

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

6–8 ноября 2014 года в г. Киеве проходил V съезд пульмонологов и фтизиатров Украины с участием лидеров мнений в области пульмонологии из Украины, России, Германии, Румынии. В рамках работы съезда обсуждались возможности терапии заболеваний дыхательной системы с позиции доказательной медицины. Было отмечено, что одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является лечение больных ХОЗЛ и бронхиальной астмой (БА).

**ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХОЗЛ:  
АКЦЕНТ НА КОМОРБИДНОСТЬ**

**Доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой** представил комментарий к Унифицированному клиническому протоколу оказания первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) с позиции собственного опыта. Было отмечено, что это первое государственное соглашение, созданное на основании модели реформирования системы здравоохранения Украины, которое регламентирует действия врача на каждом из уровней оказания медицинской помощи.

Внимание слушателей было обращено на пункт № 3 Унифицированного клинического протокола оказания первичной, вторичной, третичной медицинской помощи и медицинской реабилитации, где указано, что врач учреждения, в котором оказывается первичная медицинская помощь, обязательно должен своевременно направить больного ХОЗЛ на консультацию к специалистам смежных специальностей при развитии осложнений заболевания (легочное сердце, сердечная недостаточность) или наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), нарушений метаболизма, тревожных состояний, депрессии, остеопороза, анемии и др.

Как комментарий прозвучало то, что в структуре коморбидных состояний лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 22,9 %. Приблизительно у каждого десятого пациента с ХОЗЛ присутствуют артериальная гипертензия или метаболические нарушения. Тревожные расстройства и депрессия наблюдаются у 19 % больных (Распутина Л. В., 2013; Овчарук М. В., 2013). Было отмечено, что согласно результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с изолированным ХОЗЛ (n=108), артериальной гипертензией (n=50) и их сочетанием (n=256) наибольшее количество случаев желудочковых экстрасистол наблюдалось в последней группе.

Patel et al. (2012) провели ретроспективный анализ данных 386 больных ХОЗЛ, полученных в период с 1995 по 2009 год и выявили, что при сочетании ХОЗЛ и ИБС симптомы обострения ХОЗЛ сохранялись на 5 дней дольше (17,0 [IQR, 9,8, 24,2] против 12,0 [IQR, 8,0, 18,0]; p=0,009).

Также следует отметить особенности клинического течения инфаркта миокарда у больных ХОЗЛ, а именно менее выраженный болевой синдром и более выраженную одышку, что часто приводит к несвоевременному обращению за медицинской помощью, поскольку пациент такое состояние оценивает как обострение ХОЗЛ. В общей популяции частота возникновения осложнений ИМ составляет 35,2 %, тогда как у пациентов с ХОЗЛ этот показатель увеличивается до 78,6 % (Мостовой Ю. М., Распутина Л. В., 2010).

Следует также помнить и о влиянии психосоматических расстройств на течение заболевания, поскольку было установлено, что при наличии тревоги и депрессии отмечается более выраженная одышка.

Наиболее дискуссионным вопросом является лечение больных ХОЗЛ с ИБС. Было отмечено, что несмотря на возможность негативного влияния β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ на течение ХОЗЛ, лечение кардиоваскулярной патологии следует проводить соответственно клиническим протоколам. Предпочтение следует отдавать селективным β-адреноблокаторам, а также не применять высокие дозы β-агонистов у этой группы больных. Было отмечено, что всего 3–4 % пациентов отказываются от приема ингибиторов АПФ вследствие возникновения кашля. Вместе с тем альтернативой ингибиторам АПФ являются агонисты ангиотензина II (сартаны). Эта группа препаратов не оказывает влияние на активность каликреинкининовой системы, с которой ассоциируется возникновение сухого кашля.

