

Место фиксированной комбинации фенотерола и ипратропиума в терапии хронических обструктивных заболеваний легких

К.А.Зыков, Е.И.Соколов
Московский государственный медико-стоматологический университет

Основными представителями хронических обструктивных заболеваний легких являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Медико-социальную значимость данных заболеваний сложно переоценить. БА страдают в мире более 300 млн человек, при этом, по некоторым данным, это количество увеличится на 100 млн к 2025 г. [10]. Что касается ХОБЛ, то, по оценкам ВОЗ, к 2020 г. по распространенности ХОБЛ выйдет с 12-го на 5-е место, а среди причин смертности переместится с 6-го на 3-е место [11]. Таким образом, негативные тенденции в развитии БА и ХОБЛ заставляют искать новые и оптимизировать имеющиеся пути лечения данных заболеваний.

В клинической практике при выборе терапии часто возникает необходимость дифференцирования ХОБЛ и БА, ведь даже цели терапии этих заболеваний различны (см. таблицу).

Основные цели терапии при БА и ХОБЛ [12]

БА	ХОБЛ
Достижение нормальной функции легких	Предотвращение прогрессирования заболевания
Отсутствие симптомов заболевания Достижение нормального качества жизни	Снижение симптоматики Улучшение толерантности к физической нагрузке
Предотвращение и лечение обострений	Улучшение статуса здоровья
Предотвращение смертности	Предотвращение и лечение обострений Предотвращение и лечение осложнений Снижение смертности

Так что же согласно современным представлениям характеризует эти заболевания?

Определение БА, которым пользуются в настоящее время, характеризует БА как «хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей с участием многих клеток воспаления. Хроническое воспаление ассоциировано с гиперреактивностью воздухоносных путей, которая приводит к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно ассоциированы с распространенной, но вариабельной обструкцией воздухоносных путей, которая часто обратима либо спонтанно, либо под влиянием терапии» [7].

В понятие ХОБЛ в настоящее время включают «заболевание, которое можно предотвратить и лечить со значительными экстрапульмональными эффектами, которые могут усугублять тяжесть течения заболевания. Респираторный компонент характеризуется ограничением воздушного потока, которое не полностью обратимо. Ограничение воздушного потока обычно прогрессирует и ассоциировано с абнормальным воспалительным ответом легких на раздражающие частицы или газы» [8].

Описательный характер данных определений свидетельствует о том, что патогенез БА и ХОБЛ окончательно не установлен и не выявлены однозначные маркеры, позволяющие дифференцировать эти заболевания. К сожалению, основываясь только на анамнестических данных о курении, сделать это не представляется возможным, ведь далеко не у всех курильщиков развивается ХОБЛ, при этом, по данным ряда исследователей, в развивающихся странах от 25 до 45% пациентов с ХОБЛ ранее не курили [13]. Обратимость бронхообструкции, определяемая по приросту объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после ингаляции β₂-агониста, также не является тем «золотым стандартом», который позволяет разделить эти два заболевания. Используя прирост ОФВ₁ >15% и 200 мл в качестве критерия дифференциального диагноза, исследователями достигнута лишь 44% чувствительность в диагностике БА и лишь 72% специфичность в диагностике ХОБЛ [14].

Почему же столь необходимо дифференцировать ХОБЛ и БА?

Патогенез БА и ХОБЛ имеет ряд принципиальных отличий, одним из самых важных из которых является разный характер воспалительного процесса в бронхиальном дереве при стабильном течении заболевания. Если при нетяжелой БА он преимущественно эозинофильный, при котором высокой эффективностью обладают глюкокортикостероиды (ГКС) как ключевой компонент базисной противовоспалительной терапии, то при ХОБЛ он нейтрофильный, при котором эффективность ГКС значительно ниже, эти препараты назначаются только пациентам с тяжелой ХОБЛ при повторяющихся обострениях и постбронходилатационной ОФВ₁ <50% от должного уровня [8].

