Современная стратегия и тактика бронхолитической терапии для больных стабильной хронической обструктивной болезнью легких

Е.И.Шмелев
Отдел пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) как причина смертности занимает четвертое место в мире в возрастной группе старше 45 лет и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться. Почти 90% случаев смерти от ХОБЛ происходит в странах с низким и средним уровнем дохода. По прогнозам, если не будут приняты меры, направленные на уменьшение риска ХОБЛ, особенно на снижение воздействия табачного дыма, смертность от этого заболевания в ближайшие 10 лет возрастет более чем на 30% [1]. В связи с широким распространением ХОБЛ прямые медицинские и непрямые расходы, связанные с заболеваемостью и преждевременной смертностью, представляют серьезную экономическую и социальную проблему для общества.

Официально появившись в 1998 г. (когда была сформирована группа ученых для создания GOLD – международных рекомендаций по ХОБЛ, основанных на критериях доказательной медицины), учение о ХОБЛ благодаря обширным исследованиям, проводимым во всем мире, систематически обогащается новыми знаниями, позволяющими совершенствовать диагностику и лечение этого заболевания. Если в ранних формулировках ХОБЛ считали неуклонно прогрессирующим заболеванием, то в последние годы в основных документах по ХОБЛ подчеркивается, что это «...предотвратимая и поддающаяся лечению болезнь».

Последнее обновление руководства GOLD произошло в декабре 2011 г. [2]. Что нового появилось в обновленном документе? Документ существенно сокращен (в основном за счет патофизиологии ХОБЛ), изменилась классификация тяжести ХОБЛ; расширена часть по лечению как медикаментозному, так и немедикаментозному; специальный раздел посвящен сопутствующим болезням при ХОБЛ. Чего нет в новой версии GOLD? Нет информации о фенотипах, системном воспалении, теломерах (нуклеотидах, регулирующих клеточное старение), очень мало данных о сочетании бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Исследование ECLIPSE

Положение о курабельности ХОБЛ хорошо иллюстрируется результатами исследования ECLIPSE, проведенного у 2164 больных ХОБЛ [3]. Установлено, что при адекватной терапии 638 больных сохраняли основной спирометрический показатель – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на прежнем уровне, у 111 – происходило увеличение этого показателя в пределах 30–60 мл в год, а у 109 – прирост $ОФВ_1$ превзошел 60 мл в год. И это при прежних воззрениях на ХОБЛ как на непременно прогрессирующую болезнь с обязательным ежегодным снижением $ОФВ_1$ на 50 мл и более. Представленные материалы демонстрируют большие перспективы лечения больных ХОБЛ. Одним из результатов этого исследования было заключение о том, что тяжесть ХОБЛ отличается от активности болезни (именно последнюю следует отождествлять со скоростью падения $ОФВ_1$).

Результаты данного исследования являются дополнительным аргументом для формирования отношения к ХОБЛ не как к «монолиту», а как к гетерогенному заболеванию с множеством вариантов течения, именуемых фенотипами. Фенотип – совокупность внешних и внутренних признаков организма, приобретенных в результате онтогенеза (инди-

Таблица 1. Отличительные клинические признаки эмфизематозного и бронхитического типов ХОБЛ (по Burgel, 2010)

Бронхитический тип	Эмфизематозный тип
Более молодые (средний возраст 58 лет)	Более пожилые (средний возраст 68 лет)
Тяжелая бронхиальная обструкция (III–IV стадия по GOLD)	Легкая бронхиальная обструкция (I–II стадия по GOLD у 85%)
Сниженная масса тела	Небольшой избыток массы тела
Тяжелая одышка	Небольшая одышка
Беспокойство и депрессия	Невысокий уровень беспокойства и депрессии
Частые обострения	Практически отсутствие обострений
Резкое снижение качества жизни	Умеренное снижение качества жизни
Сопутствующие сердечно-сосудистые болезни редки	Очень часто наличие сопутствующих болезней: артериальная гипертензия (57,5%), ИБС (19,5%), сахарный диабет (17,5%), ХСН (12,8%)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

видуального развития). Факторы, от которых зависит фенотипическое разнообразие: генетическая программа (генотип), условия среды и частота случайных изменений (мутации). Считается, что чем разнообразнее условия обитания вида, тем больше у него фенотипических вариантов заболевания. Это теоретическое положение в полной мере относится к больным ХОБЛ с учетом многообразия внешних факторов риска (помимо курения).

