

М. М. Островський

БРОНХООБСТРУКТИВНИЙ СИНДРОМ: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Івано-Франківський національний медичний університет

Проблеми діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) не втрачають актуальності у всьому світі. Згідно з даними офіційної статистики, в Україні в 2009 р. налічувалося 380 тис. пацієнтів з ХОЗЛ, проте результати епідеміологічних досліджень, проведених в європейських країнах, свідчать, що кількість таких хворих у нашій країні може досягати 2,5 млн. Як відомо, ХОЗЛ впливає не тільки на якість, але і на тривалість життя пацієнтів (середня тривалість життя хворого на ХОЗЛ після встановлення II групи інвалідності становить 5,5 років), що зумовлює важливість чіткого дотримання сучасних рекомендацій з лікування цього захворювання і використання всіх наявних можливостей для впливу на основні ланки його патогенезу — запалення і бронхообструкцію. Головними цілями терапії ХОЗЛ є зниження темпів подальшого прогресування захворювання, зменшення вираженості симптомів, покращання переносимості фізичного навантаження і зниження частоти загострень, які призводять до погіршення легеневої функції, що виражається в зниженні таких показників, як об'єм форсованого видиху за 1-у секунду (ОФВ₁) і форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ).

Сьогодні як міжнародні (GOLD), так і національні стандарти, розроблені під керівництвом академіка НАМН України Ю. І. Феценка, містять чіткі рекомендації, що стосуються лікування ХОЗЛ на кожному етапі перебігу захворювання; центральне місце в схемах цього лікування займає бронхолітична терапія.

Згідно із сучасними рекомендаціями в схемах бронхолітичної терапії ХОЗЛ використовують препарати наступних груп: β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол, фенотерол), β_2 -агоністи тривалої дії (сальметерол, формотерол), антихолінергічні препарати (АХП) короткої (іпратропію бромід) і тривалої (тіотропію бромід) дії, комбіновані бронхолітичні препара-

ти (фенотерол + іпратропію бромід, сальбутамол + іпратропію бромід, пролонговані β_2 -агоністи + інгаляційні кортикостероїди), метилксантини.

Оскільки загострення є одним із найважливіших чинників, що прискорює прогресування ХОЗЛ, основними критеріями ефективності будь-якої терапії таких пацієнтів є зниження кількості загострень, зменшення їх тяжкості і скорочення їх тривалості. Ступінь тяжкості загострення захворювання оцінюють з урахуванням таких симптомів, як зниження фізичної активності, посилення задишки, наявність ознак правопшлункової недостатності, гемодинамічної нестабільності, а також з урахуванням ступеня зниження показника ОФВ₁. Лікування ХОЗЛ у період загострення повинно носити інтенсивний характер, і поряд з бронхолітичною терапією в цей період застосовують антибіотики (при наявності клінічних ознак інфекції дихальних шляхів), ІКС, ксантини (при неефективності інших препаратів), а при потребі — оксигенотерапію і неінвазивну вентиляцію легень. Якщо загострення асоціюється з вірусною етіологією і старшим віком, перевагу серед бронходилататорів мають холінолітики короткої та тривалої дії. Застосування β_2 -агоністів як тривалої, так і короткої дії є кращим при переважанні реактивності бронхів і відсутності серцево-судинної патології. У випадках превалювання запального компоненту, еозинофільного варіанту ХОЗЛ в схему лікування слід включити високодозову терапію ІКС.

Схеми та інтенсивність базової терапії ХОЗЛ різняться в залежності від стадії і тяжкості перебігу захворювання. Так, при I стадії ХОЗЛ в даний час рекомендовано використання короткодіючих бронходилататорів (АХП або β_2 -агоністів) за потребою. При II стадії ці препарати продовжують застосовувати на тлі постійної терапії бронходилататорами тривалої дії; при III стадії, яка характеризується більш тяжким перебігом, у схему лікуван-

ня включають інгальційні кортикостероїди — ІКС (системне застосування ІКС є доцільним при частоті загострень ХОЗЛ більше 4 на рік). IV стадія захворювання (вкрай тяжкий перебіг ХОЗЛ) вимагає використання тривалої оксигенотерапії та розгляду питання про можливість проведення хірургічного лікування.