Таким образом, несмотря на то что перечень препаратов, которые могут применяться для лечения БА и ХОБЛ, достаточно схож, их применение различается, так как преследует разные цели: снижение активности воспалительного процесса при БА и обеспечение бронходилатации при ХОБЛ [12]. Важным вопросом является обоснованность одновременного применения бронхолитических препаратов с разным механизмом действия. Насколько целесообразно при этом применение фиксированной комбинации двух корот-

кодействующих бронхолитиков – ипратропиума бромида и фенотерола гидробромида в современной терапии ХОБЛ и БА стабильного течения?

Бронхолитическая терапия

Бронхолитическая терапия является одним из основных компонентов терапии как ХОБЛ, так и БА. В группу бронхолитиков объединены препараты, которые увеличивают ОФВ₁ или изменяют другие спирометрические показатели, воздействуя на гладкую мускулатуру бронхиального дерева. Бронхолитики могут быть разделены по времени действия – короткодействующие (примерно 4 ч) и пролонгированные (более 12 ч). Наиболее эффективным методом введения препаратов при БА и ХОБЛ считается ингаляционный путь [8, 7]. В настоящее время применяют три основных типа бронходилататоров.

К *первому типу* относятся β_2 -агонисты короткого (сальбутамол, фенотерол) и длительного действия (сальметерол, формотерол). Механизм действия β_2 -агонистов связан со стимуляцией β -адренорецепторов, повышением уровня циклического аденозинмонофосфата и последующим расслаблением гладкой мускулатуры бронхов.

Ко *второму типу* относят короткодействующие (ипратропиум бромид) и пролонгированные М-холинолитики (тиотропиум бромид). Механизм действия данных препаратов основан на блокаде проведения по М-холинорецепторам; снижается бронхоконстрикторный эффект ацетилхолина.

Третий тип бронходилататоров – метилксантины (теофиллин). Теофиллин в настоящее время остается во многих странах широко назначаемым препаратом при бронхообструктивной патологии из-за своей низкой стоимости. При этом в индустриально развитых странах его назначение неуклонно уменьшается. Он является препаратом третьей линии и предназначен для пациентов, у которых не удается добиться контроля над заболеванием, используя другие β -агонисты и М-холинолитики. Несмотря на ряд положительных эффектов (в том числе противовоспалительных) при применении низких доз теофиллина, узкий терапевтический диапазон, большое количество побочных реакций и необходимость мониторинга концентрации препарата в крови ограничивают его применение [7, 8].

Особенности бронхолитической терапии при ХОБЛ и БА

При ХОБЛ и БА выражены различия в применении бронхолитических препаратов. Как известно, при БА меньшее значение имеет применение холинолитиков и выше эффективность β_2 -агонистов, хотя и существует когорта пациентов с астмой, у которых бронходилатационный ответ на М-холинолитики столь же выражен, как и на β_2 -агонисты [20]. Применение ипратропиума бромида при БА эффективно также у пожилых пациентов с неатопической БА, при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей. Необходимо также учитывать, что β_2 -агонисты имеют много побочных эффектов, которые более выражены у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией (гипокалиемия, особенно при сочетании приема ряда диуретиков, аритмии и т.д.) [21].

Как отмечалось, при ХОБЛ и БА существуют некоторые различия в назначении бронхолитических препаратов. Однако у ряда пациентов эти заболевания сосуществуют. Так, показано, что у пожилых больных с бронхообструктивной патологией более чем в половине случаев имеется сочетание БА и ХОБЛ [19]. В этой связи с целью бронхолитической терапии целесообразным является назначение комбинации β_2 -агониста и М-холинолитика.

Ранее продемонстрировано, что добавление ипратропиума бромида к короткодействующему β_2 -агонисту, которым является фенотерол, при обострениях БА приводит к значимому улучшению функции легких и снижает риск госпитализации [9]. Таким образом, за счет сочетанного применения бронхолитиков с разным механизмом действия достигается большая бронходилатация и создается возможность для применения меньших дозировок каждого из препаратов, что снижает риск развития побочных эффектов.

