV стадия болезни) и повторяющимися обострениями (например, три эпизода за последние 3 года) (уровень доказательств А), а отмена ИКС у некоторых больных может привести к развитию обострения ХОЗЛ. Терапия ИКС повышает вероятность развития пневмонии и не снижает общую смертность.

Взаимосвязь доза/эффект и долгосрочный профиль безопасности ИКС при ХОЗЛ не известны. В длительных клинических исследованиях применялись только средние и высокие дозы препаратов. В двух исследованиях было показано, что у небольшого количества пациентов с ХОЗЛ на фоне ИКС появлялись сынижки на коже. В одном продолжительном исследовании установлено, что будесонид не влияет на плотность костной ткани и частоту переломов, в то время как в другом исследовании была выявлена связь между применением триамцинолона ацетонида и снижением плотности костной ткани. Лечение высокими дозами флутиказона пропионата в виде монотерапии или в комбинации с салметеролом в течение 3 лет не ассоциировалось со снижением минеральной плотности костной ткани в популяции пациентов с ХОЗЛ с высокой распространенностью остеопороза. Лечение ИКС может быть рекомендовано на более поздних стадиях заболевания и при повторяющихся обострениях.

Комбинированная терапия ИКС и бронхолитиками. Комбинация ИКС и длительнодействующих β_2 -агонистов более эффективна по сравнению с монотерапией этими препаратами в отношении снижения частоты обострений, улучшения функции легких и общего состояния

здоровья пациентов (уровень доказательств А). Комбинированная терапия повышает вероятность развития пневмонии, а масштабное проспективное клиническое исследование не продемонстрировало статистически достоверного влияния комбинированной терапии на уровень смертности больных ХОЗЛ, хотя у пациентов с ОФВ₁ <60% от должного фармакотерапия β_2 -агонистом длительного действия, ИКС или их комбинацией замедляла снижение функции легких. Добавление комбинации β_2 -агониста длительного действия и ИКС к антихолинергическому препарату (тиотропиум) продемонстрировало дополнительные преимущества.

Короткие курсы пероральных кортикостероидов. Многие современные руководства по диагностике и лечению ХОЗЛ рекомендуют короткие (2 нед) курсы пероральных кортикостероидов для идентификации пациентов, у которых возможно достижение эффекта при длительном применении пероральных кортикостероидов или ИКС. Эта рекомендация основывается на доказанной корреляции между краткосрочными эффектами пероральных кортикостероидов и результатами их длительного применения в отношении показателя ОФВ₁, а также на том факте, что больные бронхиальной астмой с ограничением скорости воздушного потока могут не давать быстрый клинический ответ на терапию ингаляционными бронхолитиками, но демонстрировать выраженную бронходилатацию после короткого курса терапии пероральными кортикостероидами.

Однако появляется все больше доказательств того, что результаты применения коротких курсов пероральных кортикостероидов являются слабым предиктором клинического ответа на терапию ИКС при ХОЗЛ в долгосрочной перспективе. Поэтому в настоящее время доказательная база рассматривается как недостаточная для того, чтобы рекомендовать пробную терапию пероральными кортикостероидами у пациентов с II-IV стадией ХОЗЛ и неудовлетворительным ответом на лечение ингаляционными бронхолитиками.

Длительные курсы пероральных кортикостероидов. В двух ретроспективных исследованиях анализировали влияние длительного лечения пероральными кортикостероидами на показатель ОФВ₁ в долгосрочной перспективе в клинических популяциях пациентов с ХОЗЛ от умеренной до крайне тяжелой степени. Ввиду ретроспективного характера, отсутствия надежных контрольных групп и неточного определения ХОЗЛ результаты и выводы этих исследований следует интерпретировать с осторожностью.

Побочным эффектом длительной терапии системными кортикостероидами является стероидная миопатия, которая приводит к мышечной слабости, снижению функциональных возможностей пациентов и дыхательной недостаточности на поздних стадиях ХОЗЛ. В связи с хорошо известной токсичностью длительной терапии пероральными кортикостероидами проведение проспективных исследований по изучению долгосрочных эффектов этих препаратов при ХОЗЛ ограничено.

Таким образом, на основании недостаточного количества доказательств эффективности этих препаратов и наличия серьезной доказательной базы в отношении их побочных эффектов длительная терапия пероральными кортикостероидами больным ХОЗЛ не рекомендуется (уровень доказательств А).

