

И.В.Лещенко

Медикаментозная терапия стабильного течения хронической обструктивной болезни легких

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, МО "Новая больница", г. Екатеринбург

I.V.Leshchenko

Drug therapy of stable chronic obstructive pulmonary disease

Объем лечения при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определяется стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, наличием дыхательной или правожелудочковой недостаточности, сопутствующими заболеваниями. На всех стадиях ХОБЛ необходимы меры по прекращению табакокурения, обучение больных профилактическим и реабилитационным мероприятиям (уровень доказательности А).

Общим подходом к лечению ХОБЛ стабильного течения должен быть ступенчатый принцип усиления терапии в зависимости от тяжести заболевания. Никакой из существующих лекарственных препаратов при длительном применении не может замедлить прогрессирующее снижение функции легких при ХОБЛ (уровень доказательности А), поэтому целью лекарственной терапии ХОБЛ является уменьшение выраженности симптомов и осложнений

ХОБЛ – это заболевание, которое можно предупредить и лечить.

Предпочтительной является ингаляционная терапия (уровень доказательности А). Препаратами 1-й линии для симптоматического лечения больных ХОБЛ являются бронходилататоры, которые применяются по необходимости или на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов заболевания и / или осложнений (уровень доказательности А). Основными бронхолитическими препаратами являются антихолинергические средства, β_2 -агонисты, теофиллины и их комбинации (уровень доказательности А). Регулярное лечение длительно действующими бронходилататорами более эффективно и удобно по сравнению с терапией коротко действующими бронходилататорами (уровень доказательности А).

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) добавляют к регулярной терапии бронходилататорами у больных ХОБЛ с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 50 %_{долж.} (3-я тяжелая стадия и крайне тяжелая 4-я стадия) и при повторяющихся обострениях (уровень доказательности А).

Следует избегать постоянного применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) в связи с неблагоприятными отношением пользы / риска (уровень доказательности А).

У больных ХОБЛ применение противогриппозных вакцин снижает частоту обострений заболевания (уровень доказательности А). Для всех пациентов с ХОБЛ высокоэффективными являются программы тренировки, которые улучшают толерантность к физическим нагрузкам, уменьшают одышку и слабость (уровень доказательности А). Длительное применение кислорода (> 15 ч в сутки) у больных с хронической дыхательной недостаточностью (ХДН) повышает выживаемость (уровень доказательности А).

Основными направлениями лечения при стабильном течении ХОБЛ являются:

- 1) снижение влияния факторов риска;
- 2) образовательные программы;
- 3) медикаментозное лечение.

Снижение влияния факторов риска

Курение. Прекращение и профилактика

Прекращение курения – первый обязательный шаг в программе лечения ХОБЛ. Пациент должен четко осознавать вредное влияние табачного дыма на дыхательную систему. Прекращение курения является единственным наиболее эффективным и экономически обоснованным способом, позволяющим сократить риск развития ХОБЛ и предотвратить прогрессирование заболевания (уровень доказательности А) [3]. Анамнез курения включает в себя индекс курения, выраженный показателем пачек / лет. Он должен быть документирован у каждого больного (уровень доказательности D). Всех больных ХОБЛ, независимо от возраста, следует поддерживать в их желании бросить курить (уровень доказательности А).

Доказанной эффективностью обладают только 2 метода – никотинозаместительная терапия и беседы врачей и медперсонала. Руководство по лечению табачной зависимости содержит 3 программы [4]:

- 1) длительная лечебная программа с целью полного отказа от курения;
- 2) короткая лечебная программа с целью сокращения курения и усиления мотивации к отказу от него;
- 3) программа снижения интенсивности курения.

Длительная лечебная программа (от 6 месяцев до 1 года) предназначена для пациентов с твердым

желанием бросить курить. Она включает периодические беседы врача с пациентом, более частые в первые 2 месяца отказа от курения, и прием пациентом никотиносодержащих лекарственных средств (ЛС). Длительность приема ЛС индивидуальна и зависит от степени никотиновой зависимости пациента.

Короткая лечебная программа предназначена для пациентов, не желающих бросить курить, но не отвергающих эту возможность в будущем. Кроме того, она подойдет пациентам, желающим снизить интенсивность курения. Длительность короткой программы — от 1 до 3 месяцев. Лечение в течение одного месяца позволяет снизить интенсивность курения в среднем в 1,5 раза, в течение 3 месяцев — в 2-3 раза. Короткая лечебная программа строится по тем же принципам, что и длительная: беседы врача, стратегия поведения пациента, никотинозаместительная терапия, выявление и лечение хронического бронхита и профилактика его обострения в результате отказа от курения. Отличие заключается в том, что полный отказ от курения не достигается. Короткие курсы лечения табачной зависимости более эффективны. Даже 3-минутная беседа с курильщиком может побудить его бросить курить, и такая беседа должна проводиться с каждым курильщиком на каждом врачебном приеме (уровень доказательности А) [1, 2, 4]. Более интенсивные стратегии повышают вероятность отказа от курения.

