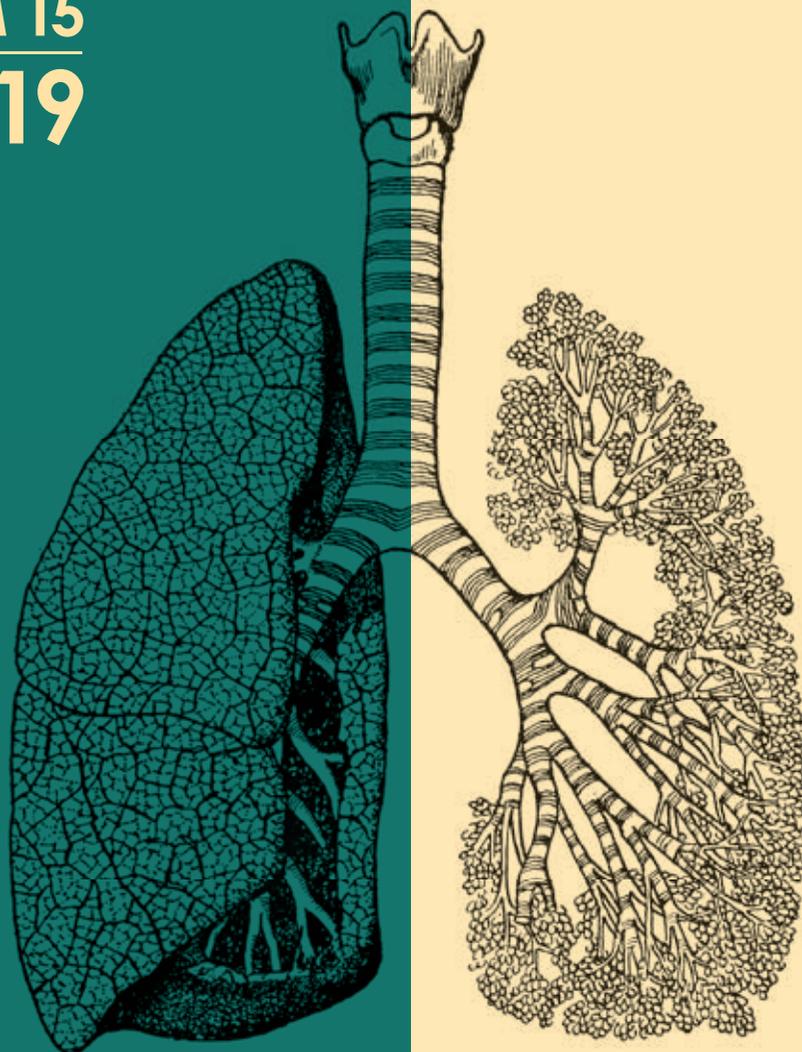


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **7** ТОМ 15
2019



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ №1

Профессор А.В. АВЕРЬЯНОВ
о современных
методах диагностики
и лечения пациентов
с бронхолегочными
заболеваниями

4

Терапия тяжелой
эозинофильной астмы
с использованием
моноклональных
антител
к интерлейкину

24

Российский
и европейский опыт
ведения пациентов
с хронической
обструктивной
болезнью легких

62



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

22-23
ноября
2019



**VII ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС
АССОЦИАЦИИ
ДЕТСКИХ
АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ
РОССИИ**

МОСКВА



**г. Москва, пл. Европы, 2,
отель
«Рэдиссон Славянская»**

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:
MICE Partner
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 7.
Пульмонология и оториноларингология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Руководитель проекта
«Пульмонология и оториноларингология»
М. ТИШИН
(m.tishin@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 7.
Pulmonology & Otorhinolaryngology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
Advertising Manager
«Pulmonology & Otorhinolaryngology»
M. TISHIN
(m.tishin@medforum-agency.ru)

Тираж 10 500 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*),
д.м.н. (Москва)

Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*),
MD, PhD (Moscow)

Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

А.А. ВИЗЕЛЬ
Н.П. КНЯЖЕСКАЯ
С.В. КОЗЛОВ
Н.М. НЕНАШЕВА
Е.В. ПЕРЕДКОВА
Е.Л. САВЛЕВИЧ
О.И. СИМОНОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Т. АФОНЬКИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Editorial Board

Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof, MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

A.A. VIZEL
N.P. KNYAZHESKAYA
S.V. KOZLOV
N.M. NENASHEVA
Ye.V. PEREDKOVA
Ye.L. SAVLEVICH
O.I. SIMONOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS
Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA
Corrector Ye. SAMOYLOVA
Art Designer T. AFONKIN
Photography I. LUKYANENKO

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор А.В. АВЕРЬЯНОВ:
«Поиск генетических и фенотипических предикторов
развития заболеваний и ответа на терапию является одним
из наиболее актуальных направлений пульмонологии» 4

Клинические исследования

Л.Г. СПИРИДОНОВА, М.Б. ТЕН, И.В. ЛАБУТИН,
В.Р. МЕЖЕБОВСКИЙ
Выявление неспецифической микрофлоры
и ее лекарственной резистентности у больных
туберкулезом легких 8

Медицинский форум

Свободу носовому дыханию! 12
Терапия надежды: биологическая терапия и тяжелая
эозинофильная бронхиальная астма.
Результаты реальной клинической практики 24
Почему контроль астмы так трудно достижим 38
Хроническая обструктивная болезнь легких:
портрет в деталях 46
Хроническая обструктивная болезнь легких
как социально значимое заболевание 54
Российский и европейский опыт терапии
хронической обструктивной болезни легких 62
Вопросы оптимальной муколитической терапии
при бронхоэктазии 76

Contents

People. Events. Dates

Professor A.V. AVERYANOV:
‘The Search for Genetic and Phenotypic Predictors of Disease
Development and Response to Therapy
is One of the Most Relevant Areas of Pulmonology’

Clinical Studies

L.G. SPIRIDONOVA, M.B. TEN, I.V. LABUTIN,
V.R. MEZHEBOVSKY
Features of Detection of Nonspecific Microflora
and Its Drug Resistance in Patients
with Respiratory Tuberculosis

Medical Forum

Let Nasal Breathing Be Free!
The Therapy of Hope: Biological Therapy
and Severe Eosinophilic Asthma.
The Results of Real Clinical Practice
Why Asthma Control is So Hard to Be Achieved
Chronic Obstructive Pulmonary Disease:
the Portrait in Details
Chronic Obstructive Pulmonary Disease
as a Socially Significant Disease
Russian and European Experience in the Treatment
of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Issues of Optimal Mucolytic Therapy
in the Case of Bronchiectasia



Профессор А.В. АВЕРЬЯНОВ: «Поиск генетических и фенотипических предикторов развития заболеваний и ответа на терапию является одним из наиболее актуальных направлений пульмонологии»



О распространенности болезней органов дыхания, мерах их профилактики, диагностических возможностях, а также об актуальных проблемах в пульмонологии рассказывает Александр Вячеславович АВЕРЬЯНОВ, главный научный сотрудник, руководитель центра пульмонологии Федерального научно-клинического центра ФМБА России, д.м.н., профессор кафедры терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

– Александр Вячеславович, с какими заболеваниями легких пульмонологи чаще всего сталкиваются в повседневной клинической практике?

– Среди наиболее распространенных болезней органов дыхания как в мире, так и в России – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма и пневмония. Однако сегодня эти болезни достаточно успешно диагностируют и лечат терапевты и врачи общей практики. Пульмонологам достаются более тяжелые и диагностически трудные случаи. Конечно, наш удел – редкие интерстициальные заболевания легких, такие как саркоидоз, идиопатический легочный фиброз, экзогенный альвеолит. Ведение пациентов с респираторными осложнениями нелегочных или системных заболеваний, например поражением легких при системных васкулитах, болезнях соединительной ткани, лекарственных пневмониях, также требует участия пульмонолога.

– Что говорит статистика – количество пациентов с заболеваниями легких увеличивается или уменьшается?

– В целом по большинству респираторных нозологий отмечается повышение показателей заболеваемости и распространенности. Это объясняется не только реальным ростом заболеваемости, но и более высокой выявляемостью тех болезней, которые раньше оставались нераспознанными в силу дефицита

диагностического инструментария. С широким внедрением в практику компьютерной томографии, спирометрии мы стали намного чаще, чем 10–15 лет назад, диагностировать бронхоэктазы, астму, интерстициальные пневмонии и т.д. Исключение составляет, пожалуй, внебольничная пневмония, при которой наблюдаются колебания заболеваемости, сопряженные с особенностями эпидемий гриппа.

– Существуют ли надежные методы профилактики болезни легких?

– К сожалению, абсолютно надежных способов профилактики нет. Конечно, сезонная профилактика гриппа и пневмококковых инфекций с помощью вакцинации существенно снижает риск тяжелого течения заболевания. Защита дыхательных путей при работе в условиях запыленности и загазованности, равно как и отказ от курения, также уменьшают вероятность заболевания ХОБЛ. Однако некоторые факторы риска полностью исключить не представляется возможным. Состояние окружающей среды, воздуха, которым мы дышим, особенно в крупных городах, далеко от идеального. Невозможно контролировать и генетические факторы, зачастую определяющие риск возникновения и тяжесть аллергических и других заболеваний легких.

– Как часто население должно проходить рентгенологическое обследование легких в профилактических целях?



Пульмонология

– Традиционную флюорографию следует выполнять один раз в год. Что касается низкодозовой компьютерной томографии для скрининга рака легкого, эксперты не пришли к единодушному мнению, дискуссии о соотношении «польза – риск» лучевой нагрузки, а также периодичности проведения продолжают.

– Какие новые методы диагностики используются в пульмонологической практике?

– Приоритетным направлением считается развитие малоинвазивных, прежде всего эндобронхиальных технологий. В последние годы появились такие методы, как электромагнитная навигация для точной трансbronхиальной щипцовой биопсии периферических образований, трансbronхиальная криобиопсия, конфокальная лазерная эндомикроскопия дистальных дыхательных путей. На подходе роботизированные методы выполнения диагностических и лечебных бронхоскопий. Важным направлением является разработка программ искусственного интеллекта в области оценки рентгенологических изображений. Сотрудники НИИ пульмонологии принимали участие в создании одной из таких платформ совместно с резидентом из Сколково. Наконец, важным диагностическим достижением можно считать стремление к мультидисциплинарной дискуссии, когда в случае сложного пульмонологического диагноза решение принимается не лечащим врачом и заведующим отделением, а консилиумом специалистов, состоящим из пульмонолога, рентгенолога и морфолога, нередко с привлечением ревматолога, бронхолога.

– Как известно, не последнюю роль среди факторов риска развития рака легкого, ХОБЛ и эмфиземы легких играет табакокурение. Какие признаки указывают на заболевание легких у курильщика?

– Симптомы обычные – кашель и одышка. К сожалению, перечис-

ленные вами болезни на ранних стадиях протекают практически бессимптомно. Если говорить о ХОБЛ и эмфиземе, то в силу их медленного развития пациенты адаптируются к возникающим проблемам и обращаются к специалисту на поздних стадиях, когда остановить болезнь уже невозможно.

– В последние годы в нашей стране действует антитабачная программа. Курильщиков стало меньше. Отразилось ли это на снижении уровня заболеваемости населения бронхолегочными патологиями?

– Болезням, ассоциированным с курением, присущ эффект накопления. Они возникают не сразу. Соответственно доля таких заболеваний не может быстро снизиться при отказе от курения. Многие пациенты с ХОБЛ, равно как и будущие больные раком легкого, уже бросившие курить, но имеющие накопленный риск за предшествующие годы, еще не знают о своей болезни.

– Расскажите, пожалуйста, о современных методах лечения бронхолегочных заболеваний. Внедряются ли в пульмонологическую практику инновационные методы, современная таргетная терапия?

– Конечно, прогресс в нашей области заметен. И это связано не только с появлением новых лекарственных препаратов. За прошедшие десять лет внедрено множество инновационных ингаляционных форм для лечения астмы и ХОБЛ. За последние два года фармацевтический рынок пополнился иммунобиологическими препаратами для лечения тяжелой гиперэозинофильной астмы. Кроме того, в России зарегистрированы два антибронхальных лекарственных средства нинтеданиб и пирфенидон, высоко эффективные при идиопатическом легочном фиброзе. Что касается таргетных препаратов, сегодня в нашем арсенале имеются лекарственные средства для больных муковисцидозом с определенными мутаци-

ями. Это огромный шаг вперед. Внедрены и новые инструментальные методы лечения, в частности эндобронхиальные спирали для уменьшения эмфиземы легких, бронхиальная термопластика для лечения тяжелой астмы. Кстати, последняя технология впервые в России была применена в НИИ пульмонологии на клинической базе ФНКЦ ФМБА России: бронхиальная термопластика, примененная у нашей коллеги, длительно страдавшей неконтролируемым течением бронхиальной астмы, продемонстрировала высокий клинический и функциональный эффект. Высокотехнологичная медицинская помощь вполне может составить конкуренцию дорогостоящей лекарственной терапии, если будет покрываться за счет средств обязательного медицинского страхования. Нельзя не упомянуть и о наших собственных разработках. С 2013 г. мы изучали эффекты трансплантации мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с быстро прогрессирующими формами интерстициальных болезней легких и, наконец, поняли, почему многие попытки в области клеточной терапии претерпели неудачу либо не продемонстрировали значительных клинических преимуществ. Полученные результаты лягут в основу патента на изобретение и большой научной статьи, которую мы надеемся опубликовать в одном из рейтинговых зарубежных журналов.

– Какие, на ваш взгляд, направления пульмонологии наиболее перспективны?

– Думаю, пульмонология существенно не отличается от других сфер медицины. Без сомнения, мир движется к персонифицированной медицине. Поэтому поиск генетических и фенотипических предикторов развития заболеваний и ответа на терапию является одним из наиболее актуальных направлений. Малоинвазивные технологии диагностики и лечения – крайне востребованная и перспективная область.



Актуальное интервью

Легочный диагноз нередко основан на морфологическом анализе. Однако получить биопсийный материал удается далеко не всегда. Не случайно поиск новых методов «оптической биопсии», способов визуализации ткани легких в режиме реального времени – одна из важнейших задач, и решить ее можно с привлечением отечественной физической науки, которая пока еще не полностью продемонстрирована.

Уверен, что будущая медицина – это и биоинженерные органы, которые придут на смену донорской трансплантации, с отменой пожизненного приема цитостатиков. Программы по биоинженерии активно разрабатываются на Западе. Например, в США уже сконструировано биоинженерное легкое у свиней. На конструкцию человеческого органа отводится не более 10–15 лет. Это уже абсолютный переворот в медицине и путь к существенному продлению жизни. Я поднимал этот вопрос в прошлом году на совещании у министра здравоохранения. Увы, не был услышан.

– Какие первоочередные задачи стоят перед российской пульмонологической службой? Какие меры необходимо предпринять для совершенствования ее работы?

– Прежде чем ставить задачи перед службой, ее необходимо восстановить. Пульмонология как специальность к концу 1980-х гг. занимала высокие позиции, прежде всего благодаря усилиям академика А.Г. Чучалина. Тогда по всей стране открывались пульмонологические отделения, центры, профильные кафедры, пульмонологические кабинеты в поликлиниках, развивались смежные специальности, был создан Московский институт пульмонологии. К сожалению, те позиции сегодня практически утрачены. Врачей-пульмологов осталось чуть более полутора тысяч на всю страну. Для сравнения: фтизиатров в России более 7500. И когда чиновники из Минздрава спрашивают, почему в России смертность от пневмоний в два раза выше, чем в Европе, ответ прост: потому что государство в их лице отвернулось от пульмонологии. Еще раз вернуться к той же фтизиатрии. В 2006 г. принята федеральная целевая программа по борьбе с туберкулезом, предусматривавшая как развитие материально-технической базы специализированных учреждений, так и финансирование их текущей деятельности, профилактику, лекарственное обеспечение, подготовку кадров и т.д. Как следствие – спустя 12 лет снижение в три раза заболеваемости и в шесть раз

смертности от туберкулеза, прежде всего легких, по данным официальной статистики. Подобную программу специалисты НИИ пульмонологии предлагали еще в 2003 г. на единственной в истории коллегии Минздрава России, посвященной актуальным пульмонологическим проблемам. Тогда же мы разработали Концепцию развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации. Ее можно почитать, она в открытом доступе. Под каждым ее пунктом можно подписаться и сегодня.

Справедливости ради надо заметить, что возглавлявшие в середине 2000-х гг. Минздравсоцразвития России министр М.Ю. Зурабов и его первый заместитель В.И. Стародубов понимали проблемы пульмонологии и пытались их решить. В 2007 г. было открыто федеральное финансирование по строительству здания НИИ пульмонологии, вложены средства в развитие инфраструктуры института, поддержана программа по развитию трансплантации легких и другие важные инициативы. Увы, спустя год во главе Минздрава стояли другие люди... Что касается смертности от пневмонии, проблема решается, причем отнюдь не статистическими методами. ☺



МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов
для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО РАЗВИТИЮ
НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Реклама

МОСКВА, РОССИЯ
03 АПРЕЛЯ 2019 Г.

КОНГРЕСС-ЦЕНТР ЦЕНТРАЛЬНОГО ДОМА ЖУРНАЛИСТОВ,
МОСКВА, НИКИТСКИЙ БУЛЬВАР, Д. 8А (МЕТРО АРБАТСКАЯ)

8-495-414-62-70

INFO-CARDIO@CARDIO-EUA.ASIA

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких

Л.Г. Спиридонова, к.м.н., М.Б. Тен, к.м.н., И.В. Лабутин, к.м.н.,
В.Р. Межебовский, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Владимир Рафаилович Межебовский, k_tub@orgma.ru

Для цитирования: Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. «Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких» // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 7. С. 8–11.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-7-8-11

*Цель исследования – определить современный спектр неспецифической микрофлоры, а также ее лекарственную чувствительность при проведении микробиологической диагностики у больных туберкулезом легких. Проанализированы материалы бактериологического исследования 79 образцов мокроты, полученных от пациентов с различными клиническими формами туберкулеза. Положительные результаты получены в 52 случаях. Основным показанием к проведению исследования на наличие условно патогенных и облигатно-патогенных микроорганизмов служила фоновая патология. У больных с впервые выявленным туберкулезом микрофлора была представлена грамположительными кокками, преимущественно облигатными патогенами *Streptococcus pyogenes* и *St. pneumoniae* (55,6%). У пациентов с хроническими формами туберкулеза преобладала условно патогенная микрофлора (61,7%). Во всех случаях у больных туберкулезом, ассоциированным с вирусом иммунодефицита человека, обнаружено сочетание бактериального возбудителя (грамположительные кокки, микробы семейства *Enterobacteriaceae*) с грибами рода *Candida*. Зарегистрирована высокая частота лекарственной устойчивости неспецифической микрофлоры к фторхинолонам, кларитромицину, ампициллину, цефтриаксону. Не исключена связь между свойствами лекарственной резистентности неспецифической микрофлоры и микобактерий туберкулеза, что требует дальнейшего изучения.*

Ключевые слова: неспецифическая микрофлора, мокрота, бактериологическое исследование

Введение

В настоящее время туберкулез, будучи ведущей инфекционной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, представляет одну из актуальных проблем здравоохранения. Несмотря на стабилизацию и некоторое снижение основ-

ных показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза в Российской Федерации, эпидемическая ситуация в отношении туберкулеза остается напряженной. Помимо выявления новых случаев туберкулеза ежегодно увеличивается количество больных как

с первичными, так и с вторичными лекарственно-устойчивыми формами заболевания. Кроме того, туберкулезный процесс зачастую развивается на фоне неспецифических патологических воспалительных изменений в органах дыхания [1–3]. Совместное сочетание инфекционных патогенов [4–6] оказывает взаимное негативное влияние на прогноз и возможность клинического выздоровления [7, 8]. Так, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на фоне туберкулеза поддерживает патологический процесс, замедляя репарацию, осложняя течение туберкулеза, и приводит к неблагоприятному исходу [9, 10]. Туберкулезный процесс у больных ХОБЛ характеризуется более тяжелыми формами с более высокой частотой образования полостей распада, бактериовыделением в мокроте, наличием осложнений, замедленной динамикой [10]. Целью работы стало определение спектра неспецифической микрофлоры и ее лекарственной чувствительности к антимикробным средствам у больных туберкулезом легких.

Материал и методы

Проанализированы результаты микробиологического исследования мокроты, полученной от 79 (21,7%) больных туберкулезом, поступивших на обследование и лечение в стационарные отделения противотуберкулезного диспансера г. Оренбурга в тече-



ние шести месяцев 2018 г. Всего за указанный период в стационаре обследовано 364 (100%) пациента. Изучен спектр нетуберкулезной микрофлоры, а также ее лекарственная чувствительность к антимикробным препаратам. Оценивались основные показания к направлению на анализ, результаты проведенного обследования и его эффективность. Исследование мокроты на неспецифическую микрофлору проводилось количественным методом, согласно приказу Минздрава России от 9 января 1995 г. № 8 «О развитии и совершенствовании деятельности лабораторий клинической микробиологии (бактериологии) лечебно-профилактических учреждений». Из 1 мл доставленной в лабораторию мокроты готовилась гомогенная эмульсия с последующим десятикратным поэтапным разведением и посевом на плотные питательные среды: 5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро. Посевы инкубировались при температуре 37 °С, через 24 часа учитывалась численность каждого вида микроорганизмов. Положительный результат регистрировался при наличии микроорганизма в этиологически значимых концентрациях – содержание бактерий $\geq 10^7$ КОЕ в 1 мл мокроты. Лекарственную чувствительность выделенных культур к антибактериальным препаратам оценивали диско-диффузионным методом, в соответствии со стандартами и методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», утвержденными Главным государственным санитарным врачом РФ 4 марта 2004 г. Из всех участников исследования положительный результат посева на неспецифическую микрофлору зарегистрирован у 52. В свою очередь эти пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 18 (34,6%) пациентов с впервые выявленным туберкулезом, во вторую – 34 (65,4%) пациента с хроническими формами заболевания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ MS Excel. Для значений, описываемых нормальным распределением, рассчитывали среднюю арифметическую величину M , стандартное отклонение δ , стандартную ошибку средней величины m . Две выборки сравнивали с помощью непараметрического критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

На исследование мокроты на неспецифическую микрофлору за шесть месяцев 2018 г. из 364 пациентов, пребывавших в стационаре, было направлено 79 (21,7%). Основные причины направления на обследование представлены на рисунке.

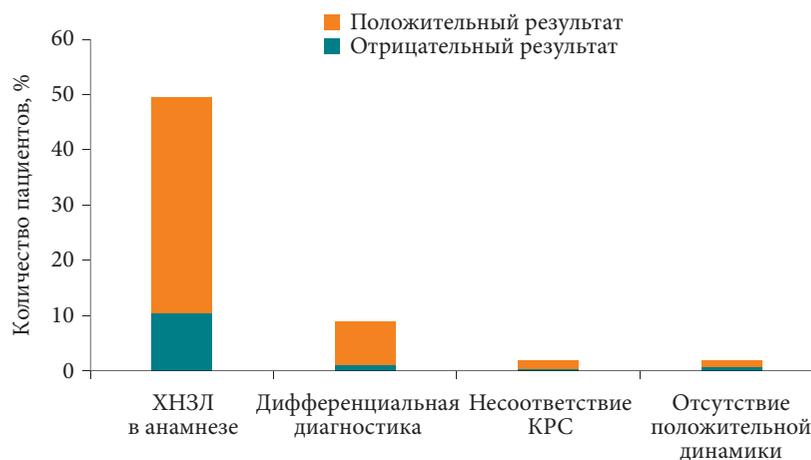
Наличие хронических неспецифических заболеваний легких в анамнезе для направления на обследование послужило поводом для обследования в 69,6% случаев. С целью дифференциальной диагностики туберкулеза с неспецифическими заболеваниями легких в бактериологическую лабораторию были направлены образцы мокроты, полученные от 17,7% пациентов. Незначительная доля пациентов, обследуемых для выявления этиологии воспалительного процесса в легких при проведении дифференциальной диагностики

внебольничной пневмонии и туберкулеза, может быть обусловлена специализированным характером уровня оказания медицинской помощи и качеством первичной дифференциальной диагностики на амбулаторно-поликлиническом этапе. При несоответствии клинической и рентгенологической картины или отсутствию положительной динамики туберкулезного процесса обследовались 12,7% пациентов.

Таким образом, основным показанием для выявления условно патогенных и облигатно-патогенных микроорганизмов стала фоновая патология.

В процессе исследования зафиксировано высокое число положительных результатов детекции неспецифических микроорганизмов – от 53% при имеющихся заболеваниях легочной системы до 67% при неэффективном лечении туберкулеза.

Половозрастной состав в группах сравнения не имел статистически достоверных различий. В первой группе мужчины составили 77,8% (средний возраст – 44,4 года), во второй – 85,3% (средний возраст – 43,2 года) ($p > 0,05$). В первой группе ($n = 18$) преобладали пациенты с длительным стажем курения в анамнезе (более десяти лет) – 11 (61,1%). Во второй группе ($n = 34$) таковых на-



ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких. КРС – клиничко-рентгенологические симптомы.

Показания для проведения и результаты исследования на неспецифическую микрофлору



считывалось 15 (44,1%) ($p < 0,05$). Хронические неспецифические заболевания легких в анамнезе имели место у 12 (66,7%) пациентов первой группы и 21 (61,8%) больного – второй ($p > 0,05$). Иная сопутствующая патология, коморбидная туберкулезу, ВИЧ-инфекция была зарегистри-

рована у шести (33,3%) пациентов первой группы и 19 (55,9%) пациентов – второй ($p < 0,05$). В обеих группах среди клинических форм туберкулеза преобладали инфильтративная и диссеминированная (табл. 1).

В микробном пейзаже нижних дыхательных путей у больных тубер-

кулезом были выделены две группы микроорганизмов (табл. 2). Ассоциации микроорганизмов, представленные бактериальным возбудителем и грибами рода *Candida* во всех случаях, зарегистрированы в двух (11,2%) пробах в первой группе и 21 (64,7%) пробе – во второй. Это сочетание встречалось только у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания и скорее всего было связано с сопутствующими кандидозами, часто генерализованного характера при развитии выраженного иммунодефицита. У больных с впервые выявленным туберкулезом микрофлора была представлена грамположительными кокками, преимущественно облигатными патогенами *Streptococcus pyogenes* и *St. pneumoniae* (55,6%). У пациентов с хроническими формами туберкулеза преобладала условно патогенная микрофлора – 61,7%. Таким образом, проведенное исследование доказывает фактическое замещение резидентной микрофлоры несвойственными в норме грамотрицательными палочками, в том числе представителями условно патогенной микрофлоры рода *Citrobacter*. Данное обстоятельство связано с длительным антибактериальным лечением туберкулеза комбинацией нескольких antimicrobных препаратов. Кроме того, установлено, что все облигатные патогены, такие как *St. pyogenes* и *St. pneumoniae*, в обеих группах выявлены у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

В отношении зарегистрированной неспецифической микрофлоры были дополнительно проведены исследования профилей резистентности antimicrobных препаратов (табл. 3). Лекарственную чувствительность выделенных штаммов оценивали с использованием антибактериальных препаратов первого ряда и по необходимости дополнительных средств, характеризующихся природной активностью в отношении выделенных микроорганизмов и клинически подтвержденной эффек-

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза у пациентов с положительным результатом посева на неспецифическую микрофлору

Клиническая форма туберкулеза	Первая группа (n = 18), абс. (%)	Вторая группа (n = 34), абс. (%)	Достоверность разницы
Инфильтративная	7 (38,9)	11 (32,4)	$p > 0,05$
Диссеминированная	9 (50,0)	7 (20,6)	$p < 0,05$
Казеозная пневмония	–	6 (17,6)	$p < 0,05$
Фиброзно-кавернозная	–	6 (17,6)	$p < 0,05$
Внутригрудные лимфоузлы	2 (11,1)	4 (11,8)	$p > 0,05$
Всего	18 (100)	34 (100)	

Таблица 2. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у больных туберкулезом

Возбудитель	Первая группа (n = 18), абс. (%)	Вторая группа (n = 34), абс. (%)
Грамположительные кокки, в том числе	18 (100)	30 (88,2)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6 (33,3)	10 (29,4)
<i>St. viridans</i>	6 (33,3)	12 (35,3)
<i>St. pneumoniae</i>	4 (22,2)	1 (2,9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	–	6 (17,7)
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (11,2)	1 (2,9)
<i>Enterobacteriaceae</i> , в том числе	–	4 (11,8)
<i>Esherichia coli</i>	–	2 (5,9)
<i>Citrobacter</i> spp.	–	2 (5,9)
Всего	18 (100)	34 (100)

Таблица 3. Лекарственная устойчивость неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом

Антибактериальные препараты	Количество исследованных культур	Количество устойчивых культур, абс. (%)	Количество чувствительных культур, абс. (%)
Офлоксацин	42	32 (76,2)	10 (23,8)
Моксифлоксацин	42	29 (69,0)	13 (31,0)
Кларитромицин	42	29 (69,0)	13 (31,0)
Ампициллин	19	16 (84,2)	5 (15,8)
Амоксиклав	10	4 (40,0)	6 (60,0)
Имипенем	6	0	6 (100)
Цефазолин	8	6 (75,0)	2 (25,0)
Цефтриаксон	24	18 (75,0)	6 (25,0)
Цефепим	6	3 (50,0)	3 (50,0)
Амикацин	8	2 (25,0)	6 (75,0)
Линкомицин	2	1 (50,0)	1 (50,0)



тивностью при соответствующих инфекциях.

Согласно полученным результатам, зафиксирована высокая частота лекарственной устойчивости неспецифической микрофлоры к фторхинолонам, кларитромицину, ампициллину, цефтриаксону. Это важно учитывать при ле-

чении пациентов с вторичной инфекцией.

Выводы

Микробный пейзаж нижних дыхательных путей больных туберкулезом легких в подавляющем большинстве случаев представлен грамположительными кок-

ками, преимущественно условно патогенными микроорганизмами рода *Streptococcus*.

Не исключена связь между свойствами лекарственной резистентности неспецифической микрофлоры и микобактерий туберкулеза, что требует дальнейшего изучения. ☼

Литература

1. Браженко Н.А., Браженко О.Н., Катичева А.В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96. № 7. С. 66–67.
2. Ибрагимова М.Р., Багишева Н.В., Ибрагимова А.Р. Сердечно-легочная коморбидность, влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение хронической обструктивной болезни легких и впервые выявленный туберкулез // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2017. Т. 32. № 1. С. 70–73.
3. Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга. М., 2003.
4. Руденко С.А., Мордык А.В., Багишева Н.В., Емельянова Ю.А. Сравнительные аспекты бактериологической диагностики, течения и результатов лечения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Человек и здоровье. 2017. № 3. С. 49–54.
5. Гизатуллина Э.Д. Характеристика неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом // Практическая медицина. 2010. № 1 (40). С. 78–81.
6. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых // Практическая пульмонология. 2016. № 4. С. 40–46.
7. Мишин В.Ю., Завражнов С.П. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с сопутствующей неспецифической бронхолегочной инфекцией // Пульмонология. 2005. Приложение. 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме. Рез. № 767. С. 208.
8. Гаврильев С.С., Николаев В.П., Винокурова М.К. и др. Совершенствование технологии химиотерапии туберкулеза легких, отягощенного сопутствующими заболеваниями // Проблемы туберкулеза. 2001. № 2. С. 8–11.
9. Лушников А.В., Великая О.В. Туберкулез легких и ХОБЛ // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6. С. 624.
10. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10. № 6. С. 60–70.

