

ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ДІАГНОЗ І ЛІКУВАННЯ*

Ольга Толох
Львівський регіональний фтизіопульмонологічний центр

Якщо залишити осторонь термінологічні та класифікаційні суперечки з приводу ХОЗЛ, то найважливішим для практичного лікаря є питання про конкретне лікування кожного пацієнта.

Складний патогенез бронхообструктивного синдрому, велика кількість препаратів з різними механізмами дії в бронхіальному дереві змушують лікаря зробити нелегкий вибір найефективнішої схеми терапії ХОЗЛ.

Основними завданнями лікування є:

- ◆ зниження темпів прогресування ХОЗЛ;
- ◆ послаблення симптомів хвороби і підвищення якості та тривалості життя;
- ◆ відновлення легеневої функції на оптимальному рівні;
- ◆ профілактика та лікування загострень;
- ◆ лікування серйозних ускладнень ХОЗЛ;
- ◆ уникнення побічних ефектів терапії при вирішенні цих завдань.

Зважаючи на те, що ХОЗЛ мають незворотний прогресуючий характер, терапія повинна бути постійною, пожиттєво підтримуючою.

Нещодавно опубліковано міжнародно погоджені практичні рекомендації для ведення хворих на ХОЗЛ. Загальні принципи лікування подано на рис. 1.

Етіотропна терапія як найраціональніший вид терапії при ХОЗЛ нездійснима через неспецифічність ушкоджуючих слизову бронхів факторів довкілля. Тому пра-

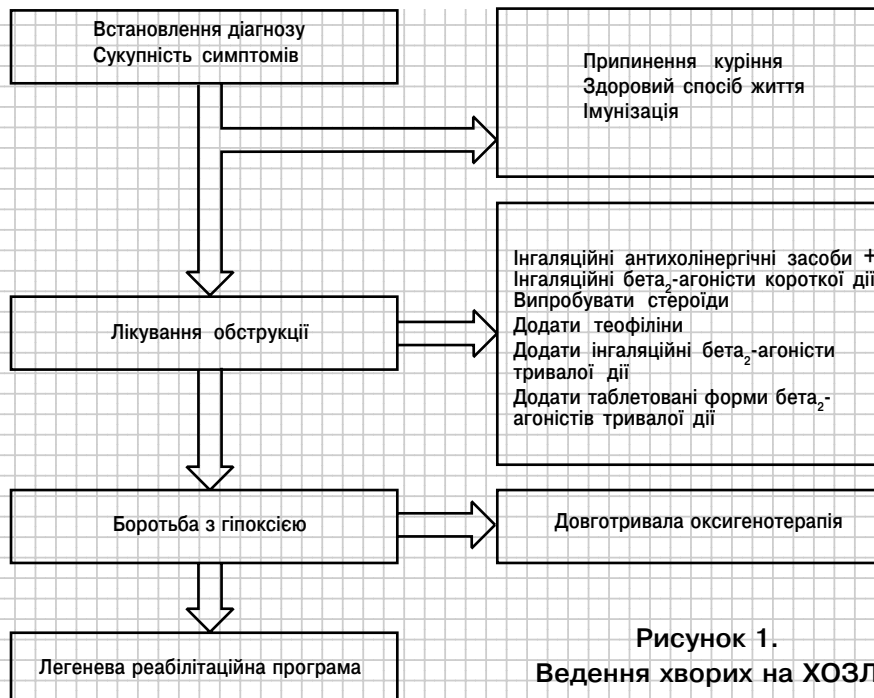


Рисунок 1.
Ведення хворих на ХОЗЛ

*Закінчення. Початок див.: Мед. світу 1999; 6(4): 205-210

вильний вибір патогенетичного лікування, який ґрунтується на діагностиці порушених механізмів захисту легень, є визначальним у долі хворого (табл. 1).

Таблиця 1.

