

А.В.Емельянов

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХОЛИНОЛИТИКОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся прогрессирующей частично обратимой бронхиальной обструкцией, которая связана с воспалением дыхательных путей, возникающим под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (курение, профессиональные вредности, поллютанты и др.). Установлено, что морфологические изменения при ХОБЛ наблюдаются в центральных и периферических бронхах, легочной паренхиме и сосудах [1]. Это является веской причиной для использования термина "хроническая обструктивная болезнь легких" вместо привычного "хронический обструктивный бронхит", подразумевающего преимущественное поражение у больного бронхов.

Заболеваемость и смертность пациентов от ХОБЛ продолжают увеличиваться во всем мире, что в первую очередь обусловлено широкой распространенностью курения. Показано, что этим заболеванием страдают 4–6% мужчин и 1–3% женщин старше 40 лет [1,2]. Высокое медико-социальное значение ХОБЛ явилось причиной для издания по инициативе ВОЗ Международного согласительного документа, посвященного диагностике, лечению, профилактике этого заболевания и основанного на принципах доказательной медицины [1].

Важными направлениями лечения ХОБЛ являются уменьшение воздействия на больного неблагоприятных факторов внешней среды (в том числе отказ от курения), использование лекарственных средств и немедикаментозная терапия (кислородотерапия, реабилитация и др.).

Бронхолитики занимают центральное место в лечении ХОБЛ. Они уменьшают выраженность обратимого компонента обструкции бронхов. Эти средства используются пациентами "по требованию" или регулярно, применяются для купирования или уменьшения выраженности клинических симптомов заболевания, хотя и не влияют на темп прогрессирования бронхиальной обструкции. Предпочтительным путем введения бронхолитиков является ингаляционный [1].

Клиническая фармакология

К числу бронхорасширяющих средств относятся холинолитики, блокирующие мускариновые (М) холинорецепторы дыхательных путей. Они уменьшают влияние на бронхи блуждающего нерва, тонус которого у больных ХОБЛ повышен [3].

Различают холинолитики короткого (ипратропиум бромид и др.) и длительного (тиотропиум бромид) действия. Эти лекарственные препараты являются четвертичными аммонийными соединениями, которые не адсорбируются со слизистой оболочки бронхов, не поступают в кровь и не проникают через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему. Поэтому они лишены системных побочных эффектов, присущих классическому холинолитику атропину (тахикардия, расширение зрачков, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочи, возбуждение и др.).

Различия в продолжительности действия антихолинэргических препаратов обусловлены их способностью блокировать различные М-холинорецепторы, которые участвуют в иннервации дыхательных путей волокнами блуждающего нерва. М₁-рецепторы и никотиновые рецепторы располагаются в парасимпатических ганглиях. За счет их стимуляции осуществляется проведение нервного импульса. М₂-рецепторы располагаются на постсинаптических нервах, их активация тормозит выделение ацетилхолина — основного медиатора парасимпатической нервной системы. М₃-рецепторы локализируются на клетках-мишенях. Их стимуляция вызывает сокращение гладких мышц бронхов и повышение секреции трахеобронхиальных желез [3].

Ипратропиум бромид (ИБ, атровент) является антагонистом всех трех типов холинорецепторов. Продолжительность его действия составляет 6–8 ч. В отличие от него тиотропиум бромид (ТБ) блокирует преимущественно М₃- и М₁-рецепторы. Время его связывания с М₂-рецепторами ($t_{1/2}$ 3,6 ч) существенно меньше, чем с М₃-рецептором ($t_{1/2}$ 34,7 ч) и М₁-рецептором ($t_{1/2}$ 14,6 ч). За счет этого препарат

вызывает длительную бронходилатацию и может использоваться раз в сутки [4–6]. ТБ выпускается под названием “Спирива” в виде порошка — в одной дозе 18 мкг. Для его доставки в дыхательные пути больных используется специальный ингалятор хандихалер.

