



Вопросы оптимальной муколитической терапии при бронхоэктазии

На симпозиуме, посвященном вопросам муколитической терапии бронхоэктазов, ведущие российские специалисты в области пульмонологии обсудили подходы к лечению пациентов с бронхоэктазами в свете новых европейских рекомендаций, обменялись клиническим опытом ведения таких больных. Особое внимание участники симпозиума уделили вопросам контроля над обострениями заболевания, повышения качества жизни и улучшения функции легких.



Профессор, д.м.н.
И.В. Лещенко

Симпозиум открыл профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., научный руководитель клиники МО «Новая больница», главный внештатный специалист пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления здравоохранения г. Екатеринбурга, заслуженный врач России Игорь Викторович ЛЕЩЕНКО. Он проанализировал эффективность лечения больных с бронхоэктазами с помощью различных муколитических препаратов. Причина бронхоэктазии во многих случаях остается неизвестной. К сожалению, часто бронхоэктазия диагностируется при аутопсии. Нередко постинфекционные

Современное состояние проблемы муколитической терапии при бронхоэктазии

бронхоэктазы развиваются после тяжелых респираторных инфекций детского возраста, при *бронхолегочном аспергиллезе*. По данным исследований, при проведении компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в 29% случаев выявляется бронхоэктазия. Эксперты Британского торакального общества (British Thoracic Society, BTS) рекомендуют больным младше 40 лет с рецидивирующей респираторной инфекцией *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphylococcus aureus* либо преимущественной локализацией бронхоэктазии в верхних долях легких выполнять потовый тест или скрининговое тестирование на наиболее распространенные мутации гена муковисцидоза¹. В настоящее время под бронхоэктатической болезнью понимают приобретенное или врожденное заболевание, характеризующееся хроническим прогрессирующим процессом в необратимо измененных (расширенных, деформированных) и функционально неполноценных бронхах, преимущественно нижних отделах легких. Такое определение приведено в Международной классифика-

ции болезней 10-го пересмотра. Однако российские эксперты считают, что при ХОБЛ нередко развиваются бронхоэктазы, которые к истинной бронхоэктатической болезни не имеют никакого отношения. В ряде случаев можно говорить о двух состояниях: ХОБЛ и бронхоэктатической болезни. Бронхоэктазы классифицируют по форме – цилиндрические, мешотчатые, веретенообразные, смешанные. В зависимости от клинических проявлений выделяют легкую, выраженную, тяжелую и осложненную стадии. Бронхоэктазы различают по распространенности – односторонние, двусторонние. Выделяют также фазы заболевания – обострение, ремиссию. Сегодня эффективным диагностическим методом выявления степени бронхоэктазии признана КТ. При инфицированной бронхоэктазии пораженные бронхи заполняются воспалительным секретом. Частичная обструкция бронхов вызвана выбросом медиаторов воспаления и, как следствие, отеком слизистой оболочки. Деструкция и обструкция бронхов приводят к воспалительной реакции паренхимы легких и ее структурным преобразованиям – ремоделированию. Подходы к лечению больных с ин-

¹ Chalmers J.D., Aliberti S., Blasi F. Management of bronchiectasis in adults // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 45. № 5. P. 1446–1462.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

фицированной бронхоэктазией основаны на принципах ступенчатой терапии. При легком течении заболевания достаточно ежедневной лечебной физкультуры. Среднетяжелое течение или персистенция симптомов на фоне стандартной терапии предыдущего этапа подразумевает использование вспомогательных устройств для клиренса дыхательных путей, ингаляции гиперосмолярных растворов. При частых обострениях больным с бронхоэктазией назначают длительную терапию макролидами, а отдельным категориям пациентов – ингаляционные глюкокортикостероиды. В случае тяжелого течения или персистенции симптомов на фоне предыдущей терапии в алгоритм лечения включают ингаляционные антибиотики, по показаниям – длительную кислородотерапию, обсуждают целесообразность хирургического вмешательства и трансплантации легких².

Бронхоэктазия сопровождается изменением реологических свойств мокроты. В бронхиальном секрете увеличивается количество муцина и снижается концентрация ионов хлора и натрия. Такое нарушение равновесия приводит к увеличению вязкости и адгезии слизи к дыхательным путям, а также снижает двигательную активность ресниччатого эпителия, способствуя еще большему сгущению слизи.

