SPV12.qxd 11/17/08 15:56 Page 40

Можно ли использовать препараты ипратропия при обострении ХОБЛ у больных, регулярно принимающих тиотропий?

С.Н. Авдеев
ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы. Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Обострение ХОБЛ является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью. Частое развитие обострений у больных с ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Более того, тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ.

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает антибиотики, бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды и кислород. Назначение ингаляционных бронходилататоров – антихолинергических препаратов (АХП) либо β_2-агонистов – является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ.

Однако при назначении новых препаратов больному в период развития обострения предшествующая терапия пациента нередко не принимается во внимание. Между тем эффективность «новой терапии» может зависть от терапии больного в стабильный период. Так, например, в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у больных с обструктивными заболеваниями легких, регулярно принимающих длительно действующие β_2-агонисты (сальметерол или формотерол), эффективность короткодействующих β_2-агонистов может уменьшаться: описано снижение выраженности бронхорасширяющей активности сальбутамола и замедление времени наступления его эффекта.

Сегодня практически нет данных о возможности использования короткодействующих антихолинергических препаратов (ипратропий) у больных с ХОБЛ, регулярно принимающих длительно действующие антихолинергические препараты (тиотропий). Между тем эти данные представляют значительный интерес в клинической практике, когда встает вопрос о выборе терапии при обострении ХОБЛ. Во-первых, все больше и больше больных в качестве регулярной поддерживающей терапии используют тиотропий, во-вторых, ипратропий или комбинация ипратропия и короткодействующих β_2-агонистов относятся к терапии первой линии при обострении ХОБЛ.

- Можно ли использовать препараты ипратропия у тех больных с обострением ХОБЛ, которые до обострения принимали тиотропий?
- Нужно ли отменять тиотропий на период обострения у больных ХОБЛ?
- Не ведет ли совместное использование препаратов ипратропия и тиотропия к развитию дополнительных побочных эффектов?

Согласно инструкции, препарат тиотропия бромид «не предназначен для купирования острых приступов бронхоспазма». Это связано в первую очередь с относительно медленным наступлением эффекта тиотропия. Тем не менее назначение тиотропия возможно и при обострении ХОБЛ, что было недавно продемонстрировано в исследовании Di Marco и соавт. В данном рандомизированном двойном слепом контролируемом перекрестном исследовании больным с обострением ХОБЛ назначали либо тиотропий 18 мкг 1 раза/сут, либо формотерол 12 мкг 2 раза/сут, либо их комбинацию. В исследовании принял участие 21 больной с обострением ХОБЛ (средний возраст 72±8 лет, средний объем форсированного выдоха за 1 сек – $ОФВ_1$ 38±14% от должных значений). Оказалось, несмотря на то, что по быстроте действия тиотропий уступал формотеролу, по силе эффекта эти препараты были сравнимы между собой: отмечен достоверный и значимый прирост показателей $ОФВ_1$, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и емкости вдоха (ЕВД). Как и ожидалось, максимальный эффект терапии был зарегистрирован при использовании комбинации тиотропия и формотерола.

Таким образом, несмотря на то, что тиотропий не относится к препаратам первой линии при обострении ХОБЛ, его использование возможно и в данной ситуации, т.е. отмена препарата не обязательна на период терапии обострения.

Также в инструкции к препарату тиотропия бромид написано, что «не рекомендуется одновременное его применение с другими антихолинергическими средствами». Тем не менее, как мы подчеркивали, в реальной жизни такая ситуация возможна, например, при развитии обострения ХОБЛ. Сегодня нам известны лишь три исследования, где изучалась возможность сочетания короткодействующих и длительнодействующих АХП.