Features of Detection of Nonspecific Microflora and Its Drug Resistance in Patients with Respiratory Tuberculosis

L.G. Spiridonova, PhD, M.B. Ten, PhD, I.V. Labutin, PhD, V.R. Mezhebovsky, DM, Prof.

Orenburg State Medical University

Contact person: Vladimir Rafailovich Mezhebovsky, k_tub@orgma.ru

*The purpose of the study is to determine the modern spectrum of visible microflora, as well as its drug sensitivity during microbiological diagnostics in patients with respiratory tuberculosis. For this purpose, materials of bacteriological examination of 79 sputum samples obtained from patients suffering from various clinical forms of pulmonary tuberculosis were analyzed. Positive results were obtained in 52 cases. The main indication for the detection of conditionally pathogenic and obligate pathogenic microorganisms was the presence of background pathology. In newly diagnosed patients with tuberculosis, microflora was detected by gram-positive cocci, limited by obligate pathogens: *Streptococcus pyogenes* and *St. pneumoniae* (55.6%). In patients with chronic tuberculosis, conditionally pathogenic microflora prevails (61.7%). In all cases, a combination of a bacterial pathogen (gram-positive cocci, bacteria of the family Enterobacteriaceae) with fungi of the genus *Candida* is found in patients with HIV-associated tuberculosis. There is a high frequency of drug resistance of the observed microflora to fluoroquinolones, clarithromycin, ampicillin, ceftriaxone. The relationship between the properties of drug resistance observed by nonspecific microflora and *Mycobacterium tuberculosis* is not excluded, which requires further study.*

Key words: nonspecific microflora, sputum, bacteriological examination



Свободу носовому дыханию!

В рамках II Всероссийского конгресса Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России при поддержке компании «ВЕРТЕКС» состоялся симпозиум, посвященный современным возможностям лечения патологии носа, воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Участники симпозиума обсудили проблемы диагностики и лечения заболеваний носа, проанализировали преимущества топических глюкокортикостероидов (мометазона фураат) у больных с нарушением носового дыхания.



Профессор, д.м.н.
В.М. Свистушкин

В начале выступления д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, директор клиники болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный оториноларинголог Центрального федерального округа Валерий Михайлович СВИСТУШКИН отметил, что причин назальной обструкции много. Основные из них – воспаление слизистой оболочки, обусловленное острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), синуситом, аллергическим ринитом, и структурные нарушения (искрив-

Назальная обструкция: аспекты консервативного и хирургического лечения

ление носовой перегородки, *concha bulbosae* и т.д.). Многие заблуждаются, думая, что острый ринит и синусит – разные заболевания, диагноз риносинусита требует обязательного назначения системных антибиотиков, а диагноз острого синусита – непременно проведения рентгенологического исследования для назначения лечения.

В классификации острого риносинусита произошли изменения¹. В настоящее время ОРЗ приравнены к синуситу. Синусит – заболевание пазух носа имеет место при банальном насморке и ОРЗ.

Вирусные воспаления в пазухах носа в большинстве случаев обусловлены различными респираторными вирусами, поэтому применение в первые дни заболевания системных антибактериальных препаратов лишено смысла.

F. Rodrigues и соавт. изучали вирусную нагрузку у детей при остром риносинусите. В 41,1% случаев были обнаружены нуклеиновые кислоты более чем одного респираторного вируса. Наиболее

часто выявлялись пикорнавирусы – 32,3%, в частности риновирусы – 27,5%. Доля бокавирусов составила 8,4%, аденовирусов – 4,0%, метапневмовирусов – 2,2%².

Среди бактериальных возбудителей острого синусита наиболее значимы *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

При остром бактериальном риносинусите симптомы персистируют более десяти дней в отсутствие клинического улучшения. Заболевание начинается с тяжелых симптомов, высокой температуры тела (> 39 °C), гнойных выделений из носа либо боли в области лица в течение не менее трех-четырех дней. Нередко симптомы ухудшаются (возобновляются лихорадка, головная боль, увеличивается количество выделений из носа после типичной острой респираторной вирусной инфекции продолжительностью пять-шесть дней с первоначальным улучшением)^{1, 3}. Какой вид этиотропного лечения выбрать – противовирусный или антибактериальный? Вопрос спор-

¹ Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists // Rhinology. 2012. Vol. 50. № 1. P. 1–12.

² Rodrigues F., Foster D., Nicoli E. et al. Relationships between rhinitis symptoms, respiratory viral infections and nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* in children attending daycare // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013. Vol. 32. № 3. P. 227–232.

³ Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов. Методические рекомендации / под ред. Х.Т. Абдулкеримова, Т.И. Гаращенко, В.И. Кошеля и др. М. – СПб., 2014.



Сателлитный симпозиум компании «ВЕРТЕКС»

оториноларингология

ный и решается в каждом случае индивидуально.

При любом остром процессе требуется патогенетическое (противовоспалительное) и симптоматическое лечение.

Стартовая противовирусная терапия предусматривает применение базисных противовирусных препаратов, препятствующих распространению и размножению возбудителя.

Что касается интерферонов и их индукторов, при нетяжелом, неотягощенном течении ОРЗ они не рекомендуются. У «интерфероновых детей», то есть у тех детей, которые часто используют интерферон, собственный иммунитет резко снижается.

Обратите внимание: вирусы гриппа и вирусы респираторной группы – мощные стимуляторы синтеза интерфероновой защиты. Использование дополнительных стимуляторов, равно как и дополнительных препаратов интерферонов в виде капель и свечей, необоснованно⁴.

Антибактериальная терапия назначается при остром бактериальном риносинусите, который диагностируют:

- ✓ при наличии симптомов или признаков острого риносинусита в течение десяти дней или более после появления симптомов верхних дыхательных путей;
- ✓ ухудшении симптомов или признаков острого риносинусита в течение пяти дней после первоначального улучшения (двойное ухудшение)⁵.

При умеренных первоначальных симптомах назначение антибактериальной терапии можно отложить при условии обязательной повторной оценки состояния.

Выбор адекватного антибиотика – задача непростая. Рост устойчивости *St. pneumoniae* к большинству антибиотиков сегодня приобретает характер эпидемии. Устойчивые к антибиотикам изоляты *St. pneumoniae* выделяются даже у пациентов, которые ранее не получали антибактериальную терапию⁶. Устойчивость *St. pneumoniae* к амоксициллину составляет 5,7%, кларитромицину – 24,4%, азитромицину – 31,7%. Устойчивость *H. influenzae* – 4,8, 98,4 и 91,2% соответственно.

Для более четкого позиционирования антибиотиков рекомендуется выделять средства первой, второй и третьей линии терапии. Из-за роста устойчивости *St. pneumoniae* к макролидным антибиотикам и необходимости сохранения этого класса препаратов эксперты рекомендуют назначать их во второй и даже третьей линии. То есть сначала используется пенициллиновая группа, аминопенициллины защищенные, цефалоспорины второго и третьего поколения, только потом макролиды⁷.

В обязательный стандарт лечения острого риносинусита входит патогенетическая терапия. Топические глюкокортикостероиды (ГКС) – средства номер один для достижения местного патогенетического эффекта. Результаты ряда клинических исследований

продемонстрировали эффективность и безопасность топических ГКС, в том числе в монорежиме, при остром риносинусите. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 981 пациента с острым риносинуситом мометазона фуруат 400 мкг/сут эффективнее, чем плацебо и амоксициллин, воздействовал на основные симптомы заболевания. Кроме того, мометазона фуруат достоверно уменьшал назальную обструкцию⁸.

Показано, что мометазона фуруат в монорежиме эффективнее, чем монотерапия антибактериальными препаратами, улучшает качество жизни пациентов с острым риносинуситом⁹.

Добавление топических ГКС (мометазона фуруат) к антибактериальной терапии при остром риносинусите способствует более быстрому купированию симптомов заболевания по сравнению с монотерапией антибиотиком. Комбинация мометазона фуруата и антибактериального препарата эффективна в снижении выраженности симптомов гайморита (выделения из носа, заложенность носа, головная боль, боль в области лица, кашель)¹⁰.

Частота эпизодов обострений острого риносинусита на фоне терапии топическим ГКС мометазона фуруатом в форме назального спрея достоверно снижается⁸.

Продолжительность применения топических ГКС при остром воспалительном процессе – не менее

⁴ Шишкова В.Н. Возможности современных препаратов в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа // РМЖ. 2016. Т. 24. № 6. С. 395–400.

⁵ Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N. et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007. Vol. 137. Suppl. 3. P. S1–31.

⁶ Cherazard R., Epstein M., Doan T.L. et al. Antimicrobial resistant Streptococcus pneumoniae: prevalence, mechanisms, and clinical implications // Am. J. Ther. 2017. Vol. 24. № 3. P. e361–e369.

⁷ Яковлев С.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике // Вестник практического врача. 2016. Спецвыпуск 1. С. 2–4.

⁸ Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116. № 6. P. 1289–1295.

⁹ Bachert C., Meltzer E.O. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis // Rhinology. 2007. Vol. 45. № 3. P. 190–196.

¹⁰ Meltzer E.O., Charous B.L., Busse W.W. et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 106. № 4. P. 630–637.



II Всероссийский конгресс Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России

месяца. В течение этого периода состояние пазух носа нормализуется.

Актуальной проблемой ринологии остается лечение полипозного риносинусита. В основе его развития лежат хронические инфекции, аллергия, нарушение синтеза арахидоновой кислоты, васкулиты, цилиарная дискинезия, кистозный фиброз. Результаты исследований подтвердили высокую эффективность топических ГКС после операции по удалению назальных полипов. Применение мометазона фуurato достоверно увеличивало период до рецидива полипозного процесса после эндоскопической хирургии пазух (Functional Endoscopic Sinus Surgery, FESS).

По мнению российских экспертов, в случае, когда полипы полностью блокируют носовые ходы, целесообразно удалить их, а затем назначить ГКС. При нейтрофильных полипах, которые обычно наблюдаются при полипозно-гнойных синуситах или сопровождаются бактериальным воспалением, не-

обходимы санация очага инфекции, назначение антибактериальной терапии и ГКС. При начальных формах полипозного риносинусита с небольшими отечными полипами в верхнем и среднем носовых ходах местные ГКС обеспечивают хороший результат. При выявлении у пациента аспириновой триады (непереносимость аспирина, бронхиальная астма, полипозный риносинусит) как медикаментозные, так и хирургические методы терапии дают кратковременный эффект. Предпочтение отдается топическим ГКС и антилейкотриеновым препаратам.

Что касается выбора метода и объема хирургического лечения, вопрос остается дискуссионным. Успех во многом зависит от опыта и квалификации хирурга, наличия современного оборудования, позволяющего свести к минимуму риск осложнений при проведении вмешательств. Так, европейские и американские эксперты придерживаются принципов радикального эндоскопического вмеша-

тельства (FESS) при полипозном риносинусите. Они пропагандируют максимальное удаление полипозной ткани, создание единой синоназальной полости, включая удаление средней раковины, фронтотомию, облегчение условий для эффективного промывания пазух носа, с последующим систематическим промыванием послеоперационной полости и назначением топической медикаментозной терапии.

Сегодня в арсенале врача имеются эффективные средства этиотропной и патогенетической направленности для лечения острого и полипозного риносинусита. С позиций доказательной медицины применение топического ГКС мометазона фуurato с подтвержденной эффективностью и безопасностью юридически обоснованно. Рациональная медикаментозная терапия отечественным препаратом мометазона фуurato в форме спрея (Нозефрин) эффективна у пациентов с риносинуситом и полипозом носа.



Профессор, д.м.н.,
Г.Н. Никифорова

По мнению д.м.н., профессора кафедры болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Галины Николаевны НИКИФОРОВОЙ, безобидным аллергический ринит (АР) считают только те,

Аллергический ринит. Современные возможности лечения

кто никогда с ним не сталкивался. Человек рождается с Th_2 -иммунным ответом. После рождения определенные факторы, в частности ранняя колонизация, наличие братьев и сестер, посещение детских коллективов, глистные инвазии, «фермерский» стиль жизни, способствуют конверсии Th_2 -ответа в Th_1 -ответ. В этом случае аллергия не развивается, риск развития аутоиммунных и других заболеваний достаточно низкий. Если конверсия не произошла, риск развития аллергических заболеваний крайне высок. По данным Всемирной организации здравоохранения, АР страдают почти 40% населения развитых стран. По прогнозам, тенденция к росту распространенности заболевания сохранится¹¹.

Известно несколько гипотез роста распространенности аллергических заболеваний: генетическая, гигиеническая, экологическая, климатическая. Определенный вклад вносят рост потребления антибиотиков и пищевых добавок, иммунологическая нагрузка (вакцины, сыворотки), стресс как образ жизни. Ни одна из указанных гипотез не объясняет, почему аналогичные факторы в одних случаях провоцируют возникновение аллергии, в других – нет. Не установлена и связь между аллергией и общим состоянием здоровья¹¹. Согласно ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму), АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением

¹¹ Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. М., 2002.



Сателлитный симпозиум компании «ВЕРТЕКС»

слизистой оболочки полости носа и развивающееся после контакта с аллергеном. АР является предвестником и предрасполагающим фактором развития тяжелых, нередко инвалидизирующих заболеваний. Экономические последствия АР часто недооцениваются, поскольку заболевание не сопровождается высокими прямыми затратами. При этом непрямые расходы могут быть весьма значительными.

Клиническая картина АР с течением времени меняется, начинают превалировать тяжелые и смешанные формы. На фоне утяжеления заболевания появляются устойчивые к терапии фенотипы. Тяжелый АР, недостаточно контролируемый с помощью адекватной фармакотерапии (эффективной, безопасной, приемлемой с позиции современных руководств), рассматривают как тяжелую хроническую болезнь верхних дыхательных путей. У пациентов с тяжелым АР снижается качество жизни, сна, способность к обучению и профессиональной деятельности. Нередко имеет место коморбидная патология¹².

В России частота возникновения симптомов АР составляет 18–38%, в педиатрической популяции – 40%. Чаще болеют мальчики. Подъем заболеваемости регистрируется в раннем школьном возрасте.

Среди симптомов АР доминируют ринорея и назальная обструкция¹³. Однако при осмотре нередко отмечаются стаз периорбитальных вен, «аллергический салют», попереч-

ная складка на спинке носа из-за частого потирания кончика носа, покраснение кожи вокруг крыльев носа.

Симптомы АР обратимы при условии, что контакт с аллергеном устранен и заболевание контролируется.

Прежняя классификация АР утратила актуальность. По мнению экспертов, термины «сезонный» и «круглогодичный» не заменяют понятий «интермиттирующий» и «персистирующий». Ученые провели два перекрестных обследования – весеннее, в ходе которого 1321 врач общей практики зарегистрировал 3026 пациентов, пришедших на консультацию по поводу сезонного АР, и осенне-зимнее, в котором 1346 врачей зарегистрировали 3507 пациентов с круглогодичным АР. Сосредоточив внимание на количестве дней в неделю и последовательных недель в году, пациенты описали продолжительность симптомов. В 43,7% случаев врачи классифицировали заболевание как сезонное, хотя это был круглогодичный ринит. И наоборот: 44,6% пациентов с установленным врачами диагнозом круглогодичного АР имели сезонный АР¹⁴.

Современная классификация АР, в основе которой лежат длительность и тяжесть симптомов, предложена международными сообществами – Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии и Всемирной аллергологической организацией. Согласно ARIA, аллергический

ринит подразделяют на интермиттирующий (симптомы отмечаются менее четырех дней в неделю или менее четырех недель в году) и персистирующий (более четырех дней в неделю и более четырех недель в году)¹⁵. В зависимости от выраженности симптомов и качества жизни АР разделяют на легкий и среднетяжелый/тяжелый. При легкой форме заболевание не влияет на сон, занятия спортом, работоспособность и обучение в школе. Симптомы, доставляющие пациенту беспокойство, отсутствуют. При среднетяжелой и тяжелой формах нарушаются сон, дневная активность, снижаются работоспособность и успеваемость в школе, появляются беспокоящие симптомы^{16,17}.

В основе патогенеза АР лежат:

- воздействие антигенов окружающей среды (домашние и внешние аллергены, пищевые продукты);
- стойкая гиперпродукция и резкое усиление активности IgE;
- выделение IgE как результат взаимодействия между В- и Т-клетками, мастоцитами и базофилами при участии интерлейкинов (ИЛ) 4, 3, 18, молекул адгезии.

Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы и эндотелиальные клетки. Участие этих клеток определяет раннюю и позднюю фазы аллергической реакции. Один из основных медиаторов воспали-

Аллергология

¹² Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W. et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD) // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 3. P. 428–433.

¹³ Didier A., Chanal I., Klossek J.M. et al. La rhinite allergique: le point de vue du patient allergic rhinitis: the patient's point of view // Rev. Fr. Allergol. 1999. Vol. 39. № 3. P. 171–185.

¹⁴ Demoly P., Allaert F.A., Lecasble M. et al. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) // Allergy. 2003. Vol. 58. № 7. P. 672–675.

¹⁵ Bousquet J., Annesi-Maesano I., Carat F. et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group // Clin. Exp. Allergy. 2005. Vol. 35. № 6. P. 728–732.

¹⁶ Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N., Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. Suppl. 5. P. S147–334.

¹⁷ Bachert C., van Cauwenberge P., Khaltaev N., World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7–10 December 1999, Geneva, Switzerland // Allergy. 2002. Vol. 57. № 9. P. 841–855.



ния – гистамин. Он принимает активное участие в формировании как ранней, так и поздней фазы аллергической реакции, обуславливая подавляющее большинство клинических проявлений АР.

Аллергическое воспаление, возникающее в ответ на контакт с аллергеном, носит персистирующий характер и сохраняется определенное время после контакта с аллергеном. Поэтому только промывания носа или элиминации аллергена недостаточно для купирования клинических симптомов АР.

Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у больных АР выражается в повышенной чувствительности к разнообразным неспецифическим раздражающим факторам. Нередко в результате повышения гиперреактивности возникает бурная реакция на запах духов, табачный дым.

АР влияет на барьерную функцию слизистой оболочки носа. На фоне воспаления повреждаются межклеточные связи, нарушаются функции эпителия, что сопровождается угнетением антиоксидантных свойств, способности продуцировать интерфероны. Кроме того, нарушается мукоцилиарный клиренс, что препятствует своевременному выведению из организма микробов, аллергенов, токсических и раздражающих веществ¹⁸.

Ринит, даже в отсутствие атопии, является мощным предиктором астмы у взрослых¹⁹. У пациентов с АР риск развития астмы в разы превышает таковой у пациентов без АР. Бронхиальная астма (БА) и АР – два проявления тяжелого респираторного процесса: АР затрагивает верхние отделы дыха-

тельных путей, БА – нижние. До 40% пациентов с АР имеют БА, до 85% пациентов с БА страдают АР. В исследовании J. Bousquet и соавт.¹⁵ астма имела место у 24% пациентов с ринитом и только у 2% пациентов контрольной группы. У пациентов с умеренным/тяжелым персистирующим ринитом распространенность астмы была выше (33%).

Аллергический ринит сопровождается зудом, гиперемией, слезотечением. Но именно глазные симптомы, обусловленные воздействием аллергена через носослезный канал, блокадой этого канала и назально-глазным рефлюксом, часто снижают работоспособность пациентов.

Аллергический конъюнктивит – наиболее часто встречающееся сопутствующее состояние при ринитах. Его развитие связано с аллергической реакцией 1-го типа и нейрональным рефлюксом.

Аллергический ринит приводит к повышенной сонливости в дневное время, а также снижению качества жизни²⁰. В период обострения АР увеличивается количество апноэ сна. Именно апноэ сна считается самой частой причиной внезапной смерти во сне у лиц молодого трудоспособного возраста. У 46,2% больных БА, преастмой и АР в ответ на некоторые запахи возникает ольфакто-бронхиальный рефлюкс. Он может проявляться неприятными ощущениями, напоминающими удушье. При этом иммунологические механизмы не запускаются. Реакция протекает по типу ольфакто-бронхиального рефлюкса через гипоталамические центры. Повышенный ринобронхиальный рефлекс является у 33,7% больных БА и АР

и 21,7% пациентов с АР без сопутствующей патологии легких. Основные принципы терапии АР включают в себя:

- ✓ патогенетический подход;
- ✓ комплексность;
- ✓ этапность (ступенчатость);
- ✓ предупреждение возникновения АР.

Немедикаментозное лечение предполагает предотвращение или сокращение контакта с аллергенами и триггерами. Медикаментозное лечение аллергического ринита предполагает проведение симптоматической (купирование обострения и базисное лечение) и патогенетической терапии – аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). Важная составляющая лечения АР – образование (обучение) пациентов²¹.

Роль и место различных методов определяются эффективностью воздействия на отдельные симптомы и заболевание в целом, риском развития побочных эффектов и осложнений, стоимостью курса лечения²².

Цель лечения АР – полный контроль над симптомами. Препаратами выбора при АР являются антигистаминные препараты (АГП) и топические ГКС. АГП второго поколения, лишенные недостатков своих предшественников АГП первого поколения, эффективны в отношении купирования симптомов АР – чихания, ринореи, заложенности носа, зуда, конъюнктивита, а также крапивницы.

Топические ГКС характеризуются мощным неспецифическим противовоспалительным действием. Биодоступность интраназальных ГКС (ИнГКС) достаточно низкая, эффективность – 95–97%. Они

¹⁸ Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М., 2010.

¹⁹ Shaaban R., Zureik M., Soussan D. et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9643. P. 1049–1057.

²⁰ Stuck B.A., Czajkowski J., Hagner A.E. et al. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. № 4. P. 663–668.

²¹ Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., 2014.

²² Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.



Сателлитный симпозиум компании «ВЕРТЕКС»

Модифицированная

эффективнее АГП купируют назальные симптомы, безопасны, характеризуются выгодным соотношением «эффективность/стоимость», снижают показания для хирургического лечения, а также риск хронического синусита, острого отита и БА у пациентов с АР. ИнГКС имеют преимущества перед системными:

- ✓ высокое средство к ГКС-рецепторам;
- ✓ более выраженная противовоспалительная активность;
- ✓ более низкие используемые дозы (почти в 100 раз меньше);
- ✓ минимальное системное действие, обусловленное небольшими дозами и низкой биодоступностью.

ИнГКС в форме водного спрея составляют основу терапии среднетяжелых и тяжелых форм аллергического и неаллергического ринита. По эффективности они не уступают системным, но практически лишены побочных эффектов. Для полного терапевтического эффекта ИнГКС необходимо применять регулярно (независимо от наличия симптомов АР).

Первый ИнГКС беклометазона дипропионат используется с 1970-х гг. В настоящее время в России зарегистрировано пять ИнГКС: беклометазона дипропионат, будесонид, флутика-

зона пропионат, флутиказона фураат и мометазона фураат. Противовоспалительная активность ИнГКС зависит от ряда факторов: сродства к ГКС-рецептору, липофильности, вязкости, комплаентности пациента и удобства дозирующего устройства. В связи с этим вопрос о преимуществе того или иного топического ГКС в купировании воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазухах до сих пор остается дискуссионным^{23,24}.

Эволюция топических ГКС шла по пути повышения топической активности, уменьшения риска системных эффектов, повышения комплаентности, удобства дозирования, расширения показаний. Если 30 лет назад считалось, что топические ГКС противопоказаны при гнойных процессах, поскольку оказывают иммуносупрессивный эффект, то сегодня это утверждение опровергнуто.

Идеальный ИнГКС характеризуется высокой липофильностью и минимальной биодоступностью. В исследованиях наиболее высокую эффективность показали мометазона фураат, флутиказона пропионат и его модификация флутиказона фураат. Боковые цепи фураатного и пропионатного эфира обеспечивают этим агентам высокую липофильность,

что облегчает их абсорбцию через слизистую оболочку носа и поглощение через мембраны фосфолипидных клеток²⁵.

Если оценивать топические ГКС по эффективности и безопасности, безусловный лидер – мометазона фураат. По силе подавления продукции цитокинов, ИЛ-4, ИЛ-5, силе связывания с ГКС-рецептором он значительно превосходит другие топические ГКС^{26–28}.

Кроме того, высокая липофильность мометазона фураата обеспечивает быстрое проникновение в слизистую оболочку полости носа, быстрое достижение ГКС-рецептора, быстрое наступление клинического эффекта. Возможность применения препарата один раз в сутки повышает комплаенс²⁹.

Мометазона фураат характеризуется высокой эффективностью при минимальном риске побочных эффектов. Как известно, в соответствии с ARIA, применять ИнГКС с высокой биодоступностью в педиатрической практике не рекомендуется. В этом контексте мометазона фураат имеет преимущества³⁰.

Препарат снижает заложенность носа при сезонном АР³¹, эффективен в отношении всех симптомов круглогодичного АР³².

²³ Small P, Houle P.A., Day J.H. et al. A comparison of triamcinolone acetonide nasal aerosol spray and fluticasone propionate aqueous solution spray in the treatment of spring allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. Vol. 100. № 5. P. 592–595.

²⁴ Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost // Am. J. Rhinol. 2007. Vol. 21. № 1. P. 70–79.

²⁵ Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications // Allergy. 2008. Vol. 63. № 10. P. 1292–1300.

²⁶ Trangsrud A.J., Whitaker A.L., Small R.E. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis // Pharmacotherapy. 2002. Vol. 22. № 11. P. 1458–1467.

²⁷ Umland S.P., Nahrebne D.K., Razac S. et al. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. Vol. 100. № 4. P. 511–519.

²⁸ Smith C.L., Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids // Arzneimittelforschung. 1998. Vol. 48. № 9. P. 956–960.

²⁹ Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. № 4. Pt. 1. P. S144–149.

³⁰ Scadding G. Optimal management of nasal congestion caused by allergic rhinitis in children: safety and efficacy of medical treatments // Paediatr. Drugs. 2008. Vol. 10. № 3. P. 151–162.

³¹ Berger W.E., Nayak A.S., Staudinger H.W. Mometasone furoate improves congestion in patients with moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis // Ann. Pharmacother. 2005. Vol. 39. № 12. P. 1984–1989.

³² Mandl M., Nolop K., Lutsky B.N. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. 194–079 Study Group // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997. Vol. 79. № 4. P. 370–378.



Следует отметить, что ИнГКС уменьшают выраженность глазных симптомов, усиливают мукоцилиарный транспорт, стимулируют удаление аллергена, улучшают отток слезы за счет уменьшения отека и воспаления вокруг нижней части носослезного канала, прерывают или снижают гистаминопосредованный нейрональный сигнал, активирующий носоглазную рефлексию^{16, 33, 34}.

Эффективность мометазона фуurato в купировании глазных симптомов изучали в ряде исследований. Подробный анализ четырех плацебоконтролируемых клинических исследований подтвердил положительное влияние мометазона фуurato (назального спрея) на глазные симптомы сезонного АР³⁵.

Особое внимание сегодня уделяется продолжительности лечения топическими ГКС. У взрослых и детей с персистирующим аллергическим воспалением длительное лечение ИнГКС сопровождается значительным уменьшением симптомов и улучшением общего состояния. Долгосрочная терапия хорошо переносится и взрослыми, и детьми^{32, 36, 37}.

Несмотря на долгую историю применения топических ГКС, совершенствование структур молекул, направленное на повышение их противовоспалительной активности, исключение возможности неблагоприятного воздействия на гипоталамическую систему, внушительный опыт ис-

пользования на практике, их значение по-прежнему вызывает опасения как у пациентов, так и у врачей.

Как известно, побочные эффекты зависят от уровня биодоступности. Мометазона фуurato – наиболее безопасный топический ГКС, его биодоступность не превышает 0,1%.

Доказано отсутствие реального действия большинства ИнГКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, за исключением беклометазона. Замедления роста детей, равно как и снижения прибавки в весе, не зафиксировано. Доказано отсутствие влияния будесонида, мометазона фуurato, флутиказона пропionato и флутиказона фуurato не только на уровень кортизола в крови и моче, но и на уровень остеокальцина – информативного маркера формирования костного матрикса³⁸.

С точки зрения доказательной медицины указанные эффекты наиболее выражены у мометазона фуurato. В одном из исследований мометазона фуurato не влиял на уровень кортизола плазмы у детей в возрасте от трех до шести лет в течение 52 недель. Замедлений в росте не отмечалось. При таком длительном использовании имел место даже прирост – 5 мм³⁶.

В исследовании M.D. Brannan и соавт. мометазона фуurato, введенный внутрь в дозе, которая в 10–40 раз превышала терапев-

тическую, не влиял на уровень кортизола плазмы взрослых добровольцев³⁹.

Мометазона фуurato не вызывает развития глаукомы и катаракты³⁰. Практически всем топическим ГКС присущи местные побочные эффекты:

- сухость слизистой оболочки полости носа;
- носовые кровотечения;
- орофарингеальные кандидозы;
- дисфония, кашель;
- активация герпетической инфекции.

Орофарингеальные кандидозы сегодня встречаются крайне редко, а на фоне использования ИнГКС вообще никогда не регистрировались. Что касается сухости, примеси крови в слизи из носа, носовых кровотечений, мометазона фуurato наиболее безопасен.

Длительное применение мометазона фуurato не вызывает атрофии слизистой оболочки. Через 12 месяцев лечения фенотип слизистой оболочки полностью восстанавливается³⁷.

Ученые сравнивали терапевтические индексы (отношение общего балла эффективности к общему баллу побочных эффектов) дексаметазона, будесонида, флутиказона пропionato, флутиказона фуurato, мометазона фуurato, триамцинолона, беклометазона дипропionato, флунизолида. Для этого в системе Medline (с 1966 по июнь 2009 г.) отбирались плацебоконтролируемые рандомизированные исследования и отчеты о безопас-

³³ Kirveskari J., Helintö M., Moilanen J.A. et al. Hydrocortisone reduced in vivo, inflammation-induced slow rolling of leukocytes and their extravasation into human conjunctiva // *Blood*. 2002. Vol. 100. № 6. P. 2203–2207.

³⁴ Naclerio R.M., Pinto J., deTineo M., Baroody F.M. Elucidating the mechanism underlying the ocular symptoms associated with allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc*. 2008. Vol. 29. № 1. P. 24–28.

³⁵ Bielory L. Ocular symptom reduction in patients with seasonal allergic rhinitis treated with the intranasal corticosteroid mometasone furoate // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2008. Vol. 100. № 3. P. 272–279.

³⁶ Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A. et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105. № 2. P. E22.

³⁷ Minshall E., Ghaffar O., Cameron L. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis // *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1998. Vol. 118. № 5. P. 648–6454.

³⁸ Gawchik S.M., Saccar C.L. A risk-benefit assessment of intranasal triamcinolone acetonide in allergic rhinitis // *Drug. Saf.* 2000. Vol. 23. № 4. P. 309–322.

³⁹ Brannan M.D., Seiberling M., Cutler D.L. et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate // *J. Allergy Clin. Immunol*. 1996. Vol. 97. № 198. Abstr. 62.



Сателлитный симпозиум компании «ВЕРТЕКС»

ности интраназальных ГКС, которые назначались пациентам с АР. Самым высоким терапевтический индекс был именно у мометазона фууроата⁴⁰.

Нозефрин – первый российский мометазона фууроат в форме спрея – признанный лидер в отношении системной безопасности среди других топических ГКС. Разрешен к применению не только у взрослых, но и у детей с двух лет. Обладает всеми положительными свойствами оригинального препарата, при этом стоимость на 40% ниже стоимости оригинального препарата. Спектр показаний достаточно широкий:

- сезонный и круглогодичный АР у взрослых, подростков и детей с двух лет;
- острый риносинусит или обострение хронического риносинусита у взрослых, в том числе лиц пожилого возраста, и подростков с 12 лет в составе комплексной терапии;
- острый риносинусит с легкими и умеренно выраженными симптомами без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов в возрасте 12 лет и старше;
- профилактика сезонного АР среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (за 2–4 недели до предполагаемого сезона пыления);

■ полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет).