Незважаючи на досить великий вибір препаратів групи бронходилататорів, питання про оптимальні схеми терапії ХОЗЛ, які дозволяли б досягти основних цілей лікування, довгий час залишалось відкритим. Це зумовило проведення великої кількості досліджень, а отримані в них дані допомогли окреслити коло препаратів, за допомогою яких стало можливим впритул підійти до вирішення головного завдання — визначити метод терапії, який забезпечує хоча й тимчасове, проте стійке покращання легеневої функції, якості життя та зменшення смертності пацієнтів. Оскільки в клінічних дослідженнях не вдалося довести вплив АХП короткої дії, антиоксидантів і ІКС на швидкість зниження ОФВ_1 , в подальшому з цією метою були ретельно вивчені ефекти двох стратегій лікування: застосування комбінації ІКС і β_2 -агоністів тривалої дії (дослідження TORCH) і тривале застосування АХП пролонгованої дії — тіотропію броміду — Спіриви (дослідження UPLIFT). Аргументами на користь вибору АХП тривалої дії та β_2 -агоністів тривалої дії послужили тривалі і виражений бронхолітичний ефект цих препаратів, висока безпека і можливість інгальційного застосування. Крім того, АХП (холінолітики) становлять особливий інтерес з точки зору впливу на єдиний зворотній компонент бронхіальної обструкції при ХОЗЛ — холінергічний тонус — шляхом блокади M_3 -холінорецепторів у прегангліонарних синапсах. Відомо також, що ці препарати мають протизапальну дію за рахунок впливу на M_3 -рецептори бронхіальних залоз і клітин, що беруть участь у процесах запалення. Відсутність тахіфілаксії (зниження ефективності при тривалому застосуванні) і хороша переносимість є додатковими перевагами цих лікарських засобів. Всі перераховані вище дані свідчать про те, що пролонговані холінолітики слід розглядати як невід'ємний компонент лікування ХОЗЛ у якості препаратів, що впливають на найважливіші патогенетичні ланки розвитку цього захворювання.

Згідно з даними дослідження, використання в якості базової терапії тіотропію броміду протягом тривалого часу забезпечило статистично значуще поліпшення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, і функції легень на протязі 4-ох років спостереження. Крім цього, в процесі лікування в групі тіотропію спостерігалось достовірне зменшення ризику смерті від усіх причин на 16 %, при цьому ефект впливу на тривалість життя зберігався протягом 4 років спостереження навіть після того, як в аналіз були включені випадки смерті після раннього припинення лікування. Протягом усього дослідження у хворих, що приймали тіотропій, спостерігалось стійке поліпшення показників ОФВ_1 та ФЖЄЛ. При проведенні субаналізу результатів дослідження встановлено, що лікування тіотропієм призводило до більш достовірного, в порівнянні з групою порівняння, уповільнення щорічного зниження ОФВ_1 у хворих на ХОЗЛ.

Дослідження UPLIFT продемонструвало, що лікування тіотропієм значно збільшує час до настання першого загострення ХОЗЛ (у середньому на 4,1 міс), забезпечує додаткове зниження частоти загострень у розрахунку на пацієнта на рік (на 14 %) та кількості загострень, які потребують госпіталізації. Вкрай важливо, що покращання всіх перерахованих вище параметрів було більш виражене в підгрупі пацієнтів, які раніше не отримували тіотропій в якості базової терапії.

У ході дослідження ретельно вивчалася безпека тривалого застосування тіотропію броміду щодо розвитку побічних явищ з боку дихальної та серцево-судинної систем. Встановлено, що в процесі лікування ризик розвитку серцевої недостатності в групі тіотропію був знижений на 18 %, всіх серцево-судинних небажаних явищ — на 17 %, фатальних серцево-судинних ускладнень — на 23 %. Враховуючи, що дані, накопичені у відношенні β_2 -агоністів, свідчать про наявність у них аритмогенних ефектів і здатності посилювати коронарну недостатність, інформація щодо серцево-судинної безпеки тіотропію є вкрай важливою.