Существуют программы для пациентов, которые не желают бросить курение, но готовы снизить его интенсивность. Пациент продолжает получать никотин в привычной для него дозе, комбинируя курение сигарет с приемом никотиносодержащих препаратов, но при этом уменьшает число сигарет. В течение месяца интенсивность курения в среднем снижается в 1,5-2 раза, т. е. пациент получает меньшее количество вредных веществ, содержащихся в сигаретном дыме, что является положительным результатом лечения.

Фармакотерапия рекомендуется, когда одних бесед недостаточно, чтобы помочь пациенту бросить курить. Ее применение следует тщательно обдумать, если человек выкуривает менее 10 сигарет в день, при лечении беременных, подростков и людей с противопоказаниями (нестабильная стенокардия, пептическая язва, недавний инфаркт миокарда, непереносимость никотиносодержащих ЛС). В данный момент нет лекарственной терапии, способной замедлить ухудшение функций легкого, если больной продолжает курить. У этих пациентов препараты вызывают только субъективное улучшение и облегчают симптоматику при тяжелых обострениях.

Производственные вредности, атмосферные и домашние поллютанты

Снижение риска неблагоприятного влияния атмосферных и домашних поллютантов требует как индивидуальных мер профилактики, так и общественных и гигиенических мероприятий. Первичные профилактические мероприятия заключаются в элиминации или сокращении влияния различных патоген-

ных субстанций на рабочем месте. Не менее важна вторичная профилактика — эпидемиологический контроль и раннее выявление ХОБЛ.

Необходимо контролировать и учитывать восприимчивость и характерные для каждого больного индивидуальные особенности в семейном анамнезе, влияние промышленных и домашних поллютантов [5]. Больные ХОБЛ и пациенты из группы высокого риска должны избегать интенсивных нагрузок при повышенном загрязнении воздуха. При использовании твердого топлива необходима адекватная вентиляция. Применение очистителей воздуха и воздушных фильтров, направленных на защиту от поллютантов из домашних источников или поступающего атмосферного воздуха, не обладает доказанным положительным влиянием на состояния здоровья.

Образовательные программы

Для больных ХОБЛ обучение играет важную роль. Наибольшее потенциальное влияние на течение ХОБЛ имеют программы отказа от курения. Обучение должно проводиться по всем аспектам лечения заболевания и может иметь разные формы: консультации врача или другого медицинского работника, домашние программы, занятия вне дома, полноценные программы легочной реабилитации.

Рекомендуемые темы обучающих программ

Всем пациентам, независимо от тяжести заболевания, требуются информация и рекомендации по уменьшению факторов риска.

Больным с легкой, средней тяжести и тяжелой ХОБЛ (1–3-я стадии) дополнительно необходимы:

- осведомленность о сущности заболевания;
- обучение правильному пользованию индивидуальными ингаляторами, спейсерами, небулайзерами;
- распознавание и лечение обострений; стратегия минимизации одышки.

Пациентам с крайне тяжелой ХОБЛ (4-я стадия) требуются:

- информация об осложнениях;
- информация об оксигенотерапии;
- предварительные распоряжения и вопросы, связанные с окончанием жизненного пути.

Обучение должно входить в консультацию специалиста, быть адаптированным к нуждам и окружению конкретного больного, интерактивным, простым в осуществлении, практичным, соответствующим интеллектуальному и социальному уровню больного и тех, кто за ним ухаживает, и направленным на улучшение качества жизни.

Рекомендовано включение следующих компонентов в программы обучения: отказ от курения; базовая информация о ХОБЛ; общие подходы к терапии, специфические вопросы лечения; навыки самоведения и принятия решений во время обострения. Существуют различные типы программ обучения — от простого распространения печатных материалов до образовательных занятий и семинаров,

направленных на предоставление информации о заболевании и на обучение больных специальным навыкам.

Обучение наиболее эффективно, когда оно проводится в небольших группах.

Экономическая эффективность программ обучения больных ХОБЛ в большей степени зависит от местных факторов, которые обуславливают стоимость медицинской помощи.

Обучение пациента

Наибольшее потенциальное влияние на течение ХОБЛ имеет обучение пациента с целью мотивации к отказу от курения. Больные должны понимать природу заболевания, факторы риска, собственную роль и роль врача в достижении оптимального результата лечения. Обучение должно быть адаптировано к потребностям и окружению конкретного больного, быть интерактивным, направленным на улучшение качества жизни, простым в осуществлении, практичным и соответствующим интеллектуальному и социальному уровню больного и ухаживающих за ним лиц.

Программы обучения должны содержать следующие компоненты: отказ от курения; информация о ХОБЛ; основные подходы к терапии, специфические вопросы лечения (в частности, правильное применение ингаляционных ЛС; навыки по самоведению (пикфлоуметрия) и принятие решений во время обострения). Эти программы должны включать распространение печатных материалов, образовательные занятия и семинары (как с предоставлением информации о заболевании, так и с обучением специальным навыкам).

Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия используется для профилактики и контроля симптомов заболевания, улучшения функций легких, сокращения частоты и тяжести обострений, улучшения общего состояния и повышения толерантности к физической нагрузке. Ни одно из имеющихся средств для лечения ХОБЛ не влияет на долгосрочное снижение легочной функции, что является отличительной чертой этой болезни (уровень доказательности А) [2]. В результате лечения возможно снижение темпов прогрессирования патологии.

Вакцинация

Для профилактики обострения ХОБЛ во время эпидемических вспышек гриппа рекомендованы к применению вакцины, содержащие убитые или инактивированные вирусы, назначаемые однократно с октября по первую половину ноября ежегодно (уровень доказательности А) [6]. Гриппозная вакцина на 30–80 % способна уменьшить тяжесть течения и смертность у больных ХОБЛ (уровень доказательности А) [7].

Применяется также пневмококковая вакцина, содержащая 23 вирулентных серотипа. Вакцинация поливалентной пневмококковой вакциной должна

проводиться всем больным ХОБЛ в возрасте ≥ 65 лет и пациентам с ХОБЛ при $ОФВ_1 < 40\%$ долж. [1, 2] (уровень доказательности В).

При 1-й (легкой) стадии ХОБЛ и отсутствии клинических проявлений заболевания больной не нуждается в регулярной лекарственной терапии [1, 2]. Больным с интермиттирующими симптомами при появлении частого кашля с мокротой или без нее показаны бронходилататоры короткого действия: ингаляционные β_2 -агонисты, М-холинолитики или их комбинация, которые применяются по требованию (уровень доказательности А) [8, 9]. Комбинированные бронходилататоры короткого действия, применяемые по требованию, обладают более выраженным бронхолитическим действием, чем каждый из этих препаратов в отдельности (уровень доказательности А) [8].

Бронходилататоры длительного действия

При 2–4-й стадиях ХОБЛ (средняя, тяжелая и крайне тяжелая) необходимо длительное и регулярное лечение бронходилататорами длительного действия (уровень доказательности А) [1, 2]. Длительно действующие бронхолитики играют центральную роль в лечении ХОБЛ (уровень доказательности А) [1, 2]. Побочные эффекты бронхолитической терапии фармакологически предсказуемы и дозозависимы. Показано, что все категории бронхолитиков улучшают физические возможности больных ХОБЛ и состояние их здоровья.

Начиная со 2-й стадии ХОБЛ, рекомендуется систематическое применение одного длительно действующего бронходилататора или комбинации пролонгированных бронходилататоров: тиотропия бромид (ТБ), формотерол (ФОР), сальметерол (САЛ), теофиллин. Согласно последним международным и национальным рекомендациям, посвященным ХОБЛ, ТБ является одним из основных бронходилататоров для лечения ХОБЛ [1, 2]. Он воздействует на основные патофизиологические механизмы, развивающиеся при данном заболевании, обладает длительным бронхорасширяющим и противовоспалительным действием, сокращает синдром гиперинфляции.

Длительное бронхолитическое действие ТБ связано с более длительной блокадой М3-рецепторов по сравнению с ипратропиума бромидом (ИБ) [10]. Установлено, что ТБ предотвращает влияние ацетилхолина на высвобождение лейкотриена В4 и может уменьшать активность нейтрофилов при ХОБЛ, косвенно оказывая противовоспалительное действие на стенку бронха [9].

В большом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценена эффективность ТБ (18 мкг в сутки) у 500 больных ХОБЛ по сравнению с плацебо у 510 аналогичных пациентов [11]. Установлено, что в группе ТБ, по сравнению с группой плацебо, было достоверно отсрочено время 1-го обострения болезни почти на 100 дней, уменьшилось число обострений и их длительность обострения на 35 и 37 % соответственно. Аналогичные результаты получены *D.J. Powrie et al.* [12]:

применение ТБ у больных ХОБЛ привело к сокращению частоты обострений заболевания в течение года на 52 % (отношение шансов – 1,17 к 2,46). Число дней в году с обострением ХОБЛ среди группы больных, получавших ТБ, по сравнению с группой плацебо составило 17,3 против 34,5.

Считается доказанным положительное влияние в результате применения ТБ у больных с тяжелым течением ХОБЛ на показатели функции внешнего дыхания, характеризующие легочную гиперинфляцию [13]. Определено, что уже после однократной ингаляции ТБ отмечается уменьшение остаточного объема и функциональной остаточной емкости легких, увеличивается инспираторная емкость, а через 6 недель происходит статистически значимое уменьшение общей емкости легких [13].

Пациенты с ХОБЛ – часто старшего возраста, имеющие сопутствующие заболевания, в частности сердечно-сосудистые. Антихолинергические препараты (АХП) предпочтительны для лечения больных ХОБЛ с кардиологической патологией (уровень доказательности А) [9]. В этой связи заслуживает внимание исследование, посвященное изучению особенностей течения сочетанных ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС). Установлено, что у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС снижение ОФВ₁ на каждые 10 % приводит к повышению частоты кардиоваскулярных причин смерти на 28 % и коронарной патологии – на 20 % у больных с ХОБЛ легкой и средней тяжести [14].

