



# ХОБЛ: комплексный подход к профилактике обострений

Возможности, которыми обладает современный врач для максимального снижения риска развития обострений хронической обструктивной болезни легких, обсуждались на тематическом симпозиуме, организованном при поддержке компании «Такеда», в рамках XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания (Москва, 14–17 октября 2014 г.).



Профессор  
С.Н. Авдеев

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России Сергей Николаевич АВДЕЕВ в начале своего выступления привел определение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), принятое Всемирной организацией здравоохранения в рамках Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease): «Это распространенное заболевание сегодня можно успешно предотвратить и лечить. Оно характеризуется стойким ог-

## Профилактика обострений ХОБЛ как эффективная стратегия ведения пациентов

раничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с усиленным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц и газов. Существенный вклад в общую тяжесть ХОБЛ у каждого пациента также вносят обострения и сопутствующие заболевания»<sup>1</sup>. В основе прогрессирования ХОБЛ лежит воспалительная реакция, которая начинается с исходного повреждения эпителиальных клеток слизистых оболочек дыхательных путей. Далее в процесс вовлекаются различные специфические элементы, включая макрофаги, нейтрофилы, CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, происходит активация интерлейкина 8, фактора некроза опухоли альфа, лейкотриена В4. В итоге формируются морфологические изменения, характерные для ХОБЛ<sup>2</sup>. Воспалительный процесс при этом имеет одну особенность: чем сильнее выражена тяжесть болезни, тем активнее воспаление. В ходе морфологических исследований получены данные, свидетельствующие о прямой пропорциональ-

ной зависимости тяжести ХОБЛ и количества клеточных элементов (макрофагов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов) в дыхательных путях. Таким образом, активность воспаления является фактором, предрасполагающим к развитию обострений у больных ХОБЛ<sup>3</sup>. Специалисту важно получить информацию не только о локальном (местном) воспалении в дыхательных путях, но и о системном воспалительном процессе, который сегодня можно оценивать только с помощью биомаркеров – уровней С-реактивного белка и фибриногена. Данные современных исследований подтверждают, что предикторами развития у пациента в дальнейшем частых обострений являются, с одной стороны, наличие характерного нейтрофильного профиля в мокроте, с другой – более высокое содержание фибриногена в сыворотке крови<sup>4,5</sup>. Факторами риска частых обострений ХОБЛ также являются продукция мокроты и хронический кашель. Так, у больных при бронхитическом варианте ХОБЛ,

<sup>1</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) // [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).

<sup>2</sup> Barnes P.J., Hansel T.T. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 985–996.

<sup>3</sup> Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 26. P. 2645–2653.

<sup>4</sup> Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations // *Thorax*. 2000. Vol. 55. № 2. P. 114–120.

<sup>5</sup> Groenewegen K.H., Postma D.S., Hop W.C. et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations // *Chest*. 2008. Vol. 133. № 2. P. 350–357.



## Сателлитный симпозиум компании Takeda

как правило протекающем с воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, обострения отмечаются в два раза чаще, чем у пациентов без проявлений хронического бронхита<sup>6</sup>.

Профессор С.Н. Авдеев подчеркнул важность прогнозирования частоты обострений ХОБЛ, поскольку от этого зависит выживаемость больных. Достаточно высокий уровень летальности вследствие дыхательной недостаточности, развивающейся в период тяжелых обострений заболевания. В ходе исследований с участием большой популяции больных прослежена четкая зависимость: чем больше обострений переносит пациент, страдающий ХОБЛ, тем хуже прогноз<sup>7</sup>.

Тяжелым последствием для больных ХОБЛ является снижение функциональных показателей за один год. В частности, даже после одного обострения объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) сокращается практически в два раза.

Как показали результаты исследования с участием 25 857 больных ХОБЛ, в первые пять дней от начала обострения заболевания у пациентов значительно возрастает риск развития острого коронарного синдрома, аритмии, острого инфаркта миокарда (более чем в два раза), инсульта, внезапной смерти<sup>8</sup>. Число последующих обострений стремительно возрастает, причем периоды ремиссий сокращаются. Это подтверждают результаты

уникального на сегодняшний день исследования, в котором на протяжении 17 лет прослеживалась история обострений у огромной когорты пациентов, страдавших ХОБЛ (свыше 73 000 пациентов). Так, если между первым и вторым обострением проходило приблизительно пять лет, то между восьмым и девятым, а также девятым и десятым – всего около двух месяцев<sup>9</sup>.

В настоящее время при ведении пациентов с ХОБЛ задачи оптимальной терапии условно сводятся к лучшему контролю в период обострения и снижению будущих рисков<sup>10</sup>. Очень важно, чтобы лечение было эффективным в плане предотвращения последующих обострений.

Помимо медикаментозных методов профилактики обострений ХОБЛ существуют и немедикаментозные. К сожалению, мощная доказательная база, которая позволяла бы четко установить, насколько отказ от курения снижает количество обострений, отсутствует. Между тем проведено много исследований, касающихся эффективности вакцинации и физической реабилитации пациентов. Так, согласно последним данным, представленным российскими специалистами из Челябинска, частота обострений в год в группе пациентов, страдающих ХОБЛ (если риск их развития связан с бактериальной инфекцией), после применения конъюгированной пневмококковой вакцины сокращается в 4,8 раза<sup>11</sup>.

Недавние исследования зарубежных коллег показывают, что легочная реабилитация (в виде физических тренировок) позволяет значительно уменьшить число обострений, связанных с госпитализацией, а также обострений, во время которых пациенты с ХОБЛ находились вне стационаров<sup>12</sup>.

Что касается медикаментозной терапии ХОБЛ, профессор С.Н. Авдеев представил следующую актуальную информацию. Недавно в России были разработаны новые федеральные клинические рекомендации (на основании GOLD 2014) с учетом групп пациентов, сформированных в зависимости от факторов риска развития обострений и степени тяжести проявления заболевания (табл. 1)<sup>13</sup>. Пациенты всех групп (А, В, С, D) последовательно получают сначала бета-2-агонисты короткого действия (КДБА), затем бета-2-агонисты длительного действия (ДДБА), комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), тройные комбинации. Возможно сочетание ДДБА и короткодействующего антихолинергического препарата.