Не менш значимі дані були отримані при проведенні недавнього метааналізу кількох клінічних досліджень в області ХОЗЛ, які показали, що найбільш стрімко ОФВ_1 знижується на ранніх стадіях ХОЗЛ, що зумовлює необхідність раннього призначення адекватного лікування. Результати порівняння рівнів ОФВ_1 , досягнутих у ході застосування двох різних тактик лікування ХОЗЛ, продемонстрували, що тривала терапія тіотропієм бромідом забезпечує більш тривале утримання досягнутих у процесі лікування значень ОФВ_1 в порівнянні з таким при комбінованій терапії ІКС і β_2 -агоністами тривалої дії.

Ключовими результатами порівняльного аналізу кінцевих точок досліджень UPLIFT та TORCH є дані про те, що тактика лікування ХОЗЛ, що використовувалась в дослідженні UPLIFT, забезпечує більший інтервал між загостреннями ХОЗЛ: від 16,6 міс при ХОЗЛ II–IV стадії до 23 міс при ХОЗЛ II стадії (проти 9 і 11 міс відповідно в дослідженні TORCH). При цьому в дослідженні UPLIFT тільки в 17 % випадках були відзначені загострення ХОЗЛ, що потребували госпіталізації пацієнтів.

Результати клінічних досліджень останніх років, присвячених проблемам ХОЗЛ, дозволили розширити наші уявлення не тільки про перебіг цього захворювання, але і про оптимальні підходи до його лікування, дозволивши виробити основні підходи до ведення пацієнтів з ХОЗЛ різних категорій. Отримані в результаті проведення досліджень дані можна узагальнити наступним чином:

- бронхолітичні препарати тривалої дії залишаються базовою терапією ХОЗЛ;
- при тривалому використанні бронходилататорів необхідно враховувати їх побічні ефекти і можливість поступового зниження ефективності;
- максимально позитивний вплив на темпи зниження ОФВ_1 можливий при ранньому початку лікування (особливо у пацієнтів у віці до 55 років і які отримують лікування вперше) з використанням методів, які довели свою ефективність у відношенні впливу на легеневу функцію при ХОЗЛ;
- тривале лікування тіотропієм бромідом забезпечує зниження загальної смертності при ХОЗЛ, додаткове зниження частоти загострень захворювання, уповільнює темпи падіння показника ОФВ_1 і має переваги щодо тривалості утримання значень цього показника на досягнутому рівні впродовж 4-ох років;
- тіотропію бромід продемонстрував не тільки ефективність, але й високу безпеку в ході лікування, в тому числі щодо розвитку серцево-судинних ускладнень;
- не виявлено достовірного негативного впливу терапії, яка включає застосування ІКС (флутиказон) на органи зору і кісткову тканину, проте зазначене лікування достовірно асоціюється з підвищенням частоти розвитку пневмоній у порівнянні з відповідним показником при застосуванні плацебо та монотерапії β_2 -агоністами тривалої дії, у зв'язку з чим при призначенні та

проведенні даного виду лікування слід враховувати можливість виникнення вищевказаного ускладнення (TORCH);

- в даний час відсутні достовірні дані щодо додаткового зниження рівня смертності у пацієнтів з ХОЗЛ при використанні комбінації ІКС і β_2 -агоністів тривалої дії; як показали результати дослідження TORCH, статистично значуще зниження смертності від усіх причин в групі комбінованої терапії досягнуто не було, проте вдалося продемонструвати переваги комбінованого лікування у відношенні поліпшення якості життя, зниження частоти

загострень та покращання функції легень.

Таким чином, правильний вибір тактики ведення пацієнта із ХОЗЛ, а також своєчасне призначення необхідної терапії є першочерговими кроками на шляху до досягнення основних цілей лікування. Вирішення проблем, пов'язаних із ХОЗЛ, можливо при відновленні й нарощенні профілактичної роботи серед осіб групи ризику, а також за умови як найшвидшого усвідомлення стратегічної організаційної ролі держави щодо забезпечення хворих на ХОЗЛ ефективними препаратами базової терапії.