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Основным механизмом действия ингибиторов ФДЭ-4 является уменьшение выраженности воспаления посредством ингибирования разрушения внутриклеточного цАМФ. Ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт одобрен для применения только в некоторых странах. Этот препарат применяется перорально один раз в сутки, не обладает прямой бронхолитической активностью, хотя было показано, что он улучшает показатели ОФВ₁ у больных, получающих салметерол или тиотропиум. У пациентов с тяжелым (III стадия) и очень тяжелым ХОЗЛ (IV стадия), с наличием обострений в анамнезе и хроническим бронхитом ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт снижает частоту обострений, лечение которых требует применения пероральных или системных кортикостероидов. Рофлумиласт также снижает частоту комбинированной конечной точки, включающей среднетяжелые обострения, для лечения которых применяются пероральные или системные кортикостероиды, и тяжелые обострения, требующие госпитализации или приводящие к летальному исходу (уровень доказательств В). Эти эффекты наблюдаются и при добавлении рофлумиласта к терапии длительно действующими бронхолитиками (уровень доказательств В); сравнительные исследования с ИКС не проводились. Нельзя одновременно применять рофлумиласт и теofilлин.

Побочные эффекты. Ингибиторы ФДЭ-4 имеют больше побочных эффектов, чем ингаляционные препараты для лечения ХОЗЛ. Наиболее частыми являются тошнота, снижение аппетита, боль в животе, диарея, нарушения сна и головная боль. В клинических исследованиях побочные эффекты приводили к повышению частоты досрочного выбывания пациентов в группе рофлумиласта. Отмечено, что побочные эффекты появляются в начале лечения, являются обратимыми и при продолжении терапии их частота со временем сокращается. В контролируемых исследованиях наблюдалось снижение массы тела в среднем на 2 кг, поэтому во время лечения рекомендуется контролировать вес пациентов, а также избегать применения рофлумиласта у больных с дефицитом массы тела. Также следует избегать применения рофлумиласта у пациентов с депрессией.

Медикаментозная терапия ХОЗЛ в зависимости от тяжести заболевания

В таблице 4 суммированы рекомендации по лечению ХОЗЛ на каждой стадии заболевания. Больным с незначительными или интермиттирующими симптомами (I стадия — легкое течение ХОЗЛ) достаточно назначения ингаляционных бронхолитиков по требованию для купирования одышки. Если ингаляционные бронхолитики недоступны, альтернативой может стать регулярное лечение препаратами теofilлина с замедленным высвобождением.

Пациентам с II-IV стадией ХОЗЛ (средней, тяжелой и крайне тяжелой степени), у которых не удается купировать одышку с помощью применяемых по требованию бронхолитиков короткого действия, рекомендуется добавить регулярную терапию бронхолитиками длительного действия (уровень доказательств А). Постоянное лечение этими препаратами более эффективно и удобно, чем применение бронхолитиков короткого действия (уровень доказательств А). Нет убедительных доказательств преимущества какого-то одного длительно действующего бронхолитика над