Основні патогенетичні механізми при ХОЗЛ і принципи їх корекції

Патогенетичний механізм	Принципи корекції
Порушення слизоутворення і слизовиділення	Призначення препаратів, які впливають на адгезію, в'язкість та еластичність харкотиння
Порушення циліарної активності	Призначення препаратів, які посилюють частоту і силу биття війок епітелію
Бронхіальна обструкція	Бронхолітики, муколітики, стероїди (системно та в інгаляціях)
Мікробне запалення	Антибактеріальні засоби системно і антисептики локально в інгаляціях
Неспецифічне запалення	Антиоксиданти
Набута імунологічна недостатність	Імуностимулююча і при необхідності імунозамісна терапія
Легенева гіпертензія	Усунення альвеолярної гіпоксії за рахунок відновлення бронхіальної прохідності, оксигенотерапія, периферичні вазодилататори
Поліцитемія	Гемодилуція, антиагреганти, анти-коагулянти
Недостатність кровообігу	Периферичні вазодилататори, сечогінні, серцеві глікозиди

На жаль, доволі часто практичні лікарі при лікуванні ХОЗЛ роблять акцент на застосуванні антибактеріальних засобів без клініко-лабораторного підтвердження активності інфекційного процесу в бронхіальному дереві. Питання, коли і як призначати антибіотики при загостреннях хронічного бронхіту, вже висвітлено на сторінках “Медицини світу” (1998; 5(6): 328-335).

На сучасному етапі найпоширенішою є тактика ступеневого підходу до лікування ХОЗЛ. Загальну схему ведення хворих на ХОЗЛ подано в табл. 2.

Ефективність терапії оцінюється за термінами поліпшення показників функції дихання, зменшення задишки, підвищення толерантності до фізичних навантажень.

У запропонованій схемі препаратами першого ряду є антихолінергічні засоби. Історія застосування холінолітиків у терапії обструкції дихальних шляхів сягає початку XIX століття, коли британському генералу Gent'у під час розташування армії в Мадрасі (Індія) було призначено місцеві засоби — інгаляції диму спалюваних листків рослини *Datura stramonium* і досягнуто вражаючих позитивних результатів. До 1830-х рр. активний алкалоїд атропіну вже був виділений. Пізніше було з'ясовано ключову роль блукаючого нерва в модуляції тону бронхіального дерева, а також участь парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи і холінергічних рецепторних структур у регуляції дихання, функціонування слизових і підслизових залоз бронхіального дерева. Необхідно зазначити, що мускаринові холінергічні рецептори неоднорідні. За останні роки виділено три підтипи таких рецепторів: M_1 , M_2 , M_3 (рис. 2).

Ці рецептори відрізняються локалізацією і механізмом передачі сигналів. M_1 -рецептори широко представлені в парасимпатичних гангліях і регулюють пере-

Таблиця 2.
Сумарне лікування ХОЗЛ легкої і середньої важкості
за С.L.A. van Herwaarden, 1996

Ступені	Сумарне лікування
1. Профілактичні заходи	Припинення куріння Елімінація навколишніх подразників (по можливості) Щорічна протигрипозна вакцинація
2. Лікування бронходилататорними засобами	Антихолінергетики або бета ₂ -агоністи Теофілінові препарати Продовжити таку терапію протягом наступних 6 тижнів Задовільні результати: продовжити лікування ще 6 місяців Незадовільні результати: змінити бронходилататор чи їх комбінацію Продовжити таке лікування 6 тижнів Неповне поліпшення: розглянути перехід на ступінь 3а і/чи 3б
3а. Лікування інгаляційними кортикостероїдами	Продовжити лікування протягом наступних 6 тижнів, оцінити ефективність через 6 місяців
3б. Лікування з включенням N-ацетилцистеїну при рецидивуючих загостреннях	Продовжити таке лікування протягом наступних 6 тижнів, оцінити ефективність через 6 місяців

дачу сигналу в них. M₂-рецептори розміщені на закінченнях постгангліонарних хо- лінергічних волокон. Їх фізіологічне призначення полягає в регуляції продукції аце- тилхоліну за принципом зворотного зв'язку, тобто вони виконують функцію авторе- цепторів. Стимуляція M₂-ре- цепторів зумовлює зниження секреції ацетилхоліну. Пригні- чення функції M₂-рецепторів підвищує опосередковану блу- каючим нервом бронхокон- стрикцію, що часто спостеріга- ється після вірусних інфекцій, при контакті з алергенами. M₃-рецептори розміщені на клітинах-мішенях (гладкій мускулатурі бронхів).