Благодаря инновационной немецкой упаковке продукт надежно сохраняется в течение всего трехлетнего срока годности. Уплотненный наконечник предотвращает засорение и обеспечивает мягкое однородное распыление. В отсутствие контакта между содержимым продукта и металлическими деталями металл не окисляется и продукт сохраняет свойства долгое время. Мембрана в вентиляционном канале фильтрует поток воздуха и предотвращает загрязнение продукта. Тонкий наконечник гарантирует безопасность применения, в том числе у детей.

Микробиологические тесты – тест герметичности наконечника при погружении в среду с *Pseudomonas aeruginosa* и тест вентиляции и закрывания в воздушной среде со спорами *Bacillus atrophaeus* подтвердили полную герметичность упаковки, отсутствие обратного заброса жидкости, предотвращение загрязнения мембраной, фильтрующей поток воздуха.

Результаты регистрационного клинического исследования, проведенного на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.

Нозефрин – первый российский интраназальный ГКС. Действующее вещество мометазона фууроат характеризуется самым высоким профилем эффективности и безопасности среди других топических ГКС. На фоне приема препарата выраженность симптомов уменьшается уже через пять часов, что обеспечивает высокую приверженность терапии. Нозефрин один раз в сутки эффективен при сезонном и круглогодичном аллергическом рините

акад. И.П. Павлова, показали, что эффективность Нозефрина сопоставима с таковой оригинального препарата.

Таким образом, Нозефрин – первый российский ИнГКС. Действующее вещество мометазона фууроат характеризуется самым высоким профилем эффективности и безопасности среди других топических ГКС. На фоне приема препарата выраженность симптомов уменьшается уже через пять часов, что обеспечивает высокую приверженность терапии. Нозефрин (один раз в сутки) эффективен при сезонном и круглогодичном АР.

Побочные действия вазоконстрикторов. Возможные пути преодоления

Терапия деконгестантами направлена на устранение отека слизистой оболочки, восстановление носового дыхания, предупреждение развития риносинусита, евстахиита и других осложнений. Однако наряду с положительными свойствами деконгестанты характеризуются рядом побочных эффектов: гипертонией, бессонницей, беспо-

койством, головокружением, возбудимостью, нервозностью. Для уменьшения таких эффектов данные средства могут назначаться вместе с АГП.

В настоящее время выбор деконгестантов огромен. Это топические и системные препараты короткого (4–6 часов), среднего (8–10 часов) и длительного (10–12 часов) действия.



Профессор, д.м.н. С.В. Рязанцев

⁴⁰ Schafer T., Schnoor M., Wagenmann M. et al. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis // Rhinology. 2011. Vol. 49. № 3. P. 272–280.



Между тем, как отметил заместитель директора по научной и координационной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института (НИИ) уха, горла, носа и речи, главный внештатный оториноларинголог Северо-Западного федерального округа, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Сергей Валентинович РЯЗАНЦЕВ, зачастую это разнообразие кажущееся: при обсуждении препаратов разных торговых марок речь по сути идет об одном и том же действующем веществе. Например, в группе деконгестантов среднего действия это ксилометазолин, в группе короткого действия – нафазолин или фенилэфрин. Докладчик обратил внимание участников симпозиума на то, что 86% всех упаковок сосудосуживающих спреев приходится именно на ксилометазолин.

Ксилометазолин, воздействуя на альфа-адренорецепторы, вызывает резкое сокращение сосудов до восьми часов, что приводит к нарушению защитных функций. Ксилометазолин может вызывать повышение внутричерепного давления и не рекомендуется пациентам с повышенным артериальным давлением. При использовании препарата свыше трех дней наблюдается привыкание, о чем свидетельствует стойкий отек слизистой оболочки носа, не поддающийся лечению. Сказанное относится не только к ксилометазолину, но и более ранним препаратам, в частности нафазолину.

На фоне применения деконгестантов наблюдаются:

- ✓ проходящее ощущение жжения, сухости в полости носа и носоглотки;
- ✓ угнетение секреторной функции и микроциркуляции, развитие атрофического ринита;
- ✓ угнетение мукоцилиарного транспорта;
- ✓ синдром «рикошета»;

✓ нарушение вегетативной регуляции сосудов с развитием медикаментозного ринита.

Как известно, в состав большинства деконгестантов входят консерванты. Особенно выраженные побочные эффекты оказывают бензалкония хлорид (цилиотоксический эффект), лимонная кислота (аллергические реакции, усиление медикаментозного ринита, повреждение эпителия слизистой оболочки), сорбитол (головкружение, слабость, тошнота).

Как показал опрос, проведенный компанией «ВЕРТЕКС» среди 1628 респондентов, у 577 (35%) из них при использовании назальных спреев отмечались сухость и жжение, у 545 (33%, или каждого третьего респондента) – зависимость, привыкание, у 113 (7%) – кровоточивость или кровотечение из носа. Побочные эффекты отсутствовали у 403 (25%) пациентов.

Избыточное назначение вазоконстрикторов ассоциируется с развитием ряда побочных эффектов, в частности ятрогенного ринита, синдрома «рикошета». При использовании капель возникает риск передозировки. Одним из распространенных осложнений остается медикаментозный ринит. На его долю в структуре всех ЛОР-заболеваний приходится 1%. Развитию медикаментозного ринита способствуют доступность назальных деконгестантов в аптечной сети, их безрецептурный отпуск, применение без консультации врача.

В настоящее время особенно остро стоит вопрос самолечения. Как правило, пациенты с насморком не обращаются к оториноларингологу. Кроме того, многие пациенты, вооружившись информацией, доступной в Интернете, назначают лечение самостоятельно, не прибегая к услугам специалиста.

Возникает закономерный вопрос: какими препаратами можно заменить деконгестанты? Увы, достойной замены нет. Деконгестанты –

единственные препараты, способные быстро и эффективно снимать заложенность носа и блокаду околоносовых пазух слуховой трубы. Если отказ от деконгестантов неприемлем, значит, надо уменьшить их негативное воздействие, степень привыкания. Сегодня появилась возможность решить проблему угнетения мукоцилиарного транспорта с помощью топических деконгестантов. Классический пример – комбинация ксилометазолина и морской воды. Входящие в состав морской воды микроэлементы и соли увлажняют и восстанавливают слизистую оболочку, предупреждают развитие нежелательных эффектов ксилометазолина.

Оправданно использование гипертонических растворов. Отек носовых раковин уменьшается за счет разницы осмотического давления гипертонического раствора морской воды и изотонического раствора межтканевой жидкости.

Возможно применение гомеопатических средств, регулирующих сосудистый тонус. К таковым относятся средства, в состав которых входят эскулюс, гаммеллис, календула. Не менее важный компонент – ментол. Ментол действует на гипоталамические центры головного мозга, создавая ощущение глубокого, полного, свежего дыхания. Оказывает противовоспалительный, мягкий сосудосуживающий, противомикробный и противовирусный эффект.

Далее профессор С.В. Рязанцев коснулся вопроса импортозамещения. Дело в том, что большинство препаратов, применяемых в отечественной оториноларингологической практике, иностранные. На сайте Правительства РФ 26 июля 2016 г. был размещен документ, определивший новые цели по импортозамещению в фармацевтической и медицинской промышленности. В целях реализации новых направлений импортоза-

Фринозол®

фенилэфрин + цетиризин

Оригинальный спрей
с двойным механизмом действия
для лечения: ^{1),2)}

- ✓ Острого ринита
- ✓ Аллергического ринита
- ✓ Вазомоторного ринита
- ✓ Хронического ринита
- ✓ Острого, хронического синусита

ФОРМУЛА СВОБОДНОГО ДЫХАНИЯ

Включён в Рекомендации МЗ РФ: ³⁾

- ✓ Стартовая терапия аллергического ринита
- ✓ Минимальный риск привыкания



ЛАУРЕАТ 2017

АО «ВЕРТЕКС», Россия, 199106, Санкт-Петербург, В. О., 24-я линия, д. 27А.

1) Инструкция по медицинскому применению препарата Фринозол®

2) Референтный препарат по данным ГРЛС от 15.11.2018

3) Аллергический ринит: этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: методические рекомендации. Составители: С. В. Рязанцев, С. А. Артюшкин – СПб: Полифарм Групп, 2018, 36 с.

ВЕРТЕКС
Фармацевтическая компания

Горячая линия: 8-800-2000-305
www.vertex.spb.ru



Реклама





Фринозол снижает риск привыкания за счет сосудосуживающего действия фенилэфрина и обеспечивает быстрый эффект за счет противоаллергического действия цетиризина. Оригинальный комбинированный спрей двойного действия для лечения ринита любой этиологии с минимальным риском привыкания одобрен к выпуску Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов России

мещения 20 апреля 2017 г. между Санкт-Петербургским НИИ уха, горла, носа и речи и российской фармацевтической компанией «ВЕРТЕКС» был подписан договор о сотрудничестве. Все препараты, производимые компанией, входят в перечень жизненно необходимых лекарственных средств и полностью соответствуют международным стандартам GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика). Компания не только выпускает востребованные дженерики, но и разрабатывает оригинальные инновационные препараты. В 2017 г. компания «ВЕРТЕКС» была удостоена высшей государственной награды в области качества.

Одна из разработок компании «ВЕРТЕКС» – оригинальный комбинированный спрей Фринозол (фенилэфрин + цетиризин) двойного действия для лечения острого и аллергического ринита с минимальным риском развития привыкания. Фенилэфрин 2,5 мг, входящий в состав препарата, – мягкий сосудосуживающий компонент, воздействующий только на альфа-1-адренорецепторы. Устраняет заложенность носа. Препарат короткого действия (четыре часа), удобен для примене-

ния в педиатрической практике. Цетиризин 2,5 мг – антигистаминный компонент, оказывающий противоаллергическое действие, быстро купирует зуд, чихание, отечность слизистой оболочки. Фринозол применяют при остром, аллергическом, вазомоторном и хроническом рините, остром и хроническом синусите, а также при подготовке к хирургическим вмешательствам. То есть спектр применения препарата достаточно широкий.

Таким образом, Фринозол снижает риск привыкания за счет сосудосуживающего действия фенилэфрина и обеспечивает быстрый эффект за счет противоаллергического действия цетиризина.

Оригинальный комбинированный спрей двойного действия для лечения ринита любой этиологии с минимальным риском привыкания, разработанный компанией «ВЕРТЕКС», одобрен к выпуску Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов России. Ожидается, что в отечественной аптечной сети он появится уже в январе 2019 г.

Системные АГП устраняют зуд, чихание, ринорею. В то же время они не способны купировать носовую обструкцию (заложенность) при АР⁴¹.

Внедрение в клиническую практику ИнГКС коренным образом изменило подходы к лечению аллергического ринита. ИнГКС устраняют заложенность носа, но только на третьей-четвертой неделе постоянного применения. Из-за отсутствия мгновенного действия и необходимости регулярного приема в целях достижения полного терапевтического эффекта многие пациенты отказываются от использования ИнГКС. Кроме того, в России эти препараты не нашли широкого применения из-за традиционной стероидофобии. Между тем современные ГКС практически безопасны.

Идеальным считается топический ГКС, характеризующийся:

- ✓ высоким сродством и активностью в отношении ГКС-рецептора;
- ✓ низкой системной биоактивностью в терапевтических дозах;
- ✓ минимальной абсорбцией из желудочно-кишечного тракта;
- ✓ высокой степенью инактивации при первом прохождении через печень;
- ✓ быстрой системной элиминацией.

На сегодняшний день из группы ГКС-спреев препаратом, в большей степени отвечающим перечисленным требованиям, считается мометазона фураат.

Первым отечественным спреем мометазона фураата для лечения синусита, АР и полипоза носа стал Нозефрин, разработанный компанией «ВЕРТЕКС». На основании анализа зарубежных источников советом экспертов Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов мометазона фураат, как оригинальный, так и дженериковый, признан наиболее эффективным и безопасным в лечении АР среди других топических ГКС. В связи с этим возникает вопрос: является ли воспроизведенный Нозефрин точной копией оригинального Назонекса?

Проанализировав ценовую политику, субъективную точку зрения, или оценку больных, результаты инструментальных и лабораторных исследований, эксперты сошлись во мнении, что принципиальной разницы между оригинальным препаратом и дженериком нет. Исходя из этого первый отечественный спрей Нозефрин рекомендован для лечения синусита, аллергического ринита и полипоза носа.

Таким образом, благодаря разработкам компании «ВЕРТЕКС» проблеме свободы носового дыхания удалось решить. ☺

⁴¹ Waddell A.N., Patel S.K., Toma A.G., Maw A.R. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? // J. Laryngol. Otol. 2003. Vol. 117. № 11. P. 843–845.

Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Научно-практическая конференция
**Инфекционные заболевания в XXI веке.
Современные подходы к диагностике,
лечению и профилактике**

24 апреля 2019, Москва

Председатель

Девяткин Андрей Викторович — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
УД Президента РФ

Место проведения конференции

ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ, большой конференц-зал
(вход через проходную с Калошина пер., д. 3, стр. 2).
Проезд до ст. метро «Смоленская», «Арбатская», «Кропоткинская»

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Документация по данному учебному мероприятию
представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий
и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)



Терапия надежды: биологическая терапия и тяжелая эозинофильная бронхиальная астма. Результаты реальной клинической практики

Эозинофильная астма, являющаяся распространенным фенотипом тяжелой астмы, трудно поддается контролю. Анализируя современные подходы к таргетной терапии тяжелой астмы эозинофильного фенотипа, эксперты особое внимание уделили эффективности и безопасности препаратов моноклональных антител к интерлейкину 5, в частности реслизумаба (Синкейро), одобренного для клинического применения в России.



Профессор, д.м.н.
А.В. Емельянов

Доклад заведующего кафедрой пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессора Александра Викторовича ЕМЕЛЬЯНОВА был посвящен диагностике и таргетной терапии

Тяжелая эозинофильная астма: кому может быть назначена анти-ИЛ-5-терапия

тяжелой эозинофильной астмы с использованием моноклональных антител к интерлейкину (ИЛ) 5. Фенотип астмы – это описательные характеристики, не связанные с механизмами болезни, включающие физиологию, триггеры, маркеры воспаления дыхательных путей. Эндотипы – характеристики астмы, учитывающие механизмы, которые могут быть представлены в различных фенотипах. Эти определения приведены в статье J. Lötvall и соавт., опубликованной в 2011 г.¹ Разные типы воспаления дыхательных путей у больных БА были выявлены еще раньше. Так, J. Simpson и соавт. в 2006 г. при изучении индуцированной

мокроты у больных БА в 40% случаев обнаружили эозинофильное воспаление с уровнем эозинофилов $\geq 3\%$, в 20% – нейтрофильное воспаление с уровнем нейтрофилов $\geq 61\%$, в 8% – смешанное *гранулоцитарное*, то есть эозинофильно-нейтрофильное, воспаление с уровнем эозинофилов $\geq 3\%$ и нейтрофилов $\geq 61\%$, в 31% случаев – малогранулоцитарное воспаление с уровнем эозинофилов $< 3\%$ и нейтрофилов $< 61\%$ ². Эозинофильная астма считается распространенным фенотипом БА. Согласно данным зарубежных авторов, эозинофильное воспаление имеет место у 56–62% больных тяжелой астмой³. Эти данные соответствуют результатам оте-

¹ Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. № 2. P. 355–360.

² Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum // Respirology. 2006. Vol. 11. № 1. P. 54–61.

³ Gaga M., Brand P.L., Thomson N.C. The quest for the grail: multidimensional efforts for understanding and targeting severe asthma // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. № 5. P. 1227–1231.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

чественного исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики. Из 103 пациентов с тяжелой астмой у 63% выявлено преимущественно эозинофильное воспаление дыхательных путей⁴.

Тяжелая БА подразделяется на два эндотипа: БА, обусловленная воспалением 2-го типа (Т2-астма), и БА, не связанная с воспалением 2-го типа (не Т2-астма). Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей, как правило, проявляется Т2-эндотипа, который реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (атопическая эозинофильная БА) и/или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2 (неатопическая эозинофильная астма). Как Th2-клетки, так и ILC2-клетки увеличивают уровни ИЛ-5, необходимого для продукции, созревания, накопления и активации эозинофилов⁵. ИЛ-5 играет важную роль в формировании неконтролируемого эозинофильного воспаления в бронхолегочном отделе при атопическом и неатопическом Т2-эндотипе тяжелой БА.

В ряде исследований оценивали влияние уровня эозинофилов в периферической крови как маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей на исходы тяжелой астмы. Например, в одном из проспективных исследований у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА, уровнем эозинофилов крови ≥ 400 кл/мкл с двумя и более обострениями в год частота обращений за неотложной помощью и госпитализаций превышала таковую у пациентов с уровнем эозинофилов крови < 400 кл/мкл⁶. По мнению профессора А.В. Емельянова,

именно эту категорию больных следует считать целевой группой для таргетной терапии препаратами моноклональных антител к ИЛ-5, в частности реслизумабом. Возможными диагностическими критериями тяжелой эозинофильной БА являются:

- ✓ подтвержденный диагноз тяжелой БА;
 - ✓ персистирующая эозинофилия крови и/или мокроты, выявленная два раза и более;
 - ✓ частые обострения БА (свыше двух раз за 12 месяцев);
 - ✓ зависимость от системных глюкокортикостероидов (ГКС), применяемых для достижения контроля БА.
- В качестве малых критериев рассматриваются:
- ✓ позднее начало БА;
 - ✓ патология верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы, нередко сочетающиеся с назальными полипами);
 - ✓ повышенный уровень других биомаркеров эозинофильного воспаления;
 - ✓ фиксированная бронхиальная обструкция;
 - ✓ воздушные ловушки и наличие слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи⁷.

ИЛ-5 участвует в реализации эозинофильного воспаления, поэтому терапия тяжелой эозинофильной БА направлена, в частности, на блокирование его действия. С этой целью используются непосредственно антитела к ИЛ-5 либо антитела к его рецептору. За рубежом для клинического применения одобрено моноклональное антитело к субъединице рецептора ИЛ-5 бенрализумаб. Зарегистрированные за рубежом и в России моноклональные антитела собственно к молекуле ИЛ-5

представлены меполизумабом и реслизумабом.

Реслизумаб (Синкейро) – препарат гуманизированных моноклональных антител (IgG4к), высокоаффинных к ИЛ-5. Он показан для лечения тяжелой эозинофильной астмы с повышенным уровнем эозинофилов в периферической крови (≥ 400 кл/мкл). В марте 2016 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило лекарственную форму реслизумаба для внутривенного введения. В сентябре 2016 г. было получено одобрение ЕМА (European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство), и в апреле 2017 г. препарат был зарегистрирован в России. В 2018 г. эксперты GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по лечению астмы) рекомендовали реслизумаб в качестве дополнительной терапии 5-й степени при неконтролируемой тяжелой эозинофильной астме.

Реслизумаб специфически связывается с молекулой ИЛ-5. Он занимает критический участок или эпитоп на поверхности ИЛ-5, блокируя его биоактивность и препятствуя взаимодействию ИЛ-5 с его рецептором. В итоге нарушается процесс, лежащий в основе патофизиологии бронхиального воспаления при астме.

Программа BREATH включала четыре рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследования III фазы и одно открытое исследование открытой фазы. В исследованиях оценивали эффективность и безопасность реслизумаба при неконтролируемой БА на фоне повышенного со-

⁴ Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 12. С. 26–31.

⁵ Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies // J. Intern. Med. 2016. Vol. 279. № 2. P. 192–204.

⁶ Zeiger R.S., Schatz M., Dalal A.A. et al. Blood eosinophil count and outcomes in severe uncontrolled asthma: a prospective study // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2017. Vol. 5. № 1. P. 144–153.

⁷ Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 49. № 5. pii: 1700634.

Пульмонология



держания эозинофилов в крови⁸⁻¹¹. Дальнейший post-hoc-анализ включал исследования эффективности и безопасности реслизумаба у пожилых пациентов с БА, пациентов с поздней астмой, назальным полипозом и т.д. В двух идентичных 52-недельных исследованиях сравнивали эффективность реслизумаба 3 мг/кг и плацебо у 953 пациентов с тяжелой БА на фоне повышенного содержания эозинофилов в периферической крови (≥ 400 кл/мкл) с более чем одним обострением на фоне приема системных ГКС в течение 12 месяцев. Большинство пациентов принимали умеренные и высокие дозы ингаляционных ГКС в комби-

нации с бета-2-адреномиметиками длительного действия⁸. Результаты двух исследований показали, что реслизумаб достоверно ($p < 0,0001$) более значимо снижал частоту обострений по сравнению с плацебо (рис. 1). На фоне применения реслизумаба частота обострений в первом исследовании снизилась на 50%, во втором – на 59%. В обоих исследованиях реслизумаб продемонстрировал преимущество перед плацебо в улучшении функции легких. Подобное улучшение наблюдалось в начале и сохранялось до 52-й недели (рис. 2). Реслизумаб достоверно ($p < 0,0001$) более выражено улучшал объем

форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с плацебо: в первом исследовании в группе реслизумаба прирост ОФВ₁ от исходного уровня составил 235 мл, в группе плацебо – 109 мл, во втором исследовании – 201 и 111 мл соответственно. В обоих исследованиях реслизумаб продемонстрировал эффективность в улучшении качества жизни пациентов с БА, согласно опроснику AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire). Таким образом, применение реслизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной БА, не контролируемой ингаляционными ГКС (ИГКС), способствовало раннему (спустя два-три дня от введения первой дозы) и стабильному снижению уровня эозинофилов в крови (на 92%), а также эозинофилов в мокроте (на 95,4%). На фоне терапии реслизумабом частота обострений в среднем снижалась на 54% (50–59%), что приводило к раннему (на четвертой неделе) и долгосрочному улучшению функции легких, контролю БА, повышению качества жизни пациентов при сопоставимой с группами плацебо переносимости. При этом данный эффект был долгосрочным и сохранялся до конца исследования¹². По словам профессора А.В. Емельянова, важно, что эффективность реслизумаба в отношении показателей ОФВ₁ зависела от уровня эозинофилов в крови (≥ 400 кл/мкл). У пациентов с исходным уровнем эозинофилов ≥ 400 кл/мл терапия реслизумабом обеспечила более значимое улучшение показателей ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких и частоты использования бета-2-агонистов короткого действия по сравнению

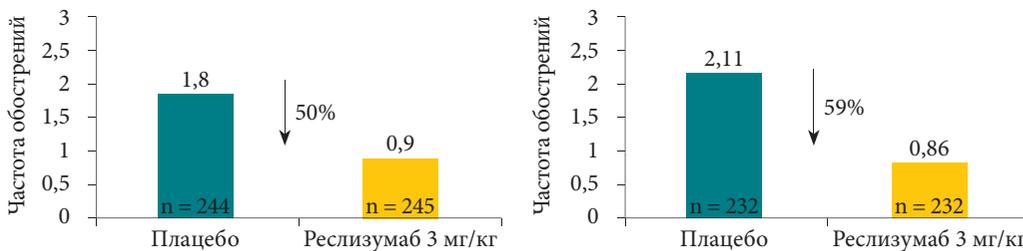


Рис. 1. Достоверное снижение частоты обострений тяжелой БА при использовании реслизумаба

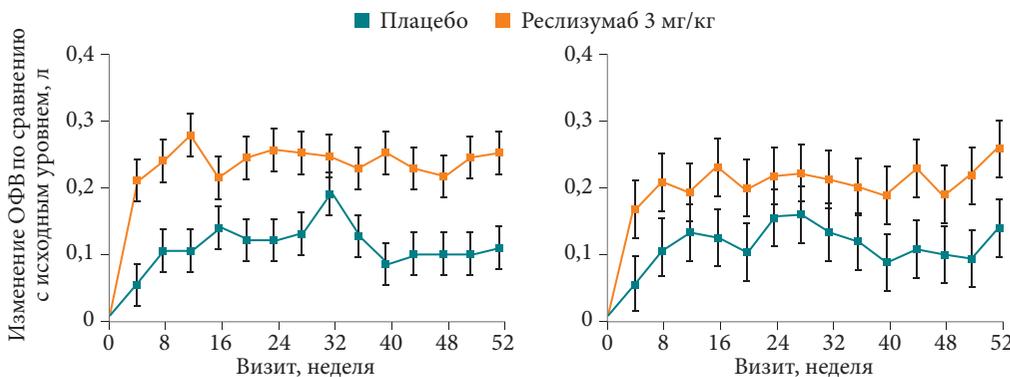


Рис. 2. Достоверное улучшение на фоне применения реслизумаба объема форсированного выдоха за первую секунду после первой дозы и в течение последующих 52 недель

⁸ Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials // Lancet Respir. Med. 2015. Vol. 3. № 5. P. 355–366.
⁹ Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study // Chest. 2016. Vol. 150. № 4. P. 789–798.
¹⁰ Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts // Chest. 2016. Vol. 150. № 4. P. 799–810.
¹¹ Murphy K., Jacobs J., Bjermer L. et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2017. Vol. 5. № 6. P. 1572–1581.
¹² Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. и др. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 3. С. 5–18.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

с плацебо. Исследователи пришли к выводу, что количество эозинофилов в крови ≥ 400 кл/мкл позволяет идентифицировать пациентов, отвечающих на лечение реслизумабом¹³. Это и служит критерием, на основании которого назначается данный лекарственный препарат, рекомендованный к использованию в клинической практике.

Профессор А.В. Емельянов проанализировал результаты исследования эффективности реслизумаба у пациентов с поздней астмой. Как правило, это пациенты обоего пола с началом астмы во взрослом возрасте, отсутствием или незначительной гиперчувствительностью к ингаляционным аллергенам, риском тяжелых обострений, хроническим риносинуситом/полипозом носа, повышенной чувствительностью к аспирину, повышенным уровнем эозинофилов, невысоким или нормальным уровнем IgE, низким $ОФВ_1$, наличием воздушных ловушек и динамической гиперинфляцией. Пациенты с поздней астмой обычно отвечают на лечение

системными ГКС и демонстрируют хороший ответ на терапию моноклональными антителами к ИЛ-5¹⁴. Применение реслизумаба у пациентов с поздней астмой снижало частоту обострений на 75% по сравнению с плацебо. Кроме того, реслизумаб характеризовался более выраженным эффектом у пациентов с поздней БА, дебютом в возрасте старше 40 лет по сравнению с пациентами с ранней БА, дебютом в возрасте младше 40 лет: 75 против 42%.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении функции легких: реслизумаб улучшал $ОФВ_1$ на 167 мл у пациентов с поздней астмой по сравнению с плацебо. У пациентов с ранней астмой этот показатель на фоне приема реслизумаба составил 68 мл¹⁵.

Эффективность терапии реслизумабом оценивали у пожилых больных тяжелой эозинофильной БА. Реслизумаб снижал частоту обострений на 67% у пожилых пациентов (≥ 65 лет) по сравнению с плацебо. Эффективность реслизумаба

была менее выраженной у пациентов более молодого возраста (18–64 года): снижение частоты обострений на 53% по сравнению с плацебо. Реслизумаб продемонстрировал преимущество перед плацебо и в улучшении функции легких. Улучшение было более выраженным в группе пожилых больных астмой: $ОФВ_1$ увеличился на 150 мл по сравнению с плацебо. Резюмируя сказанное, профессор А.В. Емельянов подчеркнул, что:

- эозинофильная астма – наиболее частый фенотип тяжелой астмы;
- реслизумаб снижает частоту обострений, улучшает легочную функцию, качество жизни и контроль БА при назначении в течение года при уровне эозинофилов в крови ≥ 400 кл/мкл;
- максимальный эффект наблюдается при лечении поздней астмы (с дебютом в возрасте ≥ 40 лет) и астмы у пожилых (≥ 65 лет);
- переносимость препарата обычно хорошая. Риск развития анафилаксии всего 0,19%.

Реслизумаб в лечении больных тяжелой аллергической астмой с повышенным уровнем эозинофилов. Клинический разбор

Профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Наталья Михайловна НЕНАШЕВА акцентировала внимание участников симпозиума на эффективности и перспективах использования анти-ИЛ-5-моноклональных антител при тяжелых формах аллергической астмы с высоким уровнем эозинофилов в крови. Установлено, что атопия является причиной тяжелой формы БА только в том случае, если доказана

четкая связь между воздействием аллергена и клиническими проявлениями и обострениями астмы. У пациентов с анамнезом атопии развитие БА не всегда обусловлено аллергическим характером воспаления. В связи с этим в случае подтвержденной сенсибилизации к аллергенам и отсутствия контроля над заболеванием на фоне адекватного лечения проводят дифференциальную диагностику тяжелой аллергической и тяжелой эозинофильной БА. Цель подобного диагностирования – выявить высокий уровень эозинофилии крови или мокроты,



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

уточнить возраст манифестации заболевания, оценить взаимосвязь между аллергенами и клиническими проявлениями и обострениями БА⁷.

¹³ Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. A randomized phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 44. Suppl. 58. P. 4673.

¹⁴ De Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins // ERJ Open Res. 2015. Vol. 1. № 1. pii: 00024–2015.

¹⁵ Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Sangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils // Pulm. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 43. P. 39–45.



Как известно, астма – гетерогенное заболевание. Тяжелая эозинофильная БА может иметь атопический и неатопический генез. Неатопический генез может характеризоваться Т2-иммунным ответом, реализуемым врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2-клетки). Как правило, неатопическая эозинофильная БА – это тяжелая астма с момента дебюта, атопическая – тяжелая БА с детства или с утяжелением во взрослом возрасте. Для тяжелой эозинофильной астмы характерно наличие коморбидной патологии в виде аллергического ринита, назального полипоза, синуситов, инфекции¹⁶.

Фенотипы, связанные с воспалением 2-го типа, могут не только отличаться, но и частично совпадать. По оценкам, перекрест эозинофильного и аллергического фенотипов БА, ассоциированных с тяжелой эозинофильной астмой, встречается у 25–55% пациентов с БА^{17–19}. Следовательно, достаточно большое число больных имеют признаки аллергической БА и выраженное эозинофильное воспаление.

Какой препарат биологической терапии наиболее оптимален для такой категории больных?

В исследовании IDEAL, проведенном в условиях реальной клинической практики (с участием центров из Австралии, Канады, США, стран Евросоюза), из когорты больных тяжелой БА были отобраны пациенты, которым можно было назначить один или несколько моноклональных антител – омализумаб, меполизумаб и реслизумаб в соответствии с инструкциями. В итоге отмечалось некоторое совпадение групп па-

циентов, подходящих для лечения и анти-ИЛ-5-моноклональными антителами, и анти-IgE-препаратами²⁰. Можно ли аллергию считать дифференцирующим маркером для анти-IgE- или анти-ИЛ-5-терапии? Доказано, что эффективность анти-ИЛ-5-препаратов не зависит от наличия или отсутствия атопии у больных астмой с повышенным уровнем эозинофилов в крови.

На эффективность реслизумаба у больных БА не влияет наличие или отсутствие аллергенспецифических IgE. Это продемонстрировал ретроспективный анализ данных 52-недельного исследования III фазы реслизумаба, который назначали пациентам с эозинофильной астмой, атопией и без атопии²¹. Атопический статус определяли по уровням аллергенспецифических IgE для десяти наиболее распространенных аэроаллергенов.