Клинические исследования

Показано, что ИБ обладает бронхолитическим эффектом (начало через 30 мин после ингаляции, длительность 6–8 ч), который сохраняется дольше, чем у β_2 -адреномиметиков короткого действия [7]. Установлено, что ИБ уменьшает выраженность клинических симптомов, повышает физическую работоспособность и качество жизни, улучшает сон и насыщение артериальной крови кислородом в ночное время, а также удлиняет бронхорасширяющий эффект короткодействующих β_2 -агонистов у больных ХОБЛ стабильного течения [1,7–10]. Влияние на физическую активность ИБ оказалось таким же, как у сальметерола и формотерола [11,12]. Продолжительное использование ИБ и сальбутамола в одном ингаляторе вызвало достоверный прирост показателей бронхиальной проходимости, существенно повышало дисциплину больных ХОБЛ, снижало частоту обострений и госпитализаций, уменьшало стоимость лечения и продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с монотерапией короткодействующим β_2 -агонистом [13,14]. Данные об аддитивном действии послужили основой для создания фиксированных комбинаций ИБ с сальбутамолом (комбивент) и фенотеролом (беродуал).

В последние годы появились сообщения о способности сальметерола и формотерола усиливать положительный эффект ИБ на показатели бронхиальной проходимости и клинические симптомы у больных ХОБЛ, что открывает новые перспективы развития комбинированной терапии при этом заболевании [15–19].

Длительное время в дозированных ингаляторах, содержащих ИБ, в качестве пропеллента использовался фреон, накопление которого в атмосфере может нарушать озоновый слой Земли. В соответствии с Монреальским соглашением (1987 г.) в настоящее время налажено производство бесфреоновых аэрозолей. В качестве газа-носителя в них используется гидрофторалкан (HFA-134, норфлуран). Установлено, что эффективность и безопасность ИБ-HFA (атровент-Н) полностью идентичны таковым у фреонсодержащего дозированного ингалятора (атровент) [10].

ИБ относится к числу бронхолитиков, рекомендуемых для лечения обострений ХОБЛ [1,20,21]. Он может назначаться в виде раствора через небулайзер или дозированного ингалятора со спейсером. В 14 рандомизированных исследованиях показано, что эффективность ИБ сопоставима с таковой β_2 -агонистов короткого действия и превышает бронхолитический эффект препаратов, вводимых парентерально (метилксантинов и адреномиметиков). Следует отме-

тить, что частота и выраженность побочных эффектов при использовании высоких доз ИБ (сухость во рту, тремор) ниже, чем при применении сальбутамола и эуфиллина (сердцебиение, тремор, головная боль, тошнота, рвота, снижение парциального давления кислорода в артериальной крови) [22–24]. Это позволяет рекомендовать ИБ в качестве бронхолитика первого ряда у больных ХОБЛ, имеющих сопутствующие заболевания (ИБС, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма и др.).

Использование комбинации ИБ и короткодействующих β_2 -агонистов (беродуал и др.) показано при отсутствии эффекта монотерапии этими бронхолитиками [1]. В некоторых исследованиях показано, что комбинированное лечение приводит к большему приросту показателей бронхиальной проходимости и сокращению пребывания больных в стационаре [25].

ТБ (“Спирива”) является длительно действующим холинолитиком. В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании с участием 921 больного ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения показано, что назначение этого препарата в дозе 18 мкг в день в течение 1 года вызывает достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости, уменьшает выраженность одышки, потребность в сальбутамоле, улучшает показатели качества жизни, снижает частоту обострений (в среднем на 20%) и госпитализаций (в среднем на 47%). Следует отметить, что к бронхолитическому действию препарата при продолжительном приеме толерантности не развивалось [26].

В других многоцентровых двойных слепых исследованиях, продолжавшихся 3 и 12 мес и включавших 535 пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, установлено, что ТБ превосходит ИБ по влиянию на показатели бронхиальной проходимости, выраженности одышки, на качество жизни, частоту, длительность обострений и сроки госпитализации. Бронхолитическое действие ТБ развивалось через 30 мин после ингаляции и продолжалось 24 ч в течение всего периода наблюдения за больными [27,28].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что ТБ, назначаемый пациентам ХОБЛ в течение 6 мес в дозе 18 мкг 1 раз в сутки, оказывает более выраженное бронхолитическое действие, уменьшает выраженность одышки и улучшает качество жизни по сравнению с β_2 -адреноагонистом длительного действия сальметеролом (50 мкг 2 раза в день) и плацебо [29].

Установлено, что максимальный бронхолитический эффект при ХОБЛ наблюдается уже на 2-й день приема ТБ. Вместе с тем прирост форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) происходит более медленно и отмечается на 8-й день использования препарата [30]. Следует отметить, что изменения ФЖЕЛ, отражающие гиперинфляцию легких, имеют большее значение для уменьшения выраженности одышки у больных при физической нагрузке [31]. Полученные данные свидетельствуют о необхо-

димости длительного назначения холинолитиков пациентам с ХОБЛ.