Перспективным направлением в пульмонологии является использование статинов. Установлено, что препараты этой группы способствуют снижению экспрессии интерлейкина-1, который оказывает провоспалительное действие, а также ингибируют в макрофагах фактор некроза опухоли (TNF), который ухудшает функцию эндотелия. Также при назначении статинов наблюдается снижение уровня С-реактивного белка. Lawes et al. (2012) было установлено, что прием статинов ассоциируется со снижением смертности вследствие любых причин у пациентов с ХОЗЛ в сочетании с заболеваниями ССС и диабетом на 30 %. Отмечено, что применение статинов в течение шести месяцев и более приводит к уменьшению риска рака легких на 55 %.

Согласно приказу МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 терапия пациентов с ХОЗЛ определяется соответственно варианту течения ХОЗЛ (табл.1). Отметим, что холинолитик длительного действия может быть назначен пациентам трех групп из четырех как препарат первой линии. Вместе с тем лекарственные средства, которые назначает терапевт с целью оказать влияние на течение ХОЗЛ, должны быть безопасными в отношении ССС. Особенно это актуально в отношении пациентов старшего возраста.

Anzueto A. и соавт. (2005) провели ретроспективное исследование, согласно результатам которого назначение тиотропия бромида обеспечивает существенное и стабиль-

Таблиця 1

**Терапія визначається згідно варіанту течія ХОЗЛ  
(Приказ МЗ України № 555 от 27.06.2013)**

Група ризика	Препарати першої лінії	Препарати другої лінії
A (мало симптомів, низький ризик)	Бронхолітики короткого дієвства (МХБ или КДБА)	Бронхолітик довготривалого дієвства (МХБ ДД или ДДБА) или комбінація бронхолітиків короткого дієвства (МХБ+КДБА)
B (много симптомів, низький ризик)	Бронхолітики довготривалого дієвства (МХБ ДД или ДДБА)	Комбінація бронхолітиків довготривалого дієвства (МХБ ДД или ДДБА)
C (мало симптомів, високий ризик)	Комбінація ІКС/ДДБА или МХБ ДД	Комбінація бронхолітиків довготривалого дієвства (МХБ ДД или ДДБА)
D (много симптомів, високий ризик)	Комбінація ІКС/ДДБА или МХБ ДД	ІКС/ДДБА + МХБ ДД ІКС/ДДБА + інгібітор ФДЭ4 или МХБ ДД + інгібітор ФДЭ4 (рофлуміласт) или ІКС + МХБ ДД или ДДБА + МХБ ДД

ное зменшення вираженості одышки при ХОЗЛ, а також зменшення темпа зниження функції легких на 12,4 мл в год. К тому ж при використанні тіотропія броміда на 47 % зменшується кількість госпіталізацій, обумовлених обостренням ХОЗЛ (Casaburi R., Mahler D. A., 2002).

Таблиця 2

**Частота виникнення нежелательних ефектів со сторони ССС на 100 пацієнто-лет при використанні тіотропія (Спирива). Исследование UPLIFT (2004-2008)**

Нежелательные эффекты со стороны ССС	Тіотропія (n=2986)	Плацебо (n= 3006)	Относительный риск
Всего	3,56	4,21	0,84 (p<0,05)
Стенокардія	0,51	0,36	1,44
Фібриляція предсердій	0,74	0,77	0,95
Сердечная недостаточность	0,61	0,48	1,25
Инфаркт миокарда	0,69	0,97	0,71 (p<0,05)

В ретроспективному дослідженні Satoh H. и соавт. (2013) оцінювали безпеку і ефективність застосування тіотропія броміда в течение місяця і більше у пацієнтів трьох вікових груп: <70 лет, 70-79 лет, ≥80 лет (n=174). Було встановлено зменшення вираженості одышки у 77,4 % пацієнтів в віці молодше 70 лет, у 72,9 % — 70-79 лет и у 66,1 % пацієнтів 80 лет и старше. Також відзначена хороша переносимість препарату — із побічних ефектів було відзначено по одному випадку тошноти или слабости.

