

УДК 616.24-007-272-036.12-085.2	UDC 616.24-007-272-036.12-085.2
<b>МЕСТО КОМБИНИРОВАННЫХ БРОНХОДИЛАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</b>	<b>THE LOCATION OF COMBINED BRONCHODILATORS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TREATMENT</b>
Мирицхулава Нона Георгиевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Mirtskhulava Nona Georgievna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Панасенкова Юлия Сергеевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Panasenkova Julia Sergeevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Дремов Денис Викторович <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Dremov Denis Viktorovich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Важный критерий эффективности терапии ХОБЛ – снижение выраженности симптомов, что коррелирует с качеством жизни пациента и влияет на прогноз. Инструментом оценки качества жизни пациента с ХОБЛ является модифицированная шкала COPD Assessment Test-CAT, а с помощью теста с шестиминутной ходьбой оценивается толерантность к физическим нагрузкам. Длительно действующие бронходилататоры – обязательный компонент терапии пациентов с ХОБЛ. В настоящее время проведено большое количество исследований, доказывающих значительное положительное влияние на качество жизни пациентов с ХОБЛ на фоне терапии комбинированных длительно действующих бронходилататоров.	The important criterion of COPD therapy efficacy is decreasing of symptom intensity. It correlates with patients' life quality and has an influence on prognosis. The modified scale COPD Assessment test – CAT is an instrument of patient's life quality estimation. The 6-min walking test estimates the exercise tolerance. The long acting bronchodilators are the compulsory component of COPD therapy. There are many currently studies devoted to the combined long acting bronchodilators role in COPD therapy and patients' life quality improvement with their using.
Ключевые слова: ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ, ОДЫШКА, ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИЕ БРОНХОДИЛАТОРЫ	Key words: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, BREATHLESSNESS, LONG ACTING BRONCHODILATORS

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является прогрессирующим заболеванием. От него страдает 210 млн человек во всем мире. По прогнозам к 2030 г. это заболевание займет третью позицию по показателям смертности в глобальном масштабе [1].

При невозможности радикального излечения ХОБЛ улучшение качества жизни – одна из основных целей терапии.

В процессе лечения ХОБЛ решают следующие задачи:

- уменьшение симптомов;
- улучшение физической активности;
- снижение риска обострений и летальности.

Ключевой стратегией терапии у пациентов с ХОБЛ признана эффективная и стабильная бронходилатация, направленная на:

1) облегчение следующих симптомов:

- уменьшение выраженности одышки путем снижения сопротивления воздушному потоку в дыхательных путях, статической гиперинфляции, динамической гиперинфляции – «фармакологическая редукция» легочных объемов;

- увеличение толерантности к физическим нагрузкам [2];

2) снижение рисков:

- уменьшение риска развития обострений путем стабилизации дыхательных путей и обеспечения стойкого долгосрочного улучшения бронхиальной проходимости – фармакологическое «стентирование» дыхательных путей;

- улучшение качества сна и жизни пациента;

Выбор конкретного бронходилататора или их комбинации основывается на индивидуальном подборе по критериям эффективности и безопасности с учетом доступности препарата для пациента.

Авторы руководства GOLD рассматривают длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) в качестве препаратов выбора для лечения ХОБЛ групп В, С и Д. Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют доказательства в пользу превосходства антихолинергических средств над В2-агонистами, либо наоборот [2]. Наиболее эффективными признаны комбинированные ДДБД, снижающие риск развития побочных эффектов и оказывающие большее влияние на объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), чем каждый препарат в отдельности.

Выявлены преимущества в механизме действия такой комбинации:

1. Разные точки приложения: длительно действующие М-холиноблокаторы (ДДМХБ) ингибируют действие ацетилхолина на М1- и М3-рецепторы; длительно действующие В-адреномиметики (ДДБА) стимулируют В2-адренорецепторы (увеличивая содержание цАМФ), потенцируют релаксирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов, возможно, вследствие синергизма на внутриклеточном уровне [3].

2. Комбинация ДДМХБ и ДДБА оказывает эффект круглосуточно вне зависимости от циркадной активности симпатической и парасимпатической систем [4].

3. Назначение антихолинергических препаратов позволяет предотвратить адренергическую стимуляцию В2-агонистами выработки ацетилхолина [5].

Превосходство комбинированной длительно действующей терапии над монотерапией ДДБД было наглядно продемонстрировано в клинических исследованиях TONADO 1 и 2 с участием более 5000 пациентов. Эти исследования являются частью всемирной программы клинических исследований TOViTO с участием более 15000 пациентов и демонстрируют значительные улучшения после применения комбинации тиотропиума бромид / олодатерол (Спиолто Респимат) в сравнении с тиотропиумом бромидом (Спирива) [6].

4. Значительное улучшение функции легких с самыми высокими показателями у пациентов, нуждающихся в поддерживающей терапии; более чем в 2 раза прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) у пациентов, ранее не получавших поддерживающую терапию (148 против 72 мл).