Фенотипы ХОБЛ

Известно, что популяция больных ХОБЛ разнородна по ряду признаков: скорость прогрессирования, частота и тяжесть обострения, ответ на терапию. Все это определяет современную тенденцию выделять разные фенотипы болезни (табл. 1). Намечены основные принципы выделения фенотипов ХОБЛ по:

- морфологическим признакам (эмфизема/бронхит);
- статусу курения;
- полу;
- возрасту;
- ОФВ$_1$;
- выраженности и обратимости бронхиальной гиперреактивности;
- ответу на терапию;
- комплайенсу;
- наличию сопутствующих болезней;
- частоте обострений;
- активности воспаления.

Естественно, что при выработке лечебных программ необходимо учитывать особенности этих фенотипов.

Важнейшим компонентом, влияющим на прогноз у больных ХОБЛ, является наличие сосуществующих заболеваний. Опубликованы результаты эпидемиологического исследования, в котором изучена 5-летняя выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от количества сопутствующих заболеваний [4]. Установлено, что при наличии трех и более сопутствующих заболеваний смертность максимальная.

Результаты другого исследования демонстрируют, как зависит от фенотипа ХОБЛ эффективность комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) с β_2-агонистами длительного действия [5]. Максимальная эффективность терапии наблюдается при доминировании бронхиальной обструкции (у больных с бронхитическим типом ХОБЛ), а минимальная – при эмфизе-

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

АТИМОС

Взрослым пациентам с ХОБЛ или бронхиальной астмой, включая пациентов пожилого возраста, ***Атимос*** назначают по 12–24 мкг (1–2 дозы) 2 раза в сутки.

Если потребуется, то для облегчения симптомов можно ввести 1 или 2 дополнительные дозы в течение дня. Необходимость более частого применения препарата в дополнительных дозах свидетельствует об ухудшении течения заболевания. В таком случае пациент должен обратиться к врачу для пересмотра лечения.

Детям в возрасте 6 лет и старше *Атимос* назначают по 12 мкг (1 доза) 2 раза в сутки.

Для *профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой или неизбежным контактом с известным аллергеном,* ***Атимос*** назначают по 12 мкг (1 доза) за 15 мин до провокации. Пациентам *с тяжелыми формами бронхиальной астмы* могут потребоваться 2 дозы по 12 мкг.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства.
Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

Таблица 2. Рекомендации GOLD-2011 по лечению разных категорий пациентов с ХОБЛ

		Больше симптомов
Высокий риск	**C** • β_2-агонист ДД + ИГКС • М-холиноблокатор ДД • β_2-агонист ДД + М-холиноблокатор ДД	**D** • β_2-агонист ДД + ИГКС • М-холиноблокатор ДД • β_2-агонист ДД + М-холиноблокатор ДД • Другие комбинации из 2–3 препаратов: β_2-агонист ДД, М-холиноблокатор ДД, ИГКС, ИФДЭ-4
	A • β_2-агонист КД • М-холиноблокатор КД • β_2-агонист ДД • М-холиноблокатор ДД • β_2-агонист КД + М-холиноблокатор КД	**B** • β_2-агонист ДД • М-холиноблокатор ДД • β_2-агонист ДД + М-холиноблокатор ДД

Примечание. ДД – длительного действия, КД – короткого действия, ИФДЭ-4 – ингибитор фосфодиэстеразы-4. Препараты приведены по алфавиту (необязательно в порядке предпочтения). Красным выделены препараты первого выбора. Альтернативные препараты не представлены.

матозном типе. Опубликованные в 2011 г. материалы по оценке эффективности тиотропия при разных типах ХОБЛ показали, что этот препарат также более эффективен при бронхитическом типе заболевания [6].

Интерес представляют результаты исследования, изучавшего эффективность лечения ХОБЛ в зависимости от готовности больного выполнять рекомендации врача [7]. При высоком комплайенсе смертность оказалась в 2,5 раза меньше, чем при низком (11,3% против 26,4%).

Проблема выделения фенотипов ХОБЛ в настоящее время является теоретически и клинически обоснованной, интенсивно изучается и может скоро привнести принципиальные поправки в основополагающие документы по ХОБЛ.

Терапия ХОБЛ

Многообразие фенотипов ХОБЛ и сопутствующие болезни требуют большей гибкости в применении разнообразных лекарственных препаратов и методов лечения. Все это позволяет рассматривать лечение больных ХОБЛ как одну из наиболее сложных проблем современной пульмонологии. Приводимые в GOLD-2011 рекомендации (табл. 2) следует рассматривать как ориентиры и не ограничивать индивидуализацию терапии для конкретного больного.

