

А.Р.Татарский

Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение бронхообструктивного синдрома: место комбинированных препаратов β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов

ГОУ ВПО "Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова": 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

A.R.Tatarsky

Diagnosis, differentiation and management of bronchial obstructive syndrome: a role of β_2 -agonists and inhaled steroids combined in a single inhaler

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, inhaled corticosteroids, long-acting β_2 -agonists.**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика, комбинированные глюкокортикостероиды, пролонгированные β_2 -агонисты.

Клинико-инструментальный синдром обструкции дыхательных путей широко распространен в клинической практике и часто является поводом для проведения дифференциальной диагностики и уточнения его нозологической принадлежности. Обструкция дыхательных путей чаще всего проявляется диспноэ — основным клиническим признаком дыхательной недостаточности.

Степень одышки варьируется в широких пределах: от ощущения дыхательного дискомфорта при физической нагрузке до ощущения тяжелого удушья при полном физическом покое, степень тяжести которого может быть выражена количественно в баллах (шкала Борга, MRS).

Начальным и очень важным этапом дифференциальной диагностики является анализ своеобразия и особенностей диспноэ: условия его возникновения, вариабельность и обратимость, сочетание с другими патологическими признаками: кашлем, отхождением мокроты, дистанционными и выявляемыми аускультативно сухими и влажными хрипами в легких; оценка влияния диспноэ на свободу речи, экскурсия грудной клетки.

Для объективной оценки дыхательной недостаточности и степени ее тяжести широко используется метод пульсоксиметрии. Совершенно точно диагностировать этот синдром возможно при определении парциального давления кислорода (PaO_2) и углекислоты ($PaCO_2$) в артериальной крови.

Констатация факта обструкции дыхательных путей, ее лабильности и обратимости возможна при проведении исследования и мониторингирования пиковой скорости выдоха (ПСВ), кривой "поток—объем" с проведением бронходилатационного теста

в острой фармакологической пробе с β_2 -агонистом или в процессе лечения (длительное применение бронходилататоров или противовоспалительных профилактических лекарственных препаратов, глюкокортикостероидов — ГКС).

Для уточнения механизмов развития дыхательной недостаточности во многих ситуациях необходимо проведение бронхоскопии, рентгеноморфологических методов обследования, использование методов, задача которых состоит в получении субстрата патологического процесса (мокрота, бронхиальные и лаважные смывы, частицы тканей).

Предметом нашего интереса является проведение дифференциальной диагностики между 2 широко распространенными нозологическими формами (заболеваниями), в основе развития которых лежит механизм обструкции дыхательных путей — бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В названии этих болезней присутствуют термины, характеризующие своеобразие и специфичность каждой из них. Анатомо-функциональным плацдармом развития БА является хроническое воспаление, генерализованно захватывающее все воздухоносные пути легких — от крупных до мельчайших (респираторных бронхиол). Клинически это заболевание проявляется своеобразным приступом удушья (астмы), внезапно возникающим и обладающим высокой способностью к спонтанной обратимости, особенно в начале заболевания, при устранении контакта с факторами, его провоцирующими, или под воздействием специально созданных для этого лекарственных препаратов (ингаляционные β_2 -агонисты). Следует уточнить, что астма является клиническим признаком гиперреактивности

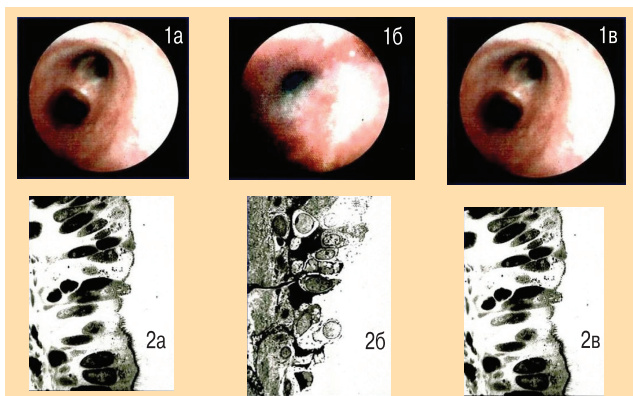


Рис. 1–2. Клинико-функциональная и морфологическая характеристика астмы в процессе лечения

дыхательных путей (повышенная чувствительность бронхов к факторам, на которые здоровый человек никак не реагирует).

Приступы астмы исчезают в процессе использования противовоспалительных профилактических лекарственных препаратов, среди которых наиболее эффективными являются ингаляционные комбинированные препараты ГКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА), обладающие синергическим действием, такие как салметерол / флутиказона пропионат (Серетид) и будесонид / формотерол (Симбикорт), назначаемые в режиме длительной и постоянной терапии стабильными дозами.

Этому заболеванию придает своеобразие высокая эффективность на определенном этапе методов специфической иммунотерапии (специфическая гипосенсибилизация) и возможность моделировать болезнь во время проведения провокационных тестов с физической нагрузкой, медиаторами воспаления, специфическими факторами — аллергенами [1]. На серии рисунков представлены клинико-морфологические и функциональные особенности этого заболевания. На рис. 1 представлена эндоскопическая картина слизистой оболочки бронхов: у здорового человека (рис. 1а), на высоте приступа удушья (рис. 1б) и после проведения курса лечения профилактическими противоастматическими препаратами (рис. 1в).

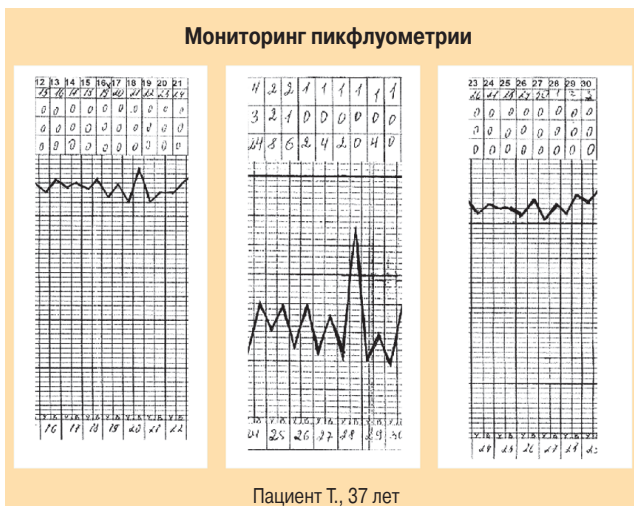


Рис. 3. Динамика показателей ПСВ у здорового человека, во время обострения и на фоне лечения

На рис. 2 представлено состояние слизистой оболочки бронхов: у здорового человека (рис. 2а), на высоте приступа удушья (рис. 2б) и на фоне лечения противовоспалительными антиастматическими препаратами (рис. 2в).

