

Т. А. Перцева КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ — ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР

ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины"

Согласно определению GOLD (2011), ХОЗЛ — широко распространенное, предотвратимое и поддающееся лечению заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и ассоциировано с чрезмерно выраженным воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц или газов. GOLD определяет воспаление при ХОЗЛ как патологический воспалительный ответ на факторы экологической агрессии — воздействие дыма, пыли, газов, чаще всего курение табака.

Хроническое воспаление при ХОЗЛ характеризуется:

- патологической гипертрофией и гиперплазией подслизистых желез;
- увеличением количества бокаловидных клеток, продуцирующих слизь;
- воспалительной инфильтрацией бронхов;
- заменой реснитчатого эпителия сквамозным.

Как известно, ХОЗЛ — неуклонно прогрессирующее заболевание. При этом одним из важнейших факторов, ускоряющих темпы прогрессирования ХОЗЛ, является обострение. На сегодняшний день обострение ХОЗЛ рассматривается как острое событие, характеризующееся усугублением респираторных симптомов, которые вышли за рамки обычной ежедневной вариабельности, и приводящее к изменению в лечении. Поскольку обострение оказывает негативное влияние на течение и прогноз ХОЗЛ, важнейшей целью и одними из ключевых критериев эффективности любой терапии ХОЗЛ считают снижение риска развития обострений, уменьшение их тяжести и продолжительности. Наиболее частыми причинами обострения ХОЗЛ являются вирусные инфекции верхних дыхательных путей и инфекции трахеобронхиального дерева. Диагностика обострений основывается исключительно на клинической картине, прежде всего жалобах пациента на острые изменения респираторных симптомов, которые отличаются от обычных ежедневных колебаний.

В соответствии с руководством GOLD-2011 изменилась классификация ХОЗЛ, а также и рекомендуемые схемы лечения в зависимости от комплексной оценки состояния пациента.

Раньше применялась классификация ХОЗЛ, которая включала четыре стадии заболевания в зависимости от выраженности нарушений показателей функции внешнего дыхания, однако степень бронхообструкции не всегда отражает реальную тяжесть состояния пациента. Поэтому в настоящее время, согласно новому руководству GOLD, рекомендуется оценивать состояние пациента комплексно с учетом выраженности симптомов, рисков, связанных со степенью выраженности бронхообструкции и количеством обострений в анамнезе. Выраженная бронхообструкция, то есть объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) менее 50 % от должного, и/или два и более обострений ХОЗЛ за последние 12 месяцев ассо-

цируются с высоким риском неблагоприятных событий в будущем.

Согласно комплексной оценке пациентов ХОЗЛ условно разделяют на 4 группы:

Группа А — низкий риск, мало симптомов; как правило, это пациенты со степенью нарушений функции дыхания GOLD 1 ($ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного) или GOLD 2 ($50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного) и/или одним и более обострением за год и оценкой симптомов 0–1 балла по шкале mMRC или менее 10 баллов по опроснику CAT.

Группа В — низкий риск, много симптомов; как правило, GOLD 1 или GOLD 2 и/или 0–1 обострение за год и оценка симптомов ≥ 2 балла по шкале mMRC или ≥ 10 баллов по опроснику CAT.

Группа С — высокий риск, мало симптомов; как правило, GOLD 3 ($30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должного) или GOLD 4 ($ОФВ_1 < 30\%$ от должного) и/или ≥ 2 обострений за год и оценка симптомов 0–1 балл по шкале mMRC или < 10 баллов по опроснику CAT.

Группа D — высокий риск, много симптомов; как правило, GOLD 3 или GOLD 4 и/или ≥ 2 обострений в год и оценка симптомов ≥ 2 балла по шкале mMRC или ≥ 10 баллов по опроснику CAT.

При этом для отнесения пациента к группе высокого риска (С или D) достаточно только одного из указанных критериев, то есть пациенты с частыми обострениями в анамнезе относятся к группе высокого риска независимо от показателей функции легких.