Такие препараты, как β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА) – САЛ и ФОР, независимо от изменений показателей бронхиальной проходимости, улучшают клинические симптомы и качество жизни больных ХОБЛ, способны уменьшить число обострений (уровень доказательности В) [15–17]. Известно, что принципом действия β_2 -агонистов является расслабление гладкой мускулатуры бронхов, благодаря стимуляции β_2 -адренергических рецепторов, которые повышают уровень циклического аденозинмонофосфата и вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции. ФОР, являясь высокоактивным β_2 -агонистом быстрого и длительного действия, уменьшает бронхиальную обструкцию за счет 12-часового устранения констрикции гладкой мускулатуры бронхов.

Комбинация АХП с ДДБА с различными механизмами и длительностью действия более эффективна и с

большей вероятностью уменьшает частоту обострений ХОБЛ, чем каждое ЛС в отдельности (уровень доказательности А) [1, 2]. В работе *J.A. van Noord et al.* [18] у больных с преимущественно с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ установлено сокращение потребности в сальбутамоле, улучшение утреннего показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ), уменьшение одышки в большей степени, чем монотерапия каждым из препаратов. В исследовании *F.Di Marco et al.* [19] определено, что у больных с обострением ХОБЛ сочетанное применение ФОР и ТБ на фоне СГКС и антибактериальной терапии уже в первые часы обеспечивает более выраженный бронхолитический эффект и улучшает насыщение крови кислородом (SpO₂) по сравнению с монотерапией длительнодействующими бронхолитическими препаратами.

Лечение ингаляционными бронходилататорами длительного действия может дополняться приемом внутрь пролонгированных теофиллинов, способствующих облегчению симптомов (уровень доказательности В) [2]. Комбинированная терапия АХП, ДДБА и / или теофиллинами приводит к более выраженному улучшению спирографических показателей, общего состояния здоровья у больных ХОБЛ, чем лечение каждым из этих препаратов в отдельности (уровень доказательности А) [1, 2].

Небулайзерная терапия бронхолитическими ЛС проводится при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (3-я и 4-я стадии), особенно если наступало улучшение после лечения при обострении заболевания. Чтобы уточнить показания для небулайзерной терапии необходим мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение 2 недель лечения и продолжение терапии при улучшении показателя ПСВ. Небулайзерная терапия бронхолитическими препаратами при стабильном течении ХОБЛ проводится, если доказано ее превосходство над терапией обычными дозами бронхолитических лекарств.

В табл. 1 представлена схема лечения бронходилататорами на различных стадиях ХОБЛ при стабильном течении.

Муколитические средства и антиоксиданты

При стабильным течением ХОБЛ, начиная со 2-й (средней) стадии, кроме длительнодействующих бронходилататоров, применяются муколитические средства и антиоксиданты [1, 2]. Результаты многочисленных исследований показывают, что у некото-

Таблица 1
Схема лечения бронходилататорами на различных стадиях ХОБЛ вне обострения

1-я стадия (легкая)	2-я стадия (средняя)	3-я стадия (тяжелая)	4-я стадия (крайне тяжелая)
Ингаляционные бронходилататоры короткого действия только по требованию: КДБА, М-холинолитики короткого действия или их сочетание			
Не показано	<ul style="list-style-type: none"> Регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия; регулярные ингаляции ДДБА; регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия и ДДБА; регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия и теофиллины длительного действия внутрь; регулярные ингаляции ДДБА и теофиллины длительного действия внутрь; регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия и ДДБА и теофиллины длительного действия внутрь 		

Примечание: КДБА – коротко действующие β_2 -агонисты, ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

рых больных с вязкой мокротой может наступить улучшение после приема муколитических средств: амброксола, карбоцистеина, йодината глицерола. В метаанализе применения муколитических средств у больных с ОФВ₁ > 50 %_{долж.} сообщается о статистически значимом сокращении эпизодов обострения заболевания по сравнению с группой плацебо [20]. Однако, согласно имеющимся в настоящее время данным, широкое применение этих препаратов не может быть рекомендовано для лечения больных с ХОБЛ (уровень доказательности D) [1, 2].