С точки зрения базисной терапии ХОБЛ на первое место выходят ДДБА. Совокупный анализ трех исследований (INLIGHT2, INVOLVE, INCHANCE) свидетельствует о том, что и современные препараты этой группы, например индакатерол 150 и 300 мкг, существенно снижают степень обострений (на 31 и 29% соответственно)<sup>14</sup>.

<sup>6</sup> Burchell P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // *Chest*. 2009. Vol. 135. № 4. P. 975–982.

<sup>7</sup> Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2005. Vol. 60. № 11. P. 925–931.

<sup>8</sup> Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest*. 2010. Vol. 137. № 5. P. 1091–1097.

<sup>9</sup> Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 11. P. 957–963.

<sup>10</sup> Postma D., Anzueto A., Calverley P. et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD // *Prim. Care Respir. J.* 2011. Vol. 20. № 2. P. 205–209.

<sup>11</sup> Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Родионова О.В. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхологической патологией: клиническая и экономическая эффективность // *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. № 3. С. 27–31.

<sup>12</sup> Van Ranst D., Stoop W.A., Meijer J.W. et al. Reduction of exacerbation frequency in patients with COPD after participation in a comprehensive pulmonary rehabilitation program // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 3. № 9. P. 1059–1067.

<sup>13</sup> Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология*. 2014. № 3. С. 15–54.

<sup>14</sup> Wedzicha J., Buhl R., Lawrence D., McBryan D. Indacaterol once daily reduces the risk of COPD exacerbations over 6 months of treatment: a pooled analysis. Poster presented at COPD 8 Congress 2012, Birmingham.



Между тем максимальное снижение числа обострений наблюдается на фоне приема длительнодействующего антихолинергического препарата. В большинстве работ, подтверждающих этот факт, изучали эффективность тиотропия бромид<sup>14</sup>. По снижению частоты возникновения умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ при исследовании эффективности (INVIGORATE) тиотропия бромид продемонстрировал статистически значимое превосходство (29%) над индакатеролом<sup>15</sup>.

Последнее время особое внимание уделяется влиянию лекарственных препаратов на воспаление в период обострения ХОБЛ. Результаты исследования, проведенного в 2011 г. М. Bafadhel

и соавт., показали наличие четырех биологических кластеров при обострении ХОБЛ: бактериального, эозинофильного, вирусного и маловоспалительного<sup>16</sup>. Самый простой из этих биомаркеров – эозинофилы крови свидетельствует о развитии эозинофильного воспаления.

Как подтвердили данные ряда исследований, терапия иГКС при обострении ХОБЛ влияет далеко не на все компоненты, а в основном на лимфоцитарное звено воспаления. Поэтому согласно современным рекомендациям комбинации иГКС и бета-2-агонистов показаны для терапии наиболее тяжелых пациентов с частыми повторными обострениями и выраженной бронхальной обструкцией.

На конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) 2014 г. был представлен анализ исследования, в ходе которого сравнивали эффективность комбинации иГКС/ДДБА с таковой монотерапии ДДБА. Показано, что снижение риска обострений при терапии иГКС/ДДБА у больных ХОБЛ связано с количеством эозинофилов в сыворотке крови<sup>17</sup>. Это позволяет получить достаточно хороший маркер для более точного подбора противовоспалительной терапии.

Как известно, особую роль в развитии воспаления в дыхательных путях играет фосфодиэстераза-4 (ФДЭ-4). Разработан новый класс противовоспалительных препара-

Таблица 1. Новый клинический алгоритм терапии ХОБЛ

Группа больных ХОБЛ	Препарат выбора	Альтернативные препараты	Другие препараты
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения (ПБД ОФВ <sub>1</sub> ≥ 50% от должного значения) с редкими обострениями и невыразительными симптомами (группа А)	1-я схема: КДАХ по требованию 2-я схема: КДБА по требованию	1-я схема: ДДАХ 2-я схема: ДДБА 3-я схема: КДБА в сочетании с КДАХ	Теофиллины
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения (ПБД ОФВ <sub>1</sub> ≥ 50% от должного значения) с редкими обострениями и выраженными симптомами (группа В)	1-я схема: ДДАХ 2-я схема: ДДБА	1-я схема: ДДАХ в сочетании с ДДБА	КДАХ и/или КДБА Теофиллины
ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (ПБД ОФВ <sub>1</sub> < 50% от должного значения) с частыми обострениями и невыраженными симптомами (группа С)	1-я схема: ДДБА/иГКС 2-я схема: ДДАХ	1-я схема: ДДАХ в сочетании с ДДБА 2-я схема: ДДАХ в сочетании с ингибитором ФДЭ-4 3-я схема: ДДБА в сочетании с ингибитором ФДЭ-4	КДАХ и/или КДБА Теофиллины
ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (ПБД ОФВ <sub>1</sub> < 50% от должного значения) с частыми обострениями и выраженными симптомами (группа D)	1-я схема: ДДБА/иГКС 2-я схема: ДДАХ дополнительно к лекарственным препаратам 1-й схемы 3-я схема: ДДАХ	1-я схема: ДДБА/иГКС в сочетании с ДДАХ 2-я схема: ДДБА/иГКС в сочетании с ингибитором ФДЭ-4 3-я схема: ДДАХ в сочетании с ДДБА 4-я схема: ДДАХ в сочетании с ингибитором ФДЭ-4	Карбоцистеин, НАС КДАХ и/или КДБА Теофиллины

Примечание. ПБД – постбронходилатационный, КДАХ – короткодействующие антихолинергики, ДДАХ – длительнодействующие антихолинергики, ДДБА – бета-2-агонисты длительного действия, КДБА – бета-2-агонисты короткого действия, ФДЭ – фосфодиэстераза, иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, НАС – N-ацетил-L-цистеин (широко применяется в России).