На рис. 3 представлены графики мониторинга ПСВ: у здорового человека (рис. 3а), в период ярких клинических проявлений болезни (рис. 3б) и на фоне лечения противовоспалительными лекарственными препаратами (рис. 3в) [1].

Период клинического проявления персистирующей БА сопровождается серьезными морфологическими

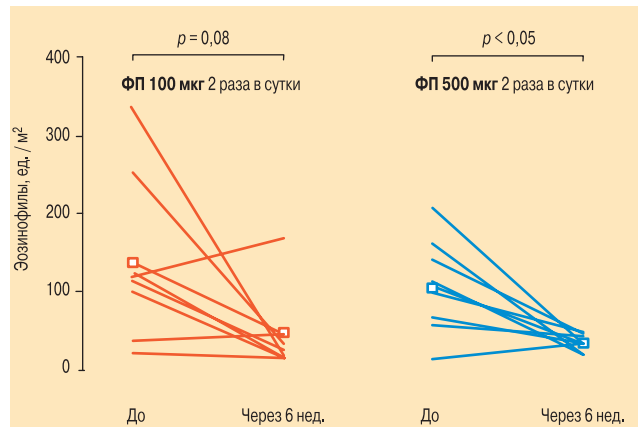


Рис. 4. Снижение эозинофилии в биоптатах дыхательных путей на фоне приема ИГКС у больных легкой и среднетяжелой БА [4]

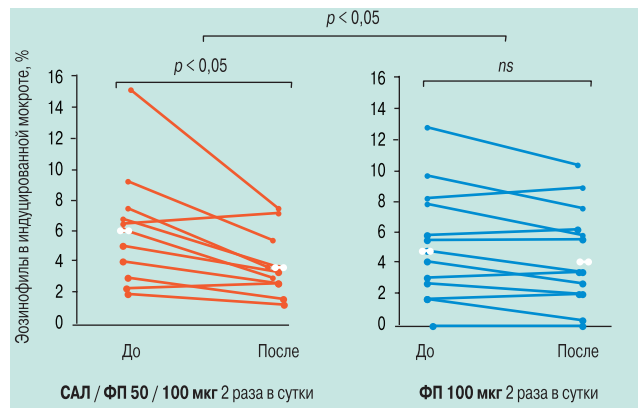


Рис. 5. Снижение эозинофилов в мокроте на фоне 2-месячной терапии салметеролом / флутиказона пропионатом (САЛ / ФП) по сравнению с ФП у пациентов с легкой БА [5]

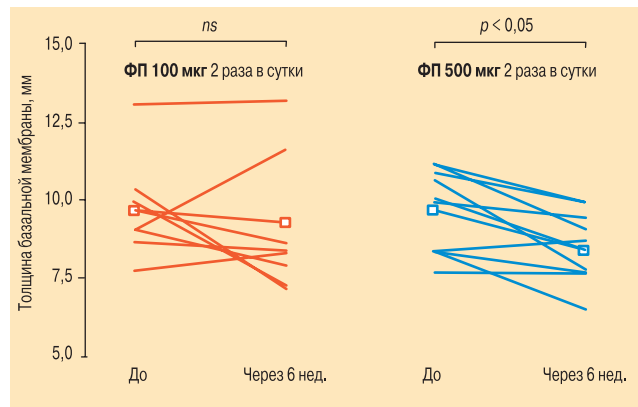


Рис. 6. Уменьшение толщины базальной мембраны на фоне терапии высокими дозами флутиказона пропионата у пациентов с легкой и среднетяжелой БА [4]

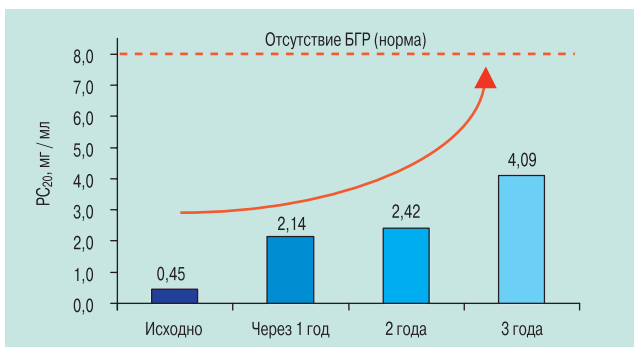


Рис. 7. Динамика БГР в группе пациентов с достигнутым контролем БА на фоне терапии салметеролом / флутиказона пропионатом [6]

Примечание: PC₂₀, мг /мл — геометрическая средняя метакхолина, скорректированная по возрасту и полу.

кими изменениями состояния воздухоносных путей, утолщением базальной мембраны, увеличением количества эозинофилов в биоптатах и мокроте (рис. 4–6).

В процессе лечения эти показатели приходят в норму и не отличаются от аналогичных характеристик у здоровых людей [4, 5].

Длительная эффективная терапия астмы приводит к неуклонному снижению гиперреактивности бронхов (БГР) вплоть до ее исчезновения у 1/3 пациентов (рис. 7).

При назначении адекватной медикаментозной терапии, соразмерной со степенью активности воспаления в дыхательных путях, восстанавливаются нормальные клинические параметры, характеризующие состояние пациента [6]. Исчезают симптомы болезни, нормализуются параметры функции легких (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и ПСВ), исчезает необходимость в бронходилататорах короткого действия, уменьшается и через определенное время исчезает БГР (рис. 8) [7].

При использовании ступенчатого подхода для подбора индивидуальных доз противоастматических лекарственных препаратов количество пациентов, у которых удавалось достичь полного контроля над заболеванием, неуклонно возрастало (рис. 9, 10) [8].

Количество больных с полным контролем над астмой возрастало не только в процессе увеличения доз противоастматических препаратов, но и было связано с длительностью постоянной поддерживающей терапии (рис. 11).