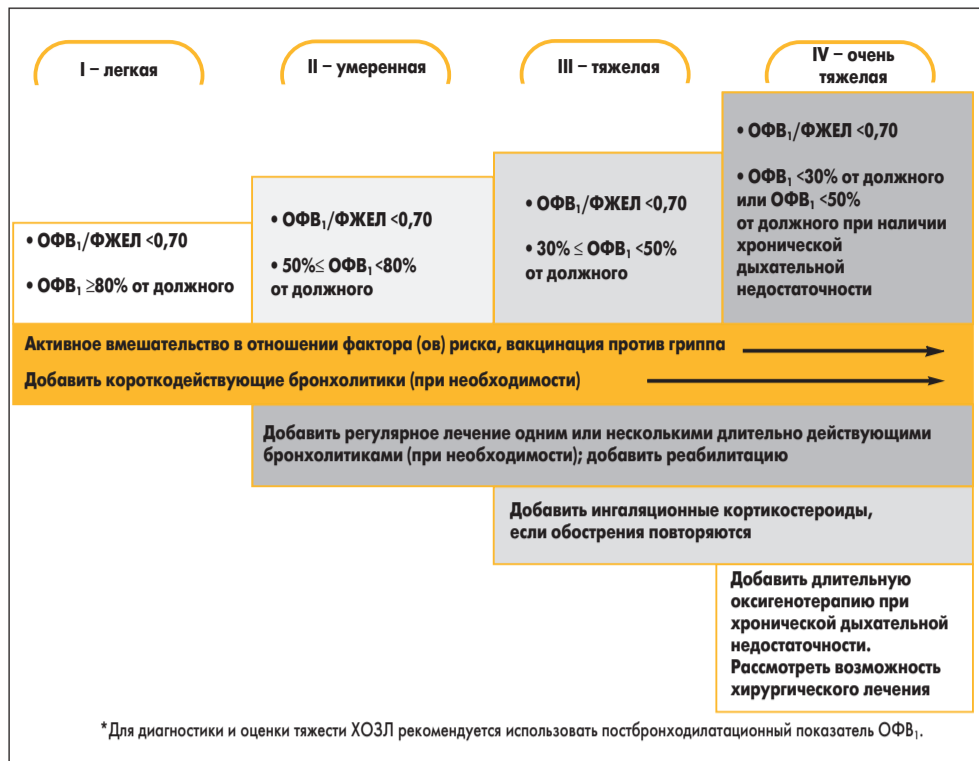


Таблица 4. Терапия ХОЗЛ в зависимости от стадии заболевания*

другими. У пациентов, получающих регулярную терапию бронхолитиками длительного действия и нуждающихся в усилении контроля над симптомами заболевания, дополнительные преимущества можно получить с помощью включения в схему лечения теофиллина (уровень доказательств В).

Пациенты с II-IV стадией ХОЗЛ, которые принимают бронхолитики короткого или длительного действия в качестве базисной терапии, также могут использовать бронхолитики короткого действия по требованию.

Некоторые пациенты могут требовать постоянной терапии высокими дозами бронхолитиков с помощью небулайзера, особенно если они отмечали улучшение состояния при применении такой терапии во время обострений. Убедительных научных доказательств в пользу этого подхода недостаточно, однако в качестве практического метода определения его эффективности может выступать

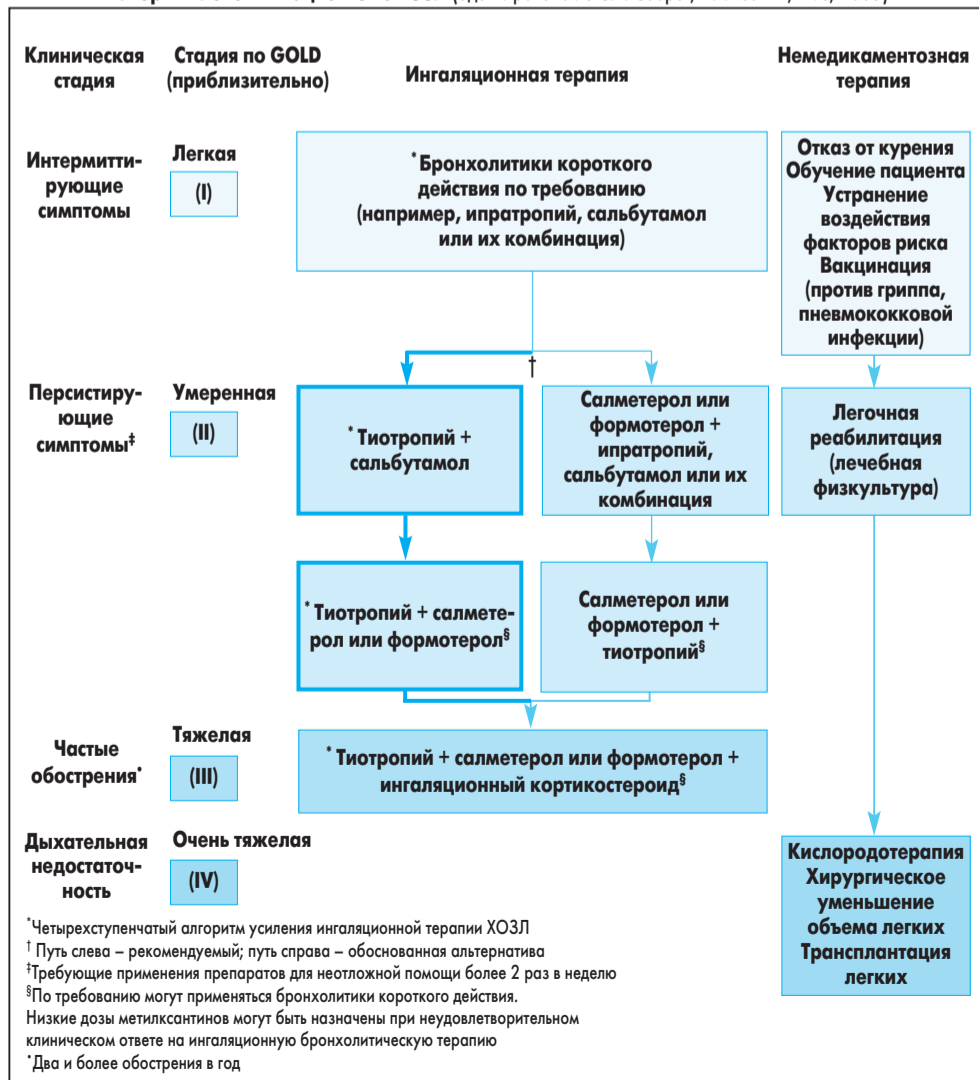
оценка изменения среднего дневного показателя пиковой скорости выдоха в течение 2 нед на фоне применения небулайзера в домашних условиях. Если отмечается значительная положительная динамика, лечение следует продолжить.