Выбор базисной терапии ХОЗЛ, согласно новой редакции руководства GOLD и новому проекту отечественных рекомендаций, зависит от того, к какой клинической группе относится пациент. У пациентов группы А препаратами первого выбора являются β_2 -агонисты короткого действия или холинолитик короткого действия; группы В — β_2 -агонисты длительного действия или холинолитик длительного действия; в группах С и D — комбинация β_2 -агониста длительного действия и ингаляционного кортикостероида или холинолитик длительного действия. При недостаточной эффективности препаратов первой линии рекомендуется дополнять терапию препаратами второй линии либо альтернативными препаратами. Хорошую эффективность в комбинации с базисной терапией первой линии продемонстрировал Эреспал. Поэтому данный препарат рекомендован к применению у пациентов групп А и В с целью усиления терапии первой линии, а также в составе базисной терапии на протяжении 2–5 мес после обострения ХОЗЛ.

Следует отметить, что глюкокортикостероиды у пациентов с ХОЗЛ не всегда обеспечивают достаточный противовоспалительный эффект. Как известно, снижение активности гистоновых деацетилаз, которое часто имеет место у пациентов с ХОЗЛ, уменьшает ответ на терапию глюкокортикостероидами. Недостаточный контроль воспаления способствует более быстрому прогрессированию заболевания и оказывает негативное влияние на качество жизни.

Эреспал является нестероидным противовоспалительным препаратом, который, подобно стероидам, оказывает ингибирующее действие на активность фосфолипазы A_2 , но за счет другого механизма действия — блокирования транспорта ионов Ca^{2+} , необходимых для активации фосфолипазы. При этом прием Эреспала не сопровождается характерными для стероидов побочными эффектами.

Помимо блокирования фосфолипазы A_2 , данный препарат оказывает выраженное влияние на активность других медиаторов воспаления. Эреспал ингибирует синтез провоспалительных медиаторов (простагландинов, лейкотриенов и др.) и цитокинов, блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы и α_1 -адренорецепторы за счет чего уменьшается отек, спазм и гиперсекреция слизи.

Что касается бронхолегочных заболеваний, то на фоне приема Эреспала отмечается снижение количества выделяемой вязкой мокроты, улучшение мукоцилиарного транспорта, уменьшение степени обструкции дыхательных путей, улучшение продуктивности кашля.

Эреспал способствует эффективному улучшению дренажной функции респираторного тракта, что было убедительно продемонстрировано в исследовании D. Oliveri и соавт. На фоне применения данного препарата происходило увеличение активности мукоцилиарного транспорта на 29 %, по сравнению с контрольной группой.

На сегодняшний день проведено немало исследований, продемонстрировавших положительное влияние Эреспала на уменьшение выраженности симптомов у пациентов с ХОЗЛ, а также снижение частоты и тяжести обострений. Оценить преимущество препарата мы смогли на собственном опыте.

Мы изучили эффективность и безопасность Эреспала в базисной терапии ХОЗЛ в открытом многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании, проведенном на базе трех клинических центров: ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Днепропетровской государственной медицинской академии и Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Целью исследования было оценить влияние терапии препаратом Эреспал в течение 6 мес на клинические симптомы заболевания, функцию внешнего дыхания, переносимость физической нагрузки, качество жизни больных, потребность в скорой помощи, количество и тяжесть обострений ХОЗЛ.

В исследование было включено 70 пациентов с клинически подтвержденным диагнозом ХОЗЛ II стадии. После двухнедельного периода вымывания, на протяжении которого все пациенты получали только ипратропий/фенотерол в суточной дозе 200/80 мкг и сальбутамол по потребности, пациенты были рандомизированы на две группы. Пациенты основной группы ($n = 40$) принимали ипратропий/фенотерол в той же дозировке и Эреспал в дозе 160 мг/сут (по 1 таблетке 2 раза в день), а пациенты контрольной группы ($n = 30$) продолжали получать ипратропий/фенотерол в прежнем режиме. Пациентам обеих групп разрешалось принимать сальбутамол по потребности для купирования острых симптомов бронхообструкции.