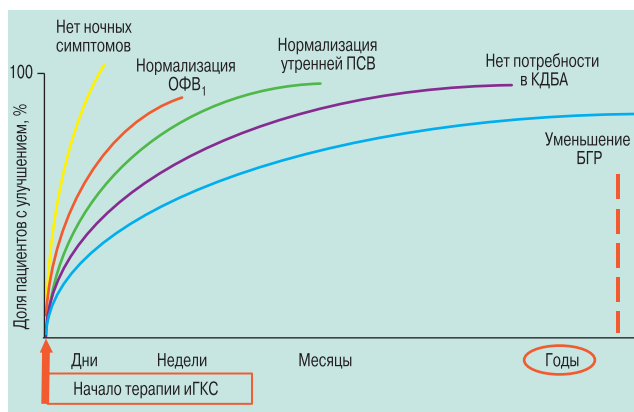


Рис. 8. Сроки улучшения клинических параметров течения БА [7]

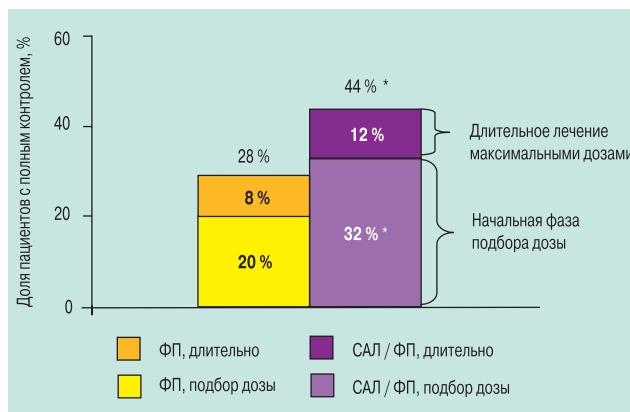


Рис. 9. Достижение полного контроля над БА [8]

Примечание: * — пациенты, у которых перед включением в исследование отсутствовал контроль над БА, несмотря на терапию иГКС < 500 мкг по беклометазону; $p < 0,001$, при сравнении с ФП.

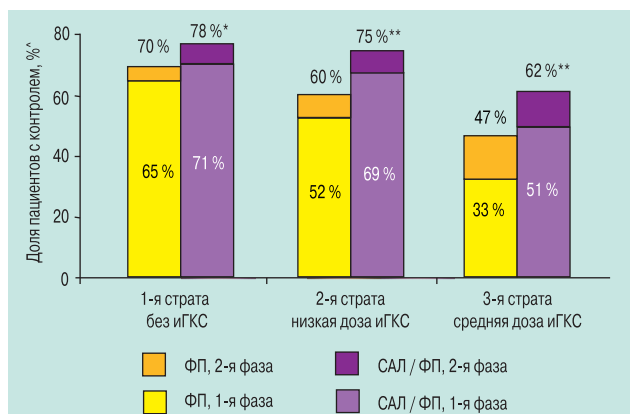


Рис. 10. Доля пациентов, достигших контроля над БА в исследовании GOAL [8]

Примечание: ^ — полный + хороший контроль; * — $p = 0,003$, ** — $p < 0,001$, при сравнении с ФП.

Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что на фоне лечения высокими дозами иГКС (флутиказона пропионат — 500 мкг 2 раза в сутки в течение 6 нед.) число клеток воспаления, толщина базальной мембраны, количество сосудов и состояние околососудистого матрикса не отличались от тех же показателей у здоровых лиц (рис. 12) [4].

Все выше изложенное приводит к заключению, что БА характеризуется абсолютной обратимостью всех клинических и функциональных проявлений болезни; полностью обратимы и морфологические изменения в бронхах в процессе проведения адекватной противоастматической терапии. Для исключения логических противоречий, с которыми сталкивается врач, интерпретируя конкретные клинические

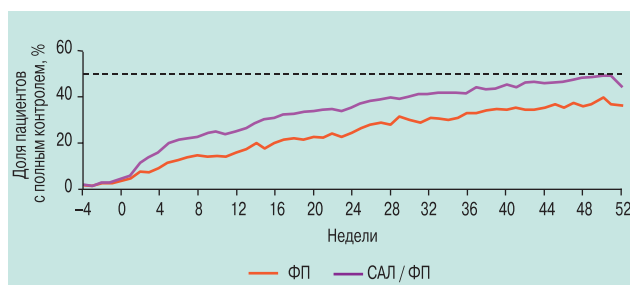


Рис. 11. Улучшение контроля над БА по мере увеличения длительности терапии [9]

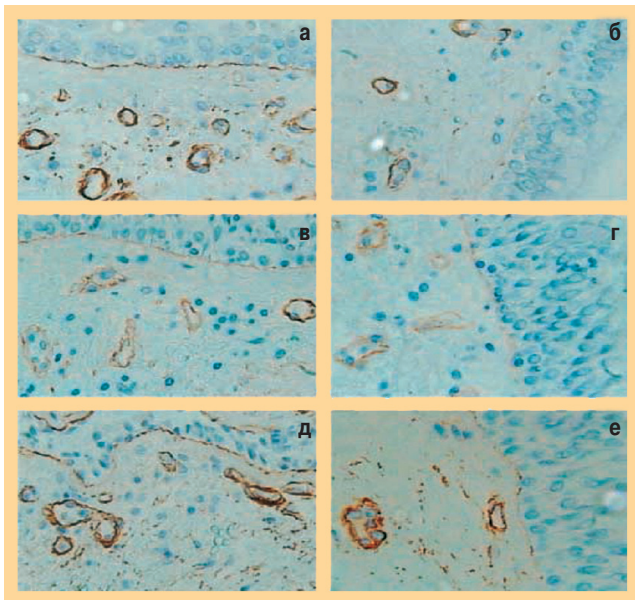


Рис. 12. Биоптаты дыхательных путей (окрашивание с использованием иммунной метки): а – больной БА; б – здоровый доброволец; в–г – до и после лечения ФП 100 мкг 2 раза в сутки; д–е – до и после лечения ФП 500 мкг 2 раза в сутки [4]

результаты лечения, надо уточнить, что идет речь о полной обратимости тех изменений, которые лежат в основе развития БА. Однако в формировании обструкции дыхательных путей могут играть роль и другие патогенетические механизмы, на которые противоастматические лекарственные препараты не оказывают столь существенного влияния (воздействие широко распространенных загрязнителей, сердечная недостаточность, последствия перенесенных повреждений альвеолярной ткани и бронхов).

Новый взгляд на течение БА отражен в новой классификации этого заболевания: астма бывает контролируемая или неконтролируемая. Основной причиной отсутствия контроля над астмой являются в т. ч. неадекватная лекарственная терапия или ее отсутствие. Сформулированы более четко цели лечения – полный контроль над заболеванием и тактика проведения медикаментозной терапии – ступенчатый подход с подбором объема медикаментозной терапии и возможностью консолидировать все мето-

ды лечения для достижения поставленной задачи (табл. 1) [1].