Иное значение имеет применение антиоксидантов при лечении больных ХОБЛ. Антиоксиданты, особенно N-ацетилцистеин, по данным небольших исследований, уменьшают частоту обострений ХОБЛ и позволяют рекомендовать эти препараты для лечения больных ХОБЛ (уровень доказательности B [1, 2]. Данные метаанализа показали, что N-ацетилцистеин в дозах от 400 до 1 200 мг в сутки *per os* при длительном применении (около 6 месяцев) примерно на 50 % снижает риск развития обострений ХОБЛ у больных, не получавших лечение иГКС (уровень доказательности A) [20]. E.R.Sutherland et al. [21] доказали, что одновременное использование иГКС существенно уменьшает положительное влияние N-ацетилцистеина, чем и объясняется некоторое противоречие в результатах разных исследований. Такой эффект N-ацетилцистеина, по-видимому, связан с увеличением запасов внутриклеточного глутатиона под влиянием препарата. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании BRONCUS показано, что прием N-ацетилцистеина 600 мг в сутки в течение года у больных ХОБЛ снижает функциональную остаточную емкость легких, что может приводить к уменьшению выраженности одышки, вероятно, за счет снижения активности воспаления в мелких дыхательных путях в результате как муколитического, так и антиоксидантного действия [22]. Однако в других исследованиях и метаанализе не выявлена взаимосвязь между приемом N-ацетилцистеина и динамикой легочной функции. В работе E.M.Grandjean et al. [23] доказано, что N-ацетилцистеин обладает антиоксидантным действием и наряду с ТБ приводит к уменьшению функциональной остаточной емкости легких, т. е. снижению гиперинфляции. N-ацетилцистеин может быть эффективным и рекомендован для лечения больных ХОБЛ, не получающих иГКС, в сочетании с пролонгированными бронходилататорами.

иГКС

Роль иГКС в лечении стабильной ХОБЛ ограничена специфическими показаниями, и их роль менее заметна, чем при БА [2]. Назначение иГКС больным с ХОБЛ не приводит к такому значимому быстрому положительному клиническому эффекту, как при бронхиальной астме (БА). Ни один из этих препаратов не лицензирован для монотерапии ХОБЛ [24]. Плановое лечение иГКС не предотвращает длительное падение ОФВ₁ у больных ХОБЛ [25–27]. Добавление к лечению пролонгированными бронхо-

Таблица 2
Расчетные эквивалентные дозы иГКС

Препарат	Дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
БДП	200–500	> 500–1 000	> 1 000–2 000
БУД	200–400	> 400–800	> 800–1600
ФП	100–250	> 250–500	> 500–1000

Примечание: БДП – беклометазона дипропионат, ФП – флутиказона пропионат.

дилататорами длительной терапии иГКС показано пациентам с клинически значимыми симптомами при ОФВ₁ < 50 %_{долж.} (3-я и 4-я стадии ХОБЛ) и повторяющимися обострениями (например, 3 за последние 3 года) (уровень доказательности A) [28–30], некоторым больным, прекратившим лечение иГКС, и при обострении заболевания [31]. В работе R.Tkacova et al. [32] установлено влияние иГКС на выживаемость больных ХОБЛ на фоне длительной кислородотерапии. Применение иГКС при тяжелом течении ХОБЛ и ДН, требующей длительной кислородотерапии, приводит к снижению риска смерти от всех причин в течение 1 года на 54 %.

Включение иГКС в схему лечения больных тяжелой ХОБЛ позволяет уменьшить частоту обострений заболевания, повышает уровень качества жизни, но не приводит к улучшению функциональных показателей (уровень доказательности A). На конгрессе *American Thoracic Society P.M.Calverley* в 2007 г. в своем сообщении, посвященном фармакотерапии по предотвращению обострения ХОБЛ, делает вывод о том, что применение иГКС способно снизить необходимость в назначении СГКС, но может привести к увеличению потребности в назначении антибактериальных препаратов [33]. Дозозависимый эффект иГКС и безопасность при лечении ХОБЛ не определены [2]. В клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности иГКС при ХОБЛ, применялись только средние и высокие дозы препаратов. Так, назначение больным ХОБЛ с постбронходилататорной ОФВ₁ < 60 %_{долж.} будесонида (БУД) в дозе 1 600 мкг в сутки в течение 4 недель, по сравнению с группой плацебо, вызывало нормализацию уровня эозинофилов в индуцированной мокроте у 38 % пациентов и статистически значимое увеличение постбронходилататорной величины ОФВ₁ на 100 мл [34].

Разные дозы иГКС сравнимы по своей эффективности (табл. 2).

Все побочные эффекты иГКС, связанные с приемом иГКС, разделяются на местные и системные. Системные эффекты развиваются вследствие системной абсорбции, местные – в месте депозиции препаратов (табл. 3).

Комбинированные бронходилататоры длительного действия и иГКС

Комбинация ДДБА и иГКС более эффективна и обуславливает более выигрышные соотношения риска / пользы по сравнению с отдельными компонентами (уровень доказательности A) [35, 36], однако не решает проблемы лечения больных с тяжелым и крайне

Таблица 3
Побочные эффекты иГКС

Локальные	Системные
<ul style="list-style-type: none"> • Дисфония вследствие миопатии или пареза мышц голосовых связок; • орофарингеальные грибковые инфекции; • кашель и бронхоконстрикция 	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление функции коры надпочечников; • пневмония; • петехии; • остеопороз, снижение плотности костей; • катаракта; • глаукома; • метаболические нарушения; • психические расстройства

тяжелым течением ХОБЛ. Поэтому до настоящего времени практикующие врачи испытывают сомнения и трудности при лечении больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. В связи с этим мы считаем необходимым привести результаты нескольких многоцентровых исследований, цель которых заключалась в обосновании целесообразности длительного применения при ХОБЛ комбинации ДДБА и иГКС и сочетанного применения ТБ и комбинации ДДБА и иГКС.