У пациентов с постбронходилатационным показателем ОФВ₁ < 50% от должного (III-IV стадия ХОЗЛ) и повторяющимися обострениями в анамнезе (например, три эпизода за последние 3 года) постоянная терапия ИКС позволяет уменьшить частоту обострений и улучшить состояние здоровья. Этой категории больных регулярную терапию ИКС необходимо назначать в дополнение к ингаляционным бронхолитикам длительного действия. Следует избегать длительного применения системных кортикостероидов.

Перевод с англ. Натальи Мищенко

Полный текст руководства доступен на сайте: www.goldcopd.com

Алгоритм лечения пациентов с ХОЗЛ (адаптировано из С.В. Cooper, D.P. Tashkin, BMJ, 2005)



* Четырехступенчатый алгоритм усиления ингаляционной терапии ХОЗЛ

¹ Путь слева – рекомендуемый; путь справа – обоснованная альтернатива

² Требующие применения препаратов для неотложной помощи более 2 раз в неделю

³ По требованию могут применяться бронхолитики короткого действия

Низкие дозы метилксантинов могут быть назначены при неудовлетворительном клиническом ответе на ингаляционную бронхолитическую терапию

⁴ Два и более обострения в год

Дайджест

Витамин D-связывающий белок влияет на развитие ХОЗЛ посредством активации альвеолярных макрофагов

Группа английских ученых под руководством А. Wood исследовала влияние генетического полиморфизма витамин D-связывающего белка (DBP) на развитие хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

В исследовании приняли участие 471 пациент с наследственной недостаточностью α₁-антитрипсина – α₁АН (генотип PiZZ). Маркерные однонуклеотидные полиморфизмы, воздействующие на ген DBP (GC), и известные функциональные варианты указанного гена были определены в ходе генотипирования биологического материала, полученного от 140 больных ХОЗЛ и 480 лиц из группы контроля. Уровни витамина D, DBP определяли в подгруппе пациентов из 60 человек при помощи тандемной масс-спектрометрии и иммуноферментного анализа соответственно.

Наличие однонуклеотидного полиморфизма rs2070741 было связано с бактериальной колонизацией дыхательных путей (p=0,04) и формированием бронхоэктазий (p=0,01); однонуклеотидный полиморфизм rs7041 влиял на уровень витамина D (p=0,01), формирование бронхоэктазий (p=0,03). GC2-генотип DBP-гена предрасполагал к развитию бронхоэктазий у пациентов с α₁АН (p=0,04) и снижал риск развития ХОЗЛ (p=0,05). Уровень циркулирующего DBP был обратно пропорционален значениям объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (p=0,02) в отличие от уровня витамина D, дефицит которого непосредственно приводил к снижению ОФВ₁ (p=0,04). Уровень DBP в растворимой фракции мокроты был непосредственно связан с активацией альвеолярных макрофагов (p=0,004).