По даним Красной Ю. Н., Петуховой Е. Л., при ліченні тіотропія бромідом (Спирива) не збільшується середньодобова частота серцевих скорочень, що говорить в користь кардіоаскулярної безпеки цього препарату.

Согласно результатам исследования UPLIFT (Understanding the Potential Longterm Impacts on Function with Tiotropium, 2004–2008) применение тіотропія не приводит к повышению кардіоаскулярного ризика (табл. 2).

Доказательная база эффективности тіотропія броміда у пацієнтів с ХОЗЛ была представлена **доктором медицинских наук, профессором Людмилой Александровной Яшиной**.

Было отмечено, что наряду с уменьшением выраженности симптомов заболевания и повышением переносимости нагрузок лечение пацієнтів с ХОЗЛ должно быть направлено на предупреждение возникновения осложнений, поскольку большинство больных умирает во время тяжелого обострения.

Следует помнить, что обострение ХОЗЛ может возникнуть у пацієнтів не только с умеренной и тяжелой формой ХОЗЛ, но и с легкой (Jones P. W. et al., 2003). Вместе с тем частота обострений возрастает по мере снижения функции легких. Согласно данным Miravittles M. et al. у пацієнтів с ОФВ<sub>1</sub>>60 % от должного было отмечено 1,6 обострений в год, тогда как при ОФВ<sub>1</sub><40 % от должного этот показатель увеличивался до 2,3.

Donaldson G. C. и соавт. (2008) было проведено исследование с участием 109 пацієнтів, целью которого было установить взаимосвязь между частотой обострений и снижением функции легких. Согласно результатам исследования в течение 4 лет наблюдения у 109 пацієнтів было отмечено 757 обострений. У 16 пацієнтів с частыми обострениями (>2,9 в год) ОФВ<sub>1</sub> уменьшился на 40,1 мл в год. Редкие обострения (<2,9 в год) наблюдались у 46 больных, а снижение ОФВ<sub>1</sub> у этой группы пацієнтів — на 32,1 мл в год. Авторы исследования сделали вывод о том, что частые обострения приводят к более быстрому снижению функции легких.

Soler-Cataluna J. J. было установлено, что наиболее высокий риск смерти у пацієнтів с тремя и более обострениями ХОЗЛ в анамнезе (ОР 4, 13, 95 % ДИ 1,80-9,41).

В исследовании Gunen H. и соавт. было показано, что из 205 госпитализированных пацієнтів по поводу обострения ХОЗЛ 17 (8,3 %) умерли в стационаре, 24 % — в течение 6 месяцев, 33, 39 и 49 % — в течение 1, 2 и 3 лет соответственно. Авторами исследования было сделано заключение, что краткосрочная и долгосрочная выживаемость больных ХОЗЛ, которые были госпитализированы по поводу обострения заболевания, достаточно низкая.

Suissa и соавт. (2012) установили, что после второго обострения промежуток времени между обострениями значительно уменьшается. Интервал от первой до второй госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ составляет в среднем около 5 лет. Риск возникновения серьезного обострения увеличивается в 3 раза после второго обострения и в 24 раза — после десятого.

Dusser D. и соавт. (2006) было проведено рандомизированное двойное слепое исследование, целью которого было сравнить эффективность лечения тіотропіем в дозе 18 мкг в сутки (n=500) с плацебо (n=510) у пацієнтів с ХОЗЛ. Конечными точками служили частота обострений и снижение функции внешнего дыхания. Было

показано, що при назначенні тиотропія у пацієнтів с  $ОФВ_1 > 50\%$  і  $ОФВ_1 \leq 50\%$  від должного наблюдалось на 39 і 32 % обострених менше соответственно. Также было отмечено улучшение функции внешнего дыхания.

Как комментарий прозвучало то, что каждое последующее обострение ХОЗЛ неизбежно приводит к снижению функции легких.