Критерии включения в исследование:

- взрослые и подростки в возрасте 12–75 лет;
- наличие неконтролируемой умеренной и тяжелой астмы ($\geq 1,5$ балла по ACQ (Asthma Control Questionnaire – Опросник по контролю над астмой));
- терапия ИГКС (≥ 440 мкг флутиказона или эквивалент) + другим препаратом базисной терапии;
- обратимость бронхиальной обструкции ($\geq 12\%$ после ингаляции бета-2-агонистом);
- более одного обострения БА за 12 месяцев, предшествовавших включению в исследование;
- при стероидзависимой БА – применение пероральных ГКС;
- уровень эозинофилов в крови ≥ 400 кл/мкл.

Большинство пациентов (63%) имели положительный атопический статус. У IgE-положительных пациентов ($n = 303$) количество положительных специфических IgE-тестов в среднем составило 3,8. 77% имели положительные тесты с двумя и более аллергенами. Наиболее распространенными были три аллергена – клещ домашней пыли, шерсть собаки, пыльца тимopheвки. Из 303 атопически позитивных участников исследования 162 получали плацебо, 141 – реслизумаб.

Атопически негативные пациенты (37%) были старше, имели более высокий уровень эозинофилов в крови, характеризовались склонностью к приему пероральных ГКС, чаще страдали хроническим риносинуситом, назальными полипами, перенесли операции на назальных пазухах. Из 177 атопически негативных пациентов 80 получали плацебо, 97 – реслизумаб.

Ретроспективный анализ результатов исследования показал преимущество реслизумаба перед плацебо в снижении уровня обострений БА и улучшении функции легких у пациентов как с атопией, так и без нее (рис. 3).

Согласно полученным данным, у всех пациентов с положительным атопическим статусом и без такового значимо снижалась частота клинических обострений БА на фоне терапии реслизумабом по сравнению с плацебо: реслизумаб способствовал снижению числа обострений БА у специфически IgE-позитивных пациентов на 40%, у специфически IgE-негативных – на 66%.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении улучшения

¹⁶ Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma // J. Clin. Invest. 2016. Vol. 126. № 7. P. 2394–2403.

¹⁷ Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120. № 5. P. 504–511.

¹⁸ Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 187. № 8. P. 804–811.

¹⁹ Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2016. Vol. 116. № 1. P. 37–42.

²⁰ Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study // J. Asthma. 2018. Vol. 55. № 2. P. 152–160.

²¹ Bourdin A., McDonald M., Vanlandingham R. Reslizumab is effective in asthma patients with or without allergen specific IgE // EEAACI Congress. Munich, Germany, 26–30 May 2018.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

легочной функции. При использовании реслизумаба статистически значимое увеличение $ОФВ_1$ наблюдалось у всех пациентов с положительным атопическим статусом и без такового: по сравнению с плацебо прирост $ОФВ_1$ у специфически IgE-положительных пациентов составил 138 мл, у специфически IgE-негативных – 178 мл. Оценка контроля БА (ACQ) и качества жизни (AQLQ) у пациентов в зависимости от атопического статуса подтвердила преимущество реслизумаба перед плацебо. У пациентов с атопией и без таковой зафиксированы аналогичные улучшения контроля БА и качества жизни после 52 недель лечения реслизумабом относительно плацебо. Итак, почти 2/3 пациентов с эозинофильной астмой имели атопический статус, выявленный с помощью специфического IgE-теста на общие аллергены. Реслизумаб 3 мг/кг (внутривенно каждые четыре недели) продемонстрировал эффективность в снижении обострений астмы, улучшении функции легких у пациентов с атопической и неатопической эозинофильной БА. Показатели контроля над астмой улучшились у всех пациентов независимо от атопического статуса. Приведенные данные свидетельствуют о том,

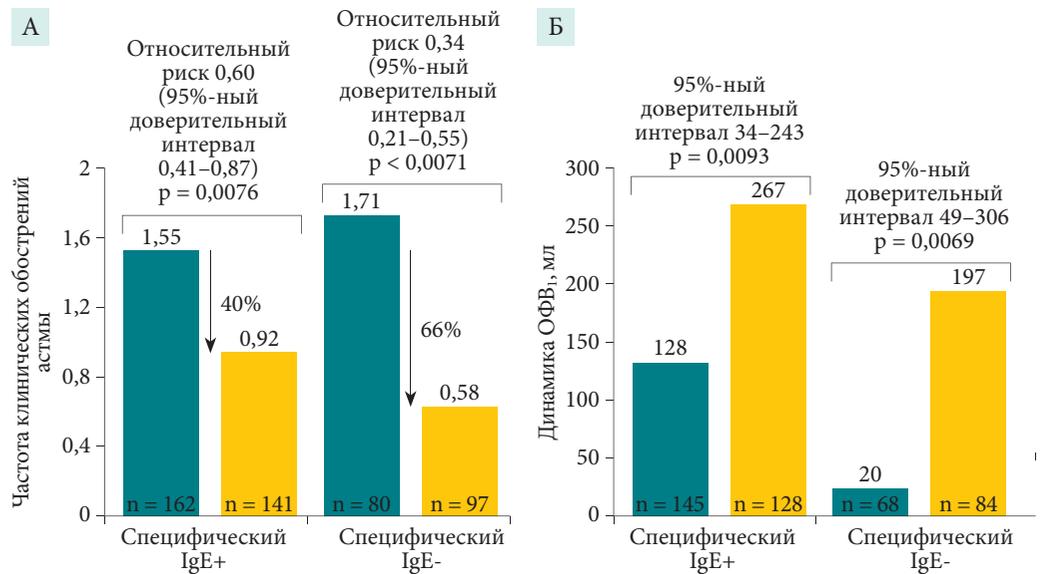


Рис. 3. Уровень обострений БА (А) и функции легких (Б) у пациентов в зависимости от атопического статуса

что анти-ИЛ-5-терапия приносит ощутимую пользу. Интерес представляют и данные ретроспективного анализа М. Humbert и соавт.²² Ученые сравнивали эффективность реслизумаба и плацебо у пациентов, подходящих для лечения омализумабом. На фоне применения реслизумаба частота обострений БА снижалась на 42%, $ОФВ_1$ увеличивался на 173 мл, оценка по AQLQ улучшалась на 0,37 по сравнению с плацебо.

В заключение профессор Н.М. Ненашева пояснила, что в клинических рекомендациях Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и иммунологов представлен алгоритм выбора иммунобиологического препарата при тяжелой астме. В частности, пациентам с тяжелой аллергической БА можно назначать как омализумаб, так и анти-ИЛ-5-препараты²³.

Эозинофильная астма и полипозный риносинусит: преображая мир тусклых красок

Заведующая отделением бронхиальной астмы Института иммунологии ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА рассмотрела актуальные аспекты использования биологических препаратов моноклональных антител у больных эозинофильной астмой и полипозным риносинуситом.

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, в основе патогенеза которого лежит воспалительная реакция. Заболевание характеризуется образованием и рецидивирующим ростом полипов и доминированием эозинофилов или нейтрофилов. Любое воспаление – системный процесс. Характеризуя роль меди-



Профессор, д.м.н. О.М. Курбачева

²² Humbert M., Castro M., McDonald M., Germinario M. Efficacy of reslizumab in asthma patients eligible for omalizumab treatment // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017. Vol. 195. A4688.

²³ Тяжелая бронхиальная астма. Клинические рекомендации Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. М., 2018.



аторов в развитии эозинофильного воспаления при Т2-астме, профессор О.М. Курбачева отметила, что эозинофилы привлекаются в зону воспаления при участии ряда интерлейкинов. Каскад воспалительных событий, вызванный Th-2-цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), в конечном итоге приводит к основному клиническому проявлению БА. Ключевым регулятором активности эозинофилов в патофизиологии БА считается ИЛ-5²⁴. С учетом роли ИЛ-5 в реализации эозинофильного воспаления блокирование его эффектов становится важной составляющей терапии заболеваний, в том числе БА, в основе которых лежит данный тип воспаления. Главное – определить пациентов, у которых именно это звено является ведущим в формировании воспаления. Как правило, выбор основывается преимущественно на клинических критериях, одним из которых считается наличие сопутствующих заболеваний. Если у пациента с тяжелой БА имеется аллергический ринит, логично предположить, что астма также имеет аллергическое происхождение. При наличии у больного астмой полипоза можно говорить о не-IgE-зависимом воспалении.

Полипозный риносинусит относится к распространенным заболеваниям. Согласно российским данным, показатель обращаемости больных ПРС составляет 4,9 на 10 тыс. населения, при этом ежегодно регистрируются 70 тыс. новых случаев ПРС. Следовательно, ПРС может наблюдаться у 1,5 млн россиян. Средний возраст пациентов с дебютом ПРС составляет 42 года. Мужчины страдают этим заболеванием примерно в 2,3 раза чаще женщин²⁵.

По гистологическому строению полипы подразделяются на отечные эозинофильные, воспалительные фиброзные, полипы с гиперплазией серозно-слизистых желез, полипы с атопией стромальной ткани. Именно пациенты с отечными эозинофильными полипами, ткань которых на 77–78% представлена эозинофилами, относятся к наиболее распространенной категории больных²⁶.

Следует отметить, что качество жизни пациентов с ПРС невысокое, поскольку их беспокоит не только заложенность носа, но также боль и ощущение давления в лицевой области, отсутствие обоняния. Нередко имеют место головокружение, боль или давление в ушах, зубная боль, кашель, неприятный запах изо рта. Не исключены дисфония, слабость, нарушение сна. На фоне такого симптомокомплекса жизнь пациентов с ПРС постепенно утрачивает яркие краски.

Существует ли связь между атопией и ПРС? Несмотря на ряд исследований, роль IgE-зависимой аллергической реакции в патогенезе ПРС достоверно не доказана. В то же время при аллергическом скрининговом обследовании позитивные кожные тесты отмечались у 50–84% пациентов с ПРС, 60% пациентов имели полисенситизацию. Вместе с тем в период цветения растений у этих пациентов не наблюдалось существенного ухудшения состояния, что ставит под сомнение причинно-следственную связь аллергии и ПРС.

У больных БА частота ПРС значительно выше, чем в популяции, – 7–15%. Между тем у пациентов с ПРС астма диагностируется в 29–70% случаев. Компьютерная

томография позволяет установить изменения в околоносовых пазухах у 100% больных стероидозависимой БА. При сочетании ПРС и БА взаимное утяжеление заболеваний и увеличение выраженности симптомов снижают качество жизни пациентов и затрудняют проведение лечебных мероприятий.

Согласно EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – Европейский согласительный документ по риносинуситу) и клиническим рекомендациям, к лечению ПРС надо подходить с терапевтических позиций. В целом с учетом различного генеза носовых полипов лечение при разных формах и стадиях ПРС может быть только консервативным, комбинированным (хирургическое лечение + терапия) либо только хирургическим. Профессор О.М. Курбачева уточнила, что на текущий момент данных о негативном влиянии хирургических вмешательств в полости носа на течение БА нет.

Как известно, респираторные заболевания, ассоциированные с гиперчувствительностью к аспирину, были описаны еще в начале XX в., а в 1922 г. вышли в свет первые работы с описанием успешной гипосенсибилизации аспирином с целью контроля ПРС и БА. Результаты первого двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, опубликованные в 1984 г., показали, что гипосенсибилизация аспирином улучшает состояние пациента с БА и контролирует полипозный процесс, но не имеет отсроченного эффекта²⁷.

Заболевание манифестирует в возрасте 30–40 лет, чаще у женщин, и может прогрессировать даже

²⁴ Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma // Nat. Med. 2013. Vol. 19. № 8. P. 977–989.

²⁵ Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // Rhinol. Suppl. 2012. Vol. 23. № 3. P. 1–298.

²⁶ Dennis S.K., Lam K., Luong A. A Review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes // Laryngoscope Investig. Otolaryngol. 2016. Vol. 1. № 5. P. 130–134.

²⁷ Stevenson D.D., Pleskow W.W., Simon R.A. et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin // J. Allergy Clin. Immunol. 1984. Vol. 73. № 4. P. 500–507.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

при исключении из схемы терапии аспирина или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Гиперчувствительностью к аспирину страдают около 20–40% больных хроническим риносинуситом и астмой.

При аллергическом рините доказана эффективность анти-IgE-терапии. Анти-ИЛ-5-моноклональные антитела успешно изучались при эозинофильных процессах, не связанных с IgE-воспалением (астматическая триада).

Оценке эффективности реслизумаба у больных БА с сопутствующим ПРС, а также лекарственной гиперчувствительностью к аспирину или без таковой был посвящен post-hoc-анализ данных двух ключевых 52-недельных исследований III фазы программы BREATHE²⁸. Пациенты с ПРС и БА (n = 150) характеризовались сопоставимыми демографическими показателями, но отличались от группы больных БА без проявлений ПРС (n = 800) более тяжелым течением астмы (более низкие показатели ОФВ₁, более частое применение пероральных ГКС и бета-2-агонистов длительного действия, более низкий контроль БА). В отличие от пациентов без ПРС у пациентов с БА и ПРС уровень эозинофилов был достовер-

но выше, а показатель аллергической сенсibilизации значительно ниже.

Использование реслизумаба способствовало снижению частоты обострений в общей популяции – на 44%, в группе больных БА с ПРС – на 83% по сравнению с плацебо. Этот показатель оставался высоким и у больных БА и ПРС с чувствительностью к аспирину и без таковой – 79 и 84% соответственно.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении частоты обострений БА, потребовавших назначения системных ГКС на срок более трех дней. На фоне применения реслизумаба частота обострений в общей популяции снизилась на 47%, у больных БА и ПРС – на 84%, пациентов с БА и ПРС без чувствительности к аспирину – на 85%, больных БА и ПРС с чувствительностью к аспирину – на 83% по сравнению с плацебо.

Применение реслизумаба у больных тяжелой неконтролируемой астмой в сочетании с ПРС значительно улучшило функцию легких: прирост ОФВ₁ у пациентов с БА и ПРС в среднем составил 320 мл. Такая же положительная динамика отмечалась в данной подгруппе в отношении улучше-

ния контроля астмы и качества жизни²⁹.

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы:

- добавление реслизумаба к терапии больных БА и ПРС снижает частоту клинически значимых обострений БА на 83% по сравнению с плацебо (у больных с гиперчувствительностью к аспирину и без таковой на 79 и 84% соответственно);
- применение реслизумаба ассоциировано с улучшением легочной функции, показателей контроля БА и качества жизни;
- с учетом высокой эффективности реслизумаба у больных БА в сочетании с ПРС и гиперчувствительностью к аспирину (или без нее) целесообразно проведение специальных проспективных исследований терапии реслизумабом в отношении собственно ПРС.

Таким образом, наличие ПРС у больных тяжелой астмой служит основным клиническим критерием отбора пациентов для проведения анти-ИЛ-5-терапии. «Благодаря адекватной тактике лечения, в том числе улучшению носового дыхания, наши пациенты обретают новые краски жизни», – резюмировала профессор О.М. Курбачева.

Результаты использования реслизумаба в реальной клинической практике

Заведующая консультативно-диагностическим отделением городской клинической больницы (ГКБ) № 52 г. Москвы, главный внештатный аллерголог-иммунолог Северного и Северо-Западного административных округов г. Москвы Елена Николаевна БОБРИКОВА поделилась опытом успешного применения рес-

лизумаба у пациентов с тяжелой БА, поступающих на лечение в Центр аллергологии и иммунологии, созданный на базе ГКБ № 52.

Центр аллергологии и иммунологии включает консультативно-диагностическое отделение и дневной стационар с кабинетом биологической генно-инженерной терапии. Выбор канди-



Е.Н. Бобрикова

²⁸ Weinstein S.F., Katial R.K., Bardin P. et al. Effects of reslizumab on asthma outcomes in a subgroup of eosinophilic asthma patients with self-reported chronic rhinosinusitis with nasal polyps // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. [Epub ahead of print]

²⁹ Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 184. № 10. P. 1125–1132.

Пульмонология



дата на иммунобиологическую терапию основан на комплексном мультидисциплинарном подходе.

Основная цель первичного приема в кабинете биологической терапии заключается в рассмотрении возможности назначения терапии 5-й степени по GINA, а также в необходимости подтверждения диагноза БА, оценки факторов, препятствующих контролю над заболеванием, определения атопического статуса, уровня эозинофильного воспаления, исключения глистной инвазии, проведения консультации смежных специалистов, оценки соотношения «польза – риск». При наличии показаний, благоприятном соотношении «риск – польза» осуществляется выбор моноклонального антитела, рассчитываются доза и кратность приема.

В Центре иммунологии накоплен опыт применения анти-IgE-препаратов (омализумаба) у 44 больных БА. С июля 2018 г. проводится биологическая терапия анти-ИЛ-5-препаратом реслизумабом (Синкейро). Ее получают пять пациентов с тяжелой астмой, еще трое больных проходят дообследование перед назначением данной терапии.

Клинический пример 1. Пациентка Б., 71 год, рост – 151 см, вес – 70 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,7 кг/м². В мае 2018 г. поступила в Центр иммунологии и аллергологии с жалобами на персистирующие симптомы (кашель с отделением мокроты, одышка при небольшой физической нагрузке) с эпизодами диспноэ до 4–6 раз в день, практически ежедневные ночные симптомы, высокую потребность в бета-2-агонистах короткого действия. Симптомы астмы возникают на холоде, при контакте с резкими запахами, уборке пыли дома, минимальной физической нагрузке. У пациентки отмечаются постоянное затрудненное носовое дыхание, сниженное

обоняние, ринорея, ежедневная потребность в деконгестантах.

Анамнез. Явления риноконъюнктивита весной и летом с семи лет, в настоящее время симптомы аллергического ринита – круглый год. В 1996 г. в возрасте 50 лет появились первые приступы удушья, диагностирована БА, состояние прогрессивно ухудшалось. В 2016–2017 гг. отмечалось до четырех приступов удушья в год. За предшествующие 12 месяцев имели место два обострения, потребовавшие назначения дополнительных доз системных ГКС и ИГКС.

Аллергоанамнез и другие факторы. Круглогодичный аллергический ринит с детства, псориаз, полисенсibilизация (пыльцевые, бытовые аллергены). Семейный анамнез не отягощен. Не курит. Не подвергалась пассивному курению. Профессиональные вредные факторы отсутствуют.

Анамнез лечения. Аллергенспецифическую иммунотерапию не получала. С 2002 г. проводилась регулярная терапия беклометазона дипропионатом в низких дозах, в сезон пыления – короткие курсы системных ГКС. С 2010 г. по настоящее время – комбинированная терапия ИГКС в высокой дозе + бета-2-агонисты длительного действия. В 2011–2016 гг. дополнительно применяла триамцинолон 4 мг/сут, сейчас – салметерол + флутиказон 50/500 мкг два раза в сутки, тiotропия бромид 2,5 мкг два вдоха один раз в сутки, эпизоды курсового приема небулизированного будесонида.

Сопутствующая патология. Псориаз, распространенная форма. Хронический гастрит. Гипертоническая болезнь 2-й степени, риск 3.

Результаты обследования. Физикальные данные: АСQ – 5 баллов, на фоне утренней ингаляции салметеролом/флутиказоном дыхание жесткое, хрипы сухие, свистящие,

рассеянно над всеми легочными полями. Лабораторные исследования (за 12 месяцев): общий IgE – крайне высокие значения за 12 месяцев, июль 2018 г. – 1638 МЕ/мл, персистирующая эозинофилия крови на протяжении нескольких лет (> 300 кл/мкл), в мае 2018 г. – 14% (980 кл/мкл), на момент подбора иммунобиологической терапии в июле 2018 г. – 12% (636 кл/мкл), положительный тест на специфический IgE (домашняя пыль, клещи домашней пыли, перо подушки, шерсть кошки, пыльца березы, ольхи, полыни).

Функция внешнего дыхания (ФВД) в динамике: ОФV, исходно 45–56%, обратимость обструкции при пробе с бронхолитиком, ОФV₁/ФЖЕЛ < 0,7.

Другие методы исследования: рентгенография органов грудной клетки (ОГК) не выявила очаговых и инфильтративных изменений, корни не расширены, структурные синусы свободные.

По мнению Е.Н. Бобриковой, при назначении биологической терапии данной пациентке прежде всего нужно учитывать пожилую возраст (71 год), сопутствующую патологию, астму поздней манифестации (50 лет), тяжелое персистирующее течение заболевания, не контролируемое на 4–5-й степени терапии по GINA, поливалентную сенсibilизацию, круглогодичный аллергический ринит в сочетании с псориазом, высокий ИМТ, частые обострения астмы, персистирующую эозинофилию крови, высокий общий IgE, фиксированную бронхиальную обструкцию.

Поскольку у пациентки Б. тяжелая неконтролируемая аллергическая БА с эозинофильным воспалением, круглогодичным аллергическим ринитом, распространенной формой псориаза и ожирением 1-й степени, целесообразно в схему лечения в качестве иммунобиологичес-



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

кого препарата включить омализумаб. Однако у ряда больных астмой с клинически значимой атопией и подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов/обострений расчет дозы омализумаба возможен только при определенных показателях, в частности при уровне общего IgE 30–1500 МЕ/мл. У пациентки Б. уровень общего IgE составлял 1638 МЕ/мл, что не соответствовало критериям назначения омализумаба.

Выраженная эозинофилия, частые обострения астмы, потребность в регулярном приеме системных ГКС, невозможность использования анти-IgE-терапии послужили основанием для назначения пациентке Б. анти-ИЛ-5-терапии реслизумабом (Синкейро). Доза препарата Синкейро и режим введения подбирались на основании инструкции: разовая доза составила 210 мг (3 мг/кг на 70 кг), 21 мл (два флакона и 1 мл).

Таким образом, с июля 2018 г. пациентка Б. получает 200 мг препарата Синкейро (два флакона) каждые четыре недели. Уже после приема первой дозы Синкейро отмечалось выраженное улучшение показателей ОФВ₁ (+390 мл) и ОФВ₁/ФЖЕЛ (> 0,7).

На фоне трехмесячной терапии препаратом Синкейро (реслизумабом) у пациентки Б. наблюдаются выраженное субъективное улучшение состояния, восстановление восприятия запахов (субъективная оценка), уменьшение выраженности симптомов БА по АСQ, улучшение функции легких (ОФВ₁ – 110%), снижение уровня эозинофилов в периферической крови (2,4%, 78 кл/мкл) и суммарной дозы ИГКС, уменьшение потребности в назальных сосудосуживающих препаратах.

По словам Е.Н. Бобриковой, совершенно неожиданным результатом трехмесячной тера-

пии препаратом Синкейро стало выраженное снижение активности псориатического поражения кожи.

Клинический пример 2. Пациентка К., 43 года, рост – 167 см, вес – 57 кг, ИМТ – 20,4 кг/м², под наблюдением врача находится с февраля 2015 г. За медицинской помощью обратилась по поводу персистирующих симптомов (заложность в груди по утрам, одышка при ускоренной ходьбе, кашель), эпизодов ночного апноэ один-два раза в неделю, постоянного затрудненного носового дыхания, постоянного слизистого отделяемого из носа, отсутствия восприятия запахов, искаженного восприятия вкуса пищи, ежедневной потребности в деконгестантах.

Анамнез. В 2012 г. в возрасте 37 лет диагностирована астма. Заболевание манифестировало с эпизода тяжелого обострения. Имеет место лекарственная гиперчувствительность к НПВП с развитием бронхоспазма. Страдает полипозным риносинуситом, перенесла две полипэктомии. В настоящий момент – полипозные вегетации. За предшествующие два месяца – два обострения астмы, повлекшие за собой увеличение суточной дозы ИГКС.

Аллергоанамнез и другие факторы. Клинических данных об атопии нет. Аллергоанамнез, равно как и семейный анамнез, не отягощен. Не курит. Пассивному курению никогда не подвергалась.

Анамнез лечения. Регулярно использует будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по две дозы два раза в сутки. Интраназально применяет мометазона фураат 50 мкг по две дозы два раза в сутки в каждый носовой ход.

Результаты обследования. Физикальные данные: АСQ – 15 баллов. На фоне утренней ингаляции будесонидом/формотеролом дыхание жесткое, хрипы сухие, единичные. Лабораторные исследования (за 12 месяцев): при

аллергическом обследовании с использованием аллергочипа методом ImmunoCAP ISAC иммуноглобулинов класса Е к аллергокомпонентам не выявлено. Персистирующая эозинофилия крови (> 300 кл/мкл): февраль 2018 г. – 17% (595 кл/мкл), на момент подбора иммунобиологической терапии в августе 2018 г. – 17,4% (680 кл/мкл).

Другие методы исследования. Рентгенография ОГК: легочные поля прозрачные, очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

При подборе пациентке К. иммунобиологической терапии следует обратить внимание на позднее начало астмы, тяжелое течение с дебюта заболевания, частые обострения БА, хронический рецидивирующий ПРС, непереносимость НПВП, персистирующую эозинофилию (> 300 кл/мкл), отсутствие атопического анамнеза, отрицательные IgE-тесты.

Поскольку пациентка страдает эндогенной БА (эозинофильной, НПВП-ассоциированной) с тяжелым, неконтролируемым течением в сочетании с ПРС, было принято решение о добавлении к базисной терапии реслизумаба (Синкейро). Доза препарата Синкейро и режим введения рассчитывались на основании инструкции: необходимая разовая доза составила 171 мг (3 мг/кг на 57 кг), 17 мл (один флакон и 7 мл). Пациентка К. получает 170 мг реслизумаба (1,7 флакона Синкейро) каждые четыре недели.

Уже через месяц терапии препаратом Синкейро у пациентки улучшилась функция дыхания: прирост ОФВ₁ составил 160 мл, ОФВ₁/ФЖЕЛ > 0,7.

Оценка динамики симптомов риносинусита по опроснику SNOT-20 и результаты осмотра ЛОР-врачом подтвердили значительное купирование симптомов ПРС: носовое дыхание улучшилось, выделения

пульмонология



из носа незначительные, водянистые, слизистая оболочка бледно-розовая. В среднем носовом ходе с двух сторон – полипозные вегетации, размер которых по сравнению с июлем 2018 г. не увеличен, отечность слизистой оболочки носовых раковин отсутствует.

Оценка динамики состояния пациентки К. после трех месяцев терапии реслизумабом показала уменьшение выраженности симптомов астмы – улучшение клинического контроля по АСQ, улучшение функции легких (несмотря на исходные показатели), значительное снижение уровня

эозинофилов в периферической крови. Согласно субъективной оценке, терапия препаратом Синкейро способствовала значительному улучшению самочувствия, восстановлению восприятия запахов и вкусов, снижению потребности в назальных сосудосуживающих препаратах.



Профессор, д.м.н.
С.К. Зырянов

Как отметил заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, д.м.н., профессор Сергей Кенсариневич ЗЫРЯНОВ, в настоящее время препарат Синкейро (реслизумаб), зарегистрированный в США, Канаде, странах Евросоюза, России, Израиле, Южной Корее, успешно внедряется в мировую клиническую практику для лечения больных тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. Солидная доказательная база демонстрирует высокую эффективность препарата Синкейро, обусловленную его тройным действием в виде снижения частоты обострений, улучшения функции легких и повышения качества жизни.

Синкейро характеризуется оптимальной дозой, рассчитываемой в зависимости от веса. Инфузия проводится в индивидуально подобранных дозах из расчета

Преимущества индивидуального расчета дозы и внутривенной формы введения Синкейро

3 мг/кг каждые четыре недели, поставляется в виде раствора 100 мг/10 мл, готового для разбавления и внутривенного введения. По оценкам, инфузионная терапия препаратом Синкейро хорошо переносится пациентами. Около девяти из десяти пациентов отдают предпочтение дальнейшему лечению препаратом Синкейро^{8, 11, 29}.

В чем заключаются преимущества препарата Синкейро перед другими иммунобиологическими препаратами, в частности омализумабом?

Во-первых, Синкейро (реслизумаб) в отличие от омализумаба эффективен и при аллергической, и при неаллергической форме БА с уровнем эозинофилов в крови ≥ 400 кл/мкл.

Во-вторых, кратность введения препарата Синкейро (реслизумаба) не зависит от рассчитанной дозы (один раз в четыре недели), что значительно сокращает частоту запланированных обращений в учреждения здравоохранения.

В-третьих, препарат Синкейро для внутривенного введения характеризуется 100-процентной биодоступностью (для сравнения: биодоступность омализумаба для подкожного введения – 62%, меполизумаба – 74–80%).

Абсолютная биодоступность Синкейро (реслизумаба) позволяет достигать максимальной терапевтической концентрации уже в конце инфузии препара-

та, в то время как максимальная терапевтическая концентрация омализумаба отмечается через семь-восемь дней после введения, а меполизумаба – через 6–8 дней. Более высокая доза и внутривенное введение обеспечивают и большее количество препарата там, где это необходимо.

Реслизумаб обладает более высокой аффинностью к ИЛ-5 по сравнению с меполизумабом и характеризуется более высокой эффективностью при ингибировании активности ИЛ-5. Важно, что реслизумаб обеспечивает скорректированный в зависимости от веса подход к выбору дозы с целью оптимальной эффективности у разных категорий пациентов³⁰.

Поскольку разовая доза препарата Синкейро рассчитывается исходя из веса пациента, перед каждым введением препарата больного следует взвешивать. Необходимая доза препарата Синкейро (мл) рассчитывается по формуле:

требуемое количество = $0,3 \text{ мг} \times \text{масса тела (кг)}$.

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг один раз в четыре недели.

Как часто возникают нежелательные реакции при внутривенном введении препарата Синкейро?

Анафилактические реакции во время введения препарата или через 20 минут после завершения инфузии уже на второй дозе имели место у 0,19% пациентов (три случая из 1611). Проявления

³⁰ Smith D.A., Minthorn E.A., Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody // Clin. Pharmacokinet. 2011. Vol. 50. № 4. P. 215–227.



СИНКЕЙРО®

РЕСЛИЗУМАБ

ИННОВАЦИОННЫЙ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, СУЩЕСТВЕННО МЕНЯЮЩИЙ ТЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ТИПОМ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ*.



СИНКЕЙРО — ингибитор интерлейкина 5¹⁻⁵

- ✓ подавляет эозинофильное воспаление в дыхательных путях у больных тяжелой астмой
- ✓ демонстрирует раннюю и устойчивую клиническую эффективность
- ✓ обладает сопоставимым с плацебо профилем безопасности

ПРОЧЬ ОТ ЭОЗИНОФИЛИИ И ОБОСТРЕНИЙ! С ЛУЧШЕЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕГКИХ!



К НОВОЙ ЛУЧШЕЙ ЖИЗНИ!¹⁻⁴

Синкейро. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Торговое название препарата: Синкейро.

Международное непатентованное название: реслизумаб.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл.

Состав. В 1 мл концентрата содержится: активное вещество реслизумаб 10,00 мг; вспомогательные вещества: сахараза 70,00 мг, натрия ацетат тригидрат 2,45 мг, уксусная кислота ледяная 0,12 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Фармакотерапевтическая группа: интерлейкина ингибитор.

Код АТХ: R03DX08.

Показания к применению: предотвращение обострений, облегчение симптомов и улучшение функции легких у взрослых пациентов, страдающих бронхиальной астмой с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля в результате терапии ингаляционными глюкокортикостероидами.

Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или одному из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность, беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). **С осторожностью:** применение у пациентов с высоким риском гельминтозов, одновременное назначение терапии иммунодепрессантами, вакцинация и использование живых/аттенуированных вакцин, пожилой возраст старше 75 лет.