Полученные результаты ученые трактовали следующим образом: генетическая взаимосвязь между DBP и ХОЗЛ может быть обусловлена активацией альвеолярных макрофагов; уровень DBP связан со значениями ОФВ₁ и активацией макрофагов. Протективное действие витамина D, вероятно, не зависит от указанных показателей, а находится в строгой взаимосвязи с состоянием врожденного иммунитета.

Wood A. et al. Thorax 2011; 66:205-210.

Факторы, определяющие развитие депрессии у больных ХОЗЛ: исследование ECLIPSE

Американские ученые под руководством N. Hanania изучали распространенность депрессии у больных ХОЗЛ и определяли факторы, детерминирующие ее развитие.

В мультицентровом обсервационном исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints study) приняли участие курящие пациенты с/без ХОЗЛ, контрольную группу составили лица с отрицательным статусом курения. Шкалу депрессии Центра эпидемиологических исследований использовали при анализе удовлетворенности пациентов результатами лечения. Депрессию диагностировали при количестве баллов по указанной шкале ≥ 16, что отражало высокий уровень клинических проявлений депрессии и соответствовало диагнозу большого депрессивного эпизода.

Пациентов, принявших участие в исследовании, разделили на три группы: ХОЗЛ (2118 больных ХОЗЛ), курильщиков (335

куращих пациентов без ХОЗЛ), некурящих (243 некурящих пациента без ХОЗЛ); депрессия наблюдалась у 26, 12 и 7% участников соответственно. В группе ХОЗЛ наиболее высокие показатели распространенности депрессии зафиксированы у лиц женского пола, активных курильщиков, больных с тяжелым течением ХОЗЛ (тяжесть заболевания определяли в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по лечению ХОЗЛ). Факторами, определяющими развитие депрессии у больных ХОЗЛ, являлись молодой возраст, женский пол, перенесенные заболевания сердечно-сосудистой системы, выраженная усталость, большое количество баллов по респираторному опроснику больницы Святого Георгия.

Ученые пришли к выводу, что депрессия наиболее распространена среди пациентов с ХОЗЛ по сравнению с курящими/некурящими лицами без указанной патологии; на развитие депрессии большое влияние оказывают клиническая активность заболевания, качество жизни больных ХОЗЛ.

Hanania N. et al. AJRCCM 2011; Vol. 183, p. 604-611.

ИКС и риск развития туберкулеза у пациентов с заболеваниями легких

Известно, что длительный прием высоких доз пероральных кортикостероидов увеличивает риск развития туберкулеза (ТБ). Группа канадских ученых под руководством P. Brassard изучала вероятность развития ТБ у лиц с заболеваниями легких при приеме ингаляционных кортикостероидов (ИКС).

Когорта пациентов с заболеваниями легких была выделена с учетом информации из Квебекской базы данных. Контрольную группу сформировали из пациентов, не страдавших ТБ, сопоставимых по возрасту. Распространенность ТБ в сформированной когорте больных была сопоставима с таковой в общей популяции Квебека (Канада).

На протяжении 1990-2005 гг. среди обследованных больных (n=427 648) было выявлено 564 случая ТБ. Стандартизованное отношение заболеваемости составило 3,9 (95% ДИ 2,6-5,4). Пациенты, ранее получавшие любой ИКС, и больные, принимавшие ИКС в настоящее время, имели высокий риск развития ТБ (ОР 1,27; 95% ДИ 1,05-1,53 и ОР 1,33; 95% ДИ 1,04-1,71 соответственно). У пациентов, получавших пероральные кортикостероиды, не было зафиксировано достоверной связи между исследуемыми показателями. В когорте больных, никогда не принимавших пероральные кортикостероиды, скорректированный ОР для пациентов, ранее получавших любой ингаляционный кортикостероид, составил 1,26 (95% ДИ 1,02-1,56); для лиц, принимающих ингаляционные кортикостероиды в настоящее время – 1,48 (95% ДИ 1,11-1,97); для больных, получающих высокие дозы ИКС, – 1,97 (95 ДИ 1,18-3,3).

Проанализировав полученные данные, ученые пришли к выводу, что прием ИКС не сопровождается повышением риска развития ТБ при условии одновременного приема пероральных форм кортикостероидов, в то время как у больных, не получающих пероральные кортикостероиды, терапия ИКС ассоциирована с высоким риском развития ТБ.

Brassard P. et al. AJRCCM 2011; Vol. 183, p. 675-678.

Подготовила Лада Матвеева