Клиническое течение ХОЗЛ оценивалось по данным анамнеза, осмотра и дневников самонаблюдения пациентов, в которых пациенты отмечали наличие симптомов, степень их выраженности и частоту использования сальбутамола.

Оценку качества жизни проводили с помощью респираторного опросника госпиталя Св. Георгия (St. George's

Respiratory Questionnaire, SGRQ). Клинически значимым считалось изменение показателей SGRQ в динамике на 4 балла и более.

Переносимость физической нагрузки изучали в тесте с 6-минутной ходьбой, оценивая ее путем определения расстояния (в метрах), пройденного больным за это время, а также на основании выраженности одышки по шкале Борга перед началом теста и после него.

Для оценки функции внешнего дыхания анализировали динамику таких показателей как ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, емкость вдоха (Евд) и др.

Перед началом лечения обе группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, степени нарушений функции дыхания, по качеству жизни, ассоциированному с ХОЗЛ.

Оценку результатов исследования проводили дважды: через 3 мес от начала терапии и по окончании 6-месячного курса лечения.

Через 3 мес от начала терапии в группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии Эреспал, достоверно уменьшилась выраженность всех основных клинических симптомов ХОЗЛ. В частности, к 3-му месяцу лечения было отмечено снижение продукции мокроты в 2,2 раза, уменьшение кашля — в 1,7 раза, одышки — в 1,4 раза (рис. 1).

На фоне улучшения клинической картины заболевания достоверно снизилась потребность в ингаляциях сальбутамола.

У пациентов контрольной группы, которые получали только базисную терапию, отмечалась негативная динамика основных клинических симптомов ХОЗЛ. Кроме того, у этих больных было отмечено увеличение использования сальбутамола, что было в первую очередь связано с более частыми обострениями заболевания.

Через 3 мес лечения в основной группе наблюдалось увеличение показателя ОФВ₁ — с $(59,5 \pm 1,4)$ до $(64,2 \pm 1,7)$ % от должного с дальнейшим приростом данного показателя в последующие 3 мес терапии — $(65,7 \pm 1,8)$ %. По завершении исследования достоверно увеличилось соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ — с $(59,1 \pm 2,4)$ до $(67,4 \pm 2,7)$ %. В контрольной группе показатели функции внешнего дыхания оставались на исходном уровне.

Кроме того, в основной группе на фоне терапии Эреспалом произошло достоверное увеличение показателей силы дыхательной мускулатуры, тогда как в контрольной группе статистически достоверной положительной динамики выявлено не было.

Согласно результатам теста с 6-минутной ходьбой применение Эреспала в комплексной терапии ХОЗЛ сопровожда-

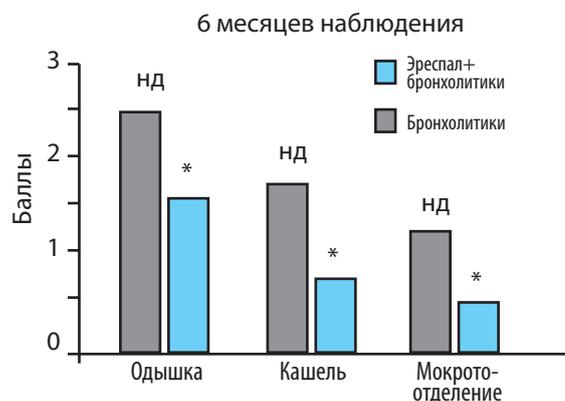


Рис. 1. Динамика основных субъективных проявлений ХОЗЛ в процессе базисной терапии с применением Эреспала