Способ применения и дозы (полная информация – см. инструкцию по применению): рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется один раз каждые четыре недели в качестве дополнения к стандартной терапии бронхиальной астмы. Препарат Синкейро предназначен только для внутривенного введения. Требуемый объем препарата Синкейро (10 мг/мл) должен быть помещен в инфузионный флакон, содержащий 50 мл раствора натрия хлорида 0,9%. Препарат Синкейро в растворенном виде вводится путем внутривенной инфузии в течение 20-50 минут через стерильный, апиrogenный, одоразовый, незначительно связывающий белки фильтр (0,2 мкм). Не применять препарат Синкейро болюсно или неразведенным.

Побочное действие (полная информация – см. инструкцию по применению): нечасто — анафилактическая реакция и миалгия. В ходе плацебо-контролируемых исследований у менее 1% (нечасто, 6/1028) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, зарегистрирован случай злокачественного образования и у менее 1% (нечасто, 2/730) пациентов из группы, получавшей плацебо. В ходе долгосрочного открытого клинического исследования у менее 1% (нечасто, 15/1051) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, зарегистрирован случай злокачественного образования. В целом данные не указывают на взаимосвязь между применением реслизумаба и риском возникновения злокачественных образований. В ходе исследований продолжительностью от 16 до 52 недель у более 5% (часто, 53/983) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, отмечалось незначительное количество транзитных антител к реслизумабу в плазме крови.

Срок годности: 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.

Рег. номер: ЛП-004265 от 28.04.2017.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

СINQ-RU-NP-00001-DOC-PHARM-INT

¹Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study // Am. J. Respir. Crit. Care Med., no. 184, p. 1125–1132., 2011.

²Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials // Lancet Respir Med 2015; 3: 355–366.

³Ильина Н.И., Ионашева Н.М., Авдеев С.Н. и соавт. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // Российский аллергологический журнал, 2017, №3: 5–18.

⁴Murphy K., Jacobs J., Bierner L., et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference, 15–20 May 2015.

⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (реслизумаб)

* Препарат Синкейро - первый в классе ингибиторов интерлейкина 5, зарегистрированный в России.



ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва
улица Валовая, дом 35
Тел.: +7 495 644-22-34
Факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru

CINQ-RU-00002-DOC



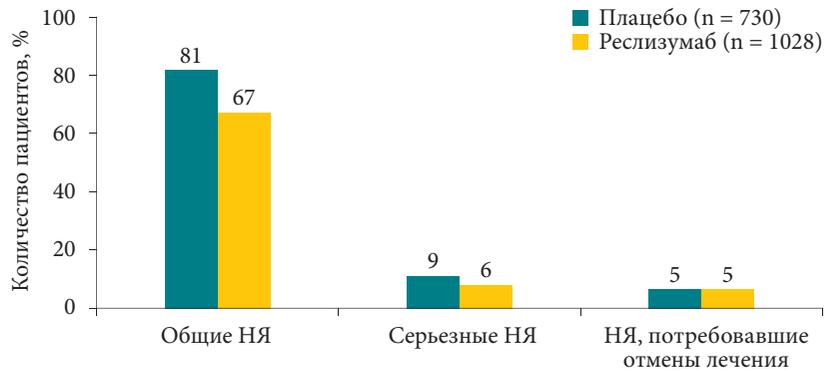
включали одышку, хрипы, желудочно-кишечные симптомы, озноб, поражения кожи или слизистых оболочек. Выявленные реакции были полностью разрешены на стандартной терапии без остаточных явлений. Ни у кого из пациентов не зафиксирована иммунная реакция в виде образования антител на реслизумаб³¹.

Объединенные данные, полученные в рамках программы BREATН, продемонстрировали сопоставимый с плацебо профиль безопасности реслизумаба (рис. 4).

Частота развития всех нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в группе реслизумаба была даже несколько ниже, чем в группе плацебо (67 и 6% против 81 и 9% соответственно). Частота отмены лечения вследствие нежелательных явлений была равнозначной во всех группах – 5%. Причинно-следственная связь между использованием реслизумаба и риском развития злокачественных новообразований не установлена.

В доклинических исследованиях реслизумаб не оказывал важного с точки зрения фармакологии мутагенного или канцерогенного воздействия.

Терапевтические лекарственные препараты могут оказывать непредвиденное токсическое воздействие на мышечные ткани³². Чтобы оценить, приводит ли терапия реслизумабом к повреждению мышц, миозиту или рабдомиолизу, были проанализированы нежелательные явления со стороны скелетной мускулатуры. Согласно анализу, в отличие от пациентов группы плацебо у большинства пациентов группы реслизумаба наблюдались нежелательные явления, связанные с миалгией и носившие временный характер. Однако данные, которые указывали бы на повреждение мышц,



НЯ – нежелательные явления.

Рис. 4. Общая информация о безопасности, полученная в рамках программы BREATН (объединенные данные)

миозит или рабдомиолиз, отсутствовали.

Результаты программы BREATН в отношении профиля безопасности реслизумаба^{8, 10, 13} показали, что:

- частота развития нежелательных явлений в группе реслизумаба ниже, чем в группе плацебо;
- типы зарегистрированных нежелательных явлений вполне ожидаемые для исследуемой популяции (например, назофарингит, головная боль, синусит);
- все летальные исходы или усугубления БА не связаны с применением реслизумаба;
- достаточно редкие анафилактические реакции контролиру-

емые и расценены как нежелательная лекарственная реакция на реслизумб.

В целом реслизумаб в виде внутривенной инфузии в дозе 3,0 мг/кг каждые четыре недели характеризуется приемлемым профилем безопасности.

«На сегодняшний день мы имеем высокоэффективный препарат в лекарственной форме с абсолютной биодоступностью. Наличие такой лекарственной формы позволяет достигать высоких результатов и достаточно безопасно лечить наших пациентов», – подчеркнул профессор С.К. Зырянов в заключение.

Заключение

Подводя итог, председатель симпозиума профессор А.В. Емельянов отметил, что появление в арсенале российских специалистов нового анти-ИЛ-5-иммунологического биофармацевтического препарата Синкейро (реслизумаба), расширяет возможности лечения больных тяжелой неконтролируемой БА с эозинофильным воспалением.

Результаты рандомизированных исследований и клинический опыт

продемонстрировали хорошую переносимость и высокую эффективность препарата Синкейро в случае аллергической и неаллергической тяжелой БА, позднего дебюта заболевания, полипозного риносинусита, а также при наличии или отсутствии гиперчувствительности к аспирину.

Клинические эффекты препарата Синкейро (реслизумаба) проявляются снижением частоты обострений БА, улучшением функции легких и контроля заболевания. ☺

³¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (реслизумаб).

³² Valiyil R., Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware // Curr. Rheumatol. Rep. 2010. Vol. 12. № 3. P. 213–220.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ПРОЙДЕТ 22-24 МАЯ В МОСКВЕ



В столице в мае вновь пройдет ежегодный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. 15-й Международный конгресс – это возможность объединить усилия врачей, экспертов и ученых из разных стран и обменяться актуальной медицинской информацией в области аллергологии и иммунологии.

С 22 по 24 мая в отеле «Рэдиссон Славянская» пройдет 15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. Ведущие зарубежные и российские эксперты будут обсуждать актуальные вопросы аллергологии, иммунологии, оториноларингологии, дерматологии, вакцинопрофилактики и многое другое. Участники конгресса узнают о самых современных научных достижениях, новых тенденциях, технологиях и препаратах, применяемых в повседневной практике для улучшения диагностики, лечения и профилактики не только иммунологических или аллергологических заболеваний, но и любых иммунозависимых болезней.

Даты проведения конгресса: 22-24 мая 2019

Место: Москва, площадь Европы, д. 2, отель «Рэдиссон Славянская»

Концепция мероприятия: международная встреча специалистов современной аллергологии и иммунологии

Участие в конгрессе бесплатное, но необходима предварительная регистрация. Также участники могут приобрести **материалы конгресса с презентациями** за 3000 рублей.

Участников конгресса ожидают:



семинары



симпозиумы



круглые столы



Узнать подробности о 15-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии и зарегистрироваться можно на сайте raaci.ru

Отсканируйте **QR-код**, чтобы перейти на портал





Почему контроль астмы так трудно достигим

Эксперты обсудили вопросы, касающиеся лечения и длительного контроля бронхиальной астмы в реальной клинической практике, роль поражения мелких дыхательных путей в патогенезе заболевания, а также рассмотрели новые подходы к ведению отдельных групп пациентов с астмой.



Профессор, д.м.н.
С.Н. Авдеев

Как отметил д.м.н., заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии РАН, член-корреспондент РАН, главный пульмонолог Минздрава России, профессор Сергей Николаевич АВДЕЕВ, бронхиальная астма (БА) – заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, причем воспаление развивается как в крупных, так и в мелких дыхательных путях (МДП).

Воспаление, контроль заболевания. Нужна ли новая парадигма в лечении астмы?

За последние годы накопились данные ряда исследований, подтверждающие участие МДП в воспалительном процессе при БА. Морфологические исследования аутопсийного материала пациентов с тяжелым обострением БА показали, что в МДП при БА происходят существенные изменения. Еще в 1968 г. исследователи установили, что воспаление присутствует как в центральных, так и периферических отделах дыхательных путей¹.

Новое понимание роли МДП в патогенезе БА пришло в начале 1990-х гг. Тогда ученые доказали, что периферическое сопротивление дыхательных путей при одинаковом функциональном показателе у пациентов с легкой БА в восемь раз выше, чем у здоровых добровольцев². При БА просвет дыхательных путей сужается и участие МДП в повышении сопротивления возрастает. Надо отметить, что МДП – «немая» зона, с трудом поддающаяся обследованию. В неко-

торых исследованиях более выраженные признаки эозинофильного воспаления выявлены именно в МДП^{3,4}. Проблеме дисфункции МДП у больных БА долгое время не уделяли должного внимания из-за ограниченных функциональных возможностей. Сегодня расширение диагностических методов позволило подробнее изучить роль поражения МДП в формировании патологического процесса и клинических проявлений БА. В клинической практике для изучения функции МДП используются бодиплетизмография, оценка вымывания азота, импульсная осциллометрия⁵⁻⁷. Компьютерная томография (КТ) позволяет не только увидеть изменения дыхательных путей, сосудов, но и измерить объем «воздушных ловушек».

А. Busacker и соавт. (2009) изучали связь между наличием «воздушных ловушек» и показаниями к госпитализации и поступлением в отделение реанимации и интенсивной тера-

¹ Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease // N. Engl. J. Med. 1968. Vol. 278. № 25. P. 1355–1360.

² Wagner E.M., Liu M.C., Weinmann G.G. et al. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. Vol. 141. № 3. P. 584–588.

³ Minshall E.M., Hodd J.C., Hamid Q.A. Cytokine mRNA expression in asthma is not restricted to the large airways // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. Vol. 101. № 3. P. 386–390.

⁴ Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T.C. et al. Inflammation of small airways in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. Vol. 100. № 1. P. 44–51.

⁵ Hyde D.M., Hamid Q., Irvin C.G. Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: emphasis on the distal airways // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 6 (Suppl.). P. S72–77.

⁶ Verbanck S. Physiological measurement of the small airways // Respiration. 2012. Vol. 84. № 3. P. 177–188.

⁷ Kirsten A.M., Watz H., Brindicci C. et al. Effects of beclomethason/formoterol and budesonide/formoterol fixed combinations on lung function and airway inflammation in patients with mild to moderate asthma – an exploratory study // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 31. P. 79–84.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

пии у пациентов с тяжелой астмой. Выяснилось, что пациенты с наличием «воздушных ловушек» характеризуются худшим прогнозом, чаще госпитализируются в стационар и отделение реанимации и интенсивной терапии⁸.

Патология МДП при БА – один из прогностических неблагоприятных признаков. Как показала оценка функции МДП, проведенная с помощью импульсной осциллометрии, метода вымывания азота и КТ высокого разрешения, в среднем 50–60% пациентов с БА имеют патологию или выраженное нарушение функции МДП⁹. Патология МДП негативно влияет на течение БА, увеличивая частоту обострений. Как следствие – неэффективный контроль заболевания. В одном из исследований в качестве суррогатного маркера функции дыхательных путей использовали показатель наклона фазы III теста на вы-

мывание азота при одиночном вдохе. Показана умеренная корреляционная связь между этими двумя показателями. Исследователи пришли к выводу: чем хуже функция МДП, тем ниже контроль БА¹⁰.

В исследовании T. Takeda и соавт. выявленная с помощью импульсной осциллометрии дисфункция МДП коррелировала с уровнем контроля БА по опроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire), индексом одышки (Baseline Dyspnea Index) и качеством жизни. Показано, что поражение МДП влияет на контроль над БА¹¹.

Для лечения БА применяют ингаляционные препараты с различными размерами частиц действующего вещества. Экстремелкодисперсные аэрозоли обладают большим потенциалом для поддержания контроля заболевания, особенно в лечении пациентов с преимущественной локализацией патологического процесса в малых

дыхательных путях. Как показали данные популяционного исследования реальной практики, терапия экстремелкодисперсным ИГКС способствует снижению частоты обострений, дополнительной потребности в короткодействующих бета-2-агонистах, а также поддержанию контроля БА¹². Поэтому при выборе комбинации ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) для больных БА особое внимание необходимо уделять размеру частиц и величине респираторной фракции.

В заключение профессор С.Н. Авдеев подчеркнул, что последние годы все больше внимания уделяется роли МДП в патофизиологии БА. Особое значение придается изучению фенотипических особенностей дисфункции МДП и разработке тактики лечения пациентов с БА исходя из фенотипа заболевания.

Роль малых дыхательных путей.

Результаты исследования ATLANTIS: шаг вперед

Сотрудник Гронингенского университета, Университетского медицинского центра Гронингена (Нидерланды) Мартен Ван ден БЕРГЕ (Maarten Van den BERGE) рассказал об особенностях поражения МДП при БА и представил первые результаты исследования ATLANTIS.

Суммарная площадь поверхности малых дыхательных путей значительно больше, чем крупных, и они расположены в более глубоких отделах бронхиального дерева. Воздушный поток в МДП и соответственно сопротивление в них намного ниже, чем в крупных дыхательных путях. Из-за слабого воздушного

потока и отсутствия дыхательных шумов нарушения в МДП носят невыраженный бессимптомный характер, что затрудняет диагностику.

МДП могут быть вовлечены в патологические процессы при БА. Как и в крупных, в мелких дыхательных путях обнаруживаются воспалительные клетки: Т-клетки, эозинофилы, активированные эозинофилы, тучные клетки. Активированные эозинофилы играют особую роль в патологических процессах в дыхательных путях.

Докладчик подчеркнул, что периферическое сопротивление увеличивается даже при легкой астме с нормальными показателями спирометрии².



Мартен Ван ден Берге

Как известно, длительное течение БА сопровождается ремоделированием дыхательных путей. В ряде исследований изучали процессы ремоделирования периферических дыхательных путей на фоне слабо

⁸ Busacker A., Newell J.D., Keefe T. et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis // Chest. 2009. Vol. 135. № 1. P. 48–56.

⁹ Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review // Respir. Med. 2016. Vol. 116. P. 19–27.

¹⁰ Bourdin A., Paganin F., Préfaut C. et al. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma // Allergy. 2006. Vol. 61. № 1. P. 85–89.

¹¹ Takeda T., Oga T., Niimi A. et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma // Respiration. 2010. Vol. 80. № 2. P. 120–126.

¹² Price D., Thomas M., Haughney J. et al. Real-life comparison of beclomethasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma // Respir. Med. 2013. Vol. 107. № 7. P. 987–1000.



выраженной астмы. Показано, что процент распространения коллагена во всех тканях МДП у больных БА выше по сравнению с группой контроля¹³. Ремоделирование в дыхательных путях сопровождается воспалением и является одним из звеньев патогенеза БА.

Как уже отмечалось, наиболее эффективными методами оценки функции дыхательных путей считаются импульсная осциллометрия, вымывание азота, КТ высокого разрешения. Кроме того, в клинической практике для измерения функции МДП используют бодиплетизмографию, бронхоскопию, метод измерения выдыхаемого оксида азота, индуцированной мокроты. Наиболее перспективным методом измерения функции МДП считается импульсная осциллометрия. Методика, основанная на использовании различных частот звуковых волн, позволяет измерять сопротивление в дыхательных путях на разных уровнях (общее сопротивление, сопротивление центральных и периферических дыхательных путей).

В исследованиях последних лет изучали распространенность, особенности проявлений и влияние дисфункции МДП на течение БА. Доказано, что патология МДП часто встречается у пациентов с БА. Установлена взаимосвязь между повышением степени ограничения скорости воздушного потока и более выраженной тяжестью патологии⁹.

Вовлечение МДП в воспалительный процесс негативно отражается на клинических симптомах БА. Кроме того, поражения МДП служат предиктором обострения БА¹³, а также коррелируют с уровнем контроля астмы¹⁰.

Основываясь на результатах исследования воздушных потоков, данных импульсной осциллометрии, исследователи обнаружили, что дисфункция МДП ассоциирована с тяжестью гиперреактивности бронхов¹⁴. Выбирая эффективное ингаляционное средство для пациентов с БА, важно учитывать размер частиц в ингалируемом препарате. Крупные ингаляционные частицы с большей вероятностью оседают в ротоглотке и крупных бронхах. Более мелкие частицы обеспечивают более высокую легочную депозицию в МДП. Чем меньше размер частиц, тем легче они проникают в МДП. Так, депозиция в МДП частиц размером 6 мкм составляет 24,6%, размером 1,5 мкм – 43,9%^{15, 16}.

Частицы размером менее 2 мкм способны проникать в глубокие отделы бронхиального дерева. При сравнении эффективности экстрамелкодисперсного ИГКС беклометазона дипропионата (БДП), содержащего в качестве пропеллента гидрофторалкан (ГФА), и немелкодисперсного БДП, ингалируемого через хлорфторуглерод, показано преимущество экстрамелкодисперсного ИГКС ГФА-БДП в создании более высокой кон-

центрации препарата в дыхательных путях и быстрой наступления эффекта¹⁷.

Эффективность экстрамелкодисперсного ГФА-БДП по сравнению с неэкстрамелкодисперсным БДП подтверждена в рамках исследования реальной клинической практики. Показано, что экстрамелкодисперсные аэрозоли ИГКС снижают частоту обострений и обеспечивают лучший контроль БА по сравнению с терапией обычными препаратами¹⁸. Систематический обзор сравнения экстрамелкодисперсных и неэкстрамелкодисперсных ИГКС в исследованиях реальной практики продемонстрировал не только преимущество экстрамелкодисперсных форм ИГКС в снижении частоты тяжелых обострений у пациентов с БА, но и дополнительную экономическую выгоду, связанную с применением малых доз ИГКС¹⁹.

Далее докладчик рассказал о собственных исследованиях, посвященных разработке порошкового ингалятора с экстрамелкодисперсными частицами аденозина для бронхопровокационного теста²⁰. В отличие от метасхолина или гистамина аденозин 5'-монофосфат является непрямым стимулятором бронхиальной гиперреактивности. Он воздействует на воспалительные клетки, которые высвобождают воспалительные медиаторы и влияют на гладкую мускулатуру, вызывая бронхоконстрикцию. В ходе наблюдения показано,

¹³ Nihlberg K., Andersson-Sjöland A., Tufvesson E. et al. Altered matrix production in the distal airways of individuals with asthma // *Thorax*. 2010. Vol. 65. № 8. P. 670–676.

¹⁴ Van der Wiel E., Postma D.S., van der Molen T. et al. Effects of small airway dysfunction on the clinical expression of asthma: a focus on asthma symptoms and bronchial hyper-responsiveness // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 12. P. 1681–1688.

¹⁵ Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E., Boudreau R.J. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers // *Chest*. 2002. Vol. 122. № 2. P. 510–516.

¹⁶ Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. № 3. P. 375–384.

¹⁷ Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. № 6. P. 1215–1222.

¹⁸ Price D., Martin R.J., Barnes N. et al. Prescribing practices and asthma control with hydrofluoroalkane-beclomethasone and fluticasone: a real-world observational study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 511–518.

¹⁹ Sonnappa S., McQueen B., Postma D.S. et al. Extrafine versus fine inhaled corticosteroids in relation to asthma control: a systematic review and meta-analysis of observational real-life studies // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Vol. 6. № 3. P. 907–915.

²⁰ Van Den Berge M., Meijer R.J., Kerstjens H.A. et al. PC(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC(20) methacholine // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. № 7. P. 1546–1550.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

что РС₂₀ аденозина-5'-монофосфат более тесно связан с воспалением дыхательных путей при астме, чем РС₂₀ метахолина.

Специалистами разработана ингаляционная форма аденозина с крупными (6 мкм) и мелкими (2,7 мкм) частицами^{21, 22}.

В одном из исследований ученые разделили контролируемый ингаляционный поток частиц аденозина по скорости: быстрые ингаляции 60–70 л/мин и медленные от 35–40 л/мин. При анализе результатов исследования достоверных различий между тестами с использованием мелких и крупных частиц с различной скоростью ингаляции не установлены²³. Поскольку радиомаркировка частиц аденозина не проводилась, исходя из полученных результатов нельзя однозначно утверждать, что избирательная депозиция малых и крупных частиц не достигает МДП. Параметры оценки функций легких отличаются незначительно. В ходе исследования продемонстрирован полный ответ бронхиального дерева на ингаляционные тесты (иннервация, транспорт медиаторов).

Доктор М. Ван ден Берге представил предварительные результаты масштабного исследования ATLANTIS, в котором задействованы медицин-

ские центры США, Европейского союза, Бразилии и Китая. Основные цели исследования:

- определить влияние поражения МДП на клинические симптомы БА;
- оценить, какие клинические методы (или их комбинации) наиболее точно отражают оценку поражения МДП и крупных дыхательных путей и связаны с тяжестью БА, уровнем контроля и будущим риском обострений как в поперечном срезе популяции, так и при продолжительном наблюдении.

В исследовании ATLANTIS участвовали 773 пациента с БА, а также 99 здоровых добровольцев. Средний возраст больных БА составил 46 лет. Среди пациентов преобладали женщины – 58%. Курильщики в группе больных БА составили 4%, бывшие курильщики – 20%. В популяции больных представлены все группы по классификации GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы) – от легких до самых тяжелых форм БА. В исследовании использованы такие методы оценки состояния больных, как КТ грудной клетки, исследование дыхательной функции, оценка симптомов, состояния дыхательных

путей, количества осложнений, скорость достижения контроля БА.

Согласно предварительным результатам, дисфункция МДП и крупных дыхательных путей выявлена у большинства пациентов с БА. По разным параметрам, разница достигла 65% между тяжелыми и легкими стадиями заболевания. Измерения МДП и крупных дыхательных путей позволили оценить степень их дисфункции. Проведено моделирование статистических методов. Разработана клиническая шкала дисфункции МДП. Оценка параметров проводилась для определения степени вовлеченности МДП в патологический процесс при БА. Доказано, что у пациентов с тяжелой БА (GINA3, GINA4) значительно чаще встречается поражение МДП. Анализ данных исследования продемонстрировал корреляцию дисфункции МДП с клиническими исходами.

Таким образом, дисфункция МДП вносит серьезный вклад в патологию БА и ее тяжесть. Пациенты с БА нуждаются в таргетной терапии, направленной на достижение контроля заболевания. Клиническая шкала дисфункции МДП в основном определяется данными IOS и спирометрии и ассоциирована с тяжестью астмы.

Национальная стратегия по астме и ожидания от внедрения в практику новых клинических рекомендаций

По словам профессора кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, д.м.н. Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ, подходы к лечению пациентов с БА должны основываться на стратегиях, отраженных в международных и федеральных доказательных документах. Среди доказательных ин-

струментов регулирования объема и качества медицинской помощи приоритет имеют клинические рекомендации. За ними следуют отчеты по оценке медицинских технологий, стандарты, перечни лекарственных средств, страховые программы и законодательные акты.

В 2014 г. Минздрав России пересмотрел подход к ведению пациентов, признав неэффективной работу



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

²¹ Lexmond A.J., Hagedoorn P., van der Wiel E. et al. Adenosine dry powder inhalation for bronchial challenge testing, part 1: inhaler and formulation development and in vitro performance testing // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2014. Vol. 86. № 1. P. 105–114.

²² Lexmond A.J., van der Wiel E., Hagedoorn P. et al. Adenosine dry powder inhalation for bronchial challenge testing, part 2: proof of concept in asthmatic subjects // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2014. Vol. 88. № 1. P. 148–152.

²³ Van der Wiel E., Lexmond A.J., van den Berge M. et al. Targeting the small airways with dry powder adenosine: a challenging concept // Eur. Clin. Respir. J. 2017. Vol. 4. № 1. P. 1369328.



по составлению стандартов оказания медицинской помощи. Теперь ведомство ориентируется на оплату медицинской помощи по клинико-статистическим группам и лечение на основании национальных клинических рекомендаций²⁴.

Первые клинические рекомендации по БА в России были опубликованы в середине 1990-х гг. На их основе разрабатывались региональные протоколы и алгоритмы ведения пациентов с БА. В 1999–2004 гг. был подготовлен и введен в действие второй выпуск клинических рекомендаций по БА, ставших частью формулярной системы. В третий выпуск клинических рекомендаций, изданных в 2005–2012 гг., вошли инновационные методы лечения БА, доступные в России. В результате внедрения клинических рекомендаций в нашей стране в период 1995–2012 гг. значительно снизились показатели смертности, распространенности астматических статусов, а также число вызовов скорой помощи по поводу БА. В 2013 г. по инициативе Минздрава России началась работа по составлению четвертой версии федеральных клинических рекомендаций по основному нозологическому формам и методам терапии БА. В основе клинических рекомендаций по БА лежит принцип доказательной медицины. При создании клинических рекомендаций нового образца были проанализированы большие объемы данных. Для анализа доказательств использовались обзоры опубликованных метаанализов, систематические обзоры. Доказательной базой для рекомендаций стали публикации, представленные в Кохрейновской библиотеке, базах данных EMBASE и MEDLINE. В 2017 г. были изданы обновленные федеральные клинические рекомендации по БА, в которых приведены термины, определения, характеристика фенотипов и астматического статуса БА. Так, под БА понимается гетерогенное заболевание, харак-

теризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. В клинических рекомендациях представлены данные эпидемиологических исследований, а также классификация БА по степени тяжести. На сегодняшний день тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно исходя из объема терапии, необходимого для контроля симптомов и обострений.

В рекомендациях подчеркивается гетерогенность БА, которая проявляется различными фенотипами:

- аллергическая БА;
- неаллергическая БА;
- БА с поздним дебютом;
- БА с фиксированной обструкцией бронхов;
- БА у пациентов с ожирением.

Кроме того, приведена краткая характеристика этих фенотипов, а также рекомендации и примеры формулировки диагноза. В диагнозе должны быть указаны:

- этиология (если таковая установлена);
- степень тяжести и уровень контроля;
- сопутствующие заболевания, которые способны влиять на течение БА;
- обострение (при наличии) с указанием степени тяжести.

В разделе «Диагностика» представлен подробный алгоритм обследования пациентов при подозрении на БА. В клинических рекомендациях отдельной строкой выделены алгоритмы по диагностике и терапии БА у детей. Клинические рекомендации содержат подходы к определению уровня тяжести обострений БА, характеристики умеренно тяжелого, тяжелого обострения БА, жизнеугрожающей астмы, а также БА, близкой к фатальной.

Согласно клиническим рекомендациям, современные цели терапии БА заключаются в достижении и поддержании хорошего контроля симптомов заболевания в течение длительного периода времени, а также минимизации рисков будущих обострений, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии. При оценке контроля БА эксперты рекомендуют использовать объективные инструменты, в частности тесты по контролю астмы, АСТ-тест или ACQ-5.

Основным принципом лечения БА остается ступенчатый подход с увеличением объема терапии в отсутствие контроля и/или при наличии факторов риска обострений и снижением объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска. Последняя версия рекомендаций на первой-второй ступени терапии БА в качестве альтернативы короткодействующим бета-агонистам (КДБА) предлагает фиксированную комбинацию ИГКС и бета-2-агониста с быстрым началом действия. Применение такой комбинации позволит купировать симптомы бронхальной обструкции и снизить выраженность воспаления дыхательных путей у пациентов с легкой БА²⁵.

По мнению ведущих мировых экспертов, необходимы новые подходы к терапии БА, основанные на саморегулировании терапии пациентов с применением фиксированных комбинаций бронхолитического препарата (КДБА или ДДБА) и препарата, контролирующего симптомы (ИГКС). Предлагается заменить монотерапию КДБА на первой-второй ступени GINA фиксированной комбинацией КДБА/ИГКС, купирующей симптомы. Это обеспечит раннее и регулярное применение препарата, позволяющего контролировать БА²⁶. Показано, что частота обострений у больных, получающих БДП и саль-

²⁴ Невинная И. На помощь! Министр здравоохранения Вероника Скворцова: Медицина не может опаздывать // Российская газета, федеральный выпуск № 202 (6474). <https://rg.ru/2014/09/05/pomosh.html>.

²⁵ МОО Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Пересмотр 2018 года. <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf>.

²⁶ O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 50. № 3.