Также Vogelmeier С. и соавт. (2013) провели анализ подгрупп по данным исследования РОЕТ-COPD и показали, что тиотропий значительно увеличивает время до наступления первого обострения у пациентов, ранее не получавших лечение. Относительный риск возникновения обострения в группе тиотропія был на 21 % ниже, чем в группе сальметерола ( $p=0,028$ ).

По данным субанализа исследования UPLIFT прием тиотропія обеспечивает увеличение промежутка времени до возникновения первого обострения у пациентов с ХОЗЛ разных клинических групп согласно классификации GOLD, а также способствует улучшению качества жизни (Decramer M. et al., 2013).

Особое внимание докладчика было уделено результатам рандомизированного двойного слепого исследования TIOSPIR с участием 17 135 пациентов. Промежуток времени до первого обострения при лечении тиотропіем составил в среднем 719 дней.

Согласно данным исследования INSPIRE ( $n=1323$ , длилось на протяжении 2 лет) количество обострений в течение года при применении комбинации сальметерол+флутиказон и при монотерапии тиотропіем было сопоставимым (Wedzicha J. A., Calverley P. M. A., 2008).

Таким образом, в ходе многочисленных рандомизированных контролируемых исследований было продемонстрировано преимущество тиотропія в отношении снижения риска возникновения обострений ХОЗЛ, госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ, улучшения функции внешнего дыхания и повышения качества жизни у пациентов с ХОЗЛ.

### ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ БРОНХОЛИТИКОВ В ТЕРАПИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Проблеме лечения обострения БА был посвящен доклад **доктора медицинских наук, профессора Татьяны Алексеевны Перцевой.**

Докладчик отметила, что согласно рекомендациям GINA (2013) целями лечения БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием, а также предупреждение будущих рисков обострения. Обострение БА — эпизод нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, ощущение стеснения в грудной клетке или какая-либо комбинация перечисленных симптомов. Причиной обострения БА чаще всего являются контакт с аллергеном или вирусная инфекция верхних дыхательных путей (ВИВДП). До 80 % всех обострений БА имеют вирусную этиологию, а частота госпитализаций по поводу обострения БА коррелирует с сезонным ростом заболеваемости ВИВДП. Было отмечено, что более тяжелые обострения наблюдались при ВИВДП, причиной которых были риновирус или респираторно-синцитиальный вирус (Jackson D. J., 2011).

Обострения, вызванные пылью трав, имеют четкий сезонный характер, чаще возникают в сухие ветряные дни — период максимальной концентрации пылицы в воздухе.

Также возможно обострение этого заболевания вследствие воздействия поллютантов, лекарственных препаратов, после физической нагрузки.

Лечение пациентов с обострением БА направлено на устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии, а также предотвращение рецидивов в будущем. Программа терапии обострения включает повторные ингаляции бронхолитиков короткого действия, раннее применение системных кортикостероидов и оксигенотерапию.

Выбор бронхолитика для оказания помощи при обострении БА должен основываться на современных представлениях о механизмах развития бронхообструкции.

Следует отметить, что в регуляции тонуса гладкомышечных волокон дыхательных путей принимают участие как симпатический, так и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Стимуляция  $M_1$ -холинорецепторов, которые находятся в парасимпатических ганглиях легочной ткани и эндотелии сосудов, облегчает ганглионарную передачу, высвобождение ацетилхолина, что способствует спазму гладкомышечных волокон.

Стимуляция  $M_2$ -холинорецепторов, которые локализируются на окончаниях постганглионарных холинергических волокон, приводит к уменьшению выброса ацетилхолина и ослаблению тонуса гладкомышечных волокон бронхов, угнетению клеток воспаления.

Вследствие стимуляции  $M_3$ -холинорецепторов происходит выброс ионов кальция из депо эндоплазматического ретикулума и как результат — спазм гладкомышечных волокон бронхов.