В исследовании Koenen-Bergmann и соавт. была смоделирована ситуация, когда одновременно были использованы препараты ипратропия и тиотропия. Целью исследования была оценка эффектов дополнительной ингаляции ипратропия на секрецию слюны, легочные функциональные показатели и ЧСС у здоровых добровольцев, получавших тиотропий. В исследование были включены 35 добровольцев

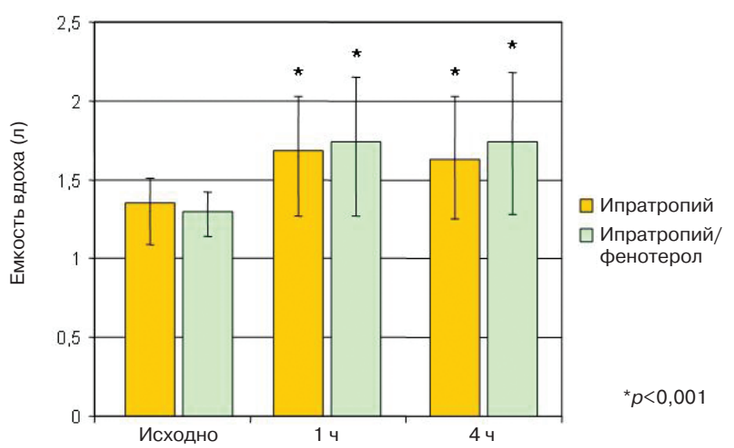
SPV12.qxd 11/17/08 15:56 Page 42

Таблица 1. Исходные демографические и функциональные параметры больных ХОБЛ

Показатели	Mean ± SD
Число больных	18
Пол, м/ж	17/1
Возраст, лет	66,6±6,5
ИМТ, кг/м^2	24,8±3,9
Длительность заболевания, лет	17,7 ± 6,0
Стаж курения, пачколет	45,5±5,5
ОФВ$_1$, % от должных значений	27,6±7,2
ФЖЕЛ,% от должных значений	42,2±11,8
ЕВД, % от должных значений	40,2±9,4
SpO$_2$, %	93,2±3,2

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Рис. 1. Изменение показателя емкости вдоха у больных с ХОБЛ во время терапии ипратропием и ипратропием/фенотеролом.



(возраст 40–65 лет, ОФВ$_1$ 114% от должных значений), получавших тиотропий 18 мкг/с на протяжении 3 нед. На фоне терапии тиотропием исследуемым однократно проводили ингаляцию ипратропием 500 мкг через небулайзер или плацебо в один и тот же день по перекрестному протоколу. Терапия ипратропием приводила к небольшому, статистически недостоверному улучшению показателей функции внешнего дыхания (ФВД), однако не было отмечено какого-либо влияния препарата на ЧСС, АД и ЭКГ. У 16% добровольцев после приема ипратропия наблюдалось снижение секреции слюны на ≥30%, что было расценено как клинически незначимое изменение. Таким образом, данное исследование показало, что однократная высокая доза ипратропия у лиц, получавших поддерживающую терапию тиотропием, не сопровождается развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых и других реакций.

В недавно опубликованном исследовании Kerstjens и соавт. изучали эффективность дополнительных ингаляций ипратропия 40 мкг и фенотерола 200 мкг (все ингаляции проводили при помощи дозированных аэрозольных ингаляторов – ДАИ) у больных с ХОБЛ, находившихся на поддерживающей терапии тиотропием. Исследование носило рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый перекрестный дизайн, в исследование были включены 60 больных ХОБЛ (средний возраст 63 года, средний ОФВ$_1$ 40±12% от должных значений). Оба короткодействующих препарата приводили к достоверному и клинически значимому бронхорасширяющему эффекту: максимальный прирост показателей ОФВ$_1$ после ингаляций ипратропием и фенотеролом составил 0,23±0,01 л (p<0,01) и 0,31±0,01 л (p<0,001), соответственно (данные представлены как mean±SD), прирост показателей ФЖЕЛ – 0,37±0,02 и 0,62±0,02 л (p<0,01) соответственно. Изменений со стороны ЧСС, АД и ЭКГ после добавления дополнительных короткодействующих бронходилататоров выявлено не было. Таким образом, данное исследование показало, что на фоне поддерживающей терапии тиотропием короткодействующие АХП и β_2-агонист обладают дополнительным бронхорасширяющим действием и не приводят к развитию значимых побочных эффектов.

И, наконец, третье исследование было недавно проведено в НИИ пульмонологии г. Москвы. В отличие от описанных выше исследований, где была «смоделирована» ситуация, когда больным ХОБЛ на фоне приема тиотропия назначали дополнительные ингаляции препаратов ипратропия, в данном исследовании сочетание двух АХП назначали больным ХОБЛ в реальной клинической ситуации – при развитии обострения заболевания.