В конце хотелось бы еще раз остановиться на некоторых моментах. Под полной обратимостью клинических, функциональных и морфологических изменений при БА имеют в виду только те изменения, которые являются проявлением своеобразного воспаления при этом заболевании. Это не значит, что у пациента, страдающего БА, не может быть компонента "необратимой обструкции", связанного, как правило, с другими патологическими механизмами обструкции. Прежде всего идет речь о заболеваниях, связанных с постоянным воздействием индуцированных загрязнителей (курение, профессиональные вредности, бытовые загрязнители).

ХОБЛ

Другим широко распространенным заболеванием, проявляющимся ведущим клиническим синдромом – обструкцией дыхательных путей, является ХОБЛ.

В само название нозологической формы включены понятия, определяющие ее своеобразие. Заболевание носит первично хронический характер, в патологический процесс вовлекаются все основные структуры легочной ткани (генерализованно воздухоносные пути от крупных бронхов до респираторных бронхиол, альвеолярная ткань, артериальное сосудистое русло). Итогом морфологических изменений в легких является формирование прогрессирующей дыхательной недостаточности, основными патогенетическими механизмами которой являются обструкция дыхательных путей наряду с потерей эластичности и растяжимости легочной ткани и структурными изменениями альвеолярно-капиллярной мембраны, приводящими к нарушению диффузионной способности и равномерности перфузии легких.

В процессе развития заболевания формируется хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) с глубоким нарушением газового состава крови и кислотно-щелочного равновесия (хроническая артериальная гипоксемия – $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст., гиперкапния – $PaCO_2 \geq 45$ мм рт. ст., с развитием

Таблица 1
GINA 2009: ступени терапии (адаптировано) [1]

1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень	5-я ступень
Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
КДБА по потребности				
Нет	Выберите 1 Низкие дозы иГКС	Выберите 1 Низкие дозы иГКС + ДДБА	Добавьте ≥ 1 Средние или высокие дозы иГКС + ДДБА	Добавьте ≥ 1 Минимально возможная доза перорального ГКС
	Антилейкотриеновые препараты	Средние или высокие дозы иГКС	Антилейкотриеновые препараты	Анти-IgE
		Низкие дозы иГКС + антилейкотриеновые препараты	Теофиллин замедленного высвобождения	
		Низкие дозы иГКС + теофиллин замедленного высвобождения		
		Варианты поддерживающей терапии		

Примечание: КДБА – коротко действующие β_2 -агонисты.

субкомпенсированного, декомпенсированного респираторного acidоза). Нарушение газового состава крови и респираторный acidоз являются механизмом вовлечения в патологический процесс всех без исключения органов и тканей, что приводит к развитию системной пульмогенной кахексии [2, 3]. Все это приводит на начальных этапах заболевания к ограничению физической работоспособности, а затем к инвалидности, и у определенной категории больных является прямой причиной смерти. ХОБЛ в возрастной группе > 45 лет занимает 4-е место среди всех других причин смертности.

Диагностика заболевания начинается с выявления совокупности наиболее ярких и специфических черт болезни. Основными среди них являются признаки глубоких нарушений функций, структуры и морфологии легких.

ХОБЛ: наиболее важные характерные черты болезни

1. Причина повреждения — газообразные и карпускулярные частицы во вдыхаемом воздухе (поллютанты).
2. Механизм повреждения — нормальная воспалительная реакция в ответ на повреждение (нейтрофильное воспаление).
3. Клинические проявления — кашель, мокрота, обструкция дыхательных путей, одышка, снижение физической работоспособности, отечный синдром, синюшность кожных покровов, кахексия.
4. Нарушение основных функций легких — вентиляции и газообмена, легочная гипертензия; нарушение газового состава и кислотно-щелочного равновесия, ХДН.
5. Морфологические изменения в легких (изменения центральных отделов дыхательных путей характеризуются метаплазией эпителия, гибелью ресничек эпителия, гипертрофией секретирующих слизь подслизистых желез, увеличением массы гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей). Все это приводит к увеличению продукции слизи, появлению мокроты, нарушению дренажной функции бронхов. Особенностью поражения

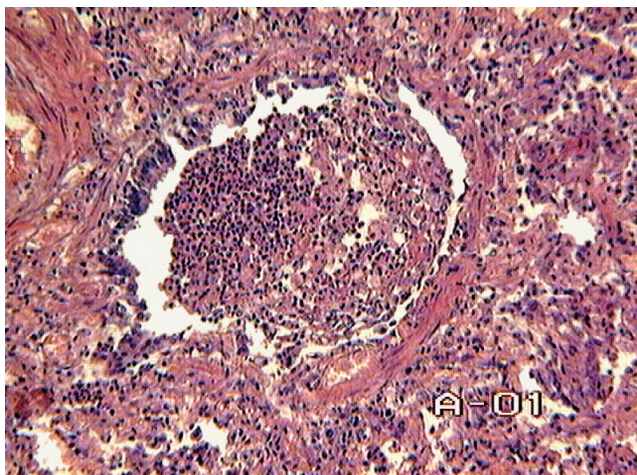


Рис. 13. Лейкоцитарный детрит в бронхиоле

Примечание: материал для рис. 13–20 любезно предоставлен д. м. н., проф. А.Л.Черняевым и д. м. н. М.В.Самсоновой (ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, директор — д. м. н., акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалин).