Характерным признаком бронхоэктатической болезни является неспособность мукоцилиарной системы очищать дыхательные пути. Как следствие – накопление слизи, бактериальная колонизация с частыми рецидивами инфекции и увеличение частоты осложнений. Таким образом, задачей специали-

та является своевременная профилактика обострений, направленная на предупреждение ухудшения реологических свойств мокроты.

Согласно международным клиническим рекомендациям, гипертонический раствор (3–7%) улучшает отхождение мокроты, снижает ее вязкость, улучшает отхаркивание. В соответствии с Британскими клиническими рекомендациями по лечению бронхоэктазов, препарат Пульмозим не рекомендуется для рутинного использования при бронхоэктатической болезни. Муколитики (N-ацетилцистеин, карбоцистеин) широко используются у пациентов с бронхоэктазами. Вместе с тем плацебоконтролируемые рандомизированные исследования эффективности этих препаратов при бронхоэктазии не проводились. Место маннитола в схеме терапии больных с бронхоэктазами до сих пор не определено. Кроме того, в России этот препарат не используется.

Согласно данным исследований, по сравнению с плацебо бромгексин 30 мг улучшает отхождение мокроты, уменьшает кашель, но функцию легких не улучшает. 7%-ный гипертонический раствор демонстрирует максимальный эффект и характеризуется наибольшей доказательной базой в отношении улучшения отхождения мокроты, снижения ее вязкости.

В ряде исследований последних лет изучали эффективность гипертонического раствора NaCl у пациентов с бронхоэктазами. Данные метаанализа исследований, посвященных оценке влияния муколитических препаратов на выраженность бронхоэктазов, подтверждают эффективность гипертонического раствора у пациентов с бронхоэктазами³.

7%-ный гипертонический раствор NaCl обеспечивает значительное увеличение мукоцилиарного клиренса. Так, 7%-ный гипертонический раствор улучшает функцию легких, снижает частоту обострений и повышает приверженность больных терапии^{4,5}. Докладчик подчеркнул, что регулярная терапия, начиная с самых ранних этапов заболевания, помогает предотвратить развитие инфекций и увеличить продолжительность жизни пациентов с бронхоэктазами.

Как известно, на фоне применения гипертонического раствора могут отмечаться бронхоспазм и усиление кашля. Однако эти нежелательные явления нивелируются добавлением гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота обладает уникальной способностью связывать и удерживать большое количество молекул воды. Защита слизистой оболочки дыхательных путей от раздражающего действия соли в высокой концентрации, а также увлажняющие свойства делают гиалуроновую кислоту незаменимым дополнительным компонентом гипертонического солевого раствора.

Препарат Гианеб содержит 7%-ный раствор NaCl и 0,1% гиалуроната натрия. Добавление гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору позволяет улучшить переносимость лечения даже у тех пациентов, у которых ранее наблюдалась непереносимость гипертонического раствора. При использовании комбинации гиалуроновой кислоты и гипертонического раствора в течение месяца снижаются частота и выраженность раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и соленого привкуса.

Пульмонология

² *Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T.; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group.* British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis // *Thorax*. 2010. Vol. 65. Suppl. 1. P. i1–58.

³ *Tarrant B.J., Le Maitre C., Romero L. et al.* Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis // *Respirology*. 2017. Vol. 22. № 6. P. 1084–1092.

⁴ *Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al.* Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 3. P. 241–250.

⁵ *Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al.* A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 3. P. 229–240.



Профессор, д.м.н.
Г.Л. Игнатова

Место муколитических препаратов в лечении бронхоэктазов при хронической обструктивной болезни легких

повреждения легких⁸. Для профилактики обострений и терапии бронхоэктазов применяют препарат Гианеб.

Как показывают результаты исследований, добавление 0,1%-ной гиалуроновой кислоты к гипертоническому раствору улучшает комфортность и переносимость терапии, снижает потребность в дополнительном использовании бета-2-бронходилататоров⁹.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом перекрестном исследовании у 28 пациентов с бронхоэктазами, не обусловленными муковисцидозом, сравнивали Гианеб с 7%-ным и 0,9%-ным гипертоническим раствором. Применение Гианеба сопровождалось значительно меньшим количеством нежелательных явлений, чем использование гипертонического раствора. При этом влияние Гианеба и 7%-ного гипертонического раствора на ускорение отхождения вязкого секрета в дыхательных путях было сопоставимым. 45% пациентов выбрали Гианеб как наиболее предпочтительный раствор для ингаляций¹⁰.

Профессор Г.Л. Игнатова прокомментировала результаты применения препарата Гианеб в Челябинском городском пульмонологическом центре. Она отметила, что основным показанием к применению препарата являются бронхоэктазы, однако его назначают и пациентам с ХОБЛ.