В исследование были включены больные с обострением ХОБЛ, которые отвечали следующим критериям:

- Установленный диагноз ХОБЛ, подтвержденный данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики
- Больные госпитализированы в стационар по поводу обострения ХОБЛ
- Возраст более 40 лет
- Стаж курения более 10 пачколет;
- ОФВ$_1$ < 60% от должных значений и ОФВ$_1$/ФЖЕЛ < 70%
- Прием тиотропия бромида до госпитализации в стационар не менее 1 мес.

Исследование имело проспективный сравнительный рандомизированный контролируемый перекрестный дизайн. Больных включали в исследование не ранее чем через 24 ч от момента поступления в стационар. Все больные во время обострения ХОБЛ продолжали прием тиотропия бромида в ранние утренние часы. Ингаляция изучаемых препаратов проводилась через 90–120 мин после ингаляции тиотропия. Исследование проводилось на протяжении 2-х последовательных дней: в первый день изучался эффект одного из двух препаратов – ипратропия или ипратропия/фенотерола (выбор препарата определялся случайным методом – методом непрозрачных запечатанных конвертов), во второй день осуществлялся «перекрест» терапии – больные принимали другой препарат.

SPV12.qxd 11/17/08 15:56 Page 44

Таблица 2. Изменение функциональных легочных и гемодинамических параметров у больных ХОБЛ во время терапии ипратропием и ипратропием/фенотеролом.

Параметры	Ипратропий			Ипратропий/фенотерол		
	исходно	через 1 час	через 4 часа	исходно	через 1 ч	через 4 ч
$ОФВ_1$, л	0,79±0,19	1,04±0,25*	1,02±0,31*	0,81±0,18	1,09±0,26*	1,08±0,29*
ФЖЕЛ, л	1,60±0,38	2,01±0,49#	2,00±0,55#	1,62±0,43	2,07±0,47#	2,14±0,62*
SpO_2, %	93,4±3,4	94,3±3,0*	94,3±3,2*	93,2±3,2	94,6±2,6*	94,3±2,7*
Одышка (Борг), баллы	3,7±0,7	2,9±0,9*	2,9±0,8*	3,9±0,8	3,0±0,8*	2,7±0,7*
ЧДД, $мин^{-1}$	21,2±2,2	19,6±1,5*	19,8±1,6*	21,3±1,8	19,4±1,0*	19,3±0,9*
ЧСС, $мин^{-1}$	85,5±8,1	84,2±9,9	85,1±10,2	80,3±7,5	84,1±8,2*	82,0±7,6^
АДсист, мм рт. ст.	125,0±11,2	126,1±10,5	124,2±9,7	126,3±8,3	128,4±8,9	128,1±8,4
АДдиаст, мм рт. ст.	75,3±6,8	74,8±7,0	74,5±7,3	77,11±5,7	77,0±5,3	77,7±5,4
QTc, сек	0,35±0,02	–	0,35±0,02	0,35±0,02	–	0,36±0,03

*p<0,001; #p<0,01; ^p<0,05.

Режим дозирования лекарственного препарата

СПИРИВА (тиотропия бромид)
Назначают по 1 капсуле в сутки в одно и то же время в виде ингаляций с помощью ингалятора HandiHaler в качестве базисной терапии у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему (при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

Режим дозирования лекарственного препарата

БЕРОДУАЛ Н (фенотерола гидробромид + ипратропия бромид)
Дозу устанавливают индивидуально.
Для купирования приступов бронхиальной астмы взрослым и детям старше 6 лет назначают 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 мин не наступает облегчения дыхания, можно назначить еще 2 ингаляционные дозы.
Пациент должен быть информирован, что, если эффект отсутствует после 4 ингаляционных доз и требуются дополнительные ингаляции, следует немедленно обратиться к врачу.
Для длительной и прерывистой терапии назначают 1–2 ингаляции на 1 прием, до 8 ингаляций/сут (в среднем 1–2 ингаляции 3 раза/сут).