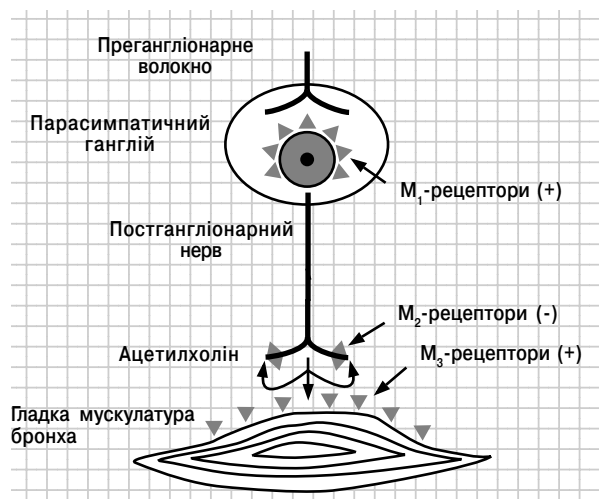


Рисунок 2.

Холінергічні рецептори дихальних шляхів

Антихолінергічні препа- рати проявляють бронхолі- тичну дію шляхом пригні- чення парасимпатичної ім-

пульсації, що є наслідком їх конкурентного антагонізму з ацетилхоліном на рецепторах.

У зв'язку з низкою небажаних системних побічних ефектів у сучасній пульмонології практично не застосовують антихолінергічні засоби старого покоління (атропін, платифілін, метацин). Нові антихолінергічні середники (табл. 3) призначені для інгаляційного застосування і характеризуються суттєвими перевагами, на яких зупинимося детальніше далі.

За останнє десятиріччя найширше визнання при ХОЗЛ отримав М-холінолітик іпратропіум бромід (Атровент®). Препарат має високу спорідненість з мускариновими рецепторами, зв'язується з M_3 -рецепторами в гладкій мускулатурі бронхів і пригнічує опосередковану блукаючим нервом бронхоконстрикцію. Він знижує продукцію бронхіального секрету, внаслідок чого поступово зменшується кашель і схильність до бронхоспастичних реакцій. Дія препарату починається в середньому через 30-40 хвилин і триває 5-6 годин. Повний терапевтичний ефект спостерігається до кінця 2-го тижня лікування, через що іпратропіум бромід вважається базисним препаратом для тривалого застосування. Це підтверджено в 5-річному дослідженні Lung Health Study (1994 р.). Маючи низьку всмоктуваність через слизову оболонку бронхів, препарат не викликає системних побічних ефектів. Чутливість М-холінорецепторів бронхів не послаблюється з віком. Усе це дає можливість

Таблиця 3.
Антихолінергічні бронходилататори

Препарат	Форма випуску	Рекомендовані дози
Іпратропіум бромід (Атровент®)	Дозовані аерозольні інгалятори (ДАІ) 20 або 40 мкг/вдих	1-2 інгаляції 3-4 рази на добу
	Сухопорошкові інгалятори 40 мкг/вдих	1 інгаляція 1-2 або 3-4 рази на добу
	Розчин для небулайзерів 0,25 мг/мл	0,25-1,00 мл 3-4 рази на добу
Окситропіум бромід*	ДАІ 100 мкг/вдих	2 інгаляції 3 рази на добу
Тіотропіум бромід* (Ва 679 BR)		10-160 мкг 1 раз на добу

Комбіновані препарати (антихолінергічні + бета₂-агоністи короткої дії)

ДАІ: Іпратропіум бромід 20 мкг + сальбутамол 100 мкг/вдих (омбівент®)	1-2 інгаляції 3-4 рази на добу
ДАІ: Іпратропіум бромід 20 мкг + фенотерол 50 мкг/вдих (Беродуал®)	1-2 інгаляції 3-4 рази на добу
ДАІ: Іпратропіум бромід 20 мкг + фенотерол 100 мкг/вдих (Дуовент®*)	1-2 інгаляції 3-4 рази на добу
Розчин для небулайзерів: Іпратропіум бромід 500 мкг + фенотерол 1,25 мг/вдих (4 мл/пляшечка)	1 пляшечка 4 рази на добу

*Препарати не зареєстровано в Україні

застосовувати холінолітики у хворих похилого віку та в пацієнтів з серцевою патологією.