5. Облегчение одышки и снижение потребности в средствах для купирования симптомов (на 22 % и 26 % в дневное и ночное время, соответственно, в сравнении со Спиривой).

6. Увеличение числа пациентов, демонстрирующих клинически значимое улучшение качества жизни (57,5 % против 48,7 %).

Спиолто Респимат продемонстрировал хорошую переносимость и профиль безопасности, аналогичный монотерапии тиотропием или олодатеролом. Препарат Спиолто® доставляется в бронхи с помощью ингалятора Респимат®, который обеспечивает легкую ингаляцию даже при ослабленном вдохе [7].

В настоящее время зарегистрировано большое количество комбинированных бронходилататоров 24-часового действия.

Начало комбинированной ДДБД на ранних этапах течения ХОБЛ (ХОБЛ II ст.) способствует улучшению или поддержанию физической активности, что, в свою очередь, может потенциально предупредить ухудшение состояния здоровья по нисходящей спирали.

Оптимальное ведение больных с этим тяжелым легочным заболеванием как можно раньше обеспечивает наиболее благоприятную возможность для физической активности, контроля симптомов болезни и улучшения качества жизни в целом [8].

ДДБД являются обязательным компонентом терапии больного ХОБЛ, независимо от фенотипа. Для определения показаний к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) пациенты ХОБЛ должны быть фенотипированы [9].

Эффективность ИГКС не одинакова у всех пациентов с ХОБЛ. Эти данные были утверждены в результате анализа нескольких клинических исследований.

В 2010 году опубликовано исследование J-H. Lee et al., в котором продемонстрировано, что больные с различными фенотипами ХОБЛ, по-разному отвечают на терапию ИГКС [10].

Одно из последних исследований – LATERN, результаты которого были представлены на ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества в 2014 году. Было продемонстрировано, что при прямом сравнении у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, как переносивших, так и не переносивших обострения за предшествующий год, по эффективности комбинированная бронхолитическая терапия ДДБА+ДДАХП через 26 недель лечения превосходила традиционную комбинацию ИГКС+ДДБА. В результате легочная функция улучшалась, а риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ снизился на 31 % при одинаковом уменьшении одышки и улучшении качества жизни [11].

Целью исследования WISDOM было изучение эффектов постепенной отмены ИГКС у больных с ХОБЛ, находившихся на «тройной» терапии. Было продемонстрировано отсутствие негативного влияния на риск обострений при отмене ИГКС [12].

Исследование ОПТИМО, проведенное в условиях реальной клинической практики продолжительностью 6 месяцев, продемонстрировало, что больные со среднетяжелой ХОБЛ, не имеющие риска частых обострений (группа В согласно GOLD 2013 год), т. е. четких показаний к назначению ИГКС, могут быть переведены с терапии ИГКС+ДДБА на лечение только ДДБД [13].

ИГКС могут быть более эффективны у определенных групп пациентов с ХОБЛ. К числу ИГКС-чувствительных фенотипов ХОБЛ могут быть отнесены: ХОБЛ с частыми неинфекционными обострениями и повышен-

ным содержанием эозинофилов в мокроте и крови, ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой [14].

В пульмонологическом отделении ГБУЗ «ККБ № 2» 35 % всех госпитализированных пациентов были с обострением ХОБЛ, из них большая часть – с эмфизематозным и смешанным типом. На фоне проводимого стационарного лечения обострения ХОБЛ большое значение имеет одновременная терапия пролонгированными бронходилататорами.

Один из важных эффектов комбинированной ультрадлительно действующей бронходилатации – фармакологическое «стентирование» бронхиального дерева, что и продемонстрировано в нашем клиническом случае.

Пациент М., 1958 года рождения, поступил в пульмонологическое отделение ГБУЗ «ККБ № 2» с жалобами: одышка в покое, значительно усиливающаяся при минимальной физической нагрузке, кашель с отхождением гнойной мокроты около 20 мл в сутки, приступы затруднения дыхания до 5 раз в сутки, плохо купирующиеся приемом бронхолитика.

Из анамнеза заболевания пациента – более 40 лет курил, около 40 сигарет в сутки. Не курит 3 года. Более 10 лет беспокоил малопродуктивный кашель, по поводу чего не обследовался. В течение трех лет отмечает снижение толерантности к физическим нагрузкам и принимает беродуал. В 2015 года был обследован в ГБУЗ «ККБ № 2» и впервые установлен диагноз: ХОБЛ, тяжелое течение.

С 2015 года постоянно принимает тиотропиума бромид, периодически – формотерол / будесонид. В настоящее время в значительной степени снизилась толерантность к физическим нагрузкам, увеличилась потребность в приеме короткодействующих бронходилататоров, в связи с чем направлен на госпитализацию.