 Chiesi



Реклама

Адрес: 000 «Чизеи Фармацевтикалс»
127015, Москва ул. Вятская, д. 27 стр. 13
Тел.: (495) 967-12-12, Факс: (495) 967-9211

1. Pavesi M, W. Devaldez A, Viti C, et al. Lung deposition of 500/100mcg BFC/BMI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012; 25(3): 157-68. 2. Passaro M, Expert R, Jorard M, et al. 2008; 2(6): 166-3. Адаев С.Н., Айсенов Э.В., Асганов И.В., Белюсский А.С., Гелле И.А., Илюков М.В., Кыдырова Н.В., Менашев И.М., Овчаренко С.И., Степняк И.Э., Фасрахан Э.С., Шенниев Е.И. Современная классификация по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли макрофагов. *Вестник Европейской Пульмонологии и аллергологии*. 2013. № 2. С. 20-36. 4. Tezzano G., Scarpato P., et al. 2012. 5. 2012. 6. 2012. 7. 2012. 8. 2012. 9. 2012. 10. 2012. 11. 2012. 12. 2012. 13. 2012. 14. 2012. 15. 2012. 16. 2012. 17. 2012. 18. 2012. 19. 2012. 20. 2012. 21. 2012. 22. 2012. 23. 2012. 24. 2012. 25. 2012. 26. 2012. 27. 2012. 28. 2012. 29. 2012. 30. 2012. 31. 2012. 32. 2012. 33. 2012. 34. 2012. 35. 2012. 36. 2012. 37. 2012. 38. 2012. 39. 2012. 40. 2012. 41. 2012. 42. 2012. 43. 2012. 44. 2012. 45. 2012. 46. 2012. 47. 2012. 48. 2012. 49. 2012. 50. 2012. 51. 2012. 52. 2012. 53. 2012. 54. 2012. 55. 2012. 56. 2012. 57. 2012. 58. 2012. 59. 2012. 60. 2012. 61. 2012. 62. 2012. 63. 2012. 64. 2012. 65. 2012. 66. 2012. 67. 2012. 68. 2012. 69. 2012. 70. 2012. 71. 2012. 72. 2012. 73. 2012. 74. 2012. 75. 2012. 76. 2012. 77. 2012. 78. 2012. 79. 2012. 80. 2012. 81. 2012. 82. 2012. 83. 2012. 84. 2012. 85. 2012. 86. 2012. 87. 2012. 88. 2012. 89. 2012. 90. 2012. 91. 2012. 92. 2012. 93. 2012. 94. 2012. 95. 2012. 96. 2012. 97. 2012. 98. 2012. 99. 2012. 100. 2012. 101. 2012. 102. 2012. 103. 2012. 104. 2012. 105. 2012. 106. 2012. 107. 2012. 108. 2012. 109. 2012. 110. 2012. 111. 2012. 112. 2012. 113. 2012. 114. 2012. 115. 2012. 116. 2012. 117. 2012. 118. 2012. 119. 2012. 120. 2012. 121. 2012. 122. 2012. 123. 2012. 124. 2012. 125. 2012. 126. 2012. 127. 2012. 128. 2012. 129. 2012. 130. 2012. 131. 2012. 132. 2012. 133. 2012. 134. 2012. 135. 2012. 136. 2012. 137. 2012. 138. 2012. 139. 2012. 140. 2012. 141. 2012. 142. 2012. 143. 2012. 144. 2012. 145. 2012. 146. 2012. 147. 2012. 148. 2012. 149. 2012. 150. 2012. 151. 2012. 152. 2012. 153. 2012. 154. 2012. 155. 2012. 156. 2012. 157. 2012. 158. 2012. 159. 2012. 160. 2012. 161. 2012. 162. 2012. 163. 2012. 164. 2012. 165. 2012. 166. 2012. 167. 2012. 168. 2012. 169. 2012. 170. 2012. 171. 2012. 172. 2012. 173. 2012. 174. 2012. 175. 2012. 176. 2012. 177. 2012. 178. 2012. 179. 2012. 180. 2012. 181. 2012. 182. 2012. 183. 2012. 184. 2012. 185. 2012. 186. 2012. 187. 2012. 188. 2012. 189. 2012. 190. 2012. 191. 2012. 192. 2012. 193. 2012. 194. 2012. 195. 2012. 196. 2012. 197. 2012. 198. 2012. 199. 2012. 200. 2012. 201. 2012. 202. 2012. 203. 2012. 204. 2012. 205. 2012. 206. 2012. 207. 2012. 208. 2012. 209. 2012. 210. 2012. 211. 2012. 212. 2012. 213. 2012. 214. 2012. 215. 2012. 216. 2012. 217. 2012. 218. 2012. 219. 2012. 220. 2012. 221. 2012. 222. 2012. 223. 2012. 224. 2012. 225. 2012. 226. 2012. 227. 2012. 228. 2012. 229. 2012. 230. 2012. 231. 2012. 232. 2012. 233. 2012. 234. 2012. 235. 2012. 236. 2012. 237. 2012. 238. 2012. 239. 2012. 240. 2012. 241. 2012. 242. 2012. 243. 2012. 244. 2012. 245. 2012. 246. 2012. 247. 2012. 248. 2012. 249. 2012. 250. 2012. 251. 2012. 252. 2012. 253. 2012. 254. 2012. 255. 2012. 256. 2012. 257. 2012. 258. 2012. 259. 2012. 260. 2012. 261. 2012. 262. 2012. 263. 2012. 264. 2012. 265. 2012. 266. 2012. 267. 2012. 268. 2012. 269. 2012. 270. 2012. 271. 2012. 272. 2012. 273. 2012. 274. 2012. 275. 2012. 276. 2012. 277. 2012. 278. 2012. 279. 2012. 280. 2012. 281. 2012. 282. 2012. 283. 2012. 284. 2012. 285. 2012. 286. 2012. 287. 2012. 288. 2012. 289. 2012. 290. 2012. 291. 2012. 292. 2012. 293. 2012. 294. 2012. 295. 2012. 296. 2012. 297. 2012. 298. 2012. 299. 2012. 300. 2012. 301. 2012. 302. 2012. 303. 2012. 304. 2012. 305. 2012. 306. 2012. 307. 2012. 308. 2012. 309. 2012. 310. 2012. 311. 2012. 312. 2012. 313. 2012. 314. 2012. 315. 2012. 316. 2012. 317. 2012. 318. 2012. 319. 2012. 320. 2012. 321. 2012. 322. 2012. 323. 2012. 324. 2012. 325. 2012. 326. 2012. 327. 2012. 328. 2012. 329. 2012. 330. 2012. 331. 2012. 332. 2012. 333. 2012. 334. 2012. 335. 2012. 336. 2012. 337. 2012. 338. 2012. 339. 2012. 340. 2012. 341. 2012. 342. 2012. 343. 2012. 344. 2012. 345. 2012. 346. 2012. 347. 2012. 348. 2012. 349. 2012. 350. 2012. 351. 2012. 352. 2012. 353. 2012. 354. 2012. 355. 2012. 356. 2012. 357. 2012. 358. 2012. 359. 2012. 360. 2012. 361. 2012. 362. 2012. 363. 2012. 364. 2012. 365. 2012. 366. 2012. 367. 2012. 368. 2012. 369. 2012. 370. 2012. 371. 2012. 372. 2012. 373. 2012. 374. 2012. 375. 2012. 376. 2012. 377. 2012. 378. 2012. 379. 2012. 380. 2012. 381. 2012. 382. 2012. 383. 2012. 384. 2012. 385. 2012. 386. 2012. 387. 2012. 388. 2012. 389. 2012. 390. 2012. 391. 2012. 392. 2012. 393. 2012. 394. 2012. 395. 2012. 396. 2012. 397. 2012. 398. 2012. 399. 2012. 400. 2012. 401. 2012. 402. 2012. 403. 2012. 404. 2012. 405. 2012. 406. 2012. 407. 2012. 408. 2012. 409. 2012. 410. 2012. 411. 2012. 412. 2012. 413. 2012. 414. 2012. 415. 2012. 416. 2012. 417. 2012. 418. 2012. 419. 2012. 420. 2012. 421. 2012. 422. 2012. 423. 2012. 424. 2012. 425. 2012. 426. 2012. 427. 2012. 428. 2012. 429. 2012. 430. 2012. 431. 2012. 432. 2012. 433. 2012. 434. 2012. 435. 2012. 436. 2012. 437. 2012. 438. 2012. 439. 2012. 440. 2012. 441. 2012. 442. 2012. 443. 2012. 444. 2012. 445. 2012. 446. 2012. 447. 2012. 448. 2012. 449. 2012. 450. 2012. 451. 2012. 452. 2012. 453. 2012. 454. 2012. 455. 2012. 456. 2012. 457. 2012. 458. 2012. 459. 2012. 460. 2012. 461. 2012. 462. 2012. 463. 2012. 464. 2012. 465. 2012. 466. 2012. 467. 2012. 468. 2012. 469. 2012. 470. 2012. 471. 2012. 472. 2012. 473. 2012. 474. 2012. 475. 2012. 476. 2012. 477. 2012. 478. 2012. 479. 2012. 480. 2012. 481. 2012. 482. 2012. 483. 2012. 484. 2012. 485. 2012. 486. 2012. 487. 2012. 488. 2012. 489. 2012. 490. 2012. 491. 2012. 492. 2012. 493. 2012. 494. 2012. 495. 2012. 496. 2012. 497. 2012. 498. 2012. 499. 2012. 500. 2012. 501. 2012. 502. 2012. 503. 2012. 504. 2012. 505. 2012. 506. 2012. 507. 2012. 508. 2012. 509. 2012. 510. 2012. 511. 2012. 512. 2012. 513. 2012. 514. 2012. 515. 2012. 516. 2012. 517. 2012. 518. 2012. 519. 2012. 520. 2012. 521. 2012. 522. 2012. 523. 2012. 524. 2012. 525. 2012. 526. 2012. 527. 2012. 528. 2012. 529. 2012. 530. 2012. 531. 2012. 532. 2012. 533. 2012. 534. 2012. 535. 2012. 536. 2012. 537. 2012. 538. 2012. 539. 2012. 540. 2012. 541. 2012. 542. 2012. 543. 2012. 544. 2012. 545. 2012. 546. 2012. 547. 2012. 548. 2012. 549. 2012. 550. 2012. 551. 2012. 552. 2012. 553. 2012. 554. 2012. 555. 2012. 556. 2012. 557. 2012. 558. 2012. 559. 2012. 560. 2012. 561. 2012. 562. 2012. 563. 2012. 564. 2012. 565. 2012. 566. 2012. 567. 2012. 568. 2012. 569. 2012. 570. 2012. 571. 2012. 572. 2012. 573. 2012. 574. 2012. 575. 2012. 576. 2012. 577. 2012. 578. 2012. 579. 2012. 580. 2012. 581. 2012. 582. 2012. 583. 2012. 584. 2012. 585. 2012. 586. 2012. 587. 2012. 588. 2012. 589. 2012. 590. 2012. 591. 2012. 592. 2012. 593. 2012. 594. 2012. 595. 2012. 596. 2012. 597. 2012. 598. 2012. 599. 2012. 600. 2012. 601. 2012. 602. 2012. 603. 2012. 604. 2012. 605. 2012. 606. 2012. 607. 2012. 608. 2012. 609. 2012. 610. 2012. 611. 2012. 612. 2012. 613. 2012. 614. 2012. 615. 2012. 616. 2012. 617. 2012. 618. 2012. 619. 2012. 620. 2012. 621. 2012. 622. 2012. 623. 2012. 624. 2012. 625. 2012. 626. 2012. 627. 2012. 628. 2012. 629. 2012. 630. 2012. 631. 2012. 632. 2012. 633. 2012. 634. 2012. 635. 2012. 636. 2012. 637. 2012. 638. 2012. 639. 2012. 640. 2012. 641. 2012. 642. 2012. 643. 2012. 644. 2012. 645. 2012. 646. 2012. 647. 2012. 648. 2012. 649. 2012. 650. 2012. 651. 2012. 652. 2012. 653. 2012. 654. 2012. 655. 2012. 656. 2012. 657. 2012. 658. 2012. 659. 2012. 660. 2012. 661. 2012. 662. 2012. 663. 2012. 664. 2012. 665. 2012. 666. 2012. 667. 2012. 668. 2012. 669. 2012. 670. 2012. 671. 2012. 672. 2012. 673. 2012. 674. 2012. 675. 2012. 676. 2012. 677. 2012. 678. 2012. 679. 2012. 680. 2012. 681. 2012. 682. 2012. 683. 2012. 684. 2012. 685. 2012. 686. 2012. 687. 2012. 688. 2012. 689. 2012. 690. 2012. 691. 2012. 692. 2012. 693. 2012. 694. 2012. 695. 2012. 696. 2012. 697. 2012. 698. 2012. 699. 2012. 700. 2012. 701. 2012. 702. 2012. 703. 2012. 704. 2012. 705. 2012. 706. 2012. 707. 2012. 708. 2012. 709. 2012. 710. 2012. 711. 2012. 712. 2012. 713. 2012. 714. 2012. 715. 2012. 716. 2012. 717. 2012. 718. 2012. 719. 2012. 720. 2012. 721. 2012. 722. 2012. 723. 2012. 724. 2012. 725. 2012. 726. 2012. 727. 2012. 728. 2012. 729. 2012. 730. 2012. 731. 2012. 732. 2012. 733. 2012. 734. 2012. 735. 2012. 736. 2012. 737. 2012. 738. 2012. 739. 2012. 740. 2012. 741. 2012. 742. 2012. 743. 2012. 744. 2012. 745. 2012. 746. 2012. 747. 2012. 748. 2012. 749. 2012. 750. 2012. 751. 2012. 752. 2012. 753. 2012. 754. 2012. 755. 2012. 756. 2012. 757. 2012. 758. 2012. 759. 2012. 760. 2012. 761. 2012. 762. 2012. 763. 2012. 764. 2012. 765. 2012. 766. 2012. 767. 2012. 768. 2012. 769. 2012. 770. 2012. 771. 2012. 772. 2012. 773. 2012. 774. 2012. 775. 2012. 776. 2012. 777. 2012. 778. 2012. 779. 2012. 780. 2012. 781. 2012. 782. 2012. 783. 2012. 784. 2012. 785. 2012. 786. 2012. 787. 2012. 788. 2012. 789. 2012. 790. 2012. 791. 2012. 792. 2012. 793. 2012. 794. 2012. 795. 2012. 796. 2012. 797. 2012. 798. 2012. 799. 2012. 800. 2012. 801. 2012. 802. 2012. 803. 2012. 804. 2012. 805. 2012. 806. 2012. 807. 2012. 808. 2012. 809. 2012. 810. 2012. 811. 2012. 812. 2012. 813. 2012. 814. 2012. 815. 2012. 816. 2012. 817. 2012. 818. 2012. 819. 2012. 820. 2012. 821. 2012. 822. 2012. 823. 2012. 824. 2012. 825. 2012. 826. 2012. 827. 2012. 828. 2012. 829. 2012. 830. 2012. 831. 2012. 832. 2012. 833. 2012. 834. 2012. 835. 2012. 836. 2012. 837. 2012. 838. 2012. 839. 2012. 840. 2012. 841. 2012. 842. 2012. 843. 2012. 844. 2012. 845. 2012. 846. 2012. 847. 2012. 848. 2012. 849. 2012. 850. 2012. 851. 2012. 852. 2012. 853. 2012. 854. 2012. 855. 2012. 856. 2012. 857. 2012. 858. 2012. 859. 2012. 860. 2012. 861. 2012. 862. 2012. 863. 2012. 864. 2012. 865. 2012. 866. 2012. 867. 2012. 868. 2012. 869. 2012. 870. 2012. 871. 2012. 872. 2012. 873. 2012. 874. 2012. 875. 2012. 876. 2012. 877. 2012. 878. 2012. 879. 2012. 880. 2012. 881. 2012. 882. 2012. 883. 2012. 884. 2012. 885. 2012. 886. 2012. 887. 2012. 888. 2012. 889. 2012. 890. 2012. 891. 2012. 892. 2012. 893. 2012. 894. 2012. 895. 2012. 896. 2012. 897. 2012. 898. 2012. 899. 2012. 900. 2012. 901. 2012. 902. 2012. 903. 2012. 904. 2012. 905. 2012. 906. 2012. 907. 2012. 908. 2012. 909. 2012. 910. 2012. 911. 2012. 912. 2012. 913. 2012. 914. 2012. 915. 2012. 916. 2012. 917. 2012. 918. 2012. 919. 2012. 920. 2012. 921. 2012. 922. 2012. 923. 2012. 924. 2012. 925. 2012. 926. 2012. 927. 2012. 928. 2012. 929. 2012. 930. 2012. 931. 2012. 932. 2012. 933. 2012. 934. 2012. 935. 2012. 936. 2012. 937. 2012. 938. 2012. 939. 2012. 940. 2012. 941. 2012. 942. 2012. 943. 2012. 944. 2012. 945. 2012. 946. 2012. 947. 2012. 948. 2012. 949. 2012. 950. 2012. 951. 2012. 952. 2012. 953. 2012. 954. 2012. 955. 2012. 956. 2012. 957. 2012. 958. 2012. 959. 2012. 960. 2012. 961. 2012. 962. 2012. 963. 2012. 964. 2012. 965. 2012. 966. 2012. 967. 2012. 968. 2012. 969. 2012. 970. 2012. 971. 2012. 972. 2012. 973. 2012. 974. 2012. 975. 2012. 976. 2012. 977. 2012. 978. 2012. 979. 2012. 980. 2012. 981. 2012. 982. 2012. 983. 2012. 984. 2012. 985. 2012. 986. 2012. 987. 2012. 988. 2012. 989. 2012. 990. 2012. 991. 2012. 992. 2012. 993. 2012. 994. 2012. 995. 2012. 996. 2012. 997. 2012. 998. 2012. 999. 2012. 1000. 2012. 1001. 2012. 1002. 2012. 1003. 2012. 1004. 2012. 1005. 2012. 1006. 2012. 1007. 2012. 1008. 2012. 1009. 2012. 1010. 2012. 1011. 2012. 1012. 2012. 1013. 2012. 1014. 2012. 1015. 2012. 1016. 2012. 1017. 2012. 1018. 2012. 1019. 2012. 1020. 2012. 1021. 2012. 1022. 2012. 1023. 2012. 1024. 2012. 1025. 2012. 1026. 2012. 1027. 2012. 1028. 2012. 1029. 2012. 1030. 2012. 1031. 2012. 1032. 2012. 1033. 2012. 1034. 2012. 1035. 2012. 1036. 2012. 1037. 2012. 1038. 2012. 1039. 2012. 1040. 2012. 1041. 2012. 1042. 2012. 1043. 2012. 1044. 2012. 1045. 2012. 1046. 2012. 1047. 2012. 1048. 2012. 1049. 2012. 1050. 2012. 1051. 2012. 1052. 2012. 1053. 2012. 1054. 2012. 1055. 2012. 1056. 2012. 1057. 2012. 1058. 2012. 1059. 2012. 1060. 2012. 1061. 2012. 1062. 2012. 1063. 2012. 1064. 2012. 1065. 2012. 1066. 2012. 1067. 2012. 1068. 2012. 1069. 2012. 1070. 2012. 1071. 2012. 1072. 2012. 1073. 2012. 1074. 2012. 1



бутамол в виде фиксированной комбинации в режиме «по требованию», не отличается от таковой у больных, получающих регулярную терапию как БДП, так и БДП/сальбутамолом²⁷. Эксперты Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов создали согласованные рекомендации по выбору терапии для больных легкой БА²⁸. Согласно этому документу, купирование симптомов препаратами КДБА предусмотрено только для пациентов с единичными симптомами, интермиттирующей БА. Пациентам, у которых симптомы возникают два и более раза в месяц, рекомендуется применять фиксиро-

ванную комбинацию КДБА/ИГКС «по требованию». Эту же комбинацию можно применять для купирования симптомов у пациентов, получающих низкие дозы ИГКС. Фиксированная комбинация КДБА/ИГКС одобрена для поддерживающей терапии БА. Ее назначают больным с частыми симптомами легкой астмы в качестве постоянной терапии утром и вечером. Недавно опубликованные результаты исследования препарата формотерол/будесонид у пациентов с легкой астмой показали, что формотерол/будесонид в режиме «по требованию» так же эффективен в качестве поддерживающей терапии обострения, как и будесонид²⁹.

В современных клинических рекомендациях представлены подходы к лечению обострений БА, рассмотрены алгоритмы ведения пациентов с обострением БА на амбулаторном и госпитальном этапах.

Подводя итог, профессор Н.М. Ненашева подчеркнула, что современные рекомендации по БА направлены на совершенствование качества медицинской помощи пациентам с БА. Внедрение клинических рекомендаций в клиническую практику призвано снизить показатели смертности, число обострений и госпитализаций, а также улучшить качество жизни больных БА.

Заключение

Несмотря на активную работу научного сообщества и фармацевтической индустрии по поиску новых терапевтических опций, проблема контроля астмы остается актуальной. Помимо разработки новых молекул, потенциально способных изменять течение заболевания, изыскиваются возможности оптимизировать уже существующую терапию, усовершенствовать методы доставки лекарственных препаратов в бронхи и повысить удобство терапии для пациента и связанную с ним приверженность лечению. Выявление фенотипов БА и поиск фенотип-специфических фармакологических опций в настоящее время рекомендованы в первую очередь для терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Однако существующие результаты клинических исследований показывают, что такой подход может улучшать контроль и у пациентов с более легкими степенями тяжести заболевания. Так, определение фенотипов, характеризующихся преимущественным

поражением малых дыхательных путей, и последующее использование экстрамелкодисперсных препаратов, имеющих максимальную депозицию в дистальных отделах бронхов, может улучшить контроль среднетяжелой бронхиальной астмы без увеличения дозы ИГКС. Между тем в практическом звене здравоохранения выявление пациентов с такими фенотипами может быть затруднено из-за низкой распространенности специфических методов диагностики поражения МДП. Практическим врачам нужен простой, неинвазивный метод диагностики, быстрый в использовании и не требующий дополнительных материальных затрат, например опросник. Над валидацией такого опросника в настоящее время работают европейские ученые, которые провели самое масштабное исследование поражения малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой ATLANTIS. Ожидается, что результаты исследования позволят разработать простой метод диагностики, позволяющий выбрать индивидуали-

зированную терапию с учетом фенотипа бронхиальной астмы и улучшить контроль астмы у ряда пациентов без увеличения дозы ИГКС.

Кроме того, одним из актуальных трендов в лечении БА становится партнерский метод, при котором за контроль заболевания отвечает сам пациент в сотрудничестве с врачом. Одним из способов, позволяющих вовлечь пациента в управление лечением и улучшить контроль БА, является изменение режима терапии и назначение комбинаций ИГКС и бронхолитиков с быстрым началом действия для купирования симптомов. Этот способ доступен как для пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, которым показано назначение комбинаций формотерола, беклометазона дипропионата и будесонида в режиме единого ингалятора для базисной терапии и для купирования симптомов, так и для пациентов с легкой астмой, которые могут использовать комбинацию сальбутамола и беклометазона дипропионата для купирования симптомов, вовремя получая при этом противовоспалительный агент, снижающий выраженность воспаления.

²⁷ Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 20. P. 2040–2052.

²⁸ Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО // Практическая пульмонология. 2017. № 1. С. 82–92.

²⁹ O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 20. P. 1865–1876.



Под патронатом:

Департамента здравоохранения города Москвы

Организаторы:

- НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы
- Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»
- Общероссийская общественная организация «Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины»
- Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики
- Национальная ассоциация лабораторной, персонализированной и трансляционной медицины (НАЛПТМ)

МОСКВА | ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ | 23–24 МАЯ 2019

МЕЖДУНАРОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ДОСТУПНОСТЬ, КАЧЕСТВО

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- **Перспективы развития лабораторной службы города Москвы (организация работы, логистика, автоматизация на современном этапе)**
- **Лабораторное обеспечение диагностики и лечения социально значимых заболеваний (результаты работы, проблемы и пути их решения)**
- **Новые диагностические возможности и роль лабораторной службы в профилактике и своевременном выявлении различных заболеваний**
- **Взаимодействие лабораторной службы с другими медицинскими специальностями**
- **Обеспечение качества лабораторных исследований: внутрилабораторный контроль качества, новые направления в системах внешней оценки качества, анализ участия лабораторий Москвы в ФСВОК**
- **Внедрение СМК, организация работы лабораторий в системе ISO 15189**
- **Современные информационные технологии в организации деятельности лабораторной службы**

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
+7 (495) 419 08 68, +7 (495) 722 64 20
info@kstinterforum.ru • www.kstinterforum.ru
г. Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Место проведения:

г. Москва, здание Правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, д. 36



Хроническая обструктивная болезнь легких: портрет в деталях

Обсудив наиболее спорные вопросы ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и проанализировав фенотипические особенности течения заболевания, эксперты сошлись во мнении, что применение комбинаций ингаляционного глюкокортикостероида и бета-2-агониста длительного действия в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля способствует снижению обострений и риска летального исхода.



Профессор, д.м.н.
О.Н. Титова

По словам директора Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПГМУ) им. акад. И.П. Павлова, главного пульмонолога Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, д.м.н., профессора Ольги Николаевны ТИТОВОЙ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из наиболее значимых и распространенных па-

Актуальные вопросы лечения тяжелой хронической обструктивной болезни легких (к пятилетию региональной программы Санкт-Петербурга)

тологий респираторной системы. Согласно результатам эпидемиологического исследования GARD (Global Alliance against Respiratory Diseases, Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями), у пациентов, имевших респираторные симптомы или факторы риска, спирометрические критерии ХОБЛ выявлены в 21,8% случаев. В пересчете на общую популяцию предполагаемая доля больных со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составляет 15,3% населения России¹.

Кроме того, ХОБЛ наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями является одной из основных причин смерти в РФ. Заболеваемость ХОБЛ в России неуклонно растет. За последнее десятилетие (2007–2017 гг.) прирост составил 16,5%. Опубликованные статис-

тические данные также свидетельствуют о низком уровне диагностики ХОБЛ. В частности, в России он составляет 20,5%¹. По оценочным критериям, в США и Европе недиагностированными остаются 17–78% пациентов, в Великобритании – 40%, Латинской Америке – 88,7%^{2,3}.

В российской популяции больных ХОБЛ преобладают пациенты с тяжелым (42,37%) и крайне тяжелым (17,54%) течением заболевания. Среднетяжелая форма регистрируется в 31% случаев, легкая – в 4,78%⁴.

Одной из задач Городского пульмонологического центра, открытого в Санкт-Петербурге в 2013 г. при Введенской больнице, является лечение, диагностика и диспансерное наблюдение пациентов с тяжелой, крайне тяжелой бронхолегочной патологией, осложненной хронической дыхательной недостаточностью вто-

¹ Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974.

² Similowski T., Boucot I., Piperno D., Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease in France: the patients' perspective. Results of an international survey (Confronting COPD) // Presse Med. 2003. Vol. 32. № 30. P. 1403–1409.

³ Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1875–1881.

⁴ Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопиррония бромид при лечении хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. 2016. № 4. С. 76–84.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

рой-третьей степени. В структуре больных с хронической дыхательной недостаточностью третьей степени на долю пациентов с тяжелой формой ХОБЛ приходится 62%, интерстициальным заболеванием легких – 11%, бронхиальной астмой (БА) – 17%.

Согласно классификации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная инициатива по диагностике и лечению), в группу D входят больные ХОБЛ с выраженными симптомами, частыми обострениями, выраженной бронхиальной обструкцией⁵. В Городском пульмонологическом центре наблюдаются пациенты группы D с различными фенотипами ХОБЛ. По данным, представленным профессором О.Н. Титовой, эмфизематозный фенотип отмечается у 5% больных, бронхитический – у 29%, смешанный – у 48%. Фенотип ХОБЛ с обратимой бронхиальной обструкцией, сочетанием БА и ХОБЛ, встречается в 18% случаев. Большинство пациентов с тяжелой формой ХОБЛ имеют сопутствующие заболевания, среди которых преобладает артериальная гипертензия разных видов, стадий и риска (62%). Второе место занимают ишемическая болезнь сердца (41%) и хроническая сердечная недостаточность (29%). Сахарный диабет встречается у 18% больных ХОБЛ.

У пациентов с тяжелой формой ХОБЛ используют комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами

(ИГКС) и длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), а также тройную терапию с включением еще одного бронходилататора – М-холинолитика длительного действия. Вместе с тем длительное применение ИГКС у пожилых пациентов приводит к развитию осложнений, таких как осиплость голоса, оральные кандидоз, гематома на коже, пневмония, остеопороз, катаракта. Пневмония, особенно во время эпидемии гриппа, значительно повышает риск смерти больных ХОБЛ.

В международных рекомендациях по лечению ХОБЛ приведен алгоритм ведения больных с тяжелой ХОБЛ (группа D). В качестве стартовой терапии рекомендованы двойная бронходилатация комбинацией ДДБА и длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП)⁵.

Одним из основных звеньев патогенеза ХОБЛ является хронический воспалительный процесс. Наиболее доступными в настоящее время противовоспалительными средствами для лечения ХОБЛ в реальной клинической практике остаются ИГКС. По разным данным, ИГКС эффективны у 1/3 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, особенно у больных с высоким уровнем эозинофилов в крови⁶.

Сегодня больные ХОБЛ применяют бронходилатирующий препарат, в состав которого входят беклометазон дипропионат и формотерол (Фостер). Экстремелкодисперсная

форма ингаляционного препарата Фостер обеспечивает высокую легочную депозицию независимо от наличия и выраженности бронхиальной обструкции⁷.

Данные клинических исследований подтверждают выраженную противовоспалительную эффективность препарата Фостер при ХОБЛ. На фоне применения препарата у больных ХОБЛ снижается риск развития осложнений, в частности пневмонии. Доказано преимущество Фостера перед комбинацией будесонида и формотерола и монотерапией формотеролом в увеличении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Кроме того, Фостер способствует повышению толерантности к физической нагрузке при выполнении теста с шестиминутной ходьбой. Экстремелкодисперсная комбинация (Фостер) в отличие от неэкстремелкодисперсных комбинаций в большей степени оказывает влияние на малые дыхательные пути^{8,9}.

Согласно результатам исследования FUTURE, изменения показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на фоне приема препарата Фостер более значительные, чем при использовании высоких доз комбинированного препарата – салметерола и флутиказона пропионата¹⁰.

В заключение профессор О.Н. Титова подчеркнула, что уровень смертности пациентов с ХОБЛ в Санкт-Петербурге в 2,5 раза

⁵ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.

⁶ Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* 2015. Vol. 3. № 6. P. 435–442.

⁷ De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2010. Vol. 23. № 3. P. 137–148.

⁸ Scichilone N., Battaglia S., Sorino C. et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma // *Allergy.* 2010. Vol. 65. № 7. P. 897–902.

⁹ Tzani P., Crisafulli E., Nicolini G. et al. Effects of beclomethasone/formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. Vol. 6. P. 503–509.

¹⁰ Singh D., Nicolini G., Bindi E. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD // *BMC Pulm. Med.* 2014. Vol. 14. ID43.

Пульмонология



ниже, чем в среднем по России, и сохраняется на относительно стабильном уровне. Тем не менее ХОБЛ остается актуальной и пока нерешенной проблемой здравоохранения. Центральное звено в терапии ХОБЛ – бронхолитики длительного действия. Пациентам с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями неинфек-

ционного характера целесообразно назначать экстремалкодисперсный препарат Фостер. Он оказывает выраженное противовоспалительное действие, сопряженное с активацией репаративных процессов в легких, восстановлением иммунобарьерной целостности и функциональной полноценности бронхоальвеолярного эпителия.

Внедрение программы респираторной поддержки больным ХОБЛ, осложненной хронической дыхательной недостаточностью второй-третьей степени, с применением длительной кислородотерапии и реабилитационного лечения, позволит повысить качество жизни, увеличить физическую активность и выживаемость.



Д.м.н. Н.А. Кузубова

Как отметила д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ пульмонологии ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова, руководитель Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Введенская больница» Наталья Анатольевна КУЗУБОВА, определение понятия ХОБЛ сформулировано относительно недавно. В 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения, Национальным институтом здоровья и Национальным институтом сердца, легких и крови США была разработана классификация GOLD с целью улучшения диагностики и лечения ХОБЛ. С момента первого издания в начале 2000-х гг. рекомендации неоднократно пересматривались. Уже в 2003 г. в доку-

Патофизиологические механизмы формирования ХОБЛ

менте подчеркивалось, что в основе формирования вентиляционных нарушений и ограничения воздушного потока при ХОБЛ лежит воспаление. Сегодня известно, что в развитии воспалительного ответа участвуют не только иммунные механизмы, но и нервная система. Нейрогенные механизмы формируют нейрогенный характер воспаления, который вносит весомый вклад в развитие воспалительного процесса в любом органе, в том числе респираторной системе. Основные структуры нейрогенных механизмов – нейромедиаторы, рецепторы, автономная нервная регуляция.

В зависимости от тяжести воспалительного процесса концентрация нейтрофилов в дыхательных путях увеличивается. Содержание нейтрофилов в мокроте пациентов с ХОБЛ ассоциировано с быстрым снижением ОФВ₁.

В настоящее время продолжается поиск лекарственных препаратов, влияющих на воспаление при ХОБЛ. Известно, что ИГКС оказывают противовоспалительное действие и характеризуются как внегеномными, так и геномными эффектами. Среди внегеномных эффектов выделяют снижение миграции лейкоцитов¹¹.

ИГКС, используемые у больных ХОБЛ, способствуют уменьшению активности и концентрации нейтрофилов в дыхательных путях. Например, снижение концентрации нейтрофилов в дыхательных путях при ХОБЛ отмечается на фоне применения будесонида^{12,13}.

