

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ (по материалам симпозиума при поддержке компании Берингер Ингельхайм)

На симпозиуме с докладами выступили доктор медицинских наук, профессор Л. А. Яшина, доктор медицинских наук, профессор Ю. М. Мостовой, доктор медицинских наук, профессор Н. Н. Островский.

Доклад заведующей отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора **Людмилы Александровны Яшиной** был посвящен проблеме обострений у пациентов с ХОЗЛ. Было отмечено, что частые обострения приводят к прогрессированию заболевания, ухудшению функции легких и, как следствие — снижению толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни. Вместе с тем обострение ХОЗЛ способствует прогрессированию сопутствующей патологии, прежде всего сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что обострение ХОЗЛ возникает не только у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания. Так, согласно данным Р. W. Jones и соавт. (2003) при легком течении у каждого четвертого больного отмечается 1–2 обострения в год. Взаимосвязь между частотой обострений и снижением функции легких демонстрируют результаты исследования, выполненного G. C. Donaldson и соавт. (2008). В течение 4-летнего периода наблюдения у 109 пациентов было отмечено 757 обострений. У 16 больных с частыми обострениями (>2,9 в год) объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) уменьшался на 40,1 мл в год. Нечастые обострения (<2,9 в год) наблюдались у 46 пациентов, а снижение ОФВ₁ у этой группы больных — на 32,1 мл в год.

Также следует отметить, что с каждым последующим обострением повышается риск смерти. Согласно данным J. J. Soler-Cataluna (2005) у пациентов с тремя и более обострениями в год риск смерти в 4,3 раза выше (95% доверительный интервал 2,62–7,02), чем у больных ХОЗЛ без обострений. В своем исследовании H. Gunep и соавт. (2005) установили, что краткосрочная и долгосрочная выживаемость больных ХОЗЛ, которые были госпитализированы по поводу тяжелого обострения, достаточно низкая. Так, из 205 пациентов 17 (8,3 %) умерли в стационаре, четверть пациентов — в течение 6 мес, а каждый второй больной умер спустя 3 года после госпитализации. Согласно данным S. Suissa и соавт. (2012), после второго обострения промежутки времени между обострениями значительно уменьшаются.

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.

Все эти данные свидетельствуют о том, насколько важно при лечении пациента с ХОЗЛ предупреждать развитие обострения. Напомним, что основные принципы терапии больных ХОЗЛ отражены в рекомендациях GOLD (2013) и Национальном согласительном документе «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації».

Хронічне обструктивне захворювання легень» (№ 555 от 27.06.2013 г.).

Пациент с ХОЗЛ определяется в одну из четырех клинических групп в соответствии с выраженностью симптомов заболевания, нарушения функции легких и анамнезом обострений, и тактика лечения в дальнейшем основывается на отнесении больного в ту или иную группу.

Таким образом, тиотропий (Спирива, «Берингер Ингельхайм») является препаратом первой линии в лечении пациентов с ХОЗЛ групп В, С и D.

Как препарат второй линии тиотропий может быть использован у пациентов всех групп. Высокая эффективность этого препарата подтверждается результатами многих исследований.

1. Рандомизированное двойное слепое исследование MISTRAL — изучали эффективность комбинации Спирива + стандартная терапия vs плацебо + стандартная терапия. Было продемонстрировано уменьшение обострений у пациентов с ХОЗЛ легкой и средней тяжести (ОФВ₁ >50 % от должного) на 39 %, а у пациентов с тяжелым ХОЗЛ (ОФВ₁ ≤50 % от должного) — на 32 %. Таким образом, прием тиотропия ассоциируется со снижением риска обострений ХОЗЛ независимо от тяжести течения заболевания.

2. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование UPLIFT — изучали эффективность комбинации Спирива + стандартная терапия vs плацебо + стандартная терапия. Тиотропий снижал частоту обострений ХОЗЛ на 14 % по сравнению с плацебо. Также тиотропий продлевал время до первого обострения в среднем на 16 мес по сравнению с 12,5 мес в группе плацебо.

3. Исследование POET-COPD — изучали эффективность комбинации Спирива vs салметерол. Относительный риск возникновения обострения в группе тиотропия был на 21 % ниже, чем в группе салметерола (p=0,028).

4. Исследование INSPIRE — изучали эффективность комбинации салметерол + флутиказон vs Спирива.

Количество обострений в течение года при применении комбинации салметерол + флутиказон и на фоне монотерапии тиотропием было сопоставимым.