Безопасность и переносимость

Результаты клинических наблюдений за большим числом больных ХОБЛ свидетельствуют о хорошей переносимости холинолитиков. Они лишены побочных эффектов, присущих β_2 -агонистам и теофиллинам. Не выявлено связи между использованием ИБ и смертностью пожилых пациентов [32]. Единственным побочным действием ТБ, наблюдаемым у 10–16% пациентов, была небольшая сухость во рту [26,29]. Эти данные позволяют рассматривать холинолитики в качестве препаратов первого ряда для лечения ХОБЛ у больных, имеющих сопутствующие заболевания (ИБС, артериальную гипертензию, нарушения сердечного ритма и др.).

Заключение

Таким образом, холинолитики короткого и длительного действия являются эффективными средствами для лечения ХОБЛ. ИБ (атровент) может использоваться в фазу обострения и ремиссии заболевания как в виде монотерапии, так и в комбинации с β_2 -адреномиметиками короткого действия фенотеролом (беродуал) и сальбутамолом (комбивент). ТБ (спирива) является новым селективным холинолитиком длительного действия, предназначенным для длительного лечения ХОБЛ стабильного течения. Его бронхолитический эффект наблюдается через 30 мин и сохраняется в течение 24 ч после ингаляции. К нему не развивается толерантности при продолжительном приеме. ТБ достоверно уменьшает выраженность одышки, повышает качество жизни пациентов, снижает их потребность в β_2 -адреноагонистах короткого действия и уменьшает частоту обострений ХОБЛ. Отличительной особенностью ИБ и ТБ являются их безопасность и хорошая переносимость. Это позволяет рекомендовать холинолитики в качестве бронхолитиков первого ряда у пациентов ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report.— National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication № 2701, 2001.
2. Vereire P. The burden of chronic respiratory pulmonary disease. *Respir. Med.* 2002; 96 (suppl.C): S3–S10.
3. Barnes P. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000; 117 (2, suppl.): 63S–66S.
4. Barnes P. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: Gross N., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease*. London: Franklin Scientific Publications; 1993. 88–104.
5. Barnes P., Belvesi M.G. et al. Tiotropium bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sci.* 1995; 56 (11–12): 853–859.
6. Donahue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health sta-

- tus changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122 (1): 47–55.
7. Martin R.J., Bartelseon B.L., Smith P. et al. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest* 1999; 115 (5): 1338–1345.
8. Leisker J.J., Van De Velde V et al. Effect of formoterol (Oxis Turbuhaler) and ipratropium on exercise capacity in patients with COPD. *Respir. Med.* 2002; 96 (8): 559–566.
9. Levin D.C., Little K.S., Laughlin K.R. et al. Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilating effect of β_2 -agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1996; 100 (1A): 40S–48S.
10. Taylor J., Kotch A., Rice K. et al. Ipratropium bromide hydrofluoroalkane inhalation aerosol is safe and effective in patients with COPD. *Chest* 2001; 120 (4): 1253–1261.
11. Leisker J.J., Wijkstra P.J., Hacken T. et al. A systematic review of the effect of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest* 2002; 121 (2): 597–608.
12. Matera M.G., Cazzola M., Vinciguerra A. et al. A comparison of the bronchodilating effects of salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol.* 1995; 8 (6): 267–271.
13. Chrischilles E., Gilden D., Kubisiak J. et al. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am. J. Manag. Care* 2002; 8 (10): 902–911.
14. Friedman M., Serby C.W., Menjoge S. et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999; 115 (3): 635–641.
15. Chapman K.R., Arvidsson P., Chuchalin A.G. et al. The addition of salmeterol 50 mcg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Chronic obstructive pulmonary disease. Can. Respir. J.* 2002; 9 (3): 178–185.
16. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci.* 1999; 64 (6–7): 457–464.
17. Gupta R.K. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 2002; 44 (3): 165–172.
18. Jarvis B., Markham A. Inhaled salmeterol: a review of its efficacy in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Aging* 2001; 18 (6): 441–472.
19. Sichletidis L., Kottakis J., Marcou S. et al. Bronchodilatory response to formoterol, ipratropium, and their combination in patients with stable COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 1999; 53 (3): 185–189.
20. Adkison J.D., Konzem S.L. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (8): 929–939.
21. Hunter M.H., King D.E. COPD: management of acute exacerbations and chronic stable disease. *Am. Fam. Physician.* 2001; 64 (4): 603–612.
22. McCrory D., Brown C., Gelfand S.E., Baqch P.B. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119 (4): 1190–1200.
23. McCrory D., Brown C.D. Inhaled short-acting β_2 -agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 2: CD 002984.
24. McCrory D., Brown C.D. Anti-cholinergic bronchodilators versus β_2 -sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. 4: CD 003900.
25. Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson C. et al. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD. Clinical practice guideline. *Chest* 2001; 119 (4): 1185–1189.
26. Casaburi R., Mahler D.A., Johnes P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 217–224.
27. van Noord J.A., Bantje Th. A., Eland M.E. et al. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD. *Thorax* 2000; 55 (4): 289–294.