В развитии воспаления при ХОБЛ определенную роль играет эндотелиально-лейкоцитарное взаимодействие. Лейкоциты из кровотока попадают в легочную ткань через эндотелий сосудов. Нарушается регуляция циркуляции лейкоцитов, возникает эндотелиальная дисфункция. Именно она запускает все патологические процессы. На фоне применения ИГКС уменьшается дисфункция эндотелия, происходит торможение трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, снижается воспаление в легочной ткани. Негеномные эффекты ГКС реализуются через ряд нейрогенных механизмов. Один из основных нейрогенных механизмов ГКС опосредуется С-волоками. При тяжелой стадии ХОБЛ С-волокна повреждаются, субстрат нейрогенной активности ИГКС исчезает.

Исследователи изучали влияние преднизолона на сокращение бронхов у экспериментальных животных¹⁴. Для инактивации нервных

¹¹ Horvath G., Vasas S., Wanner A. Inhaled corticosteroids reduce asthma-associated airway hyperperfusion through genomic and nongenomic mechanisms // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 20. № 2. P. 157–162.

¹² Stållberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10. P. 11.

¹³ Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients // *Respir. Med.* 2005. Vol. 99. № 12. P. 1494–1500.

¹⁴ Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С., Платонова И.С. Влияние различных вариантов терапии на сокращение бронхов крыс с моделированной обструктивной болезнью легких // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2014. № 100 (9). С. 1049–1058.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

окончаний С-волокон крысам подкожно вводили капсаицин, после чего в течение 15 дней подвергали воздействию NO₂. Преднизолон добавляли в перфузат, в котором находились препараты бронхов. Инактивация нервных окончаний афферентных С-волокон капсаицином полностью предотвращала расслабляющий эффект ГКС на гладкие мышцы бронхов. Ученые сделали вывод, что капсаицин и преднизолон взаимодействовали с капсаицин-чувствительными афферентными С-волоконками. В другом экспериментальном исследовании изучали противовоспалительный эффект препарата Фостер на модели ХОБЛ. Самцов крысы линии Вистар на протяжении 60 дней ежедневно в течение 1,5–2 часов подвергали ингаляционному воздействию NO₂. Животных разделили на группы. Первая (контрольная) группа представляла собой модель ХОБЛ. Во второй группе с 30-го по 60-й день использовали ингаляции препарата Фостер. В третью группу вошли интактные животные. Анализ данных показал, что в группе Фостера улучшились показатели клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) (макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты). Отмечалось также положительное влияние Фостера на цитокиново-ферментный профиль ЖБАЛ крыс на модели ХОБЛ. Кроме того, на фоне применения препарата Фостер улучшились показатели функциональной активности бронхоальвеолярного эпителия крыс. Результаты морфологического исследования показали, что после лечения препаратом Фостер легочная ткань практически восстановилась, сохранялись незначительная клеточная инфильтрация и перерастание альвеол и альвеолярных

ходов. Структура бронхиального эпителия нормализовалась. По мнению Н.А. Кузубовой, данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают целесообразность назначения ИГКС в комбинации с ДДБА на ранних стадиях ХОБЛ – до необратимых изменений в эпителии бронхов. Показано, что персистирующее системное воспаление увеличивает риск летальных исходов и обострений у больных ХОБЛ. ИГКС у таких пациентов снижают частоту обострений, риск смерти¹⁵, риск средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ¹⁶. Препарат Фостер положительно влияет на транзитный индекс одышки. Эффективность препарата в отношении одышки соответствует таковой высоких доз флутиказона/салметерола¹⁰. По сравнению с будесонидом/формотеролом Фостер демонстрирует более значимое влияние на уровень толерантности к физической нагрузке¹⁷. Докладчик привел пример из реальной клинической практики. Пациент И., 68 лет. Диагноз: ХОБЛ, группа D, GOLD 3, эмфизематозно-бронхитический фенотип с частыми обострениями, стадия нестабильной ремиссии. Дыхательная недостаточность первой стадии (PaO₂ – 76 мм рт. ст.), легочная гипертензия – 1 (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 48 мм рт. ст.). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз с нарушением сердечного ритма по типу частой одиночной суправентрикулярной экстрасистолии. Больному рекомендована терапия препаратом Фостер 12/200 мкг два раза в день в сочетании с тиотро-

пия бромидом (5 мкг днем), а также назначен беродуал (при необходимости), ситуационная длительная кислородотерапия, терапия сопутствующих состояний (лозартан и биспролол). Через год терапии отмечались улучшение микроциркуляции, снижение уровня СДЛА, уменьшение размеров правых отделов сердца. Самочувствие пациента значительно улучшилось (уменьшение одышки, легкое отхождение в утренние часы светлой мокроты, отсутствие на протяжении суток кашля). За год больной перенес одно обострение средней степени тяжести, лечение получал амбулаторно. Показатели шестиминутного шагового теста изменились с 210 до 312 метров. На фоне терапии свободной тройной комбинацией у больного уменьшилось число обострений, изменился уровень газообмена, улучшились показатели сатурации. Спустя два года от начала терапии пациент сохраняет активность в быту, усиления одышки не отмечает. Однократное обострение в год не требует госпитализации. Показатели вентиляционной функции легких, гемодинамики малого круга кровообращения, микроциркуляции легких – без динамики. Уровень артериального давления на уровне целевых показателей, нарушений ритма нет. Таким образом, тройная комбинация, включающая в себя ИГКС + ДДБА (Фостер) и ДДАХП (тиотропия бромид), обеспечивает клинически значимое улучшение качества жизни пациентов с ХОБЛ и частыми обострениями. Завершая выступление, Н.А. Кузубова отметила, что ИГКС целесообразно применять в случае частых обострений ХОБЛ. При этом ИГКС не следует назначать в высоких дозах. Противовоспалительный

пульмонология

¹⁵ 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.

¹⁶ Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations // Respir. Med. 2014. Vol. 108. № 8. P. 1153–1162.

¹⁷ Calverley P.M., Kuna P., Monsó E. et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial // Respir. Med. 2010. Vol. 104. № 12. P. 1858–1868.



эффект ИГКС незначителен в силу иммунных механизмов, но выражен за счет влияния на нейрогенные воспалительные каскады, которые в свою очередь опосредованно подавляют иммунные фак-

торы воспаления. ИГКС назначают в комбинации с бронхолитиками в силу их синергетического эффекта. Среди комбинаций ДДБА/ИГКС в лечении пациентов с ХОБЛ преимущество имеет экстрамелкодис-

перная комбинация, поскольку влияет не только на мелкие бронхи, но и на сосуды, улучшает состояние функции эндотелия. Это особенно важно при сочетанной сердечно-сосудистой патологии.



Профессор, д.м.н.
З.Р. Айсанов

В начале выступления д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ФДПО, заведующий кафедрой доказательной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заместитель директора и заведующий клинико-физиологическим отделом НИИ пульмонологии ФМБА России Заурбек Рамазанович АЙСАНОВ обратил внимание аудитории на неоднозначную трактовку понятия «фенотип» при различных заболеваниях, в частности БА и ХОБЛ. Клинический фенотип ХОБЛ – характерная черта или комбинация черт, позволяющая установить различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания, смерть)¹⁸. Принято выделять эмфизематоз-

Функциональные фенотипы ХОБЛ

ный и бронхитический фенотипы ХОБЛ. Однако на самом деле все значительно сложнее. Появляются новые данные о формировании фенотипов в зависимости от индивидуальных характеристик течения заболевания, в частности особенностей функции легких. В исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) показано, что скорость снижения легочной функции у больных ХОБЛ вариabельна. В течение трех лет наблюдения у 38% пациентов с ХОБЛ скорость снижения ОФВ₁ превысила 40 мл/год, у 31% – 20–40 мл/год. У 23% легочная функция оставалась стабильной. Кроме того, у 4% больных в течение трехлетнего наблюдения показатели ОФВ₁ увеличивались на 20–40 мл/год, у 4% – более чем на 40 мл/год¹⁹.

Таким образом, ведение больных ХОБЛ подразумевает учет индивидуального функционального фенотипа, отличающегося динамикой показателей легочной функции в зависимости от различных факторов (возраста, курения, наличия бронхолегочных заболеваний и др.). В снижении ОФВ₁ большую роль играет болезнь мелких бронхов²⁰.

Не менее актуальна проблема «респондеров» и «нереспондеров». Речь идет о пациентах, по-разному отвечающих на терапию бронходи-

латорами. Результаты исследований подтверждают высокую степень вероятности вариabельности бронходилатационного ответа у больных ХОБЛ. Так, у одних и тех же пациентов при разных визитах результаты бронходилатационного теста неодинаковы²¹.

Не следует забывать, что обратимость бронхиальной обструкции – величина вариabельная и у одного и того же больного в разные периоды может быть различной. На бронходилатационный ответ влияет множество факторов. Кроме того, индивидуальная вариabельность ответов связана с сопутствующей эмфиземой.

В ряде случаев результаты инструментальных исследований противоречат субъективным (симптоматическим) данным о состоянии пациента. У одних пациентов имеет место сочетание инструментального и симптоматического ответа на бронходилататор, у других – положительный ответ по инструментальным критериям (увеличение ОФВ₁), который не сопровождается симптоматическим улучшением. Еще один тип бронходилатационного ответа характеризуется улучшением симптомов в отсутствие инструментального ответа.

В чем причина расхождения инструментального и субъективного ответов? Различают ответ потока, объемный и комбинированный

¹⁸ Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 182. № 5. P. 598–604.

¹⁹ Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 13. P. 1184–1192.

²⁰ Ross J.C., Castaldi P.J., Cho M.H. et al. Longitudinal modeling of lung function trajectories in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. Vol. 198. № 8. P. 1033–1042.

²¹ Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2003. Vol. 58. № 8. P. 659–664.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

типы бронходилатационных ответов. Объемный ответ в большей степени характерен для эмфиземы. Чем больше распространенность ответа, тем больше объемный ответ. В свою очередь вероятность ответа на бронходилатацию повышается при выраженности ОФВ₁. Этот феномен дефляции (уменьшения объема) очень важен в субъективных ощущениях в ответ на бронходилатационную терапию. В 24% случаев пациенты с ХОБЛ не отвечают на бронходилатацию. Комбинированный ответ встречается в 22% случаев, ответ потока, при котором ОФВ₁ увеличивается, а остаточный объем нет, – в 11% случаев. При объемном ответе снижаются остаточный объем и функциональная остаточная емкость. Он регистрируется у 43% пациентов²².

Поражение мелких бронхов – распространенный фенотип ХОБЛ. Мелкие дыхательные пути отличаются высоким функциональным резервом, что обуславливает длительное отсутствие симптомов. В малых дыхательных путях отсутствуют хрящ и железы, воздух движется ламинарным потоком. Малые (диаметром менее 2 мм) дыхательные пути составляют около 98,9% общего объема легких и отличаются низкой скоростью линейного потока²³. Поэтому традиционные функциональные методы измерения воздушного потока неэффективны для распознавания патологии мелких дыхательных путей на ранних стадиях заболевания.

Поражение малых дыхательных путей может привести к формированию «воздушных ловушек». Существующие методы оценки функции мелких дыхательных

путей в практике, к сожалению, широкого распространения не получили. Среди них можно выделить функциональные тесты (FEF₂₅₋₇₅, RV), метод «заклинивания», импульсную осциллометрию. Для ранней диагностики патологии малых дыхательных путей эффективным методом считается измерение вымывания азота из легких при входе кислорода²⁴.

Измерение сопротивления дыхательных путей служит важным диагностическим параметром для выявления патологии. В исследовании с участием пациентов с БА измеряли показатели сопротивления мелких дыхательных путей в норме и при БА с помощью инвазивного метода «заклинивания». Оказалось, что у пациентов с патологией мелких бронхов сопротивление периферических дыхательных путей в семь раз больше^{25, 26}.

Наиболее перспективный, но по непонятным причинам мало применяемый неинвазивный метод оценки функции малых дыхательных путей – импульсная осциллометрия. Этот метод позволяет оценить респираторное сопротивление, выявить нарушения легочной вентиляции, определить уровень бронхиальной обструкции. Импульсная осциллометрия отличается простотой исполнения и не требует усилий пациента.

Профессор З.Р. Айсанов подчеркнул, что у больных ХОБЛ необходимо обращать внимание на такое значимое патофизиологическое нарушение, как легочная гиперинфляция.

Крупный бронх имеет хрящи, мелкие бронхи крепятся к легочной ткани за счет межальвеолярных перегородок. В условиях потери

эластической тяги легких (эмфизема) на выдохе дыхательные пути под влиянием повышенного внутриплеврального давления схлопываются. В результате на входе они обладают большей проводимостью, чем на выдохе. Это является причиной гипервоздушности. Меняется структура легочных объемов. Сначала, когда изменяется структура, возникает относительная гиперинфляция, общая емкость легких остается на прежнем уровне. При абсолютной гиперинфляции объем легких изменяется настолько, что приводит к увеличению общей емкости легких. Развивается статическая гиперинфляция. Результатом дисбаланса между объемами вдыхаемого и выдыхаемого воздуха становится динамическая гиперинфляция, которая также зависит от состояния мелких дыхательных путей. Чем выше стадия ХОБЛ, тем больше гипервоздушность и тем меньше параметр емкости вдоха, измеряемый в конце нагрузки.

Подводя итог, профессор З.Р. Айсанов подчеркнул, что современные терапевтические подходы, основанные на результатах научных исследований, позволяют оценить разнообразие фенотипических особенностей у пациентов с ХОБЛ. В каждом конкретном случае имеет место сочетание различных показателей бронхиальной проводимости, воздухонаполненности, воздушных потоков, диффузионной способности легких. Это определяет индивидуальный фенотип. Знание особенностей конкретного функционального фенотипа ХОБЛ позволяет индивидуализировать лечение и выбрать наиболее оптимальный способ терапии.

²² Newton M.F., O'Donnell D.E., Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation // Chest. 2002. Vol. 121. № 4. P. 1042–1050.

²³ Virchow J.C. Asthma – a small airway disease: concepts and evidence // Pneumologie. 2009. Vol. 63. Suppl. 2. P. S96–S101.

²⁴ Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M. et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal // Allergy. 2010. Vol. 65. № 2. P. 141–151.

²⁵ Wagner E.M., Liu M.C., Weinmann G.G. et al. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. Vol. 141. № 3. P. 584–588.

²⁶ Hyde D.M., Hamid Q., Irvin C.G. Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: emphasis on the distal airways // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 6. Suppl. P. S72–S77.

Пульмонология



К.м.н.
Н.П. Княжеская

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Надежда Павловна КНЯЖЕСКАЯ рассказала о современных методах лечения пациентов с определенными фенотипами ХОБЛ в реальной практике. Она отметила, что вопросы, касающиеся применения ИГКС при ХОБЛ, обсуждаются не один год. Однако практическим врачам уже сейчас необходимо устанавливать диагноз и лечить больных ХОБЛ.

Современный подход к лечению ХОБЛ основан на фенотипических особенностях заболевания в каждом конкретном случае. Выделяют следующие фенотипы ХОБЛ: бронхитический с частыми обострениями, бронхитический с редкими обострениями, эмфизематозный с частыми обострениями, эмфизематозный с редкими обострениями, а также сочетание БА и ХОБЛ. Так называемый перекрест БА/ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и симптомами, обычно связанными с БА, а также рядом симптомов, характерных для ХОБЛ. Перекрест БА/ХОБЛ определяется по симптомам, свойственным как БА, так и ХОБЛ.

ХОБЛ: трудности лечения и способы преодоления

Обновленное и дополненное в 2017 г. руководство по лечению и профилактике бронхиальной астмы GINA (Global Initiative for Asthma) предлагает удалить слово «синдром» из предыдущей терминологии «синдром перекреста БА/ХОБЛ»²⁷.

Рекомендации GINA по лечению БА/ХОБЛ основаны прежде всего на безопасности. Стартовая терапия включает ИГКС в низкой или средней дозе с добавлением ДДБА и/или ДДАХП.

В руководстве GINA сказано, что отличить БА от ХОБЛ проблематично, особенно когда речь идет о курильщиках и пожилых пациентах. У некоторых больных имеются клинические признаки и астмы, и ХОБЛ. Описательный термин «сочетание астмы/ХОБЛ» (Asthma and COPD Overlap, ACO) полезен для клиницистов, исследователей и регуляторов. Он напоминает о потребности таких пациентов в адекватной терапии. Большинство руководств и клинических испытаний касаются либо одной, либо другой патологии. Вместе с тем термин «сочетание БА/ХОБЛ» не описывает одну болезнь, а скорее подразумевает несколько различных форм заболеваний дыхательных путей (фенотипы), вызванных рядом основных механизмов. Консенсусное описание сочетания БА и ХОБЛ предназначено для предоставления клиницистам промежуточных рекомендаций.

По сравнению с больными БА или ХОБЛ у пациентов с симптомами и ХОБЛ, и БА исходы значительно хуже. У них имеют место более частые обострения, более низкое качество жизни, более быстрое снижение функции легких, более высокий уровень смертности, тяжелые симптомы в утренние и ночные часы, наиболее

неблагоприятный прогноз²⁸. Данные проспективного популяционного исследования с участием 8382 пациентов продемонстрировали, что сочетание указанных заболеваний способствует ухудшению состояния больных и повышает риск госпитализаций в связи с тяжелыми обострениями и ранних летальных исходов²⁹.

В большинстве случаев пациент с сочетанием БА/ХОБЛ – пациент в возрасте 50 лет и старше, с сопутствующими заболеваниями, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология.

Как показал опрос, в реальной клинической практике большинству пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ назначали терапию по поводу ХОБЛ. Учитывая высокую частоту обострений и симптомов у таких больных, необходимо оптимизировать лечение. По мнению специалистов, сочетание БА и ХОБЛ требует более ясных терапевтических подходов³⁰.

При подозрении на сочетание БА/ХОБЛ целесообразно назначать лечение как при БА и продолжать его до тех пор, пока не будут получены результаты исследований, подтверждающие или опровергающие исходное предположение. В схему лечения обязательно включаются ИГКС (в низкой или умеренной дозе в зависимости от выраженности симптомов). Если пациент ранее получал ДДБА, они также должны входить в схему терапии.

Таким образом, при наличии симптомов персистирующей БА и ХОБЛ лечение начинается с назначения комбинации ИГКС и ДДБА, а также ДДАХП. Н.П. Княжеская представила историю болезни пациентки 1961 года рождения. Жалобы на приступы затрудненного дыхания в ночные часы до двух

²⁷ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/wms-GINA-2017-main-report-tracked-changes-for-archive.pdf>.

²⁸ GINA/GOLD ACOS 2015 Report. <http://www.ginasthma.org>; <http://www.goldcopd.org>.

²⁹ Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen T.S. et al. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis // *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol. 4. № 6. P. 454–462.

³⁰ Ding B., Small M. Treatment trends in patients with asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort: findings from a real-world survey // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 1753–1763.



XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

раз в сутки, в дневные – до 6–8 раз в неделю, постоянные симптомы БА (одышка, периодический сухой кашель, хриплое дыхание). Диагноз БА установлен в возрасте 37 лет. Аллергообследование выявило гиперчувствительность к бытовым и эпидермальным аллергенам. У специалистов после установления диагноза не наблюдалась, базисную терапию не получала. Периодически принимала короткодействующие бета-2-агонисты. Отмечалась одышка при физической нагрузке. Индекс курения – 35 пачколет. За три недели до госпитализации пациентка перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, после чего усилились одышка при физической нагрузке, затрудненность дыхания. Сопутствующее заболевание – хронический аллергический ринит. После обращения к пульмонологу проведена спирометрия: снижение ОФВ₁ до 44% должного значения. Тест с сальбутамолом отрицательный. Диагностированы ХОБЛ и БА, назначен комбинированный препарат фенотерол/ипратропия бромид. Несмотря на проведенную терапию, пациентка с астматическим статусом была доставлена в реанимационное отделение, позднее переведена в терапевтическое отделение. Следует отметить, что такой низкий уровень ОФВ₁ при ХОБЛ сопровождается, как правило, коморбидными состояниями и резким ограничением толерантности к физической нагрузке. Однако данная пациентка не имела коморбидных состояний, характерных для ХОБЛ, активно работала (бухгалтер). Ей назначили стандартное лечение астматического статуса, небулайзерную терапию бронхолитиками и ИГКС. После проведенного лечения ФЖЕЛ – 98% должного значения, ОФВ₁ – 69%, диффузионная способность легких – 82%. Компьютерная томография выявила признаки умеренной гетерогенности, на вдохе – без особенностей. Признаков эмфиземы, ХОБЛ нет. Клинический анализ крови: эозинофилия – 7%. Уровень иммуноглобулина Е – 280 МЕ/мл. Диагноз: БА, аллергическая, тяжелого течения, неконтролируемая (4-я степень терапии). Гиперчувствительность к бытовым и эпидермальным аллергенам.

Хронический аллергический ринит. Состояние после перенесенного астматического статуса. Пациентка выписана из стационара. При выборе терапии специалисты недооценили роль БА, соответствующее лечение не проводилось. У больной ошибочно диагностирован синдром перекреста БА/ХОБЛ. Выбор терапии должен базироваться на анамнезе, прежде всего анамнезе курения. Курящим пациентам сразу назначают комбинированную терапию ИГКС и ДДБА. На фоне курения у пациентов повреждаются мелкие дыхательные пути. В этом случае наиболее эффективны экстрамелкодисперсные субстанции ИГКС/ДДБА. Экстрамелкодисперсные аэрозоли ИГКС/ДДБА в невысоких дозах по-

падают в дистальные отделы бронхиального дерева больных БА и ХОБЛ независимо от качества вдоха и оказывают направленное терапевтическое действие.

В рассматриваемом случае пациентке назначили комбинированный экстрамелкодисперсный препарат беклометазона дипропионат/формотерол в форме дозированного аэрозольного ингалятора (Фостер) в связи с курением в анамнезе, наличием эозинофильного ответа и признаками поражения малых дыхательных путей.

Завершая выступление, докладчик подчеркнула, что ряд вопросов, касающихся лечения различных фенотипов ХОБЛ, остается нерешенным и требует пристального внимания специалистов.

Заключение

Выбор оптимальной терапии для лечения пациентов с ХОБЛ остается актуальной проблемой современной респираторной медицины. Частота изменения схем выбора терапии в международных и российских клинических рекомендациях показывает, что до финального решения вопроса еще далеко. В настоящее время в качестве терапии первой линии предлагается рассматривать бронходилататоры длительного действия – в монорежиме или комбинации. Однако очевидным представляется тот факт, что у определенных категорий пациентов течение ХОБЛ требует также применения противовоспалительной терапии. Использование ИГКС у пациентов с ХОБЛ имеет как преимущества, так и недостатки, поэтому краеугольным камнем терапии является установление критериев, определяющих отношение пациента к категории, требующей применения ИГКС. Возможным способом улучшения отношения «риск – польза» является использование экстрамелкодисперсной комбинации ИГКС и ДДБА, частицы которой проникают непосредственно в малые дыхательные пути – основное место развития воспалительного

процесса при ХОБЛ и для которой эквивалентные дозы ИГКС достоверно ниже, чем для комбинаций с более крупными частицами.

Препарат Фостер («Къези Фармасьютикалс») – комбинированное бронходилатирующее средство, в состав которого входят ИГКС беклометазона дипропионат и ДДБА формотерол. Беклометазона дипропионат и формотерол обладают синергетическим эффектом.

Препарат Фостер выпускается в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля. Экстрамелкие частицы препарата характеризуются высокой степенью депонирования и равномерным распределением в легких, в том числе в малых дыхательных путях. Кроме того, высокая легочная депозиция препарата не зависит от наличия и выраженности бронхиальной обструкции. Экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация беклометазона и формотерола Фостер признана эффективным средством у больных БА и ХОБЛ с частыми обострениями. На фоне лечения препаратом Фостер снижаются выраженность симптомов, риск развития обострений и прогрессирования заболевания, повышается качество жизни. ☺

Пульмонология



Хроническая обструктивная болезнь легких как социально значимое заболевание

На симпозиуме, организованном в рамках XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (Москва, 17 октября 2018 г.), эксперты рассмотрели хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) с позиции социальной значимости. Они отметили, что на разных уровнях оказания медицинской помощи ХОБЛ ложится тяжелым бременем и на бюджет, и на пациентов. Участники симпозиума также проанализировали региональный опыт ведения больных ХОБЛ и современные алгоритмы лечения, направленные на достижение максимальной бронходилатации на всех стадиях заболевания.



Профессор, д.м.н.
О.Н. Титова

ХОБЛ как социально значимое заболевание

и Северо-Западного федерального округа, д.м.н., профессор Ольга Николаевна ТИТОВА, в нашей стране хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) пока не входит в перечень социально значимых заболеваний, хотя и соответствует их основным характеристикам.

По оценкам, распространенность ХОБЛ в мире достигает 7,6%¹. Между тем отсутствие на ранних стадиях заболевания клинически выраженных симптомов затрудняет раннюю диагностику. В 60–85% случаев легкая и даже среднетяжелая ХОБЛ остается невыявленной². Согласно результатам ряда зарубежных исследований, около 25% лиц старше 40 лет имеют легкие обструктивные нарушения функции внешнего дыхания, которые могут быть начальными проявлениями ХОБЛ³.

Согласно данным российского эпидемиологического исследования, с помощью спирометрического скрининга было выявлено около 22% человек в возрасте 50–69 лет, у которых впоследствии диагностирована ХОБЛ. В пересчете на общую

популяцию это 15,3%⁴. Безусловно, эпидемиологические данные значительно превышают данные официальной статистики. Так, в 2017 г. в нашей стране зарегистрировано 1 190 917 пациентов с ХОБЛ. В настоящее время актуальна не только гиподиагностика ХОБЛ. Имеет место и несоответствие установленного диагноза ХОБЛ спирометрическим критериям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). В чем причина?

Из-за нехватки узких специалистов (например, в амбулаторной сети Санкт-Петербурга работают 2036 врачей-терапевтов и только 99 пульмонологов) диагностикой ХОБЛ занимаются терапевты. Именно к ним в большинстве случаев (89%) обращаются пациенты с респираторными жалобами. Статистические данные подтверждают низкий уровень диагностики ХОБЛ в России – 20,5%⁴. К слову, данная проблема актуальна не только в России. По оценкам, количество недиагностированных пациентов в США и Европе

¹ Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 28. № 3. P. 523–532.

² Fletcher M.J., Upton J., Taylor-Fishwick J. et al. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population // BMC Public Health. 2011. Vol. 11. ID612.

³ Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9823. P. 1341–1351.

⁴ Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974.



Сателлитный симпозиум компании GSK

достигает 17–78%, в Латинской Америке – 88,7%^{5,6}.

Заболеваемость ХОБЛ среди взрослого населения Российской Федерации демонстрирует неуклонный рост, отражая тем самым мировые тенденции. Прирост показателя заболеваемости за 2007–2017 гг. составил 16,5%. Показатель смертности также достаточно высокий – 21,5 на 100 тыс. населения. Вместе с тем в регионах, где реализована программа социальной помощи больным ХОБЛ, данный показатель существенно ниже (например, в Санкт-Петербурге – 7,9 на 100 тыс. населения).

Ожидать снижения роста заболеваемости ХОБЛ в ближайшем будущем не стоит в силу высокой распространенности факторов риска развития патологии, прежде всего табакокурения. По данным НИИ пульмонологии Санкт-Петербурга, распространенность табакокурения среди пациентов с ХОБЛ достигает 80–85%.

Еще одна не менее важная причина – демографическое старение населения. Согласно статистике, в России доля лиц старше 65 лет составляет 14,2%.

ХОБЛ негативно влияет на трудоспособность. По оценкам, 20–40% пациентов с ХОБЛ вынуждены преждевременно прекращать трудовую деятельность⁶. Каждый четвертый пациент с ХОБЛ в течение десяти лет становится инвалидом. Продолжительность жизни при ХОБЛ в среднем составляет шесть лет, что в 3,5 раза меньше, чем при

бронхиальной астме. Основными причинами смерти остаются дыхательная недостаточность, рак легкого, сердечно-сосудистые заболевания, опухоли иной локализации⁷. Несмотря на то что ХОБЛ в России официально не признана социальным значимым заболеванием, она относится к группе основных патологий (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, сахарный диабет), которые по сути обуславливают 84% смертности населения от хронических неинфекционных заболеваний. Это характерно и для стран с высоким уровнем развития, где ХОБЛ занимает треть-четвертую позицию среди причин смерти⁸.

Из-за высокой распространенности, инвалидизации, смертности ХОБЛ ложится тяжелым экономическим бременем на общество и систему здравоохранения в целом. В европейских странах прямые затраты на лечение больных ХОБЛ достигают 40 млрд евро, в США – 30 млрд долларов, непрямые затраты превышают 20 млрд долларов. Расходы по видам медицинских услуг сопоставимы с таковыми при онкологической патологии⁹. Основным сектором расходов в структуре прямых медицинских затрат как в России, так и за рубежом является стационарная помощь, на долю которой в нашей стране приходится 70%.

Установлено, что в российской популяции пациентов преобладают тяжелые формы ХОБЛ. Например, в общей структуре заболеваемости

на долю тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ приходится свыше 50%, на долю среднетяжелой – более 30%¹⁰. В связи с этим особую тревогу вызывают адекватность проводимой базисной терапии и приверженность пациентов лечению. Согласно последним эпидемиологическим данным, в России свыше 13% больных ХОБЛ принимают только короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА), три четверти – хотя бы одну упаковку КДБА, что свидетельствует о низком контроле над заболеванием и сохранении симптомов ХОБЛ. Не может не настораживать и избыточное назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) как в нашей стране, так и за рубежом. ИГКС назначают даже при невыраженных симптомах заболевания и в отсутствие риска обострения ХОБЛ^{10, 11}. Кроме того, приверженность больных ХОБЛ лечению остается низкой, используются не рекомендованные врачом препараты. Сказанное относится и к пациентам с тяжелой формой заболевания (60–64% случаев).

В GOLD-2018 отмечается, что ни один препарат из группы базисной терапии не продемонстрировал стойкую способность уменьшать смертность от ХОБЛ. Подтверждение тому – исследование UPLIFT в отношении М-холинolitikов длительного действия, исследование SUMMIT – в отношении комбинированных препаратов, включающих ИГКС и бета-2-агонисты длительного

пульмонология

⁵ Similowski T, Boucot I, Piperno D, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease in France: the patients' perspective. Results of an international survey (Confronting COPD) // Presse Med. 2003. Vol. 32. № 30. P. 1403–1409.

⁶ Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1875–1881.

⁷ Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. 2014. Т. 22. № 5. С. 331–346.

⁸ Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9859. P. 2095–2128.

⁹ Center for Financing, Access and Cost Trends (CFACT). Agency for Healthcare Research and Quality. Medical Expenditure Panel Survey. United States Health Information Knowledgebase (USHIK).

¹⁰ Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопиррония бромид при лечении хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. 2016. № 4. С. 76–84.

¹¹ Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. Vol. 10. P. 2207–2217.



действия (ДДБА), исследование DYNAGITO – в отношении двойной бронходилатации¹².

Что касается увеличения выживаемости и снижения смертности больных, в федеральных клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ 2017 г. отмечается значимость таких подходов, как отказ от курения при среднетяжелом течении, длительная кислородная терапия с неинвазивной вентиляцией легких при осложненном течении и хронической дыхательной недостаточности. Данные клинических исследований подтверждают, что отказ от курения достоверно повышает выживаемость при ХОБЛ¹³.

Обратите внимание: в нашей стране наряду с Федеральным законом от 23 февраля 2013 г. № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» в десяти регионах, в том числе в Санкт-Петербурге, действуют дополнительные правовые акты, более жестко ограничивающие табакокурение. Введение в действие этих законодательных актов способствовало снижению распространенности табакокурения в популяции в среднем на 9%.