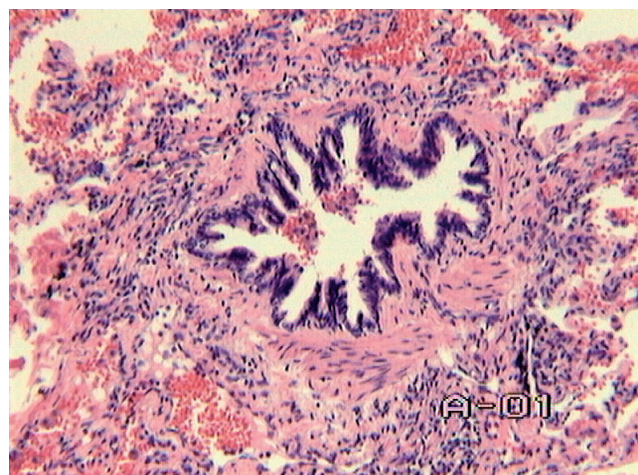


Рис. 14. Констриктивный бронхиолит

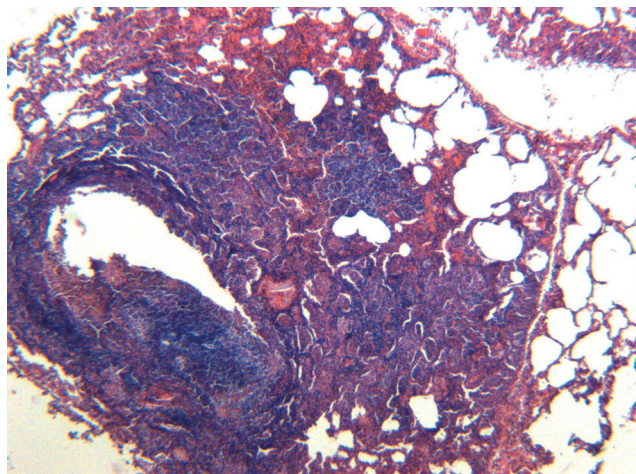


Рис. 15. Бронхит — микропневмония

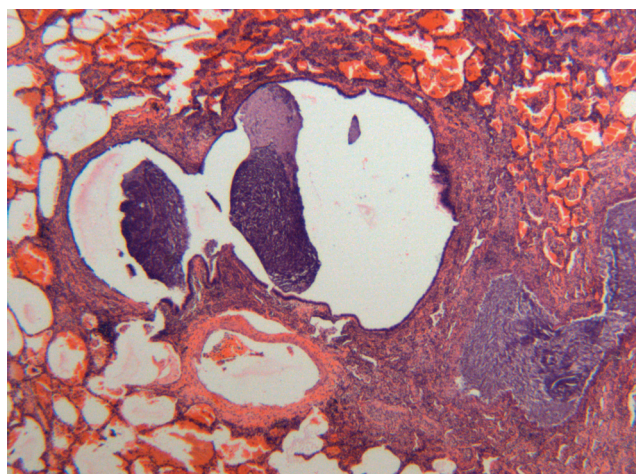


Рис. 16. Бронхоэктаз

периферических дыхательных путей является сужение воздухоносных путей в результате их фиброза и наличия бронхиолоэктазов. Структурные изменения паренхимы легких характеризуются возникновением центробулярной эмфиземы, изменением структуры альвеолярно-капиллярной мембраны. Изменения сосудов характеризуются вазоконстрикцией, ремоделированием легочных артерий и артериол с утолщением сосудистой стенки и уменьшением просвета сосудов (рис. 13–20) [2, 3].

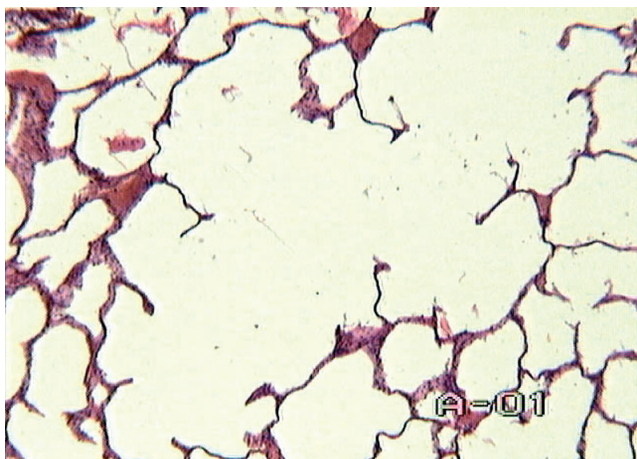


Рис. 17. Центроацинарная эмфизема

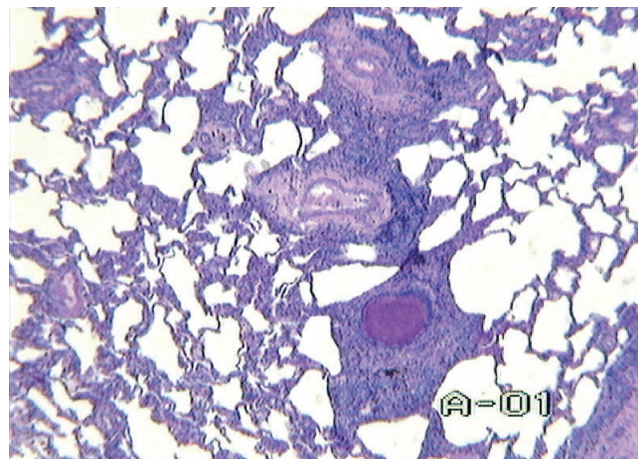


Рис. 19. Бронхиолит

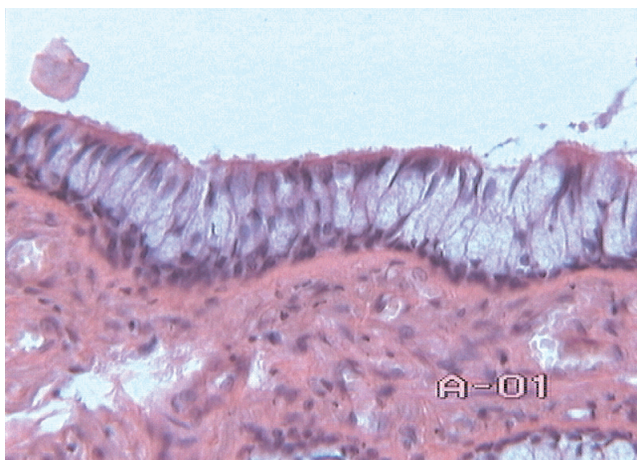


Рис. 18. Бокаловидно-клеточная гиперплазия

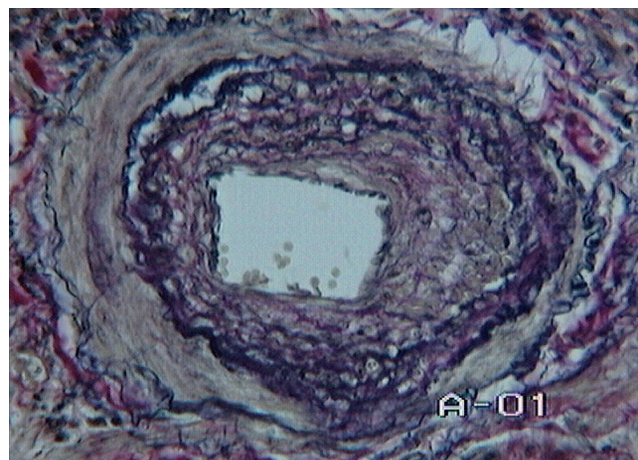


Рис. 20. Фиброэластоз интимы ветви легочной артерии

Диагностика нарушений функции легких

Вентиляционные нарушения выявляются исследованием функции внешнего дыхания (ФВД), методом регистрации петли "поток—объем" и определением легочных объемов. При исследовании ФВД выявляется обструкция дыхательных путей. Начальным признаком функциональных нарушений вентиляции является нарушение структуры выдоха — снижение отношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ (форсированной жизненной емкости легких) $< 70 \%$ от должного.