Суттєвим кроком уперед є синтез і впровадження в практику селективного (M_3 , $M_1 > M_2$) антихолінергічного засобу тіотропіуму броміду пролонгованої дії, що дає можливість застосовувати його лише один раз на добу. Висловлюємо сподівання, що цей препарат невдовзі буде представлено і на українському фармацевтичному ринку.

Однчасне застосування антихолінергічних препаратів і симпатоміметиків посилює ефективність терапії. Залучення до програми лікування ХОЗЛ бета₂-агоністів зумовлене тим, що при прогресуванні процесу наростають бронхоспастичні реакції. Вдалими засобами, які поєднують у собі холінолітичні і симпатоміметичні властивості, є комбіновані препарати Беродуал®, Комбівент®, Дуовент®. У великому 12-тижневому дослідженні Combivent Inhalation Aerosol Study (1994 р.) з'ясовано, що комбінація іпратропіуму і сальбутамолу є ефективнішою, ніж кожного середника окремо, причому суттєвих побічних ефектів не було. Ці обставини особливо важливі для осіб похилого віку, у яких ХОЗЛ часто поєднується з ішемічною хворобою серця, при якій міокард має підвищену чутливість до кардіотоксичного впливу симпатоміметиків.

Перспективним в Україні вважаємо застосування холінолітиків і бета₂-агоністів у формі розчинів для небулайзерів (розпилювачів), які є штучними регуляторами дихання і дають можливість створювати позитивний тиск окремо на вдиху і на видиху.

Теофіліни, передусім пролонговані форми з поступовим звільненням середника, є додатковими бронходилататорами у хворих на ХОЗЛ. Позитивні ефекти теофілінів пов'язані з підвищенням колатеральної вентиляції, мукоциліарного кліренсу, нормалізації центральної регуляції дихання, зниженням втомлюваності дихальних м'язів і дилатації судин малого кола кровообігу. Досягнути позитивної терапевтичної дії теофілінів без побічних ефектів дає можливість доза 400-800 мг/добу. Згідно з міжнародними рекомендаціями, необхідною умовою призначення теофілінів є добір дози на основі вимірювання концентрації препарату в плазмі крові. Протягом останніх років вивчається протизапальна та імунomodуюча дія теофілінів.

Призначення системних стероїдів при ХОЗЛ показане у хворих з тривалою важкою бронхіальною обструкцією, коли інша терапія є малоефективною. Контроверсійним залишається питання про ефективність інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГК) при ХОЗЛ.

Виділення патогенетичних особливостей при ХОЗЛ дає можливість скласти індивідуальний "портрет" конкретного клінічного варіанту захворювання і дібрати індивідуальну терапію. Вибір конкретного препарату з групи бронхолітиків, муколітиків, антибактеріальних, протизапальних та імунomodуючих засобів може регламентуватися схемами, проте значною мірою залежить від професіоналізму лікаря, його знань та вміння користуватися сучасними медикаментозними засобами.

Література:

- Management of chronic obstructive pulmonary disease. Edited by D.S. Postma, N.M. Siafakas. European Respiratory Society Journals Ltd. 1998. 302 p.
- COPD: diagnosis and treatment. Editors: C.L.A. van Herwaarden, J.E. Repine, P. Vermeire, C. van Weel. Excerpta Medica. 1996. 122 p.
- Barnes P., Godfrey S. Chronic obstructive pulmonary disease. Martin Dunitz. 1997. 81 p.
- Obstructive airways disease: antimuscarinic bronchodilator therapy. 1996. Editor: K.R. Chapman. 70 p.