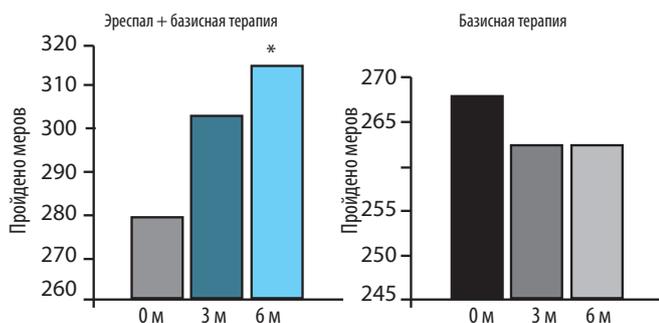


Рис. 2. Увеличение переносимости физических нагрузок в 6 MWD тесте (пройденная дистанция)

лось улучшением переносимости физической нагрузки (рис. 2, 3). Уже через 3 мес лечения у больных основной группы статистически достоверно увеличилось расстояние, пройденное за 6 мин с (280 ± 66) до (303 ± 11) м, а через 6 мес — до (314 ± 10) м. В контрольной группе пройденная дистанция оставалась практически на исходном уровне.

В основной группе снизилась выраженность одышки как перед началом теста с 6-минутной ходьбой, так и после ее завершения. В контрольной группе оценка одышки пациентом до и после теста оставалась такой же, как и до начала исследования.

Уменьшение клинических симптомов, улучшение функциональных показателей дыхания и переносимости физических нагрузок вполне предсказуемо отразилось также на качестве жизни пациентов, принимавших Эреспал. Через 3 мес терапии показатель качества жизни этих больных по шкале SGRQ уменьшился на 4 балла. При этом счет симптомов уменьшился с ($59,2 \pm 2,8$) до ($48,0 \pm 2,8$) балла, ограничение активности — с ($44,4 \pm 2,7$) до ($35,6 \pm 3,0$) балла, уровень социально-психологических нарушений — с ($39,9 \pm 3,5$) до ($29,5 \pm 2,9$) балла и общий счет качества жизни — с ($44,5 \pm 2,8$) до ($34,5 \pm 2,6$) балла.

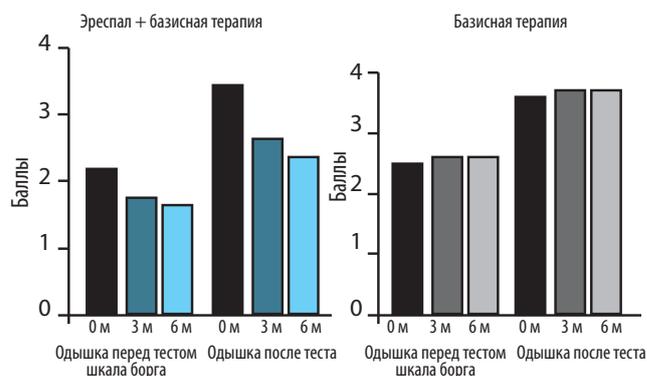


Рис. 3. Увеличение переносимости физических нагрузок в 6 MWD тесте (шкала одышки Борга)

Следует отметить, что в основной группе частота обострений была в 4 раза меньше по сравнению с группой контроля (у 12 % и 50 % пациентов, соответственно), и они были более легкими по сравнению с контрольной группой.

Были отмечены хорошая переносимость и высокая безопасность препарата.

Таким образом, Эреспал позволяет эффективно купировать воспалительный процесс при заболеваниях дыхательных путей, при назначении длительно в базисной терапии ХОЗЛ дополнительно и статистически достоверно уменьшает выраженность симптомов заболевания и потребность в скоромощных препаратах, улучшает функцию легких, переносимость физической нагрузки, активность пациентов и качество их жизни, а также уменьшает частоту обострений, являющихся важнейшим фактором неблагоприятного исхода ХОЗЛ. Представленные данные убедительно демонстрируют целесообразность включения Эреспала длительно в комплексную схему базисной терапии ХОЗЛ.