Среди множества подходов к лечению ХОБЛ бронхорасширяющая терапия является ведущей. Именно с помощью адекватно подобранных и систематически применяемых бронходилататоров удается редуцировать выраженность клинической симптоматики, повысить переносимость физической нагрузки и улучшить качество жизни пациентов. С высоким уровнем доказательности сформулированы основные постулаты бронхолитической терапии при ХОБЛ: бронходилататоры – основа симптоматической терапии ХОБЛ, они назначаются по потребности или на постоянной основе для предотвращения и уменьшения симптомов и обострений. Основными бронходилататорами являются β_2-агонисты, антихолинергические препараты и метилксантины, которые можно использовать в монотерапии или комбинациях. Регулярное лечение бронходилататорами длительного действия более эффективно, чем короткодействующими препаратами.

Как же врачу не заблудиться в громадном количестве оригинальных бронходилататоров и их генериков с учетом разных фенотипов больных и многообразия сопутствующих заболеваний – вечных спутников ХОБЛ? Если обратиться к рекомендациям GOLD-2011, то интенсивность бронходилатирующей терапии зависит от категории (A, B, C, D) и ответа на препараты стартовой терапии. Поэтому даже на ранних стадиях ХОБЛ без выраженной симптоматики (категория A) в качестве препаратов второго ряда предлагаются бронходилататоры длительного действия, а начиная с категории B, бронходилататоры длительного действия являются препаратами 1-й линии.

Наличие градаций на препараты первого, второго ряда и альтернативного выбора предполагает индивидуализацию

терапии и «титрование» с учетом эффективности стартовой терапии. При этом надо четко представлять направленность и конкретные цели назначения бронходилатирующих препаратов. Известно, что в подавляющем большинстве случаев ингаляционная терапия предпочтительнее системного назначения бронходилататора. Учитывая высокую вероятность побочных эффектов при наращивании дозировок бронходилататоров, при ингаляционной терапии преследуется принцип: меньшими дозами достигать большего эффекта с минимальными показателями биодоступности.

Ингаляционные бронходилататоры – β_2-агонисты и антихолинергические препараты имеют разные точки приложения. Большинство β_2-рецепторов расположено в мелких бронхах, и их стимуляция ведет к уменьшению динамической гиперинфляции – главной причины одышки и снижения толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ; тогда как М-холинорецепторы в основном расположены в более проксимальных дыхательных путях.

Итак, для коррекции динамической гиперинфляции больным ХОБЛ необходимы в первую очередь β_2-агонисты, при этом большинство больных ХОБЛ нуждаются в препаратах длительного действия. В России уже давно используются два β_2-агониста длительного действия – формотерол и салметерол. Салметерол сейчас используется лишь в комбинации с ИГКС, тогда как формотерол широко применяется в пульмонологической практике и в виде монотерапии, и в комбинациях с ИГКС.

Применение β_2-агонистов может приводить к разным нежелательным эффектам (табл. 3), что следует учитывать при сочетанной патологии. С учетом этих обстоятельств были проведены исследования безопасности формотерола [8], показавшие, что по уровню безопасности (в том числе сердечно-сосудистой) формотерол при применении в дозах 12 и 24 мкг 2 раза в сутки сопоставим с плацебо (табл. 4, 5).

К достоинствам формотерола помимо достаточной безопасности относятся быстрое начало и дозозависимость бронхорасширяющего эффекта, что позволяет использовать формотерол и для регулярной терапии, и для купирования симптомов. Формотерол включен в список дополнительного лекарственного обеспечения: это препараты Атимос (12 мкг/доза), Оксис (4,5 и 9,0 мкг/доза) и Форадил (12 мкг/доза). Атимос является единственным препаратом формотерола, который выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора, тогда как другие ингаляторы – порошковые. Атимос образует экстрамелкодисперсный аэрозоль (средний диаметр частиц 0,8 мкм), в то время как размер частиц, образуемых порошковыми ингаляторами, составляет даже в оптимальных условиях 2,7–3,5 мкм и увеличивается при снижении скорости вдоха [9, 10]. При прочих равных условиях экстрамелкодисперсный аэрозоль Атимоса будет легче достигать дистальных отделов респираторного тракта, обеспечивая более высокую и стабильную легочную депозицию [11, 12]. Следует учесть, что для эффективного использования порошкового ингалятора от больного требу-

Таблица 3. Нежелательные эффекты β_2-агонистов

Сердечно-сосудистые
- Синусовая тахикардия
- Нарушения ритма
- Гипотензия
- Удлинение интервала *QT*