По степени падения объемной скорости выдоха оцениваются только стадия тяжести обструкции дыхательных путей, но не степень тяжести болезни (необходимо подчеркнуть, что степень тяжести обструкции не коррелирует со степенью тяжести течения ХОБЛ):

- I стадия — легкая: $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ долж.;
 $ОФВ_1 \geq 80 \%$ долж.;
- II стадия — средняя: $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ долж.;
 50% долж. $\leq ОФВ_1 < 80 \%$ долж.;
- III стадия — тяжелая: $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ долж.;
 30% долж. $\leq ОФВ_1 < 50 \%$ долж.;
- IV стадия — крайне тяжелая: $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ долж.; $ОФВ_1 \leq 30 \%$ долж. или $ОФВ_1 < 50 \%$ долж. в сочетании с ХДН.

Нарушается диффузионная способность легких. Сокращается дыхательный объем, резерв вдоха и выдоха, повышается остаточная функциональная емкость легких и остаточный объем. Регистрируется повышение давления в легочной артерии.

Особенностью и характерной чертой вентиляционных нарушений легких при ХОБЛ является прогрессирующее нарастание необратимой обструкции дыхательных путей, снижение диффузионной способности легких. Мониторирование $ОФВ_1$ выявляет увеличение темпов снижения этого показателя, превышающее физиологические. Объем падения $ОФВ_1$ превышает 50 мл в год. Степень обратимости и необратимости обструкции, нарушение диффузионной способности легких, изменение статических объемов при ХОБЛ оцениваются после достижения максимально возможной бронходилатации и дренажной функции бронхов (бронходилатационный тест). Чувствительным и специфическим для ХОБЛ является прогрессирующее нарастание необратимых нарушений функции легких [3].

Нарушение газового состава крови диагностируется исследованием степени насыщения гемоглобина кислородом, парциального давления кислорода

и углекислого газа в артериях и венах в покое, при физической нагрузке и при ингаляции кислородом, исследованием кислотно-щелочного равновесия.

Морфологические методы обследования

Важнейшим и принципиальным в диагностике ХОБЛ является исследование морфологии и структуры легких.

Для этого используются бронхоскопия с последующим исследованием бронхиального смыва, лаважной жидкости, результатов щеточной и трансбронхиальной биопсии; рентгеноморфологическое обследование; рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекциях; простая рентгеновская томография, в эталоне – полиспиральная компьютерная томография высокого разрешения.

Учитывая особенности прогрессирования болезни, "центр тяжести" диагностики ХОБЛ переносится с функциональных на морфологические методы обследования. Для проявления функциональных нарушений при ХОБЛ должно пройти достаточно времени, должна накопиться сумма морфологических изменений, способных существенно влиять на функцию легких (в т. ч. на снижение общей работоспособности). Снижение работоспособности сам пациент начинает признавать на среднетяжелой или даже тяжелой стадии заболевания. Это является одной из основных причин позднего обращения к врачам.

Подходы к лечению ХОБЛ стабильного течения

После постановки диагноза на первый план выходит задача выбора метода лечения, важнейшим компонентом которого является выбор лекарственной терапии (табл. 2) [2].

Лечение ХОБЛ стабильного течения должно строиться по принципу ступенчатого усиления терапии в зависимости от стадии заболевания.

Одними из основных лекарственных препаратов являются бронходилататоры короткого и пролонгированного действия (β_2 -агонисты и М-холинолитики). На стадии тяжелого течения акцент в лечении ХОБЛ переносится на комбинированную терапию ДДБА в сочетании с иГКС, М-холинолитиками и производными ксантинов.

Терапия должна быть пожизненной. Коррекция лечения может проводиться на основании эффективности проводимой терапии. Программа GOLD 2009 г. рекомендует жесткие, основанные на доказательствах алгоритмы назначения лекарственных препаратов. И в тоже время в документе указывается

на то, что каждый медикаментозный режим должен быть строго индивидуальным, поскольку на взаимосвязь тяжести симптомов и степени нарушения вентиляционных показателей могут влиять целый ряд других факторов, частота и тяжесть обострений, выраженность дыхательной недостаточности, наличие осложнений, степень выраженности нарушений общей работоспособности и общей дистрофии, полицитемия, отечный синдром, сопутствующие заболевания и отягощающие факторы (ожирение, заболевания печени, гепатомегалия, портальная гипертензия, высокое внутрибрюшное давление).

Не менее важной задачей является конкретный выбор групп фармакологических лекарственных препаратов и конкретных лекарственных форм. Бесценную помощь в решении этой задачи оказывают результаты исследований их эффективности, проведенных на основании принципов доказательной медицины.

Серьезные надежды в лечении ХОБЛ возлагаются на современные лекарственные препараты, в т. ч. на комбинированные препараты иГКС и ДДБА. В России для лечения пациентов доступны фиксированные комбинации салметерол / флутиказона пропионат (Серетид), формотерол / будесонид (Симбикорт) и формотерол / беклометазона дипропионат (Фостер).

В настоящее время опубликованы результаты многочисленных клинических исследований, в т. ч. широкомасштабных долгосрочных исследований TORCH и INSPIRE, в которых проводились анализ и оценка эффективности комбинированного препарата салметерол / флутиказона пропионат в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сутки с использованием ингалятора Мультидиск при лечении пациентов с ХОБЛ [9–20].

В 3-летнем исследовании TORCH было показано снижение риска смерти при приеме салметерола / флутиказона пропионата на 17,5 % по сравнению с плацебо, однако этот тренд не достиг статистической значимости ($p = 0,052$), хотя надо отметить, что эффективность препарата, продемонстрированная в исследовании TORCH, является клинически значимой и сравнима с влиянием статинов на снижение летальности при ишемической болезни сердца и прекращением курения при ХОБЛ. В 2-летнем исследовании INSPIRE было отмечено статистически значимое снижение риска летальности по любой причине на 52 % в группе терапии салметеролом / флутиказона пропионатом по сравнению с тiotропия бромидом.