Для лечения ХОБЛ стабильного течения превосходство пролонгированного М-холинолитика тиотропиума над пролонгированными β_2 -агонистами и ипратропиума бромидом продемонстрировано во многих исследованиях [15, 16]. Сравнительную эффективность ипратропиум и короткодействующих β_2 -агонистов у пациентов с ХОБЛ оценивали в метаанализе, который был выполнен в 2006 г. Проанализированы все рандомизированные клинические исследования, в которых ипратропиум бромид в качестве монопрепарата или в комбинации с β_2 -агонистом в течение минимум 4 нед сравнивался с монотерапией β_2 -агонистом через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) или небулайзер. При анализе 3912 пациентов было отмечено небольшое превосходство ипратропиума бромида над короткодействующими β_2 -агонистами в плане улучшения легочной функции. Также отмечено улучшение качества жизни пациентов, получающих ипратропиум, и снижение потребности в назначении пероральных стероидов. Комбинация ипратропиума бромида и β_2 -агониста также позволяла улучшить постбронходилатационные параметры спирометрии по сравнению с монотерапией β_2 -агонистом [14].

Учитывая, что «бронхолитик выбора» при ХОБЛ – пролонгированный М-холинолитик тиотропиум, является ли оправданным назначение короткодействующего М-холинолитика ипратропиума бромида или комбинации ипратропиум + фенотерол по потребности? В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования пациентам с ХОБЛ на фоне лечения тиотропиумом назначали ипратропиум (40 мкг) или фенотерол (200 мкг) через 2 и 8 ч после приема тиотропиума. Добавление фенотерола к терапии тиотропиумом было максимально эффективным, что вполне объяснимо, учитывая разные рецепторы-мишени у этих препаратов. Однако через 2 ч после приема тиотропиума при назначении ипратропиума также отмечено достоверное улучшение функциональных показателей по сравнению с плацебо [17]. Эти данные свидетельствуют о том, что назначение Беродуала, в состав которого входит и фенотерол, и ипратропиум, является обоснованным и для пациентов, получающих постоянную терапию тиотропиумом.

Отдельным вопросом является безопасность терапии бронходилататорами. Как известно, в целом пациенты с ХОБЛ старше, чем пациенты с БА, и имеют больше коморбидных состояний, поэтому вопрос безопасности лечения для них стоит более остро. При применении раствора Беродуала через небулайзер у пациентов с обострениями БА и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) препарат не оказывал заметного кардиотоксического действия [22].

Монотерапия или комбинированное использование?

Отдельным вопросом, который встает перед практичными врачами, является назначение β_2 -агониста и М-холинолитика в виде одного комбинированного препарата или по отдельности. В 2002 г. проведено исследование, в котором сравнивали комплекс и расхода на лечение пациентов с БА и ХОБЛ, получающих ипратропиум и β_2 -агонист в виде комбинированного инга-

лятора (428 пациентов), а также в виде отдельных препаратов (658 человек). У пациентов, которые получали лечение комбинированным препаратом, риск попадания в стационар был значимо ниже (относительный риск – ОР – 0,58; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,36–0,94), чем у тех, кто принимал препараты раздельно. Также при назначении фиксированной комбинации препаратов достоверно снижались расходы на лечение ($p=0,015$), время пребывания в стационаре (2,05 и 4,61 сут соответственно; $p=0,04$), а также возрастал комплаенс (ОР 1,77; 95% ДИ 1,46–2,14). Таким образом, применение ипратропиума и β_2 -агониста в виде фиксированной комбинации повышает комплаенс пациентов, улучшает контроль заболевания и ведет к снижению затрат на лечение пациентов с ХОБЛ [18].