В работе *W.Szafranski et al.* [35] доказана целесообразность применения фиксированной комбинации ФОР / БУД у больных с тяжелым ХОБЛ по сравнению с монотерапией ФОР и БУД. Установлено снижение частоты тяжелых обострений в год, требующих назначения СГКС, улучшение ОФВ₁, утренней ПСВ, снижение интенсивности симптомов болезни и применения β_2 -агонистов короткого действия (КДБА), улучшение качества жизни ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо и монотерапией) [35]. В 3-летнем проспективном клиническом исследовании *TOWARDS a Revolution in COPD Health (TORCH)* показано, что комбинированная терапия ФП / САЛ привела к уменьшению риска смерти среди больных ХОБЛ на 17,5 %, снижению смертности – на 2,6 % ($p < 0,052$ статистически недостоверно), частоты среднетяжелых и тяжелых обострений – на 25 % и частоты обострений, требующих применения СГКС, – на 43 %, по сравнению с плацебо [37]. Результаты исследования TORCH сопоставимы с данными изучения влияния статинов на смертность. Так, метаанализ 17 исследований эффективности статинов показал снижение относительного риска смерти от любых причин на 16 % (снижение абсолютного риска составило 1,8 %) в среднем за 5 лет у пациентов с ишемической болезнью сердца [38]. Обращает на себя внимание тот факт, что комбинированная терапия ДДБА и иГКС повышает риск развития пневмонии у больных ХОБЛ, не влияющий на смертность [37].

В работе *M.D'Amato et al.* [39] в группах больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ монотерапия ТБ и ФП / САЛ приводила к одинаковому увеличению ОФВ₁. Не установлена разница в увеличении ОФВ₁ через 3 месяца раздельной терапии ТБ и ФП / САЛ. Комбинация ТБ + ФП / САЛ у этой категории пациентов обеспечивала больший прирост ОФВ₁, по сравнению с монотерапией ТБ и ФП / САЛ.

Данное наблюдение не сопровождалось лучшим контролем симптомов и меньшей потребностью в сальбутамоле. В ходе его не были определены различия в сокращении числа обострений, госпитализаций, требующих назначения ГКС у больных, получающих ТБ и ФП / САЛ раздельно, тогда как в группе больных, использующих ТБ + ФП / САЛ, этот показатель был ниже.

В одногодичном исследовании *S.D.Aaron et al.* [40] при изучении эффективности ТБ в комбинации с плацебо, ТБ + САЛ или ФП / САЛ при средней и тяжелой стадии ХОБЛ установили, что доля пациентов, имевших обострение заболевания в группе ТБ + плацебо, статистически достоверно не отличалась от групп ТБ + САЛ и ТБ + ФП / САЛ (62,8; 64,8 и 60,0 % соответственно). Эти же данные подтверждаются в 2-годичном исследовании *Investigator New Standard for Prophylaxis in Reducing Exacerbations (INSPIRE)* [41], в котором отсутствовали различия в частоте ежегодных обострений у тяжелых и очень тяжелых больных ХОБЛ в течение 2 лет в группах монотерапии ТБ и ФП / САЛ ($p = 0,656$). Комбинация иГКС / ДДБА снижала потребность в СГКС и улучшала состояние здоровья в целом, в сравнении с антихолинергической терапией ($p = 0,039$), однако антибиотики более часто назначались, и пневмония более часто диагностировалась в группе ФП / САЛ в сравнении с терапией ТБ [41]. В исследовании INSPIRE [41] терапия ФП / САЛ и ТБ привела к одинаковым показателям частоты обострений, но с разными механизмами, что доказывает разницу в использовании СГКС и антибиотиков. В то же время, *S.D.Aaron et al.* [40] свидетельствуют, что дополнительное введение ФП / САЛ в терапию ТБ в течение 1 года может иметь положительное влияние на качество жизни, функцию легких и частоту госпитализаций без увеличения количества серьезных нежелательных явлений.

Результаты исследований по применению комбинации ДДБА и иГКС и сочетанного применения ТБ и комбинации ДДБА и иГКС свидетельствуют об их способности уменьшать выраженность симптомов и осложнений у больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Требуются дальнейшие изучения с учетом соотношений стоимости / эффективности, риска / пользы этих ЛС и оценкой критериев клинической и статистической достоверности при лечении пациентов с наиболее тяжелым течением ХОБЛ.

Медикаментозные схемы лечения больных ХОБЛ вне обострения заболевания

Стадия ХОБЛ	Лекарственные средства
Легкая	КДБА, или ИБ, или фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию)
Средняя	• ТБ + КДБА (по требованию);
	• ДДБА + ИБ или фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию);
	• ТБ + ДДБА + фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию);
	• ТБ + ДДБА + теофиллин + фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию)
Тяжелая и крайне тяжелая	• ТБ + ДДБА ± теофиллин + иГКС + фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию);
	• ТБ ± Т + фиксированная комбинация иГКС и ДДБА + фиксированная комбинация КДБА + ИБ (по требованию)

СГКС

Длительное назначение СГКС при стабильном течении ХОБЛ, независимо от тяжести заболевания, не рекомендуется (уровень доказательности А) [2]. Постоянная терапия СГКС неэффективна и чревата осложнениями. Имеются доказательства того, что в результате лечения коротким курсом СГКС не удается правильно предсказать долговременный ответ на иГКС [27, 43]. Согласно последним международным рекомендациям по ХОБЛ [2] нецелесообразно применение короткого курса СГКС у больных со средней, тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ, а также при плохом ответе на бронхолитики.