Таблица 2
GOLD 2009: терапия на разных стадиях ХОБЛ (адаптировано) [2]

I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Снижение факторов риска, вакцинация против гриппа			
Добавить КДБА по потребности			
Добавить регулярную терапию ≥ 1 длительно действующим бронходилататором (при необходимости); реабилитацию			
Добавить иГКС при повторяющихся обострениях			
Добавить длительную оксигенотерапию при наличии ХДН; рассмотреть возможность хирургического вмешательства			

Комбинация салметерол / флутиказона пропионат также статистически значимо снижала ежегодную частоту среднетяжелых / тяжелых обострений на 25 % у пациентов с ХОБЛ (ОФВ₁ < 60 %_{долж.}) по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), в т. ч. тяжелых обострений, требующих госпитализации, — на 17 % ($p < 0,03$) [14].

Один из последующих анализов исследования TORCH продемонстрировал возможность комбинации салметерол / флутиказона пропионат снижать скорость падения ОФВ₁ и, т. о., замедлять прогрессирование заболевания [20].

Очень важно отметить влияние фиксированных комбинаций на качество жизни и статус здоровья пациентов, что является одной из основных целей лечения ХОБЛ.

В долгосрочных исследованиях салметерол / флутиказона пропионат статистически значимо улучшал показатели качества жизни по сравнению с плацебо и тиотропия бромидом [14, 15]. В ряде исследований было показано положительное влияние салметерола / флутиказона пропионата на симптомы заболевания [10, 11].

Назначение салметерола / флутиказона пропионата существенно влияло на выраженность одышки у пациентов с ХОБЛ с ОФВ₁ < 50 %_{долж.}. Уже через 1 нед. отмечалось улучшение на 1,3 балла ($p < 0,001$). Этот эффект сохранялся в течение 24 нед. и к концу исследования достиг величины 2,1 балла (рис. 21) [10]. Также салметерол / флутиказона пропионат статистически значимо снижал частоту использования препаратов для быстрого купирования симптомов и количество ночных пробуждений [10].

Опыт лечения ХОБЛ, многочисленные клинические исследования эффективности медикаментозной терапии, базирующиеся на принципах доказательной медицины, показали, что возможно предотвращение развития этого заболевания и его лечение. Это привело к стремлению к более ранней диагностике заболевания и скорейшему началу активной медикаментозной терапии, в т. ч. комбинированными препаратами (ДДБА и иГКС). В качестве оснований для начала терапии ингаляционными стероидными гормонами кроме оценки степени тяжести вентиляционных нарушений учитывается и степень тяжести клинических проявлений болезни (выра-

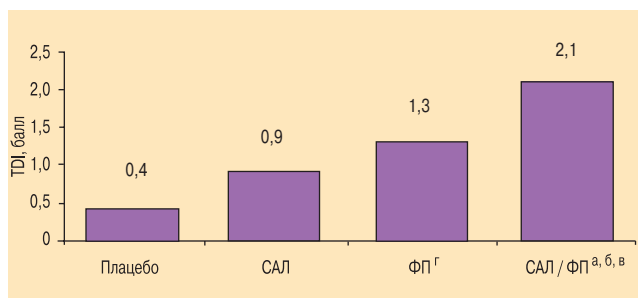


Рис. 21. Влияние терапии салметеролом / флутиказона пропионатом на выраженность одышки у пациентов с ХОБЛ [10]

Примечание: TDI — индекс транзиторной одышки; ^а — САЛ / ФП vs плацебо, $p < 0,001$; ^б — САЛ / ФП vs САЛ, $p < 0,001$; ^в — САЛ / ФП vs ФП, $p = 0,033$; ^г — ФП vs плацебо, $p = 0,002$.

женность одышки, степень нарушения газового состава крови, частота обострений, темпов падения вентиляционных показателей).

Данные исследования TORCH позволили зарегистрировать возможность применения салметерола / флутиказона пропионата при учете соответствующих клинических признаков у пациентов, имеющих показатель ОФВ₁ ≤ 60 %_{долж.}. Все это имеет своей целью профилактику тяжелых, инвалидизирующих вариантов болезни.

При терапии больных ХОБЛ, учитывая частое наличие сопутствующих заболеваний, необходимо помнить о проблемах безопасности применения лекарственных препаратов. В последнее время часто обсуждаются проблемы кардиоваскулярной безопасности и возможного развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ при применении комбинированных препаратов.

При анализе сердечно-сосудистых нежелательных явлений (НЯ) в 3-летнем исследовании TORCH было выявлено, что кардиоваскулярная летальность отмечалась с одинаковой частотой во всех группах терапии: комбинации салметерол / флутиказона пропионат — 4 %, салметерола — 3 %, флутиказона пропионата — 4 %, плацебо — 5 %. Салметерол в качестве монотерапии или в комбинации с флутиказона пропионатом не увеличивал риска развития сердечно-сосудистых событий, кроме того были получены данные о возможной некоторой степени кардиопротективного эффекта при лечении комбинацией салметерол / флутиказона пропионат: по сравнению с плацебо развитие сердечно-сосудистого НЯ — отношение риска (ОР) 0,83 (95%-ный ДИ — 0,70–0,98); $p = 0,031$; развитие серьезного сердечно-сосудистого НЯ — ОР — 0,81 (95%-ный ДИ — 0,65–1,00); $p = 0,046$) [21].

Данные 2 долгосрочных исследований и результаты ряда мета-анализов свидетельствуют о повышенном риске развития пневмонии при использовании режимов терапии, содержащих иГКС [14, 15, 22]. Следует отметить, что количество развившихся пневмоний значительно меньше, чем количество обострений. Например, в исследовании INSPIRE зарегистрировано 87 случаев пневмонии, по сравнению с 2 255 обострений в обеих группах.

Несмотря на повышенный риск пневмонии, не отмечено увеличения летальности, связанной с пневмонией, а также ухудшения качества жизни, напротив, в исследовании INSPIRE было продемонстрировано статистически значимое снижение риска летальности от любой причины и улучшение качества жизни при лечении салметеролом / флутиказона пропионатом по сравнению с длительно действующим антихолинергическим препаратом [17, 18].

Представляется, что данное НЯ (повышение риска развития пневмонии) присуще всему классу иГКС [23, 24].

Пневмония как возможное НЯ присутствует в инструкциях по применению 2 доступных для лечения ХОБЛ иГКС (флутиказона пропионата и будесонида) и их фиксированных комбинаций, одобренных FDA (США), ЕМЕА (Евросоюз) и в России.