В анамнезе жизни: 10 лет работа, связанная с гальваникой, полировкой. Страдает гипертонической болезнью. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Объективно: Состояние тяжелое, пониженного питания. Кожа и слизистые бледно розовые, периферических отеков нет. Грудная клетка эмфизематозная, над легкими перкуторно звук тимпанический, аускультативно резко ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД – 24 в мин. Sa-tO<sub>2</sub> – 92 %.

Сердечные тоны приглушены, ритмичны, ЧСС – 98 в мин. АД – 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

При дообследовании функциональные тесты:

SpO<sub>2</sub> (периферическая кислородная сатурация) – 92–93 %.

Дистанция в 6-MWT(тест с шестиминутной ходьбой) – 90 м.

Десатурация до 90 % – на 90 м.

Модифицированная Шкала Борга – «7 баллов».

САТ (валидизированный опросник по качеству жизни у пациентов с ХОБЛ) – 32 балла.

Показатели функции внешнего дыхания:

до ОФВ1 – 0,77 л (25 %), после (беродуал) – 0,91 л (29 %).

до ФЖЕЛ – 2,44 л (62 %), после – 2,59 л (66 %).

ОФВ1/ФЖЕЛ – 31,6 %.

По данным ЭКГ, ЭхоКГ – правые отделы сердца не расширены.

Проведена компьютерная томография органов грудной клетки, согласно которой у пациента имелась буллезная эмфизема легких.

Газы крови – в пределах нормы, в общем анализе и биохимическом анализе крови – без патологических изменений.

Проводилась антибактериальная (а/б) терапия, были назначены короткий курс системных ГКС, бронходилатационная терапия через небу-

лайзер, кислородотерапия. Однако после 7 дней лечения у пациента одышка при минимальных физических нагрузках сохранялась.

К терапии был подключен комбинированный ДДБД (тиотропиума бромид / олодатерол).

На 13 сутки госпитализации и 5 сутки приема ДДБД:

SpO<sub>2</sub> (периферическая сатурация) – 95–96 %.

Дистанция в 6-MWT – 160 м.

Десатурация до 94 % – на 160 м.

Модифицированная Шкала Борга – «5 баллов».

САТ – 25.

Увеличение толерантности к физическим нагрузкам, снижение степени выраженности одышки в значительной степени улучшили качество жизни пациента, чего непосредственно удалось добиться благодаря эффекту фармакологического «стентирования» после подключения к терапии ДДБД.

Эффект фармакологической «редукции» при приеме ДДБД наступает при более длительном приеме препаратов, что у данного пациента весьма актуально, учитывая буллезную трансформацию легких.

## **Вывод**

Одышка имеет важное прогностическое значение, часто коррелирует с частотой обострений и выживаемостью больных. Основным критерием эффективности проводимой терапии ХОБЛ является уменьшение выраженности симптомов (в первую очередь – одышки). Обеспечение оптимального лечения с самого начала поддерживающей терапии позволяет пациентам управлять своими симптомами, сохраняя активность, поддерживать качество жизни. Одним из перспективных путей решения этой проблемы является использование ДДБД.



### Список литературы

1. *Mathers C. D., Loncar D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
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 updated. 2016.
3. *Meurs H., Deccers B. G. Maarsingh H., Halayko A. J., Zaagma J. Gosens R.* Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells; novel findings for an ancient target // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 26 (1). P. 145–155.
4. *Cazzola M., Molimrd M.* The scientific rationale for combinic long-acting  $\beta$ 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD // *Pulmopharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23 (40). P. 257–267.
5. *Meurs H.* A new perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway disease // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013. Vol. 13. P. 316–323.
6. *Singh D., Ferguson G. T., Bolitschek J. et al.* Tiotropium + olodaterol fixed-dose combination shows clinically meaningful improvements in quality of life versus placebo. Постер PA2958, представленный на Международном конгрессе Европейского общества респираторных заболеваний в Амстердаме (Нидерланды) (26–30 сентября 2015 года).
7. *Singh D., Ferguson G. T., Bolitschek J. et al.* Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // *Res. Med.* 2015 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.08.002> (in press)
8. *Reardon J. Z., Lareau S. C., ZuWallack R.* Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Med.* 2006; 119 (10 Suppl. 1): 32–7.
9. *Kaplan A. G.* Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: proposed algorithm for clinical practice // *Int. J. COPD.* 2015; 10; 2535–2548.
10. *Lee J. H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al.* Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype // *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
11. *Zhong N. et al.* // *Eur. Respir. J.* 2014. V. 44. Suppl. 58. Abstr. № 700090.
12. *Magnussen H. et al.* // *N. Engl. J. Med.* 2014. V. 371. № 14. P. 1285.
13. *Rossi et al.* OPTIMO/AIPO study Group // *Respir. Res.* 2014. V. 15. P.77.
14. *Enst P., Saad N., Suissa S.* Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidens // *Eur. Resp. J.* 2015; 45: 525–537.