Показанием для назначения препарата в условиях реальной клинической практики служило плохое отхождение густой мокроты на фоне применения различных мукоактивных препаратов. У всех пациентов наблюдался эффект в первые несколько дней, когда начинало отделяться большое количество мокроты.

Основной целью данного исследования стала оценка эффективности 7%-ного гипертонического раствора и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты (препарат Гианеб) у пациентов с ХОБЛ¹¹.

В исследовании участвовали 99 мужчин с ХОБЛ. Пациенты были рандомизированы на две группы: 50 больных первой группы получали стандартную терапию ХОБЛ (бронходилататоры, муколитические препараты), 49 пациентов второй – комбинированный препарат Гианеб в дополнение к терапии бронходилататорами. Каждая группа подразделялась на три подгруппы в зависимости от симптомов и количества обострений (B, C, D). Период наблюдения составил шесть месяцев.

У пациентов, получавших Гианеб и бронходилататоры, через шесть месяцев наблюдения отмечалась более выраженная положительная динамика уменьшения одышки по сравнению с пациентами группы стандартной терапии.

Гиалуроновая кислота не только нивелирует бронхоспазм, вызы-

Как отметила заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Уральского федерального округа и г. Челябинска, д.м.н., профессор Галина Львовна ИГНАТОВА, проблема терапии бронхоэктазов не утрачивает актуальности и сегодня. Это связано прежде всего с тем, что с развитием бронхоэктазов ассоциируется ряд заболеваний, в частности ХОБЛ, бронхиальная астма, вирус иммунодефицита человека, ревматоидный артрит⁶. Данные регистра бронхоэктазов США (n = 1826) также подтверждают, что пневмония является частым коморбидным заболеванием у пациентов с бронхоэктазами⁷. По словам докладчика, лечение бронхоэктазов направлено на предотвращение застоя слизи и связанной с ним обструкции воздушного потока и прогрессирующего

⁶ Quint J.K., Millett E.R., Joshi M. et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 47. № 1. P. 186–193.

⁷ Aksamit T.R., O'Donnell A.E., Barker A. et al. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US Bronchiectasis Research Registry // Chest. 2017. Vol. 151. № 5. P. 982–992.

⁸ Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 50. № 3.

⁹ Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves 'pleasantness' and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis // Adv. Ther. 2010. Vol. 27. № 11. P. 870–878.

¹⁰ Alcaraz V., Herrero B., Vilaro J. et al. Effects of hypertonic saline on sputum clearance in patients with bronchiectasis // Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2017. Vol. 195. A4285.

¹¹ Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Новые возможности контроля над обострениями хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2018. Т. 28. № 3. С. 318–324.



ГИАНЕБ®

ГИАНЕБ® – ИННОВАЦИОННАЯ МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

- Показан для ускорения отхождения вязкого секрета (мокроты) в дыхательных путях, особенно пациентам с муковисцидозом и бронхоэктазами¹
- Уменьшает вязкость мокроты^{2,3}
- Улучшает функцию легких²
- Снижает частоту обострений⁴
- Хорошо переносится³
- Входит в национальные рекомендации по лечению муковисцидоза⁵

Состав:

Гипертонический солевой р-р 7% NaCl
и 0,1% гиалуронат натрия



На правах рекламы

1. Инструкция по применению изделия медицинского назначения. 2. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, et al. A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-40. 3. Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, Di Pasqua A, Ferri P et al. Hyaluronic Acid Improves "Pleasantness" and Tolerability of Nebulized Hypertonic Saline in a Cohort of Patients with Cystic Fibrosis. *Adv Ther* 2010;27(11):870-8.* 4. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354(3):241-50. 5. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Муколитическая терапия», Москва 2016.

HYAN-01-08-17-RUS

 **Chiesi**
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»
г. Москва, 127015, ул. Вятская, д. 27, стр. 13 - БЦ «Фактория»
Тел.: +7 495 967 12 12 - Факс: +7 495 967 12 11
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ПРЕЖДЕ ЧЕМ НАЗНАЧИТЬ ПРЕПАРАТ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ



ваемый нейтрофильной эластазой, но и облегчает вентиляцию и газообмен, регулируя баланс бронхиального секрета в сторону жидкостного компонента. Этими свойствами объясняется положительное влияние Гианеба на частоту обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций. Препарат хорошо переносится пациентами, лишь выраженных побочных эффектов.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности препарата Гианеб, включенного в схему лечения, в снижении степени выраженности одышки, числа обострений ХОБЛ, связанных с ними госпитализаций, а также в повышении качества жизни.