Респираторные
- Гипоксемия
- Снижение бронхопротективного эффекта
- Парадоксальный бронхоспазм

Неврологические
- Тремор
- Головокружение
- Ажитация
- Бессонница

Желудочно-кишечные
- Тошнота, рвота

Метаболические
- Гипокалиемия
- Гипергликемия
- Гиперинсулинемия

Таблица 4. Частота нежелательных явлений (НЯ) при использовании у больных ХОБЛ формотерола или плацебо [8]

НЯ	Частота НЯ, % пациентов		
	формотерол, 24 мкг/сут (n=194)	формотерол, 48 мкг/сут (n=192)	плацебо (n=200)
Всего пациентов с разными НЯ*	59	62	60
Респираторная инфекция	12	10	15
Головная боль	5	8	9
Боль в груди	5	2	2
Боль в спине	3	3	3
Сухость во рту	3	2	1
Головокружение	2	2	5
Лихорадка	2	1	3
Судороги в мышцах	2	4	0

*Включая кашель, одышку, обострения ХОБЛ, фарингит и др.

Таблица 5. Частота сердечно-сосудистых НЯ при использовании у больных ХОБЛ формотерола или плацебо [8]

НЯ	Частота НЯ, % пациентов		
	формотерол, 24 мкг/сут (n=405)	формотерол, 48 мкг/сут (n=406)	плацебо (n=420)
Всего пациентов с сердечно-сосудистыми НЯ	7,1	7,1	6,0
Связанные с терапией	1,5	1,5	1,2
Значимые изменения ЭКГ	1,6	1,3	1,1
Удлинение интервала *QTc*>0,46 мс	16	16	14
Гипокалиемия	0,7	1,2	1,4

ется существенное усилие, обеспечивающее поток вдыхаемого воздуха 50–90 л/мин, а для использования дозированного аэрозольного ингалятора достаточно потока 10–25 л/мин [13]. При этом чем более выражена гиперинфляция легких (в связи с которой и нужны β_2-агонисты), тем меньше мощность вдоха у больного ХОБЛ, что существенно ограничивает эффективность порошковых ингаляторов формотерола. Таким образом, использование Атимоса – формотерола в виде дозированного аэрозольного ингалятора – наилучшим образом позволяет соответствовать принципу: малыми дозами достигать большего эффекта.

В настоящее время в России появилось новое поколение пролонгированных β_2-агонистов 24-часового действия: олодатерол, вилантерол, индакатерол. Наличие этих препаратов существенно расширит терапевтические возможности, но не вытеснит препараты 12-часового действия, поскольку именно они наиболее хорошо изучены у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией.

Как следует из повседневной практики и рекомендаций GOLD-2011, подавляющее число больных ХОБЛ нуждаются в сочетанной бронходилатирующей терапии с применением фиксированных комбинаций β_2-агонистов с антихолинергиками или их сочетаний в отдельных ингаляторах. Следующим шагом по усилению бронходилатации является комбинация бронхолитиков с ИГКС.

Современные рекомендации по индивидуализации бронходилатирующей терапии предполагают необходимость учитывать фенотип ХОБЛ, наличие сопутствующих заболеваний и объективную оценку стартовой терапии. Обычно эффект начальной терапии можно оценить в течение 2–3 дней и принять решение о продолжении или интенсификации терапии. Пересмотр режимов бронходилатирующей терапии следует проводить после каждого обострения и не реже 1 раза в год при течении заболевания без обострений.

Литература
1. Информационный бюллетень ВОЗ №315. Ноябрь 2012 г.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011. www.goldcopd.com
3. Vesbo J et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). ERJ 2008; 31: 4869–873.
4. Mannino DM et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 962–9.
5. Lee J-H et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. Respir Med 2010; 104: 542–9.
6. Fujimoto K et al. Comparison of efficacy of long-acting bronchodilators in emphysema dominant and emphysema nondominant chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 219–27.
7. Vestbo J et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. Thorax 2009; 64 (11): 939–43.
8. Dahl R et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164 (5): 778–84.
9. Häussermann S et al. J Aerosol Med 2007; 20 (3): 331–41.
10. Criée CP et al. J Aerosol Med 2006; 19 (4): 466–72.
11. Acerbi D et al. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20 (3): 290–303.
12. Meyer T et al. J Aerosol Med 2004; 17 (1): 43–9.
13. Nadarassan DK et al. Eur J Pharm Sci 2010; 39 (5): 348–54.