<sup>15</sup> Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study // Lancet. Respir. Med. 2013. Vol. 1. № 7. P. 524–533.

<sup>16</sup> Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 184. № 6. P. 662–671.

<sup>17</sup> Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials // Lancet Respir. Med. 2013. Vol. 1. № 3. P. 210–223.



## Сателлитный симпозиум компании Takeda

ратов, который сегодня представлен рофлумиластом (Даксас®). Это первый и пока единственный высокоселективный ингибитор ФДЭ-4. Его уникальность в том, что в отличие от иГКС препарат влияет также на нейтрофильное звено воспаления. Короткий курс терапии (четыре недели) рофлумиластом снижает число нейтрофилов в мокроте на 35,5%<sup>18</sup>. Помимо противовоспалительного эффекта рофлумиласт обладает еще одним важным свойством – способствует подавлению фиброза и расслаблению гладких мышц<sup>19</sup>. В исследованиях AURA (M2-124) и HERMES (M2-125) рофлумиласт показал эффективность в уменьшении числа обострений<sup>20</sup>. Но его целесообразно назначать только определенным группам больных: максимальный эффект рофлумиласта отмечается при частых обострениях ХОБЛ (два и более за прошедший год). Причем препарат наиболее эффективен у пациентов с бронхитическим типом ХОБЛ (кашель, продукция мокроты)<sup>21</sup>. Длительная терапия (в течение года) рофлумиластом позволяет значительно снизить риск сохранения фенотипа «ХОБЛ с частыми обострениями». Годичное наблюдение показало, что среди тех, кто принимал препарат, число пациентов с частыми обострениями сокращалось на 20% (рис. 1)<sup>22</sup>. Это одно из первых исследований, продемонстрировавших, что такая смена фенотипа (от частых к нечастым обострениям) возможна.

Сегодня рофлумиласт назначается на фоне базисной терапии длительнодействующими бронхолитиками. Анализ ряда научных данных позволяет утверждать, что прием рофлумиласта в комплексе с бронхолитиками позволяет снизить на 21,6% частоту тяжелых обострений ХОБЛ, приводящих к госпитализации и смерти (рис. 2)<sup>23</sup>. Исследования в этом направлении продолжаются. При совместном назначении рофлумиласта и иГКС число обострений ХОБЛ удается значительно снизить. Чем тяжелее течение ХОБЛ, тем больший эффект в снижении числа обострений отмечается на фоне приема рофлумиласта (независимо от возраста пациента и статуса курения) в комбинации с иГКС и бета-2-агонистом<sup>24</sup>. Профессор С.Н. Авдеев также отметил преимущества еще нескольких препаратов, которые хотя и не всегда фигурируют в федеральных и международных руководствах, но играют важную роль в терапии воспаления дыхательных путей для снижения риска развития обострений у больных ХОБЛ. Например, антибиотик из группы макролидов – азитромицин при нейтрофильном варианте течения заболевания воздействует на все компоненты воспаления. С клинической точки зрения терапия этим препаратом приводит к снижению числа обострений приблизительно в три раза<sup>25</sup>. Применение N-ацетил-L-цистеина (НАС) – еще один вид терапии

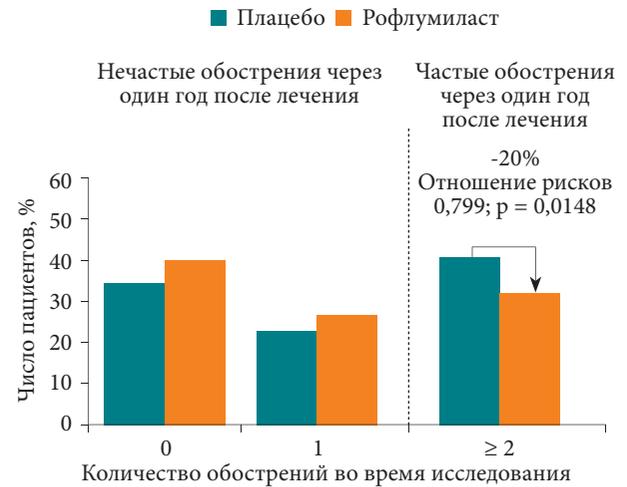


Рис. 1. Снижение риска сохранения фенотипа в подгруппе пациентов с частыми обострениями (терапия рофлумиластом в течение года)

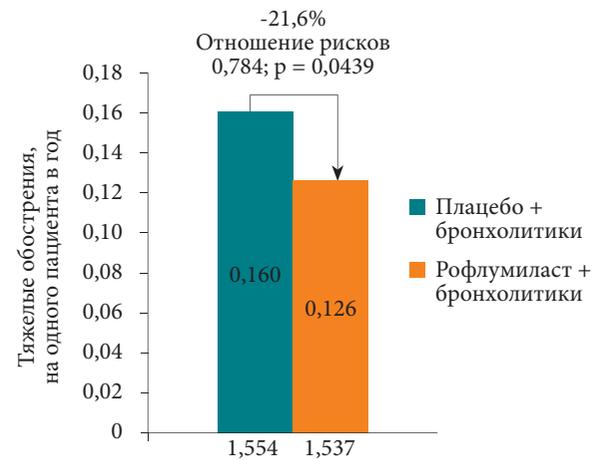


Рис. 2. Снижение частоты тяжелых обострений ХОБЛ, приводящих к госпитализации/смерти, на фоне терапии рофлумиластом

<sup>18</sup> Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M. et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD // Thorax. 2007. Vol. 62. № 12. P. 1081–1087.

<sup>19</sup> Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Br. J. Pharmacol. 2011. Vol. 163. № 1. P. 53–67.

<sup>20</sup> Bateman E.D., Rabe K.F., Calverley P.M. et al. Roflumilast with long-acting β2-agonists for COPD: influence of exacerbation history // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 38. № 3. P. 553–560.

<sup>21</sup> Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // Respir. Res. 2011. Vol. 12. № 18.