В табл. 4 представлены медикаментозные схемы лечения больных ХОБЛ вне обострения заболевания.

Оценка эффективности терапии и качества жизни пациента

Оценка эффективности терапии и качества жизни пациента с ХОБЛ может проводиться на основании ответов на вопросы:

1. Помогает ли вам лечение?
2. Легко ли вы дышите в любой ситуации?
3. Можете ли вы выполнять в настоящее время ту работу, которую раньше не могли делать, или делаете ли вы ее быстрее?
4. Испытываете ли вы затрудненное дыхание при выполнении работы, которую ранее делали свободно?
5. Улучшился ли ваш сон?

Следует отметить, что перечень ЛС, которые применяются при стабильном течении ХОБЛ и эффективность которых доказана в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, весьма ограничен и включает длительнодействующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды, их комбинацию и антиоксиданты с муколитическими свойствами.

Самоконтроль больных ХОБЛ

Больные с высоким риском развития обострения должны обязательно иметь план самоконтроля и знать, что необходимо делать при обострении:

- начать прием СГКС (при нарастании одышки, ограничении физической активности);
- начать антибактериальную терапию при появлении гнойной мокроты;
- увеличить объем бронхолитической терапии.

Применение данных ЛС может проводиться в амбулаторных условиях и должно осуществляться под контролем врача.

Ведение больных ХОБЛ с развитием легочного сердца

Под хроническим легочным сердцем (ХЛС) понимают изменения правого желудочка, гипертрофию, дилатацию и дисфункцию, возникшие вследствие легочной гипертензии, развившейся в результате ряда легочных заболеваний, и не связанные с первичным поражением левого предсердия или врожденными пороками сердца. Развитие легочной гипертензии и легочного сердца является закономерным исходом длительного течения ХОБЛ.

Для больных ХОБЛ бронхитического типа характерно более раннее развитие ХЛС, чем для пациентов с эмфизематозным типом. Клинические проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности у больных бронхитическим типом ХОБЛ наблюдаются чаще в пожилом возрасте.

Целью лечения больных ХОБЛ с ХЛС является предупреждение дальнейшего нарастания легочной гипертензии. Важнейшими задачами для достижения этой цели следует считать улучшение транспорта кислорода и снижение гипоксемии. Появление отеков у больных с ХЛС обычно является основанием для назначения диуретиков (уровень доказательности D). При ХЛС не рекомендованы следующие ЛС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы, сердечные гликозиды (кроме эпизодов фибрилляции предсердий).

Комплексная терапия ХЛС включает, прежде всего, лечение собственно ХОБЛ и коррекцию дыхательной и сердечной недостаточности. Лечение и профилактика обострений ХОБЛ являются важнейшими составляющими комплексной терапии ХЛС.

Заключение

Продолжение курения обычно способствует прогрессированию обструкции дыхательных путей, приводящему к ранней нетрудоспособности и сокращению продолжительности жизни. После отказа от курения происходит замедление снижения ОФВ₁ и прогрессирования заболевания. Для облегчения состояния многие больные вынуждены до конца жизни принимать ЛС в постепенно возрастающих дозах, а также использовать дополнительные средства в период обострений.

Таблица 5
Схема амбулаторного наблюдения больных ХОБЛ врачом первичного звена (участковым терапевтом, врачом общей практики)

ХОБЛ, тяжесть заболевания	Частота посещений	Наименование исследований и их частота	Консультация пульмонолога
1-я стадия (легкая)	1 раз в год	Клинический осмотр 1 раз в год; спирометрия с бронходилатационным тестом 1 раз в год; при обострении ХОБЛ – общий анализ крови и рентгенография органов грудной клетки	При отсутствии эффекта от лечения в течение 7–14 дней, для подтверждения диагноза
2-я стадия (средней тяжести)	1 раз в год	Объем и частота исследований те же	Показания те же
3-я стадия (тяжелая)	2 раза в год	Клинический осмотр 2 раза в год; спирометрия с бронходилатационным тестом 1 раз в год; при обострении ХОБЛ – общий анализ крови и рентгенография органов грудной клетки; ЭКГ 1 раз в год	При обострении; при прогрессировании ДН; для подтверждения диагноза ХОБЛ и стойкой утраты трудоспособности.
4-я стадия (крайне тяжелая)	2 раза в год	Объем и частота исследований те же	При обострении; при прогрессировании ДН и признаках ЗСН; для подтверждения диагноза ХОБЛ и стойкой утраты трудоспособности.
			SpO ₂ 1-2 раза в год
			SpO ₂ 1-2 раза в год

В табл. 5 и 6 представлены схема амбулаторного наблюдения пациентов с ХОБЛ врачом первичного звена (участковым терапевтом, врачом общей прак-

тики) и алгоритм лечения при стабильном течении заболевания.