ХОБЛ и БА

Особой и очень интересной задачей является диагностика заболевания, в формировании которого играет роль сочетание воспаления, характерного для БА, и повреждения легких, лежащих в основе развития ХОБЛ, а также оценка влияния каждого из этих механизмов друг на друга, темпов прогрессирования и исхода болезни. Влияние заболеваний друг на друга представлено в виде схемы (рис. 22).

На рис. 23 показано, что БА характеризуется полной обратимостью обструкции. При присоединении к БА ХОБЛ формируется необратимая обструкция дыхательных путей.

Воспаление, присущее БА (десквамация эпителия, отек слизистой, спазм гладкой мускулатуры, гиперсекреция, гиперреактивность дыхательных путей), приводят к значительному снижению физиологических механизмов защиты легких, нарушению дренажной функции и способствуют усилению повреждающего действия поллютантов и инфекции [2].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития БА и ХОБЛ, при сочетании этих болезней переплетаются, “врастают” друг в друга, в результате чего нозологическая обособленность каждого из этих заболеваний стирается. Сущность воспаления принимает смешанный характер (нейтрофильно-эозинофильный). Нарастает необратимый компонент обструкции. Не удается достичь полного контроля над заболеванием. Болезнь приобретает прогрессирующее течение с частыми обострениями. Существенную роль в обострениях заболевания начинает играть респираторная инфекция. Нарастают морфологические изменения в легких. При таком сценарии развития болезни

особую роль приобретает раннее использование ингаляционных комбинированных препаратов (β_2 -агонистов и ГКС), существенно влияющих на патогенетические механизмы каждого из этих заболеваний.

Заключение

Таким образом, внедрение в широкую клиническую практику современных высокотехнологичных лекарственных препаратов (комбинированных ингаляционных ДДБА и ГКС) и результаты широкомасштабных исследований их клинической эффективности, основанных на принципах доказательной медицины, позволили сделать следующее:

- 1) более четко сформулировать цель лечения БА (достижение полного контроля над заболеванием), повысить контроль над заболеванием и достигать его в 80 % случаев;
- 2) убедительно доказать возможность эффективного лечения и изменения характера течения ХОБЛ (уменьшать выраженность заболевания, число обострений, улучшать качество жизни и здоровья пациентов, замедлять темпы прогрессирования заболевания).

Еще одним важным итогом создания и внедрения в клиническую практику высокоэффективных лекарственных препаратов является возможность более точно и четко сформулировать концепцию об обратимости и необратимости обструкции дыхательных путей, как важнейшего критерия диагностики и дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании *GlaxoSmithKline*. Мнение автора может не совпадать с мнением компании *GlaxoSmithKline*.

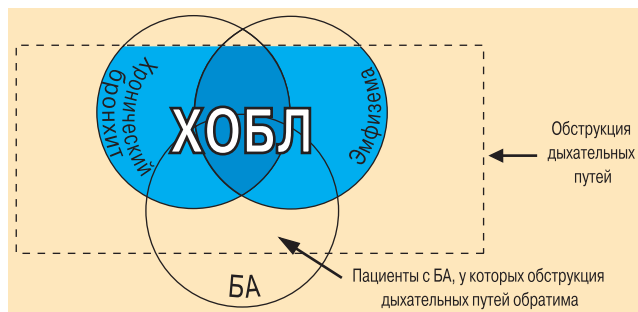


Рис. 22. Взаимное влияние ХОБЛ и БА

Примечание: синим цветом обозначены пациенты, у которых обструкция не полностью обратима; зона необратимой обструкции при БА связана с сочетанием БА и ХОБЛ.

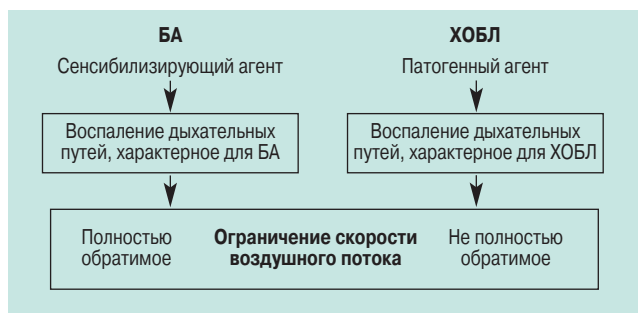


Рис. 23. Характер бронхиальной обструкции при БА и ХОБЛ [2]

Литература

1. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Update 2009: www.ginasthma.org
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report / Last update 2009. www.goldcopd.org
3. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung functions to biomarkers. Eur. Respir. J. 2008; 31 (2): 416–469.
4. Chetta A., Zanini A., Foresi A. et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (5): 751–757.
5. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. Allergol. Int. 2010; 59 (1): 59–66.
6. Lundbäck B., Rönmark E., Lindberg A. et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. Respir. Med. 2006; 100 (1): 2–10.
7. Woolcock A.J., Bastiampillai S.A., Marks G.B., Keena V.A. The burden of asthma in Australia. Med. J. Aust. 2001; 175 (3): 141–145.

8. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844.
9. Mahler D.A. The effect of inhaled beta2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (6, Suppl.): S298–S303.
10. 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.
11. Vestbo J., Pauwels R., Anderson J.A. et al. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 301–304.
12. Vestbo J. New thinking and COPD. *Ugeskr. Laeg.* 2003; 165 (45): 4319.
13. Vestbo J. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. TORCH Study Group. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (2): 206–210.
14. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789.
15. Wedzicha J.A., Calverley P.M., 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 (1): 19–26.
16. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol / fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009; 10: 59.
17. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9356): 449–456. Erratum in: *Lancet* 2003; 361 (9369): 1660.
18. Calverley P.M., Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 362 (9389): 1053–1061.
19. Vestbo J., Pauwels R., Anderson J.A. et al. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60 (4): 301–304.
20. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338.
21. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65 (8): 719–725.
22. Welte T. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia. *Lancet* 2009; 374 (9691): 668–670.
23. Singh S., Loke Y.K. An overview of the benefits and drawbacks of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. COPD* 2010; 5: 189–195.
24. Drummond M. B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W. et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease a systematic review and meta-analysis. *J.A.M.A.* 2008; 300 (20): 2407–2416.
25. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

Информация об авторе

Татарский Алексей Романович – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ; тел.: (495) 465-52-64; e-mail:aleksey.tatarsky@gmail.com

Поступила 22.02.11
© Татарский А.Р., 2011
УДК 616.248-085.234