<sup>22</sup> Wedzicha J.A., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype // Chest. 2013. Vol. 143. № 5. P. 1302–1311.

<sup>23</sup> Bateman E.D., Jardim J., Goehring U.-M. et al. Effect of roflumilast on hospitalizations in COPD patients: a post-hoc analysis. European Respiratory Society Annual Congress, 2012.

<sup>24</sup> Hanania N.A., Calverley P.M., Dransfield M.T. et al. Pooled subpopulation analyses of the effects of roflumilast on exacerbations and lung function in COPD // Respir. Med. 2014. Vol. 108. № 2. P. 366–375.

<sup>25</sup> Simpson J.L., Powell H., Baines K.J. et al. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 8. e105609.



с противовоспалительным эффектом. Длительная терапия НАС (в течение года) в более высоких дозах (ежедневно по две таблетки) позволяет снизить число обострений ХОБЛ примерно на 40%<sup>26</sup>. В заключение докладчик перечислил методы медикаментозной терапии ХОБЛ, предлагаемые международными экспертами, в зависимости от фенотипа ХОБЛ:

нечастые обострения, смешанный тип (сочетание ХОБЛ и астмы), частые обострения с эмфиземой, частые обострения с хроническим бронхитом<sup>27</sup>. ДДБА рекомендуется назначать всем пациентам. Подобная терапия снижает число обострений независимо от маркеров воспаления. У иГКС более узкие показания – сочетание ХОБЛ и астмы, а также час-

тые обострения ХОБЛ (с эмфиземой и хроническим бронхитом). Мукоактивные препараты используются у пациентов с частыми обострениями – как с эмфиземой, так и с хроническим бронхитом, а ингибитор ФДЭ-4 – рофлумиласт (Даксас®) и макролиды (азитромицин) – только у больных с частыми обострениями ХОБЛ и хроническим бронхитом.



Профессор  
З.Р. Айсанов

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела физиологии дыхания и клинических исследований ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России Заурбек Рамазанович АЙСАНОВ подчеркнул, что успех лечения ХОБЛ напрямую зависит от комплексного воздействия терапевтических препаратов на воспаление и различные компоненты обструкции. Он представил данные международного исследования с участием российских специалистов, в рамках которого проводили опрос врачей общей практики о распространенности ХОБЛ<sup>28</sup>. Всего было охвачено 12 стран Латинской Америки, Юго-Восточной Азии, Австралии, Южной Африки и т.д.

### Противовоспалительная терапия в профилактике обострений. Что доказано на сегодняшний день?

Сбор точных статистических данных о распространенности ХОБЛ в России был затруднен из-за недостаточно широкого применения спирометрии в медучреждениях первичного звена. Под наблюдением пульмонологов, как правило, попадают пациенты уже с заболеванием стадии III или IV (по классификации GOLD).

В то же время в ходе исследования выяснилось, что 94% российских врачей общей практики и других специальностей хорошо осведомлены об особенностях терапии ХОБЛ и руководствуются в работе современными международными рекомендациями.

Как характеризуют обострения заболевания сами пациенты? Проведенный опрос показал, что самый частый симптом при обострении – одышка. Ее назвали 78% респондентов. Появление одышки во многом обусловлено легочной гиперинфляцией – повышением воздушности легочной ткани, образованием и увеличением воздушной подушки в легких вследствие повышения степени обструкции. Симптом обострения, вызывающий наибольший дискомфорт, – кашель

(42% опрошенных). И самая распространенная жалоба – неспособность поддерживать желаемый уровень активности (54% респондентов). Основные опасения пациентов связаны с тем, что болезнь сделает из них инвалидов или станет причиной смерти. Это отметили 17% опрошенных<sup>29</sup>.

В научной среде давно появилась идея ранжировать больных, страдающих ХОБЛ, в зависимости от клинических фенотипов – характерных черт или комбинаций таких черт, описывающих различия между пациентами, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания, смерть). С переменным успехом проводятся исследования, в ходе которых специалисты пытаются выявить генетические маркеры очевидных различий больных ХОБЛ.

Первая попытка классифицировать больных ХОБЛ по фенотипам была предпринята в 1985 г. Тогда появились первые рекомендации, в которых в виде круговой диаграммы Венна было показано, что в совокупности за-

<sup>26</sup> Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study // Chest. 2013. Vol. 144. № 1. P. 106–118.

<sup>27</sup> Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 41. № 6. P. 1252–1256.

<sup>28</sup> Aisanov Z., Bai C., Bauerle O. et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world // Int. J. Chron. Obstr. Pulmon. Dis. 2012. Vol. 7. P. 271–282.

<sup>29</sup> Miravittles M., Anzueto A., Legnani D. et al. Patient's perception of exacerbations of COPD – the PERCEIVE study // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 3. P. 453–460.



## Сателлитный симпозиум компании Takeda

болевание формируется из таких разных категорий, как хронический бронхит, эмфизема и бронхиальная астма. Вариантов ХОБЛ несколько, поэтому терапия разных групп больных требует определенных подходов. Объединяет этих пациентов наличие периодических обострений заболевания.

Исходя из прогноза заболевания и ответа на проводимую терапию, испанские ученые предложили классификацию, в которой выделили три фенотипа:

- 1) эмфизема-гиперинфляция;
- 2) ХОБЛ с частыми обострениями;
- 3) смешанный фенотип «ХОБЛ + астма».

ХОБЛ имеет нестабильное течение, наблюдается ежедневное колебание симптомов заболевания. Поэтому начало обострения выявить сложно. Особую опасность представляют так называемые нерапортируемые обострения, то есть те, о которых пациент не сообщает, поскольку не всегда их распознает. В такой ситуации следует сопоставлять данные по специальным опросникам.

Профессор З.Р. Айсанов напомнил, что у понятия «обострение» несколько определений в зависимости от подходов<sup>30</sup>. Согласно определению GOLD обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов (одышки в покое, кашля и/или продукции мокроты), которое выходит за рамки обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению проводимой терапии.