При вирус-индуцированной бронхообструкции происходит блокирование вирусом  $M_2$ -рецепторов, нейроминидаза вирусов снижает чувствительность  $M_2$ -рецепторов к ацетилхолину, а медиаторы воспаления воздействуют на  $M_1$ -рецепторы, что в комплексе приводит к бронхоконстрикции и гиперсекреции.

Симпатическая регуляция тонуса бронхов представлена  $\alpha$ -,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторами, которые расположены на гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей, альвеолоцитах II типа, поперечнополосатых мышечных клетках. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов обеспечивает бронхо- и вазодилатационный эффекты.

При ВИВДП происходит блокирование вирусом  $\beta_2$ -рецепторов, что в итоге приводит к сужению просвета бронхов за счет спазма гладкомышечных волокон. Вместе с тем следует помнить, что  $\beta_2$ -адренорецепторы локализируются преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей (90 % всех адренорецепторов находятся в альвеолах), тогда как холинорецепторы — в основном в проксимальных отделах, а именно в крупных бронхах.

Таким образом, преимуществом комбинации  $\beta_2$ -агонистов и антихолинергических препаратов является не только влияние на два независимых компонента бронхоконстрикции (симпатический и парасимпатический), но и возможность воздействовать как на проксимальный, так и дистальный отделы дыхательных путей.

Также было отмечено, что при применении комбинации  $\beta_2$ -агониста и антихолинергического препарата наблюдается более значительный прирост ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с монотерапией этими средствами (Rodrigo G. J., 2000).

Согласно данным метаанализа 32 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=3611) при лечении комбинацией антихолинергического средства и  $\beta_2$ -агониста наблюдалось улучшение показателей функции внешнего дыхания, а также снижение частоты госпитализаций (рис. 2). Авторами этого метаанализа был сделан вывод, что ингаляция ипратропия бромидом в дополнение к  $\beta_2$ -агонисту является стандартом неотложной терапии детей и взрослых с тяжелым и средней тяжести обострением БА (Rodrigo G. J., Castro Rodrigues J. A., 2005).

Докладчик отметила, что преимуществом комбинированной терапии является также и аддитивное действие препаратов, что обеспечивает потенцирование бронходилатационного эффекта и требует применения меньших доз лекарственных средств, входящих в комбинацию. При назначении комбинации холинолитика и  $\beta_2$ -агониста короткого действия достигается более длительная бронходилатация в сравнении с монотерапией, отмечается снижение частоты побочных эффектов и высокая приверженность к терапии пациентов.

Таким образом, комбинация фенотерола и ипратропия обеспечивает большую бронходилатацию, чем отдельно каждый из препаратов (уровень доказательств В), улучшает показатели функции внешнего дыхания (В), а также позволяет снизить частоту госпитализаций (А).

Кроме БА острый бронхообструктивный синдром (БОС) может возникать при обострении хронического обструктивного заболевания легких, остром бронхите, трахеите, ларингите, особенно вирусной этиологии. Следует отметить, что инфекции, обусловленные респираторно-синцитиальным вирусом, вирусами парагриппа, гриппа или аденовирусом, особенно у детей, наиболее часто сопровождаются БОС.

Вопрос выбора оптимального пути преодоления БОС при вирус-индуцированном остром бронхите был освещен в докладе **заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных заболеваний Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Николая Николаевича Островского.**

Докладчик отметил, что согласно данным Украинского центра гриппа и острых респираторных инфекций Центральной санитарно-эпидемиологической станции МЗ Украины среднегодовой показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ в Украине (1994-2010 гг.) составил 18 %, а гриппом ежегодно болеют 700 тыс. человек. Согласно данным ВОЗ каждый год во время вспышек эпидемии гриппа в мире болеют 500 млн человек, из них 0,5-2 млн умирают.