28. Vincken W., van Noord A.P.M., Greeffrost Th. A. et al. Improvement health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 209–216.
29. D'Urzo A.D., De Salvo M.C., Ramirea-Rivera A. et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3 week, randomized, double blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119 (5): 1347–1356.
30. van Noord J.A., Smeets J.J., Custers F.L.J. et al. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (4): 639–644.
31. O'Donnel D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlated of improvement in exercise performance after cholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
32. Sin D.D., Tu J.V. Lack of association between ipratropium bromide and mortality in elderly patients with chronic obstructive airway disease. *Thorax* 2000; 55 (3): 194–197.
33. Ayers M.L., Mejia R., Ward J. et al. Effectiveness of salmeterol versus ipratropium bromide on exertional dyspnoea in COPD. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (6): 1132–1137.

Поступила 18.11.03

Новое о лекарственных препаратах

© БЕТАНЕЛИ Т.Ш., ЗАРУБИНА Н.Г., 2004

УДК 616/24–036/12–085/281

Т.Ш.Бетанели, Н.Г.Зарубина

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МОКСИФЛОКСАЦИН (АВЕЛОКС) В ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ЛЕГКИХ

Кафедра госпитальной терапии Самарского государственного медицинского университета;
кафедра терапии Самарского военно-медицинского института

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. В России по результатам подсчетов с использованием эпидемиологических маркеров гипотетически около 11 млн больных ХОБЛ. В структуре заболеваемости они входят в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимают 4-е место среди причин смерти. Поэтому работы, посвященные поиску новых схем лечения данной патологии, являются актуальными для пульмонологии.

Целью проведенного исследования явилось изучение эффективности препарата Авелокс ("Bayer") в таблетках по 400 мг при лечении обострений ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить действие препарата Авелокс на клинические проявления ХОБЛ;

2. Сравнить клиническую эффективность препарата Авелокс при обострениях ХОБЛ различной степени тяжести.

Основная группа — пациенты в возрасте от 42 до 63 лет с клиническими симптомами обострения ХОБЛ — всего 205 человек.

В 1-ю группу вошло 98 больных с обострениями ХОБЛ средней (51 человек) и тяжелой степени (47 человек), лечившиеся в пульмонологическом стационаре: 65 мужчин и 33 женщины, в схему лечения которых включался авелокс. Средний возраст пациентов этой группы составил $55,6 \pm 1,2$ года.

Во 2-ю группу были отнесены 58 человек (40 мужчин и 18 женщин), также лечившихся стационарно, но без применения авелокса. Из них с обострением средней степени тяжести был госпитализирован 31 и с тяжелым обострением — 17 человек. Средний возраст пациентов 2-й группы составил $54,7 \pm 2,1$ лет.

3-ю группу составили 29 пациентов (15 мужчин и 14 женщин), лечившихся амбулаторно с применением авелокса. У всех пациентов были зарегистрированы обострения ХОБЛ легкой степени. Средний возраст пациентов этой группы составил $51,6 \pm 1,6$ года.

В 4-ю группу вошло 20 пациентов (14 мужчин и 6 женщин) с легкими обострениями ХОБЛ, лечившихся амбулаторно без применения авелокса. Средний возраст больных данной группы составлял $51,7 \pm 1,5$ года.

Особенности клинического течения обострений ХОБЛ в группах обследованных представлены в табл.1 и 2.

Среди обследованных больных ХОБЛ почти 98,9% длительно курили, при этом у 76,3% из них