В 2017 г. были представлены результаты исследования, в котором участвовали пациенты с постинфекционными бронхоэктазами, а также с ХОБЛ в сочетании с бронхоэктазами. Исследователи оценивали результаты применения ингаляционного гипертонического раствора NaCl в комбинации с гиалуроновой кислотой (Гианеб).

Данные клинико-функционального обследования продемонстрировали, что на фоне терапии препаратом Гианеб у большинства пациентов улучшилось отхождение мокроты, уменьшилась выраженность одышки, снизилась частота обострений. Динамика объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁) у больных с бронхоэктазами имела тенденцию к увеличению¹².

В заключение профессор Г.Л. Игнатова привела пример из пульмонологической практики.

Пациентка, 29 лет. Диагноз: двусторонние бронхоэктазы в нижней доле слева и средней и нижней доле справа. Наблюдается в пульмонологическом центре с 2008 г. Прооперирована в детском возрасте – удаление бронхоэктазов справа. У больной повторялись

обострения практически каждый месяц, что потребовало применения антибиотиков. ОФВ₁ – 29% должного значения со снижением в период обострения до 19–20%. Жалобы на постоянную одышку при небольшой физической нагрузке и затрудненное отхождение мокроты. Пациентка постоянно принимала N-ацетилцистеин в различных формах, в том числе через небулайзер, а также формотерол + будесонид (12 мкг два раза в день). В ноябре 2017 г. при очередном посещении центра пациентке расширили схему терапии за счет Гианеба 5 мл два раза в день через небулайзер в течение месяца.

В декабре отмечалось улучшение состояния – небольшое уменьшение одышки, откашливание светлой мокротой в объеме 150–200 мл в начале назначения с уменьшением до 50–70 мл. Терапия препаратом Гианеб по одной ингаляции 5 мл утром продлена еще на два месяца. В феврале 2018 г. наблюдались отхождение мокроты и уменьшение выраженности одышки. При спирометрии зафиксировано увеличение ОФВ₁ до 35% должного значения. При этом в течение трех

месяцев терапии Гианебом обострения бронхоэктазии не зарегистрированы. В 2018 г. состояние пациентки оставалось стабильным. За истекший период имело место одно обострение, которое было купировано за пять дней фторхинолонами (левофлоксацин 1000 мг/сут). В октябре 2018 г. отхождение мокроты ухудшилось и пациентка возобновила прием Гианеба каждое утро по 5 мл через небулайзер. При исследовании функции внешнего дыхания – показатели без отрицательной динамики, обострений нет. Продолжает принимать будесонид + формотерол 12 мкг/сут.

На сегодняшний день комбинация 7%-ного гипертонического раствора и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты – препарат Гианеб по 5 мл через небулайзер позволяет более эффективно контролировать течение заболевания у пациентов с ХОБЛ и бронхоэктазами. Включение препарата в алгоритм лечения достоверно снижает количество обострений. Применение препарата Гианеб можно рассматривать как вариант неинвазивной санационной бронхоскопии. Препарат хорошо переносится пациентами.

Заключение

Основные подходы к ведению пациентов с бронхоэктазами включают прежде всего очищение дыхательных путей и улучшение мукоцилиарного клиренса. Таким образом назначают препарат Гианеб («Къези Фармацевтичи», Италия), сочетающий в себе 7%-ный гипертонический раствор и 0,1%-ный раствор гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота нивелирует нежелательные эффекты гипертонического раствора (першение в горле, изменение голоса, бронхоспазм и усиление кашля), обладает увлажняющими свойствами, уменьшает бронхоконстрикцию

и стимулирует двигательную активность реснитчатого эпителия дыхательных путей. Кроме того, гиалуроновая кислота способствует устранению соленого привкуса и снижает потребность в дополнительном использовании бета-адреномиметиков, повышая приверженность пациентов лечению.

Препарат Гианеб рекомендован пациентам с бронхоэктазами, ХОБЛ и муковисцидозом. Благодаря осмотическому механизму ингаляционная терапия препаратом Гианеб позволяет в более ранние сроки улучшить отхождение мокроты, функцию внешнего дыхания и уменьшить выраженность одышки. ☺

¹² Ignatova G., Antonov V., Rodionova O. et al. New opportunity of inhaled therapy for patients with non-CF bronchiectasis. 2nd World Bronchiectasis Conference, Milan, Italy, 2017. Abstract Book.