Итак, Спирива — препарат для базисной терапии ХОЗЛ, который используется в клинической практике уже более 10 лет, и опыт его применения составляет 31 млн пациенто-лет. Эффективность и безопасность препарата были подтверждены результатами 190 исследований по изучению использования тиотропия бромидом в лечении пациентов с ХОЗЛ. Следует отметить, что на сегодняшний день существует социальная программа поддержки пациентов «Цінність для здоров'я», благодаря которой лечение современным эффективным препаратом Спирива стало более доступным для больных ХОЗЛ.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор **Юрий Михайлович Мостовой** более подробно остановился на про-

блеме терапии больных ХОЗЛ с сопутствующей патологией. Было отмечено, что у каждого десятого пациента с ХОЗЛ также отмечается артериальная гипертензия или метаболические нарушения. Вдвое чаще диагностируются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения в эмоционально-волевой сфере (тревожное расстройство, депрессия). Вместе с тем у 64,7 % больных ИБС на основании данных опроса и спирометрии впервые был установлен диагноз ХОЗЛ (Распутина Л В., 2012). Лечение больных ХОЗЛ с коморбидной ИБС является одной из активно обсуждаемых проблем. Отметим, что лечить пациента в таком случае следует в соответствии с существующими рекомендациями как по лечению ХОЗЛ, так и ИБС. Польза от применения селективных β -адреноблокаторов при ИБС превосходит потенциальный риск даже у больных с тяжелым ХОЗЛ. Однако при фибрилляции предсердий следует с осторожностью назначать β -агонисты в высоких дозах, а пациентам с легочной гипертензией не рекомендованы ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов, дигоксин (за исключением больных с фибрилляцией предсердий).

Также докладчик обратил внимание слушателей на то, что ХОЗЛ является фактором риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа, чему способствуют воспаление и окислительный стресс, прием ИКС, нарушение метаболизма адипокинов.

В свою очередь СД ухудшает течение ХОЗЛ, поскольку диабетическая нейропатия обуславливает нарушение функционирования дыхательных мышц, а наличие глюкозы в секрете дыхательных путей — развитие бактериального воспаления. Также следует отметить, что СД способствует развитию синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у больных ХОЗЛ.

Тревожное расстройство и депрессия являются одними из основных сопутствующих заболеваний при ХОЗЛ и ухудшают прогноз. Оба заболевания ассоциируются с такими факторами риска, как молодой возраст, женский пол, низкий ОФВ₁ и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. Необходимо подчеркнуть роль легочной реабилитации при курении этой группы пациентов, поскольку результаты исследований свидетельствуют о том, что физическая активность способствует улучшению эмоционального фона.

Докладчик акцентировал внимание на том, что и базисная терапия ХОЗЛ у пациентов с сопутствующей патологией должна проводиться в соответствии с действующими согласительными документами.

Холинолитики длительного действия рекомендованы для применения в качестве препаратов первого выбора пациентов групп В, С, D, что обосновывается их высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности.

Так, согласно результатам исследования UPLIFT, использование тиотропия не приводит к повышению кардиоваскулярного риска. Кроме того, не было выявлено негативного влияния тиотропия на психоэмоциональную сферу, метаболические процессы и увеличение частоты инфекций дыхательных путей. У пациентов с ХОЗЛ и СОАС на фоне приема холинолитиков длительного действия отмечается улучшение течения заболевания благодаря уменьшению отека верхних дыхательных путей, удлинению REM-фазы сна, нормализации функции вегетативной нервной системы.

Докладчик подытожил, что при сочетании ХОЗЛ с сопутствующими заболеваниями происходит взаимное отягощение их течения, что требует проведения адекватного и своевременного лечения как ХОЗЛ, так и заболеваний-«спутников».

Тиотропия бромид (Спирива) является ключевым препаратом базисной терапии ХОЗЛ, который обладает хорошим профилем безопасности и может быть назначен пациентам с сопутствующей патологией.

Проблеме бронхиальной астмы (БА) и лечению вирус-индуцированных обострений этого заболевания был посвящен доклад заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных заболеваний Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора **Николая Николаевича Островского**.

Контроль над БА является одной из наиболее актуальных проблем в пульмонологии, поскольку 82 % пациентов в Европе и 75 % — в США отмечают недостаточный контроль над заболеванием. Также наблюдается увеличение количества обращений за экстренной медицинской помощью.