Таблица 6
Алгоритм лечения при стабильном течении ХОБЛ

Клиническая стадия	Стадия по GOLD	Медикаментозная терапия	Немедикаментозное лечение
Интерmittирующие симптомы. Клиническая картина особенно выражена при обострении	I	Ингаляции "по требованию" одного из перечисленных препаратов: сальбутамол 200–400 мкг; фенотерол 200–400 мкг; ИБ 40 мкг; фиксированная комбинация фенотерола (100 мкг) и ИБ (40 мкг) – 2 дозы	Ежегодная вакцинация противогриппозной вакциной, по показаниям – пневмококковой вакциной
Персистирующие симптомы	II	Схемы ингаляционной терапии: ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + сальбутамол 200–400 мкг или фенотерол 200–400 мкг. САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + ИБ 40 мкг или фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию). ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию). ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + внутрь теofilлин 0,2–0,3 г 2 раза в сутки + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию). САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + внутрь теofilлин 0,2–0,3 г 2 раза в сутки + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию). ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + внутрь теofilлин 0,2–0,3 г 2 раза в сутки + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию)	Легочная реабилитация
Частые обострения, ДН	III	ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + беклометазон HFA 1 000–2 000 мкг в сутки, или БУД 800–1 200 мкг в сутки, или ФП 500–1 000 мкг в сутки, или фиксированные комбинации ФП / САЛ 500–1 000 / 100 мкг в сутки или БУД / ФОР 640 / 18 мкг в сутки – при повторяющихся обострениях в течение года + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию)	Легочная реабилитация по назначенной врачом программе
ДН выражена, определяет клиническую картину	IV	То же	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая кислородотерапия; • хирургическое лечение эмфиземы легких; • пересадка легких

Примечание: ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы, ПИ – порошковые ингаляторы.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральная программа: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.; 2004.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2007 (www.goldcopd.com).
3. Britton J., Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999; 54: 1–2.
4. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. М.; 2001.
5. Samet J., Utell M.J. Ambient air pollution. In: Rosenstock L., Cullen M., eds. Textbook of occupational and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994. 53–60.
6. Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J. et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 778–784.
7. Cotton M.M., Bucknall C.E., Dagg K.D. et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000; 55: 902–906.
8. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
9. Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M. et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996; 110: 62–70.
10. Own L.S., Boonyongsunchai P., Webb S. et al. Function of pulmonary Neuronal M₂ Muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1320–1325.
11. Dusser D., Bravo M-L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 547–555.
12. Powrie D.J., Wilkinson T.M.A., Donaldson G.C. et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 472–478.
13. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 86–94.
14. Halpin D.M.G. Number needed to treat as a measure of treatment effect. *Proceeding ATS 2007*. San Francisco, May 18–23, 2007.
15. Mahler D.A., Donohue J.E., Barbee R.A. et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965.
16. Dahl R., Greefhorst L.A., Nowak D. et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 778–784.
17. Rossi A., Kristufec K., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058–1069.
18. van Noord J.A., Aumann J-L. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 214–222.
19. Di Marco F., Verga M., Santus P. et al. Effects of formoterol, tiotropium and there combination in the treatment of exacerbation COPD. *Respir. Med.* 2006; 100: 1925–1932.
20. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; www.update-software.com.
21. Sutherland E.R., Crapo J.D., Bowler R.P. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2006; 3: 195–202.
22. Decramer M., Rutten van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effect of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1552–1560.
23. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22: 209–221.
24. Management of COPD in adults in primary and secondary care. NICE Guideline-Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* 2004; 59 (suppl.): 1–232.
25. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
26. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L. A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
27. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
28. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1084–1091.
29. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–56.
30. Jones P.W., Willitts L.R., Burge P.S. et al. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 68–73.
31. van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1358–1363.
32. Tkacova R., Toth S., Sin D.D. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir. Med.* 2006; 100: 385–392.
33. Calverley P.M. Pharmacotherapy can prevent exacerbations of COPD. *Proceeding ATS 2007*. San Francisco, May 18–23, 2007.
34. Leigh R., Pizzichini M.M.M., Morris M.M. et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 964–971.
35. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.

36. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–56.
37. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 22. № 356(8). P. 775–789.
38. Wilt T.J., Bloomfield H.E., MacDonald R. et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1427–1436.
39. D'Amato M., Ando F., Santus P.P. et al. Clinical effects of adding fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium in severe-to-very severe. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (suppl. 49): s14.
40. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *An. Intern. Med.* 2007; 146: 545–556.
41. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.
42. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS-position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 932–946.
43. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003; 58 (8): 654–658.

Поступила 02.07.08
© Лещенко И.В., 2008
УДК 616.24-036.12-085