При остром бронхите обструктивные нарушения наблюдаются более чем в 60 % случаев. Из них приблизительно в половине случаев имеет место начальная обструкция, у каждого десятого пациента – умеренная, а у одного из ста диагностируется тяжелая обструкция (Юрнев Г. Л., 2012) (рис. 1).



Рис. 1. Обструктивные нарушения при остром бронхите (n=589)

Компонентами бронхообструкции при вирусных инфекциях являются воспалительная инфильтрация и отек слизистой оболочки дыхательных путей, скопление густого вязкого секрета, а также сокращение гладкомышечных волокон. Все эти изменения являются обратимыми, то есть возможна их коррекция при помощи фармакотерапии.

Главным для врача в проблеме бронхиальной обструкции является максимально быстрое и длительное достижение ее ликвидации.

Следует помнить, что при ВВДП медиаторы воспаления раздражают окончания блуждающего нерва, способствуя блокированию  $M_2$ -холинорецепторов и активации  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторов. Как следствие, наблюдаются спазм гладкой мускулатуры и гиперсекреция слизи. Следовательно, вагус-опосредованный бронхоспазм не может быть устранен при монотерапии  $\beta_2$ -агонистами. Только применение комбинации холинолитика и  $\beta_2$ -агониста позволяет эффективно лечить пациентов с БОС.

На фармацевтическом рынке Украины комбинация действующих веществ ипратропия бромид + фенотерола гидробромид в форме раствора для ингаляций представлена единственным препаратом Беродуал®, который используется для небулайзерной терапии. 1 мл

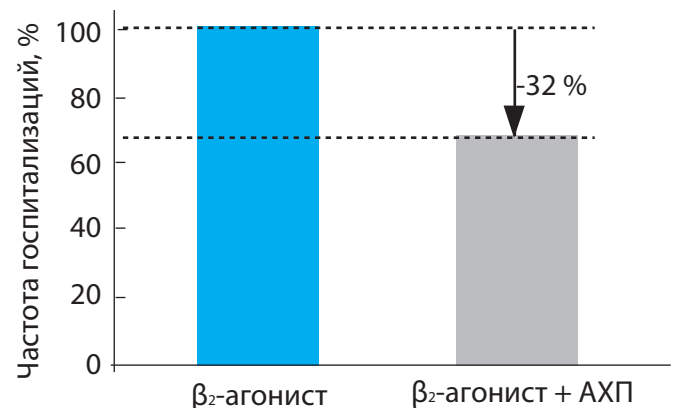


Рис. 2. Снижение риска госпитализации при использовании комбинации бронхолитиков

Беродуала (20 капель раствора) содержит 250 мкг ипратропия бромид безводного и 500 мкг фенотерола гидробромид. После ингаляции препарата терапевтический эффект отмечается уже через 3-5 мин, достигает максимума через 1-2 ч и продолжается до 6-8 ч.

Такая комбинация обеспечивает потенцирование бронхолитического воздействия без увеличения частоты побочных эффектов вследствие снижения дозы как холинолитика, так и симпатомиметика. Также следует отметить, что холинолитики кроме бронходилатационного эффекта обуславливают уменьшение потребления кислорода дыхательными мышцами, уменьшение секреции мокроты, снижение чувствительности кашлевых рецепторов.

При развитии БОС, который возник на фоне вирус-индуцированного острого бронхита, в первую очередь необходимо исключить наличие пневмонии путем сопоставления клинической картины заболевания и обзорной рентгенографии органов грудной клетки.

Следует заменить монотерапию короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами на комбинацию ипратропия бромид + фенотерола гидробромид в режиме небулайзерной терапии. При необходимости можно продолжить лечение этой комбинацией в режиме дозированного аэрозоля.

*Материал был ранее опубликован  
в Медичній газеті «Здоров'я України».  
Тематичний номер: Пульмонологія. Алергологія.  
Риноларингологія. № 4 (24). Листопад 2013 р.*