Определение TORCH (расширенное определение обострения GOLD) характеризует обострение ХОБЛ как ухудшение симптомов, требующее применения антибиотиков и/или системных ГКС и/или госпитализации.

Кроме того, согласно критериям Anthonisen (практическая классификация по основным признакам) обострением ХОБЛ считается состояние, когда:

- 1) присутствуют один и более симптомов:

- ✓ усиление или появление одышки;
  - ✓ увеличение объема мокроты;
  - ✓ наличие гноя в мокроте;
- 2) имеется лишь один из перечисленных выше симптомов плюс один и более из перечисленных ниже:
- ✓ инфекция верхних дыхательных путей в течение последних пяти дней;
  - ✓ дистанционные хрипы;
  - ✓ кашель;
  - ✓ лихорадка в отсутствие очевидных причин;
  - ✓ повышение относительного риска на 20%.

Обострения различают по назначенной терапии, потреблению ресурсов здравоохранения, изменению симптоматики, а также по продолжительности.

Фенотип пациента с частыми обострениями: наличие двух и более обострений в течение года, обострения должны быть разделены во времени не менее чем четырехнедельным периодом после окончания лечения предыдущего обострения или шестью неделями от начала предыдущего обострения в тех случаях, когда лечение не проводилось.

Обострения не всегда зависят от бронхиальной обструкции. В исследовании ECLIPSE показано, что у ряда больных ХОБЛ, стадия II по классификации GOLD, обострения могут быть более частыми (два и более в год), а у некоторых пациентов со стадией III или IV вообще отсутствовать<sup>31</sup>.

Частые обострения приводят к более быстрому прогрессированию заболевания. При этом сни-

жается качество жизни пациентов, развивается более активное воспаление, повышается риск повторных обострений, вероятность госпитализации и смертность<sup>32</sup>. При высокой частоте обострений также возрастает скорость ОФВ<sub>1</sub>. Докладчик перечислил факторы риска повторных обострений:

- пожилой и старческий возраст;
- тяжесть течения ХОБЛ (одышка, нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub>), дыхательная недостаточность (PaO<sub>2</sub>) более выражены);
- анамнестические указания на предыдущее обострение;
- воспаление (более выраженное эндобронхиальное и системное воспаление);
- бактериальная нагрузка (при стабильном течении заболевания);
- хроническая бронхиальная гиперсекреция;
- сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, тревожно-депрессивные состояния, миопатия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь).

Профессор З.Р. Айсанов отметил, что очень важный фактор, определяющий прогноз заболевания, – коморбидность: у пациента с ХОБЛ стадии I с тремя сопутствующими заболеваниями прогноз гораздо хуже, чем у пациента с ХОБЛ стадии III с одним заболеванием.

По данным исследования ECLIPSE, среди всех факторов, определяющих частоту обострений, наибольший удельный вес имеют таковые в анамнезе (независимо от стадии GOLD это наиболее мощный предиктор), поскольку риск последующих обострений возрастает в 5,7 раза.

Апостериорный интроспективный анализ, проведенный при исследовании PLATINO, показал, что в группе пациентов с гипер-

пульмонология

<sup>30</sup> Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 8. P. 775–789.

<sup>31</sup> Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // Respir. Res. 2010. Vol. 11. № 122.

<sup>32</sup> Donaldson G.C., Wedzicha J.A. COPD exacerbations. 1: Epidemiology // Thorax. 2006. Vol. 61. № 2. P. 164–168.



секрецией мокроты обострения возникают гораздо чаще (рис. 3)<sup>33</sup>. Для противовоспалительной терапии имеется большой спектр препаратов, но до недавнего времени только иГКС занимали доминирующее место. Причем механизмы ГКС-резистентности у больных ХОБЛ не позволяли достичь такой же эффективности данного вида терапии, как при бронхиальной астме. Новыми федеральными клиническими рекомендациями, подготовленными на основании GOLD-2014 и учитывающими факторы риска развития обострений и степень тяжести ХОБЛ, для терапии пациентов групп С и D предусмотрен высокоселективный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) – ро-

флумиласт (Даксас®). Это препарат альтернативного выбора, используемый в комбинированной терапии. Эффективность неселективного ингибитора ФДЭ теofilлина, применявшегося в терапевтических концентрациях в терапии ХОБЛ до разработки рофлумиласта, была несущественной. В то же время отмечались значительные побочные эффекты.

Что делает рофлумиласт эффективным? ФДЭ-4 играет важную роль в воспалении при ХОБЛ. Механизм действия рофлумиласта достаточно прост: если уменьшить активность этого фермента с помощью ингибитора, то циклический аденозинмонофосфат будет подавлять

воспаление. ФДЭ-4 экспрессируется в ключевых провоспалительных клетках, участвующих в патогенезе ХОБЛ: тучных клетках, эозинофилах, нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах (CD4, CD8), структурных клетках (гладких мышцах, сенсорных и холинэргических нервах, определяющих диаметр дыхательных путей, эпителиальных и эндотелиальных клетках, задействованных в механизмах развития отека и выработки мокроты)<sup>34</sup>.

Рофлумиласт продемонстрировал высокую безопасность в лечении пациентов с бронхитическим типом ХОБЛ (кашель, продукция мокроты). При его использовании в комплексной терапии частота обострений снижалась более чем на 25%<sup>35</sup>. Профессор З.Р. Айсанов отметил, что рофлумиласт – один из немногих препаратов, до регистрации которого уже была определена целевая популяция пациентов (с частыми обострениями и хроническим бронхитом). Ведь любое лекарственное средство, ранее применявшееся при лечении ХОБЛ, изначально назначалось всем больным с данной нозологией.

Когда исследователи разделили пациентов с бронхитическим типом ХОБЛ на две популяции – получающие иГКС и рофлумиласт и не получающие иГКС (только рофлумиласт), оказалось, что в первой из них эффективность комбинации практически в два раза выше, чем во второй (под действием рофлумиласта преодолевается ГКС-резистентность). Никакого конфликта интересов между различными фармакологическими классами противовоспалительных препаратов при этом нет.