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

Больные получали ингаляцию ипратропия бромидом в дозе 500 мкг (2 мл) или ипратропием/фенотеролом (Беродуал) в дозе 500/1000 мкг (2 мл) при помощи небулайзера Pari LC Plus и компрессора Pari Boy N (Pari GmbH, Германия).

Терапия β_2-агонистами, короткодействующими АХП и теофиллинами прекращалась за 8 ч до начала исследования. Клинические показатели, параметры функции внешнего дыхания и гемодинамики оценивались исходно и через 1 и 4 ч от начала терапии.

В исследовании приняли участие 18 больных со среднетяжелым и тяжелым обострением ХОБЛ, отвечавших всем критериям включения и исключения. Исходные демографические, клинические и функциональные показатели больных представлены в табл. 1. В основном участниками исследования были мужчины пожилого возраста (средний возраст около 67 лет), имевшие длительный стаж курения (в среднем, 46 пачколет). На момент включения в исследование у пациентов были отмечены выраженная бронхиальная обструкция (средний $ОФВ_1$ около 28%) и умеренная гипоксемия (средняя SpO_2 около 93%). Все больные, согласно требованиям протокола, в стабильный период принимали тиотропий (в среднем, на протяжении 6,9±6,0 мес).

Назначение дополнительной ингаляции ипратропия или ипратропия/фенотерола больным с обострением ХОБЛ, принимавшим тиотропий, приводило к достоверному и клинически значимому приросту показателей $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ через 1 ч и 4 ч после ингаляции препаратов (табл. 2). Через 1 ч после ингаляции ипратропием наблюдался прирост ЕВД в среднем на 0,35 л, через 4 часа – на 0,34 л (все изменения p<0,001); после ингаляции ипратропием/фенотеролом – на 0,43 и 0,45 л соответственно (все изменения p<0,001) (рис.1).

Можно отметить несколько большую эффективность комбинации препаратов по сравнению с ипратропием, хотя достоверных различий между группами больных ни по одному из параметров выявлено не было (табл. 2, см. рисунок).

И монопрепарат, и комбинация ипратропий/фенотерон приводили к заметному уменьшению одышки у пациентов с ХОБЛ (все изменения p<0.001). Небольшую, но статистически достоверную положительную динамику после ингаляции препаратов претерпели показатели SpO_2 и ЧДД (частота дыхательных движений), достоверных различий между препаратами по влиянию на данные параметры также не отмечено.

На фоне ингаляционной терапии не было зарегистрировано никаких заметных изменений со стороны параметров гемодинамики – АД, ЭКГ и QTc (табл. 2). Что касается ЧСС, то после ингаляции ипратропием данный показатель практически не изменился, а после ингаляции ипратропием/фенотеролом отмечено статистически достоверное, хотя и не значимое клинически, учащение ЧСС: в среднем, на 3,8 $мин^{-1}$ через 1 ч после ингаляции (p<0,001) (табл. 2). Ингаляционная терапия препаратами хорошо переносилась пациентами, серьезных побочных реакций не наблюдалось. Наиболее

SPV12.qxd 11/17/08 15:56 Page 45

частыми побочными эффектами были: сухость во рту (2 больных после ингаляции ипратропием и 1 больной после ингаляции ипратропием/фенотеролом), тремор (2 больных после ингаляции ипратропием/фенотеролом), головная боль (1 больной после ингаляции ипратропием/фенотеролом).

Кроме того, нами было проведено еще одно исследование по идентичному протоколу (в нем приняли участие также 18 больных ХОБЛ), единственным различием явился путь доставки ингаляционных препаратов ипратропия – с помощью ДАИ и спейсера (ипратропий 80 мкг или ипратропий/фенотерол 80/200 мкг). Результаты этого исследования были аналогичны представленным выше.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что терапия препаратами ипратропия и ипратропия/фенотерола больных с обострением ХОБЛ, принимающих тиотропий, приводит к клинически значимому приросту показателей ФВД и при этом не сопровождается развитием серьезных побочных эффектов.

Заключение

- У больных с обострением ХОБЛ, которые до обострения принимали тиотропий, можно использовать препараты ипратропия.
- Нет необходимости в период обострения у больных с ХОБЛ отменять тиотропий.
- Совместное использование препаратов ипратропия и тиотропия не ведет к развитию дополнительных побочных эффектов.