Одной из причин такой ситуации является недостаточная приверженность пациентов к постоянной поддерживающей терапии, а вместо этого — предпочтение использования бронхолитиков быстрого действия.

Еще одной проблемой являются обострения БА, обусловленные острой респираторной инфекцией (ОРИ). У 80 — 85 % детей и 75 % взрослых причиной обострения БА является ОРИ. Развитием бронхообструктивного синдрома (БОС) чаще всего сопровождаются инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (до 50 % случаев, особенно у детей), вирусами гриппа и парагриппа, аденовирусом. Было отмечено, что ОРИ способствует блокированию β_2 -адренорецепторов, в результате чего происходит усиление бронхиальной обструкции. Вместе с тем ОРИ обуславливает высвобождение медиаторов воспаления, которые стимулируют афферентные окончания блуждающего нерва, приводя к генерализованному нейрогенному холинергическому сужению центральных бронхов и гиперсекреции слизи. Главную роль при холинергическом бронхоспазме играют лейкотриены, которые в 1000 раз активнее гистамина, вызывают более длительный бронхоспазм, а также ингибируют функцию ресничек мерцательного эпителия. Следовательно, вирус-опосредованный бронхоспазм не может быть эффективно купирован с помощью монотерапии β_2 -агонистами или холинолитиками.

Также следует отметить, что плотность как адренорецепторов, так и холинорецепторов неоднородна на всем протяжении бронхиального дерева. Известно, что β_2 -адренорецепторы локализованы преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей (90 % всех адренорецепторов находятся в альвеолах), а холинорецепторы — в основном в проксимальных отделах, а именно в крупных бронхах. Таким образом, преимуществом комбинации β_2 -агонистов и холинолитиков является не только влияние на два независимых компонента бронхообструкции (симпатический и парасимпатический), но и возможность воздействовать как на проксимальный, так и дистальный отделы дыхательных путей.

Раствор для ингаляций Беродуал («Берингер Ингельхайм») содержит β_2 -агонист фенотерола гидробромид и холинолитик ипратропия бромид, что позволяет воздействовать как на холинергический, так и адренергический компоненты развития бронхообструкции. Такая комбинация обеспечивает более длительную бронходилатацию в сравнении с монотерапией, снижение риска развития побочных эффектов и высокую приверженность пациентов к терапии. Следует отметить, что

холинолитик, кроме бронходилатирующего эффекта, способствует уменьшению потребления кислорода дыхательными мышцами, снижению чувствительности кашлевых рецепторов и уменьшению секреции мокроты.

Как резюме прозвучало то, что целями лечения БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием, а также предупреждение будущих рисков обострения, что в первую очередь требует проведения адекватной базисной терапии. Однако в период сезонного роста заболеваемости вирусными инфекциями дыхательных путей увеличивается частота обострений БА. Наиболее тяжелое течение обострения с выраженным БОС наблюдается при ОРВИ, причиной которой стал респираторно-синцитиальный вирус или риновирус.

Лечение пациентов с обострением БА направлено на устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии, а также предотвращение рецидивов в будущем. Терапия включает ингаляции бронхолитиков короткого действия, введение системных кортикостероидов и оксигенотерапию. Выбор бронхолитика для оказания медицинской помощи при обострении БА должен основываться на современных представлениях о патогенезе бронхообструкции. Применение комбинации β_2 -агониста и М-холинолитика для лечения пациентов с вирус-инду-

цированным обострением БА является патогенетически обоснованным, поскольку в развитии БОС принимают участие как симпатический, так и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Преимуществом комбинированной терапии является также аддитивное действие препаратов, что обеспечивает потенцирование бронходилатационного эффекта и позволяет применять меньшие дозы лекарственных средств, входящих в комбинацию.

На фармацевтическом рынке Украины комбинация действующих веществ ипратропия бромид + фенотерола гидробромид в форме раствора для ингаляций представлена единственным препаратом Беродуал, который можно использовать для небулайзерной терапии. 1 мл Беродуала (20 капель раствора) содержит 250 мкг ипратропия бромида и 500 мкг фенотерола гидробромида.

После ингаляции терапевтический эффект отмечается уже через 3–5 мин, достигает максимума через 1–2 ч и длится до 6–8 ч.

Применение Беродуала («Берингер Ингельхайм») в стартовом режиме небулайзерной терапии позволяет достичь положительной динамики заболевания. При необходимости возможно продолжить прием Беродуала в режиме дозированного аэрозоля.