Кроме того, рофлумиласт значительно уменьшает риск первого и последующих обострений (рис. 4)<sup>35</sup>.

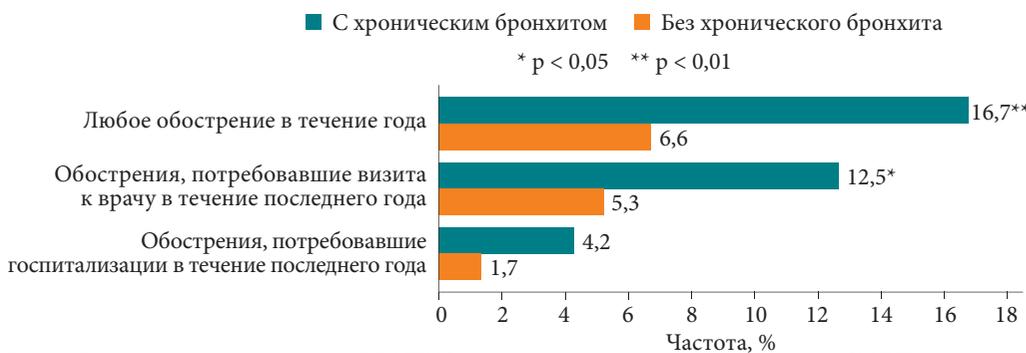


Рис. 3. Результаты исследования PLATINO: хронический бронхит и обострения ХОБЛ

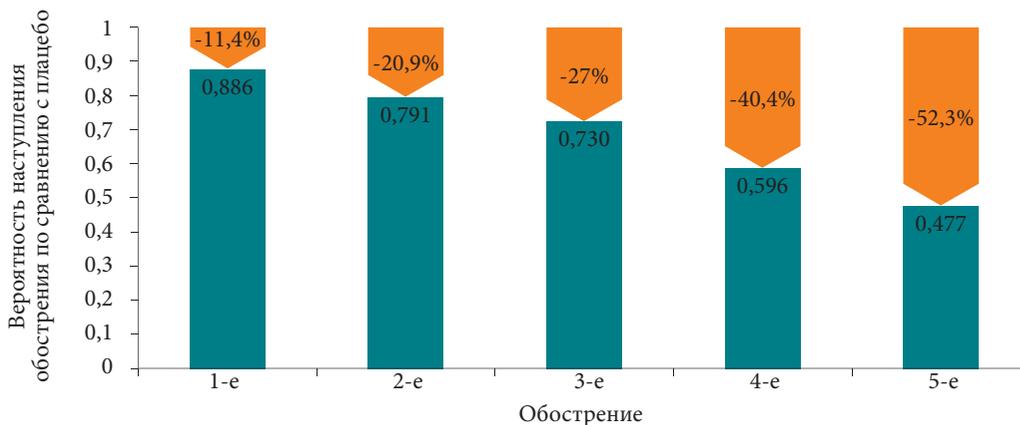


Рис. 4. Снижение риска первого и последующих обострений при терапии рофлумиластом

<sup>33</sup> De Oca M.M., Halbert R.J., Lopez M.V. et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. № 1. P. 28–36.

<sup>34</sup> Giembycz M.A. Development status of second generation PDE4 inhibitors for asthma and COPD: the story so far // Monaldi Arch. Chest. Dis. 2002. Vol. 57. № 1. P. 48–64.

<sup>35</sup> Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // Respir. Res. 2011. Vol. 12. № 18.



## Сателлитный симпозиум компании Takeda

«Многие исследователи считают, что фенотипов огромное множество. Но мы должны искать клинически значимые, чтобы оп-

ределять, в какой именно группе больных будет эффективно работать тот или иной препарат. Такой подход позволяет оказывать су-

щественную помощь и пациентам, и врачам», – отметил профессор З.Р. Айсанов, завершая выступление.

### Профилактика респираторных инфекций у больных ХОБЛ: что мы имеем в арсенале?

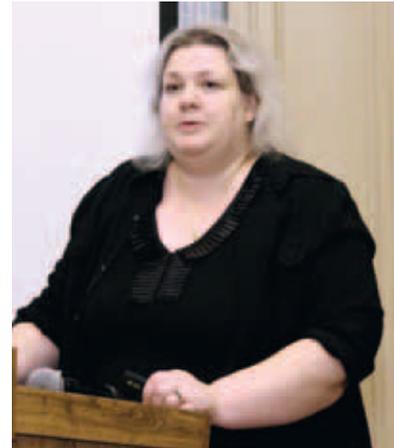
**К**андидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Надежда Павловна КНЯЖЕСКАЯ изложила подход к профилактике обострений ХОБЛ у пациентов с более легким течением заболевания (категории А и В). Этот вопрос заслуживает не менее пристального внимания, поскольку специалисту при выборе схемы терапии необходимо прогнозировать состояние больных ХОБЛ и стараться не допустить, чтобы они перешли в категорию с более частыми обострениями. Так, если пациент склонен к обострениям, частым бактериальным контаминациям, специалисту необходимо задуматься о выборе иГКС, поскольку одни из них в большей степени, а другие в меньшей способны вызывать контаминацию возбудителей.

Практикующие врачи возлагают большие надежды на сочетание иГКС и ДДБА. Действительно, результаты клинических исследований этой комбинации показали, что ее применение способствует сокращению обострений и снижению риска летального исхода. Это касается категории тяжелых больных. Добавление к комбинированной терапии пациентов с частыми обострениями рофлумиласта (препарата Даксас<sup>®</sup>) позволяет достичь лучшего противовоспалительного эффекта<sup>21</sup>.

Механизм развития обострения при ХОБЛ, возникающего под влиянием ирритативных агентов (курение, поллютанты, профессиональные факторы), схемати-

чески можно представить в виде замкнутого цикла: нарушение неспецифической иммунной защиты, повреждение эпителия респираторного тракта, микробная колонизация, микробные антигены, обострение, воспаление, повышение протеолитической активности, дисбаланс в системе «протеазы – антипротеазы», прогрессирование ХОБЛ<sup>26</sup>.