Средства доставки препарата

Важным вопросом, который во многом определяет эффективность лечения, является выбор средства доставки препарата. В настоящее время средства доставки препаратов имеют не меньшее значение, чем сами препараты, ведь при использовании ДАИ пациентами частота критических ошибок, влияющих на доставку препарата, составляет 28% [6]. К сожалению, при назначении ДАИ практические врачи редко рекомендуют пациентам использовать спейсеры. Чаще всего больные даже не знают, что означает слово «спейсер» и как им пользоваться. При этом продемонстрировано, что у больных с обострениями ХОБЛ и БА терапия Беродуалом Н с помощью спейсера малого объема более эффективна по сравнению с использованием ДАИ. В исследование был включен 61 больной ХОБЛ и БА и рандомизирован на две группы: терапия Беродуалом Н (2 вдоха через ДАИ; $n=31$) и терапию Беродуалом Н (2 вдоха через спейсер-ДАИ; $n=30$). Терапия Беродуалом Н в обеих группах больных привела к достоверному улучшению ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и емкости вдоха, снижению частоты дыхания и уменьшению диспноэ. Терапия Беродуалом Н через спейсер-ДАИ по сравнению с ингаляцией через ДАИ привела к более выраженному улучшению ФЖЕЛ и емкости вдоха. Уменьшение диспноэ также было более выражено в те же сроки у больных, использовавших спейсер-ДАИ. Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах [1]. В данной работе отмечено, что различия между группами больных после ингаляции сходных доз Беродуала Н были выявлены при сравнении объемных показателей – ФЖЕЛ и емкости вдоха, в то время как при сравнении ОФВ₁ достоверных различий между группами не обнаружено. Как известно, бронходилататоры при ХОБЛ снижают динамическую гиперинфляцию (которую можно оценить на основании ФЖЕЛ и емкости вдоха) в покое и при нагрузке и улучшают переносимость физической нагрузки, при этом данные изменения не всегда коррелируют с улучшением ОФВ₁ [3, 4]. Важным выводом является то, что ингаляционная терапия с помощью комбинации спейсер-ДАИ приводит к более выраженному улучшению показателей ФЖЕЛ и емкости вдоха и уменьшению одышки.

В этой связи примечательно исследование, опубликованное в 2009 г., в которое были включены 330 пациентов с положительным бронходилатационным тестом. Часть пациентов использовали ДАИ с фенотеролом без спейсера, часть – со спейсером малого объема. Как и в описанном выше отечественном исследовании, не было выявлено различий при сравнении ОФВ₁ между данными группами. При этом если пациенты непосредственно после использования ингалятора полоскали рот водой, то уровень бронходилатации достоверно различался между пациентами, которые использовали ДАИ и спейсер-ДАИ ($302,6 \pm 116,5$ и $367,6 \pm 128,3$ мл, $p=0,002$; $18,0 \pm 7,9$ и $21,7 \pm 9,5\%$ соответственно,

$p=0,013$). Важно отметить, что полоскание рта при применении спейсера не снизило бронходилатирующий эффект фенотерола [5]. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что нельзя не учитывать системное действие β -агонистов, применяемых в виде ДАИ. С практической точки зрения это может означать, что для снижения побочных эффектов ингаляционных бронхолитиков, применяемых в виде ДАИ, можно рекомендовать полоскание рта после их использования. Это может снизить общерезорбтивную дозу препарата при сохранении эффективности.

Таким образом, мотивируя пациента использовать правильную технику ингаляций со спейсером, можно повысить эффективность лечения при снижении риска развития побочных реакций.

Фиксированные комбинации

В настоящее время в России фиксированная комбинация ипратропиума бромидом и фенотерола (Беродуал Н) представлена в двух лекарственных формах: ДАИ, содержащего в 1 дозе 50 мкг фенотерола гидробромида и 20 мкг ипратропиума бромидом, и раствора для ингаляций, в 1 мл которого содержится 500 мкг фенотерола гидробромида и 250 мкг ипратропиума бромидом. Наличие этих двух форм позволяет использовать Беродуал как при стабильном течении БА и ХОБЛ, так и при обострениях, когда необходимо увеличить интенсивность терапии, применяя раствор для небулайзера.

Таким образом, клиницистами накоплен большой опыт применения фиксированной комбинации короткодействующих бронхолитиков фенотерола и ипратропиума бромидом (Беродуала) при лечении хронических обструктивных заболеваний легких. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения Беродуала, что делает целесообразным его использование как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике.

Литература

1. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З., Чучалин А.Г. Эффективность терапии Беродуалом Н с помощью малых спейсеров при обострении обструктивных болезней легких. Пульмонология 2005; 6: 86–90.
2. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542–9.
3. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable «fixed» airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(3): 624–9.
4. Hay JG, Stone P, Carter J et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5(6): 659–64.
5. Liu CL, Lu YT. Bronchodilation effects of a small volume spacer used with a metered-dose inhaler. *J Asthma* 2009; 46(7): 637–41.
6. Molimard M, Raberison C, Lignot S et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003; 16(3): 249–54.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007.
8. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for COPD (GOLD), 2009. www.goldcopd.com
9. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6): 1862–8.
10. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Com-

mittee report. *Allergy* 2004; 59(5): 469–78.

11. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998; 4(11): 1241–3.

12. Cazzola M. Current opinion: Pharmacological approaches in asthma and COPD. *Breath* 2009; 6(1): 25–35.

13. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733–43.

14. Appleton S, Jones T, Poole P et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD001387.

15. Vincken W, van Noord JA, Greefborst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209–16.

16. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.

17. Kerstjens HA, Bantje TA, Luursemans PB et al. Effects of short-acting bronchodilators added to maintenance tiotropium therapy. *Chest* 2007; 132(5): 1493–9.

18. Chrishilles E, Gildea D, Kubisiak J et al. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am J Manag Care* 2002; 8(10): 902–11.

19. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64(8): 728–35.

20. Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 36–9.

21. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled β_2 -adrenoreceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs* 2005; 65: 1595–610.

22. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Передельская О.А., Акслюрод А.С. Эффект высоких доз бронхолитиков на состояние сердечно-сосудистой системы во время лечения тяжелых обострений бронхиальной астмы. *Кардиология* 2004. 2: 65–9.

Индекс лекарственных препаратов:

Фенотерола гидробромид+ипратропия бромид: Беродуал® (Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ)

Левофлоксацин: перспективы применения при инфекциях нижних дыхательных путей

¹И.А.Гучев, ²Е.В.Мелехина, ¹О.В.Юденич

¹ФГУ 421-й Военный госпиталь Московского военного округа Министерства обороны РФ, Смоленск,

²кафедра управления и экономики фармации ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Росздрава

Введение

Левифлоксацин (LVFX) – L-изомер офлоксацина, используется при лечении грамотрицательных – Гр(-) и грамположительных – Гр(+) – инфекций респираторного тракта, мочевыводящих путей, инфекций кожи и мягких тканей, а также интраабдоминальных инфекций. Широкий спектр бактерицидной активности и низкая, мало изменяющаяся со временем устойчивость основных микроорганизмов определяют высокую клиническую эффективность LVFX. В клинической практике LVFX зарекомендовал себя как средство, обеспечивающее снижение затрат на лечение за счет минимизации риска неэффективности антибактериальной терапии (АТ), а также возможности раннего начала ступенчатой терапии и выписки из стационара.

Фармакокинетическая особенность LVFX в отличие от β -лактамов или макролидов заключается в сбалансированном накоплении как в тканях и фагоцитах, так и в биологических жидкостях. Поддерживаемая в течение суток сывороточная и тканевая концентрация вполне достаточна для обеспечения бактерицидного эффекта против подавляющего числа микроорганизмов, в том числе устойчивых, например за счет изменения пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) или синтеза β -лактамаз расширенного спектра, к другим антибактериальным препаратам (АБ).

Традиционная суточная доза LVFX составляет 500 мг. Длительный опыт применения подтвердил ее эффективность и безопасность, в том числе эпидемиологическую. Благодаря высокому бактерицидному потенциалу LVFX можно рассматривать как один из наиболее прогрессивных препаратов для лечения внебольничной пневмонии и обострений хронического бронхита, в том числе и тяжелых форм.

LVFX отличается хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности. Частота нежелательных реакций (НР) не превышает показатель, наблюдаемый при назначении макролидов или ингибиторозащитных аминопенициллинов (ИЗА). Наличие редких серьезных НР не является причиной отказа от эмпирического применения LVFX. Польза от назначения препарата при тяжелых, в том числе хронических рецидивирующих инфекциях, или при инфекциях, не поддающихся терапии другими АБ, всегда перевешивает возможный риск.

Фармакокинетика

LVFX при пероральном применении характеризуется быстрой и полной абсорбцией. Абсолютная биодоступность, достигающая 98%, определяет биоэквивалентность парентеральной форме. Связывание с плазменными белками составляет около 38%. Максимальная сывороточная концентрация (C_{smax}) отмечается