Микробная контаминация дыхательных путей нередко провоцирует и поддерживает обострения бронхиальной астмы, хронического бронхита и ХОБЛ. При этом развивается бактериальное воспаление, усиливается секреция мокроты. Провоцируют обострение ХОБЛ как патогенные микроорганизмы, поступившие извне,



К.м.н.  
Н.П. Княжеская

так и активация аутофлоры, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и множество других факторов.

Основные группы возбудителей, которые встречаются у пациентов с патологией респираторного тракта, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Основные возбудители рецидивирующих респираторных инфекций

Нозология	Возбудитель
Средний отит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Синусит	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , стрептококки группы А, <i>anaerobes</i> , <i>viruses</i> , <i>S. aureus</i> (редко)
Фарингит	<i>Respiratory viruses</i> , <i>S. pyogenes</i>
Ринит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Острый ларингит	<i>Respiratory viruses</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pyogenes</i>
Аденоидит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Ангина/тонзиллит	Стрептококки групп А, С, G, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
Внебольничная пневмония	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>S. aureus</i>
Обострение ХОБЛ	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>respiratory viruses</i>

<sup>26</sup> Sethi S., Mallia P., Johnston S.L. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease II // Proc. Am. Thorac. Soc. 2009. Vol. 6. № 6. P. 532–534.



Причем при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей они нередко одни и те же.

Как известно, терапия ИГКС и антибактериальными препаратами в период обострения ХОБЛ опосредованно снижает уровень иммунной системы. Поэтому не следует забывать об иммунокорректирующей терапии, цель которой сократить период обострения, усилить активность лечения, увеличить сроки ремиссии. В этом отношении хорошо зарекомендовали себя препараты, способствующие выработке антител против основных групп пневмотропных возбудителей, например препарат Бронхо-Ваксом, представляющий стандартизированный иммуноактивный лиофилизированный экстракт восьми видов (21 штамм) респираторных патогенов: *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*.

Бактериальные лизаты (ИРС-19, Имудон, Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом, Рибомунил, Рузам) – наиболее безопасные и часто при-

меняемые препараты. Механизм формирования антител при их применении хорошо изучен, и неожиданные побочные эффекты практически исключены.

Сравнивая бактериальные лизаты, Н.П. Княжеская отметила, что ИРС-19 и Имудон относятся к местным препаратам и характеризуются коротким временем контакта со слизистыми оболочками, а постоянное омывание слюной области ротоглоточного сегмента мешает контакту препарата с клетками. С данной точки зрения эффективность препаратов системного действия более предсказуема. Бронхо-мунал и Бронхо-Ваксом – аналогичные по структуре препараты. Но в отношении Бронхо-Ваксома основополагающая доказательная база по эффективности и безопасности получена при использовании именно препарата, произведенного в Швейцарии, что в условиях существования в нашей стране доказательной медицины является главным аргументом при выборе препарата для назначения. Рибомунил – хорошо изученный препарат, но схема его приема намного сложнее таковой Бронхо-Ваксома. Рузам не используется в профилактике обострений у больных ХОБЛ. Это лизат стафилококка с выраженным противоаллергическим эффектом.

Исследования эффективности Бронхо-Ваксома, которые начались около 20 лет назад, не прекращаются и сегодня. Результаты ряда рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований у взрослых позволили четко определить показания к применению этого препарата: профилактика рецидивирующих инфекций дыхательных путей – обострения хронического бронхита, бронхиальной астмы, ХОБЛ (легкое, среднетяжелое и тяжелое тече-

ние, включая пожилых пациентов), комплексное лечение острых инфекционных заболеваний дыхательных путей.

Целями исследования с участием 273 пациентов старше 40 лет стали изучение эффективности Бронхо-Ваксома в сравнении с плацебо в отношении уменьшения числа обострений хронического бронхита, а также ХОБЛ степени I и II (по старой классификации, сейчас это фенотипы А и Б), оценка интенсивности и длительности обострения, определение спектра длительности сопутствующей терапии, а также длительности пребывания пациентов на больничном листе, сбор данных о клинической безопасности препарата<sup>37</sup>. Схема профилактики заболевания была следующей. В течение месяца пациенты принимали утром натощак, запивая стаканом воды, 7 мг (одну капсулу) Бронхо-Ваксома. Затем следовал месячный перерыв. После этого больные продолжали три курса терапии по десять дней (с перерывом 20 дней). Вся схема лечения занимала пять месяцев.

Как показали результаты исследования, на фоне приема Бронхо-Ваксома число обострений у больных с хроническими заболеваниями дыхательных путей снизилось на 29% (рис. 5). Доказан также благоприятный профиль безопасности препарата: побочные эффекты, связанные с приемом Бронхо-Ваксома, практически отсутствуют.

На конгрессе ERS, который состоялся в Мюнхене 6–10 сентября 2014 г., были представлены данные последних клинических исследований эффективности применения бактериальных лизатов для профилактики частых обострений у больных ХОБЛ (категории С и D). Согласно результатам, применение бактериальных лизатов значительно снижает у пациентов частоту обострений ХОБЛ

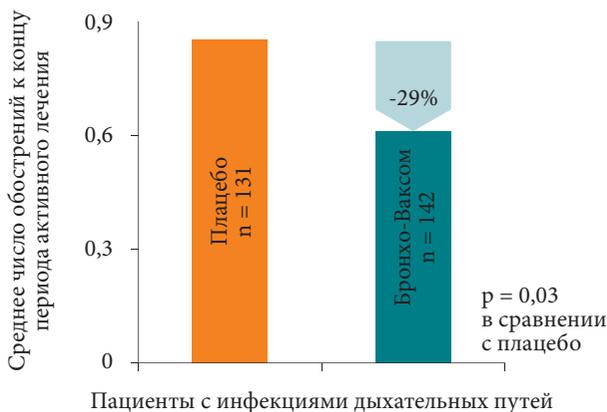


Рис. 5. Влияние Бронхо-Ваксома на снижение числа обострений при хронических заболеваниях дыхательных путей

<sup>37</sup> Solèr M., Mütterlein R., Cozma G., Swiss-German OM-85 Study Group. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease // Respiration. 2007. Vol. 74. № 1. P. 26–32.

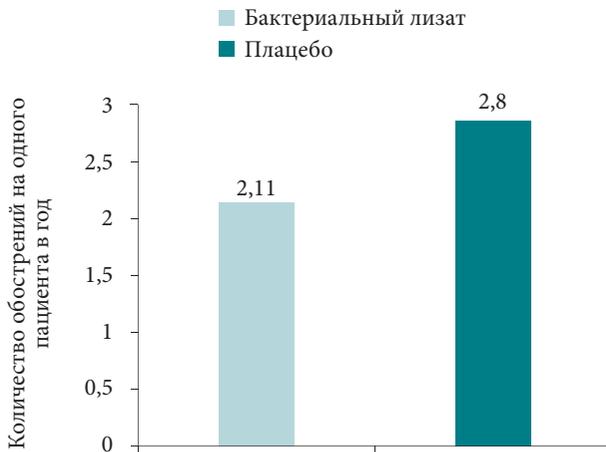


Рис. 6. Влияние бактериальных лизатов у пациентов, страдающих ХОБЛ, на частоту обострений

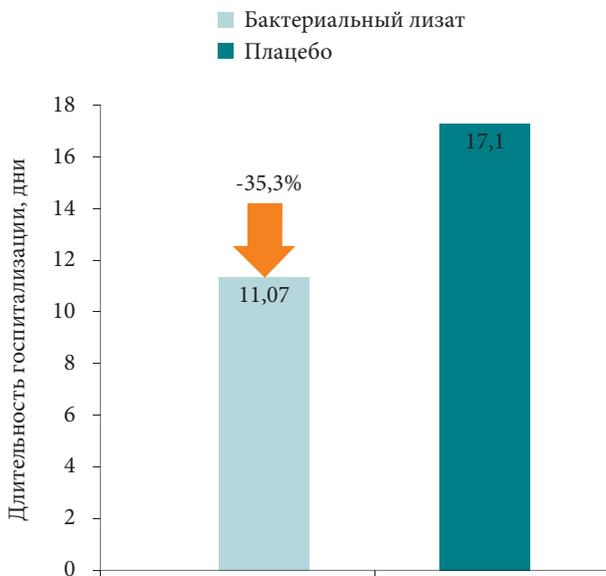


Рис. 7. Влияние бактериальных лизатов у пациентов, страдающих ХОБЛ, на длительность госпитализации

(категории С и D) (рис. 6), а также на 35,3% сокращает длительность их госпитализации (рис. 7).

Н.П. Княжеская привела ряд весомых аргументов, позволяющих специалистам обоснованно назначать пациентам Бронхо-Ваксом. Это единственный иммуномодулятор, рекомендованный в качестве дополнительной стандартной терапии риносинусита (согласно EPOS 2012 (European

position paper on rhinosinuitis and nasal polyps – европейские рекомендации по риносинуситу) уровень доказательности A1b). У пациентов с хроническим риносинуситом без полипов применение Бронхо-Ваксома имеет самый высокий уровень общей доказательности. Анализ 2011 г. библиотеки Кохрейна (Cochrane Review) и метаанализов (De la Torre Gonzales, Braido) показывает эффективность этого препарата в отношении профилактики как вирусных, так и бактериальных инфекций, что подтверждено в двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях. Препарат отличают удобный режим дозирования – одна капсула утром натощак и высокий профиль безопасности.

В заключение Н.П. Княжеская сделала несколько выводов.

Во-первых, применение Бронхо-Ваксома в качестве сопутствующей терапии сопровождается статистически значимым уменьшением частоты повторных обострений у пациентов, страдающих хроническим бронхитом и ХОБЛ (стадии I и II).

Во-вторых, Бронхо-Ваксом способен снижать интенсивность симптомов и длительность стационарного лечения.

В-третьих, доказан высокий профиль безопасности препарата.

В-четвертых, Бронхо-Ваксом имеет простой и удобный режим дозирования.

Переносимость препарата очень хорошая. Более чем за 30 лет применения Бронхо-Ваксома отмечена очень низкая частота побочных эффектов (три случая на 100 000 пролеченных пациентов). Нежелательные явления, как правило, слабо выражены и носят транзиторный характер. При этом ежегодно во всем мире Бронхо-Ваксом получают 3,6 млн пациентов.

Рекомендовать прием Бронхо-Ваксома можно как больным при хронических заболеваниях, связанных с респираторным трактом, так и здоровым лицам для профилактики вирусных инфекций. Соответственно существуют два режима дозирования препарата – профилактический и лечебный. В целях профилактики принимается одна капсула в день в течение десяти дней, курс – три цикла с интервалами по 20 дней. До следующего курса обычно проходит полгода (весна и осень). В терапевтических целях Бронхо-Ваксом принимают по одной капсуле 30 дней, через месяц рекомендуется профилактический курс.

### Заключение

**Р**офлумиласт (Даксас®) относится к новому классу противовоспалительных препаратов. На сегодняшний день это первый и пока единственный высокоселективный ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа. Уникальность препарата в том, что в отличие от ИГКС он влияет также на нейтрофильное звено воспаления. Четырехнедельный курс терапии рофлумиластом снижает количество нейтрофилов в мокроте на 35,5%.

Бронхо-Ваксом – единственный иммуномодулятор, рекомендован-

ный в качестве дополнительной стандартной терапии риносинусита. У пациентов с хроническим риносинуситом без полипов применение Бронхо-Ваксома имеет самый высокий уровень общей доказательности. Препарат эффективен в профилактике как вирусных, так и бактериальных инфекций, что подтверждено в двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях. Препарат отличают удобный режим дозирования – одна капсула утром натощак и высокий профиль безопасности. ☺