Кроме того, в 2018 г. были утверждены клинические рекомендации по оказанию помощи взрослым с синдромом зависимости от табака и синдромом его отмены. Учитывая, что до 70% больных ХОБЛ имеют сильную никотиновую зависимость, значение этих документов переоценить сложно.

Группа больных ХОБЛ гетерогенна и характеризуется частыми обострениями. Как показали результаты исследования SUPPORT, в России пациентов с частыми обострениями свыше 50%¹⁴. Частые обострения ХОБЛ уменьшают выживаемость. Между тем, по данным американского исследования, анализ когорты SPIROMICS, в которую вошли 1843 больных ХОБЛ, продемонстрировал, что более чем у половины пациентов с тяжелым течением заболевания частота обострений год от года нестабильна. Следовательно, частота обострений у многих пациентов с ХОБЛ – переменный признак и корректируется лечением¹⁵.

На фоне использования препаратов базисной терапии ХОБЛ, предусмотренных GOLD и отечественными клиническими рекомендациями, частота обострений

снижается. В Санкт-Петербурге реализована программа социальной поддержки, благодаря которой больные ХОБЛ разной тяжести обеспечиваются препаратами базисной терапии. Подобная адресная поддержка способствует увеличению выживаемости. В настоящее время показатель смертности от ХОБЛ в Санкт-Петербурге почти в 2,5 раза ниже, чем в среднем по России.

Подводя итог, профессор О.Н. Титова подчеркнула, что ХОБЛ остается актуальной проблемой здравоохранения, значимость которой, по прогнозам международных профессиональных экспертных сообществ, с течением времени будет возрастать. К сожалению, ХОБЛ чаще выявляется на поздних стадиях, поскольку ранние признаки заболевания недооцениваются как врачами, так и пациентами. Кроме того, терапия ХОБЛ в условиях реальной клинической практики не в полной мере соответствует современным рекомендациям и алгоритмам. Эффективность региональных программ социальной поддержки пациентов с ХОБЛ подтверждает необходимость их разработки и повсеместного внедрения.



Профессор
Адам Хоукин

Исследование терапии ХОБЛ в реальной клинической практике

Согласно GOLD, стартовую терапию ХОБЛ определяют тяжесть симптомов и риск обострений. Медицинский эксперт GSK, профессор Адам ХОУКИНС (Великобритания) отметил, что в GOLD последнего пересмотра предпочтение отдается максимальной бронходилатации на всех этапах. Так, при неэффективности монотерапии и наличии персистирующих симптомов пациентам с ХОБЛ груп-

пы рекомендуется двойная бронходилатирующая терапия в виде комбинации длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХП) и ДДБА. Пациентам группы D при неэффективности стартовой терапии ДДАХП/ДДБА при выраженной одышке и риске обострений назначают ИГКС в комбинации с ДДБА (двойная комбинация) или с ДДАХП и ДДБА (тройная комбинация).

¹² Calverley P.M.A., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial // Lancet Respir. Med. 2018. Vol. 6. № 5. P. 337–344.

¹³ Bai J.W., Chen X.X., Liu S. et al. Smoking cessation affects the natural history of COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 12. P. 3323–3328.

¹⁴ Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению // Практическая пульмонология. 2016. № 3. С. 20–25.

¹⁵ Han M.K., Quibrera P.M., Carretta E.E. et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort // Lancet Respir. Med. 2017. Vol. 5. № 8. P. 619–626.



Сателлитный симпозиум компании GSK

Максимально быстрое уменьшение выраженности симптомов и предупреждение риска обострений – основные цели лечения пациентов с ХОБЛ в условиях реальной клинической практики. Чтобы оценить, насколько успешно достигаются данные цели на этапе первичного звена медицинской помощи, было проведено Солфордское исследование (SLS)^{16, 17}. Эффективность препаратов оценивали в условиях, приближенных к реальным. Кроме того, в исследовании участвовала неселективная популяция пациентов с разным образом жизни и сопутствующими заболеваниями.

2800 больных ХОБЛ старше 40 лет с обострениями в анамнезе были рандомизированы на группу терапии двойной комбинацией флутиказона фууроата и вилантерола в открытом режиме и группу стандартной терапии – ИГКС и/или ДДБА и/или длительно действующий антагонист мускариновых холинорецепторов. Исследование продолжалось 12 месяцев (первичная конечная точка – снижение частоты обострений) и сопровождалось сбором данных и мониторингом безопасности^{18, 19}.

Большинство участников исследования (89–90%) имели в анамнезе выраженные симптомы и около двух обострений до рандомизации, что свидетельствовало о высоком риске

обострений. У 77% пациентов отмечались сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая патология, бронхиальная астма, сахарный диабет и др.). В связи с этим 88% пациентов из группы стандартной терапии принимали ИГКС, в том числе в составе тройных комбинаций (54%).

При использовании комбинации флутиказона фууроата и вилантерола 92/22 мкг один раз в день количество умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ снижалось на 8,4% по сравнению со стандартной терапией ($p = 0,02$).

Показатель NNT (number needed to treat) в группе флутиказона фууроата и вилантерола ($n = 1135$), равный 7, означал предотвращение одного дополнительного умеренного/тяжелого обострения на каждые семь пациентов. Ответ на лечение определяли с помощью теста оценки тяжести ХОБЛ (CAT). Изменение тяжести заболевания более чем на два балла от исходного уровня свидетельствовало о том, что у пациентов с риском обострений и выраженными симптомами вероятность клинического улучшения на фоне применения флутиказона фууроата и вилантерола 92/22 мкг в 1,5 раза выше, чем в группе стандартной терапии¹⁷.

Определен четкий фенотип пациентов с ХОБЛ, которым показана двойная бронходилатация комбинацией ДДАХП/ДДБА.

В группе терапии ДДАХП/ДДБА частота обострений была на 17% меньше, чем в группе терапии ИГКС/ДДБА. Важно, что у 81% пациентов наблюдалось только одно обострение ХОБЛ в предыдущий год. Как показал субанализ, 69% пациентов не имели риска обострений и не нуждались в ИГКС, согласно GOLD. Таким образом, комбинация ДДАХП/ДДБА по сравнению с комбинацией ИГКС/ДДБА способствовала уменьшению частоты обострений только у пациентов без риска обострений¹⁹.

Следует отметить, что в основных базовых рандомизированных клинических исследованиях сравнительной эффективности двойной комбинации ДДАХП/ДДБА и монокомпонентного тиотропия бромида (ZEP, TONADO, DINAGITO, SHINE, SPARK) применялась терапия ИГКС, доля которой превышала 40–50%. Показано, что комбинация ИГКС/ДДБА в отличие от тиотропия бромида в большей степени влияет на обострения²⁰.

В исследованиях DINAGITO¹², INSPIRE²¹, SPARK²² двойные комбинации не снижали частоту обострений у пациентов с обострениями в анамнезе по сравнению с монокомпонентным препаратом (тиотропия бромид). Например, в исследовании SPARK чуть более значимое снижение частоты обострений при использовании комбинации «гликопиррония бро-

пульмонология

¹⁶ New J.P., Bakerly N.D., Leather D., Woodcock A. Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study // *Thorax*. 2014. Vol. 69. № 12. P. 1152–1154.

¹⁷ Vestbo J., Leather D., Diar Bakerly N. et al. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 13. P. 1253–1260.

¹⁸ Bakerly N.D., Woodcock A., New J.P. et al. The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2015. Vol. 16. ID101.

¹⁹ Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 23. P. 2222–2234.

²⁰ Nannini L.J., Poole P., Milan S.J. et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 11. CD003794.

²¹ Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. № 1. P. 19–26.

²² Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study // *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1. № 3. P. 199–209.



мид + индакатерол» (12%) было связано с применением ИГКС. У пациентов, не получавших ИГКС, комбинация ДДАХП/ДДБА не снижала частоту обострений.

Не случайно в обновленных рекомендациях GOLD-2018 предусмотрено, что пациенты с выраженными симптомами, без риска обострений нуждаются в максимальной бронходилатации. ДДАХП и ДДБА показаны для уменьшения выраженности и профилактики симптомов, что не исключает вероятность благоприятного влияния на профилактику обострений. Тем не менее пациентам с обострениями в анамнезе требуется терапия ДДАХП/ДДБА и ИГКС.

В клинических рекомендациях Российского респираторного общества также предусмотрено назначение стартовой терапии двойными бронхолитиками при выраженной симптоматике. Так, при наличии выраженных симптомов ($mMRC \geq 2$ или $SAT \geq 10$) назначается комбинация ДДАХП/ДДБА, при повторных обострениях – тройная комбинация ДДАХП/ДДБА/ИГКС. Обратите внимание: Российское

респираторное общество рекомендует назначать двойную бронходилатационную терапию в качестве стартовой независимо от наличия в анамнезе обострений.

Говоря об эффективности лечения ХОБЛ, нельзя не сказать о таком показателе, как прирост объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$). Метаанализ семи крупномасштабных исследований показал, что увеличение $ОФВ_1$ на 100 мл снижает вероятность обострений ХОБЛ на 21%²³.

Увеличение $ОФВ_1$ на 100 мл оказывает прямое влияние на одышку и качество жизни²⁴.

По данным пяти клинических исследований (TONADO1, TONADO2, ОТЕМТО1, ОТЕМТО2, VIVACITO)^{25–28}, самый высокий прирост конечного $ОФВ_1$ на фоне применения комбинации олодатерола и тиотропия бромидом по сравнению с тиотропия бромидом составил 71 (TONADO1) и 79% (VIVACITO).

В исследовании SHINE прирост конечного $ОФВ_1$ для комбинации гликопиррония бромидом и индакатерола по сравнению с монотерапией тиотропия бромидом не достиг 80 мл²⁹.

Обобщенный ретроспективный анализ данных трех исследований показал, что при использовании комбинации «вилантерол + умеклидиния бромид» (Аноро Эллипта) прирост конечного $ОФВ_1$ увеличивается на 112 мл по сравнению с монocomпонентным тиотропия бромидом, а в подгруппе без предыдущей поддерживающей терапии – на 146 мл.

Таким образом, Аноро Эллипта в отличие от тиотропия бромидом обеспечивает прирост конечного $ОФВ_1$ более чем на 100 мл^{30,31}.

Вторичный анализ результатов шестимесячного плацебоконтролируемого исследования продемонстрировал 50-процентное снижение риска обострений в ИТТ-популяции (intention-to-treat population) больных ХОБЛ на фоне приема препарата Аноро Эллипта по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе препарата Аноро Эллипта риск обострений у «наивных» (нелеченых) пациентов снижался на 68% по сравнению с плацебо³².

При использовании препарата Аноро Эллипта частота всех обострений сокращалась на 50%

²³ Zider A.D., Wang X., Buhr R.G. et al. Reduced COPD exacerbation risk correlates with improved FEV1: a meta-regression analysis // Chest. 2017. Vol. 152. № 3. P. 494–501.

²⁴ Donohue J.F., Jones P.W., Bartels C. et al. Correlations between FEV1 and patient-reported outcomes: a pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Pulm. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 49. P. 11–19.

²⁵ Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4) // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 45. № 4. P. 969–979.

²⁶ Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // Respir. Med. 2015. Vol. 109. № 10. P. 1312–1319.

²⁷ Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 32. P. 53–59.

²⁸ Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A. et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study // Adv. Ther. 2017. Vol. 34. № 11. P. 2518–2533.

²⁹ Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42. № 6. P. 1484–1494.

³⁰ Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials // Lancet Respir. Med. 2014. Vol. 2. № 6. P. 472–486.

³¹ Maleki-Yazdi M.R., Kaelin T., Richard N. et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial // Respir. Med. 2014. Vol. 108. № 12. P. 1752–1760.

³² Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S. et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD // Respir. Med. 2013. Vol. 107. № 10. P. 1538–1546.

ТОЛЬКО АНОРО



**ИМЕЕТ ПРЕВОСХОДСТВО
В УЛУЧШЕНИИ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ
НАД ДРУГИМ ДВОЙНЫМ БРОНХОЛИТИКОМ,
ДОКАЗАННОЕ В ПРЯМОМ СРАВНИТЕЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ*1**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АНОРО ЭЛЛИПТА №ЛП 002548 от 30.07.2014 г., изменения от 01.02.2018 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: вилантерол трифенатат + умеклидиния бромид. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Порошок для ингаляций дозированный. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 55 мкг/доза действующих веществ соответственно. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Препарат Аноро Эллипта применяется в качестве поддерживающей бронхорасширяющей терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на белок молока или повышенную чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям в возрасте до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Аноро Эллипта предназначен только для ингаляционного применения. Рекомендуемая и максимальная доза препарата Аноро Эллипта: одна ингаляция 22 мкг + 55 мкг/доза один раз в сутки в одно и то же время. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто: инфекции мочевыводящих путей, синусит, назофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, боль в ротоглотке, запор, сухость во рту. Нечасто: фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, тахикардия, сыпь, тревожность, тремор, нарушение вкуса, учащенное сердцебиение, мышечные спазмы. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата, (например, сухость во рту, нарушения аккомодации, тахикардия, тремор, головная боль и тахикардия). В случае передозировки требуется симптоматическая терапия и, при необходимости, за больным обеспечивается соответствующее наблюдение. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Следует избегать одновременного применения неселективных или селективных бета-блокаторов (из-за их антагонизма действия), исключая случаи наличия веских оснований для их совместного применения. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом) следует соблюдать осторожность, так как существует возможность увеличения системной экспозиции вилантерола, что в свою очередь может привести к повышению риска развития нежелательных реакций. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не рекомендуется применять Аноро Эллипта у пациентов с бронхиальной астмой. Не следует применять данный препарат для купирования острых симптомов, т.е. в качестве терапии неотложной помощи при остром эпизоде бронхоспазма. Применение препарата Аноро Эллипта может вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может быть опасным для жизни. При развитии парадоксального бронхоспазма необходимо прекратить лечение препаратом, и при необходимости может быть назначена альтернативная терапия. ФОРМЫ ВЫПУСКА. Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг/доза. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. По рецепту.

* Аноро Эллипта показало превосходство по первичной конечной точке (увеличению конечного ОФВ₁) по сравнению с комбинацией тиотропий/олодатерол (p<0.001), двойной бронхолитик – комбинация ДДАХ/ДДБА¹

1. Feldman G.J et al. Adv Ther 2017; 34:doi 10.1007/s12325-017-0626-4

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 37А, корпус 4 либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, по электронной почте EAEU.PV4customers@gsk.com.

На правах рекламы. RU/UCV/0006/18a 30.07.2018

Реклама





по сравнению с тиотропия бромидом³¹.

G.J. Feldman и соавт. сравнивали эффективность препаратов Аноро Эллипта и Спиолто²⁸. Изменение конечного ОФВ₁ оценивали через четыре и восемь недель терапии фиксированными комбинациями. Кривая изменения конечного ОФВ₁ относительно исходных значений выходила на плато на четвертой неделе каждого периода исследования. Между тем более выраженной разницы была к окончанию восьмой недели. В общей популяции (n = 236) прирост конечного ОФВ₁ на фоне терапии препаратом Аноро Эллипта увеличился на 52 мл, а в группе «наивных» пациентов (n = 148) – на 57 мл по сравнению с группой Спиолто. Фиксированная комбинация Аноро Эллипта способствовала улучшению функции легких на 51% через восемь недель терапии у «наивных» пациентов по сравнению со Спиолто.

Результаты прямых сравнительных исследований позволяют сделать вывод, что только Аноро Эллипта имеет доказанное преимущество перед другими комбинациями ДДАХП/ДДБА в отношении улучшения легочной функции.

Еще один важный показатель, определяющий тяжесть одышки и переносимость физической нагрузки, – гиперинфляция. Статическая и динамическая гиперинфляция определяет ухудшение ХОБЛ. Динамическая гиперинфляция не зависит от значений ОФВ₁, поэтому показатели легочной гиперинфляции должны измеряться у пациентов с одышкой и частыми обострениями невзирая на значения ОФВ₁.

Терапия бронходилататорами улучшает показатели гиперинфляции. На фоне применения комбинации Аноро Эллипта к восьмой неделе значительно улучшаются показатели форсированной жизненной емкости легких как в общей популяции (+67 мл, 95%-ный доверительный

интервал (ДИ) 34–100; p < 0,001), так и в группе «наивных» пациентов (+71 мл, 95% ДИ 27–116; p < 0,002). Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении показателей емкости вдоха. Более выраженное увеличение этих показателей на фоне Аноро Эллипта отмечается как в общей популяции (+47 мл, 95% ДИ 14–81; p < 0,01), так и у «наивных» пациентов (+55 мл, 95% ДИ 9–102; p < 0,02). Таким образом, по сравнению со Спиолто Аноро Эллипта достоверно улучшает показатели гиперинфляции²⁸.

Доказан хороший профиль безопасности комбинации «вилантерол + умеклидиния бромид». Количество нежелательных явлений в группе пациентов, применявших данную комбинацию, было невелико и сопоставимо с таковым в группе олодатерола и тиотропия бромида. Профиль безопасности препарата Аноро Эллипта сопоставим с таковым препарата Спиолто.

В заключение профессор А. Хоукинс обозначил несколько важных моментов. У пациентов

с риском обострений наилучшие результаты связаны с терапией, содержащей ИГКС. В отсутствие риска обострений бронходилатационный эффект ассоциируется с надежной профилактикой обострений и улучшением качества жизни. Показатели легочной функции и гиперинфляции являются надежными измеряемыми параметрами, коррелирующими с частотой обострений, улучшением качества жизни и уменьшением одышки. Аноро Эллипта имеет преимущества перед тиотропия бромидом в отношении прироста конечного ОФВ₁ (на 146 мл) и снижения риска обострений (на 50%). Комбинация «вилантерол + умеклидиния бромид» имеет преимущество перед комбинацией олодатерола и тиотропия бромида в приросте конечного ОФВ₁ (на 51%) через восемь недель терапии (167 мл против 110 мл; p < 0,001). Комбинации «вилантерол + умеклидиния бромид» и «олодатерол + тиотропия бромид» характеризуются сходным профилем переносимости и безопасности.

Заключение

Хроническая обструктивная болезнь легких, которая характеризуется высоким уровнем инвалидизации, смертности, снижением продолжительности жизни, определяется как социально значимое заболевание. Успех в лечении зависит от внедрения социальных программ по обеспечению пациентов с ХОБЛ любой тяжести базисными эффективными препаратами и их комбинациями.

Согласно клиническим рекомендациям, больным с выраженными симптомами ХОБЛ назначается двойная бронходилатация комбинацией ДДАХП/ДДБА с целью купирования симптомов и профилактики обострений.

По сравнению с монотерапией тиотропия бромидом Аноро

Эллипта существенно увеличивает прирост конечного ОФВ₁ и на 50% снижает риск обострений.

Результаты прямого открытого сравнительного исследования показали, что фиксированная комбинация Аноро Эллипта на 51% улучшает функцию легких и на 39% увеличивает прирост емкости вдоха по сравнению с фиксированной комбинацией Спиолто (олодатерол + тиотропия бромид) на фоне сопоставимой переносимости и безопасности.

В целом результаты прямых сравнительных исследований позволяют сделать вывод, что только Аноро Эллипта имеет доказанное преимущество перед другими комбинациями ДДАХП/ДДБА в отношении улучшения легочной функции. ☺



Национальный конгресс с международным участием

Здоровые дети — будущее страны

Уважаемые коллеги!

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет проводит с 29 по 31 мая 2019 года Третий национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», который пройдет в Санкт-Петербурге на базе старейшего в мире вуза, специализирующегося на подготовке врачей-педиатров.

Ежегодно в конгрессе участвуют более 2000 врачей из более чем 15 стран и более 80 городов России. В рамках конгресса проводятся пленарные, секционные заседания по всем направлениям педиатрии, круглые столы и мастер-классы, более 200 научных докладов и лекций.

Мероприятие призвано объединить на одной информационно-коммуникационной площадке представителей органов государственной власти, образовательных, научных и медицинских организаций России, малого, среднего и крупного бизнеса, молодых ученых, ведущих российских и зарубежных экспертов в области медицины, фармацевтики и информационных технологий.

На конгрессе будут подробно рассмотрены различные вопросы педиатрии, перинатологии, неонатологии и других смежных специальностей.

В РАМКАХ КОНГРЕССА

- Совещания главных внештатных специалистов неонатологов и детских хирургов
- Симпозиумы по направлениям: педиатрия; неонатология; ревматология; гастроэнтерология; инфекционные болезни; детская хирургия; болезни органов дыхания; акушерство и гинекология; анестезиология-реаниматология; детская эндокринология; урология; клин. психология; симуляционное обучение; ЛОР-патология; туберкулез, ВИЧ-инфекция; экспериментальная хирургия; дерматология; лучевая диагностика; телемедицина; реабилитация; сердечно-сосудистая хирургия; перинатальные проблемы болезней взрослых и др.
- Российско-белорусско-узбекская конференция «Актуальные проблемы педиатрической нефрологии»
- Конференция патоморфологов «Актуальные вопросы диагностики и морфогенеза болезней детского возраста»
- Научно-практические конференции «Актуальные проблемы медицинской помощи детям при террористических актах и чрезвычайных ситуациях», «Медицинская реабилитация и спортивная медицина», «Сохранение женского репродуктивного потенциала — будущее страны», «Острые точки в диагностике и лечении больных в клинике внутренних болезней»
- Клинические разборы, симуляционные тренинги
- Школы и мастер-классы по разным специальностям в рамках системы НМО с возможным получением кредитов
- Выставка производителей современных лекарственных препаратов, медицинского оборудования, детского питания, витаминов, средств по уходу за детьми, а также специализированные издания и научная литература

Место проведения конференции: Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, ул. Литовская, 2

Участие в конгрессе медицинских работников и публикация материалов конференции бесплатные

Для участия в научной программе конгресса в качестве докладчика просьба до 25 марта 2019 года отправить заявку в свободной форме на электронный адрес: lt2007@inbox.ru.

Прием тезисов - до 25 АПРЕЛЯ 2019 г. Файл с тезисами необходимо прислать на электронную почту: tezis-kongress@yandex.ru.

Правила оформления на сайте конгресса: http://gpmu.org/science/conference/healthy_children

WWW.GPMU.ORG



Российский и европейский опыт терапии хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением скорости воздушного потока. Длительная поддерживающая бронходилатационная терапия при ХОБЛ способствует стойкому улучшению функциональных показателей больных, качества их жизни и уменьшению числа обострений заболевания. На симпозиуме компании «Новартис Фарма» прозвучали доклады ведущих отечественных и зарубежных экспертов по актуальным вопросам ведения пациентов с ХОБЛ с использованием современных фармакологических препаратов. Эксперты представили результаты собственных клинических наблюдений, проанализировали эффективность двойной бронходилатации.



Профессор, д.м.н.
С.Н. Авдеев

Главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук Сергей Николаевич АВДЕЕВ остановился на основных принципах современной терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). ХОБЛ считается глобальной проблемой мирового здравоохранения в силу высокой распространенности. В частности, в России

Три параметра успешной терапии ХОБЛ

ХОБЛ страдает 15,3% взрослого населения¹. ХОБЛ проявляется такими симптомами, как одышка, кашель, заложенность грудной клетки. Одышка – наиболее частый симптом, существенно снижающий качество жизни пациентов². При развитии обострений, которые являются характерной чертой ХОБЛ, больные нуждаются в антибиотикотерапии и системных глюкокортикостероидах (ГКС).

Согласно рекомендациям GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по ХОБЛ) 2018 г., основными целями лечения ХОБЛ являются уменьшение выраженности клинических симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки и состояния здоровья, повышение качества жизни, замедление прогрессирования заболевания, снижение риска обострений и смертности.

Докладчик назвал три важнейших клинических исхода терапии ХОБЛ: улучшение дыхательной функции, снижение выраженности симптомов заболевания, уменьшение частоты обострений.

Современный алгоритм лечения ХОБЛ включает в себя медикаментозные и немедикаментозные методы. Среди медикаментозных средств особую роль играют бронходилататоры длительного действия как в виде комбинаций, так и в монорежиме. Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА) и их комбинации составляют основу базисной терапии ХОБЛ.

В ряде исследований с участием больных ХОБЛ ДДАХП гликопирония бромид в монорежиме снижал выраженность одышки³.

Е. Kergwin и соавт. сравнивали эффективность и безопасность монотерапии длительно действующими

¹ Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974.

² Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M. et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 2. P. 264–272.

³ D'Urzo A., Ferguson G.T., van Noord J.A. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial // Respir. Res. 2011. Vol. 12. P. 156.



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

бронхолитиками (тиотропия бромид и гликопиррония бромид) у больных ХОБЛ. Результаты исследования продемонстрировали их сопоставимую эффективность в снижении частоты обострений⁴. Терапевтический эффект бронхолитиков длительного действия при ХОБЛ обусловлен прежде всего влиянием на тонус гладкой мускулатуры бронхов. Среди других эффектов – влияние на мукоцилиарный клиренс, продукцию мокроты. При использовании данных препаратов значительно снижается частота обострений ХОБЛ. Установлена четкая корреляция между увеличением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и снижением риска обострений ХОБЛ⁵.

Таким образом, на фоне терапии длительно действующими бронходилататорами, оказывающими бронхорасширяющий эффект, улучшается проходимость дыхательных путей и снижается риск развития обострения ХОБЛ.

У больных ХОБЛ используют бронходилататоры с разными механизмами действия. В отличие от монотерапии комбинация двух бронхолитиков способна повысить эффективность терапии. Сегодня на фармацевтическом рынке представлено несколько фиксированных комбинаций ДДАХП и ДДБА с доказанной эффективностью. Наибольшей доказательной базой обладает комбинация индакате-

рола и гликопиррония бромида. Разнонаправленные механизмы действия ДДБА и ДДАХП обеспечивают дополнительный бронхорасширяющий эффект. Речь идет об улучшении функциональных параметров, снижении выраженности симптомов и частоты обострений заболевания.

В клинических исследованиях эффективность комбинации ДДАХП и ДДБА индакатерола/гликопиррония бромида превышала таковую монотерапии и комбинации ДДБА и ингаляционных ГКС (ИГКС). Так, в исследовании ILLUMINATE комбинация индакатерола/гликопиррония бромида оказалась значительно эффективнее комбинации салметерола/флутиказона в отношении влияния на ОФВ₁. Кроме того, комбинация индакатерола/гликопиррония бромида имела преимущество перед комбинацией ДДБА/ИГКС в уменьшении одышки⁶.

В плацебоконтролируемом исследовании BLAZE сравнивали влияние комбинации индакатерола/гликопиррония бромида и тиотропия бромида на одышку у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Анализ данных показал, что выраженность одышки достоверно снижалась на фоне применения индакатерола/гликопиррония бромида по сравнению с тиотропия бромидом⁷. В исследовании CRYSTAL подтверждена эффективность двойной бронходилатационной терапии. При переключении с терапии

ДДБА/ИГКС на индакатерол/гликопиррония бромид у пациентов с ХОБЛ значительно улучшалась функция легких и уменьшалась выраженность одышки⁸.

Доказано влияние терапии комбинированными бронходилататорами на качество жизни больных ХОБЛ. В нескольких исследованиях помимо улучшения функциональных показателей комбинация индакатерола/гликопиррония бромида продемонстрировала значительное влияние на уровень качества жизни пациентов с ХОБЛ по сравнению с монотерапией и комбинацией ДДБА/ИГКС^{9,10}.

В рандомизированном исследовании FAVOR сравнивали фиксированную комбинацию индакатерол/гликопиррония бромид с монотерапией тиотропия бромидом в отношении влияния на функцию легких. В группе комбинированного препарата индакатерола/гликопиррония бромида пациентов, испытывавших облегчение симптомов, было значительно больше, чем в группе монотерапии тиотропия бромидом¹¹.

Профессор С.Н. Авдеев проанализировал влияние комбинированной бронхолитической терапии на риск обострения ХОБЛ. В исследовании SPARK изучено влияние комбинации индакатерола/гликопиррония бромида и монотерапии гликопиррония бромидом и тиотропия бромидом на число обострений ХОБЛ. Максимальное снижение общего числа обостре-

⁴ Kerwin E., Hébert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. № 5. P. 1106–1114.

⁵ Zider A.D., Wang X., Buhr R.G. et al. Reduced COPD exacerbation risk correlates with improved FEV1: a meta-regression analysis // Chest. 2017. Vol. 152. № 3. P. 494–501.

⁶ Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study // Lancet Respir Med. 2013. Vol. 1. № 1. P. 51–60.

⁷ Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. № 6. P. 1599–1609.

⁸ Vogelmeier C.F., Gaga M., Aalamian-Mattheis M. et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial // Respir. Res. 2017. Vol. 18. № 1. P. 140.

⁹ Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42. № 6. P. 1484–1494.

¹⁰ Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 23. P. 2222–2234.

¹¹ Kardos P., Hagedorn-Peinz I. The impact of indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination versus tiotropium monotherapy on lung function and treatment preference: a randomized crossover study – the FAVOR study // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 13. P. 69–77.

пульмонология



ний ХОБЛ отмечалось на фоне терапии комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида¹². В исследовании FLAME сравнивали эффективность комбинаций индакатерола/гликопиррония бромида и салметерола/флутиказона. Комбинация индакатерола/гликопиррония бромида оказалась более эффективной в снижении числа всех обострений ХОБЛ. В отношении уменьшения среднегодового объема легких, средней тяжести и тяжелых обострений преимущество данной комбинации перед терапией салметеролом/флутиказоном составило 11%¹⁰. На основании данных исследования FLAME была проведена оценка взаимосвязи показателей клинически значимого улучшения и обострений ХОБЛ. Ранее клинически значимое улучшение – новая композитная точка, основанная на оценке клинически значимого улучшения функции легких и пациент-ориентированных результатов лечения (качества жизни по шкале госпиталя Святого Георгия (SGRQ), выраженности симптомов по шкале CAT – COPD Assessment Test, дневника пациента) на ранней стадии терапии. Достижение раннего клинически

значимого улучшения позволяет прогнозировать снижение риска будущих обострений ХОБЛ. По данным исследования FLAME, на четвертой неделе терапии пациентов, достигших раннего клинически значимого улучшения в группе индакатерола/гликопиррония бромида, было больше, чем в группе комбинации салметерола/флутиказона¹³. Таким образом, использование двойной бронходилатационной терапии позволяет предотвратить обострения, сократить частоту госпитализаций, а также снизить риск развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ по сравнению с терапией салметеролом/флутиказоном. Среди основных механизмов снижения числа обострений ХОБЛ при использовании комбинаций длительно действующих бронходилататоров выделяют уменьшение легочной гиперинфляции и продукции секрета, улучшение мукоцилиарного клиренса, снижение выраженности симптомов, противовоспалительные свойства препаратов. Больным ХОБЛ назначают не только двойную терапию ДДБА/ДДАХП, но и тройную терапию, включающую ДДБА, ДДАХП и ИГКС.

Последняя предполагает применение двух или трех разных ингаляционных устройств. Исследования в этой области продолжаются, и уже получены результаты сравнения эффективности двойных и тройных схем терапии пациентов с ХОБЛ. По данным недавно опубликованного рандомизированного клинического исследования SUNSET, у пациентов с ХОБЛ без частых обострений, находившихся на длительной тройной терапии (салметерол/флутиказон и тиотропия бромид), при переходе на терапию комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида не установлено различия в частоте обострений заболевания. Из сказанного следует, что в отношении снижения числа обострений двойная терапия, назначенная по показаниям, с использованием двух бронходилататоров так же эффективна, как тройная¹⁴. Таким образом, двойная бронходилатация с использованием комбинации ДДБА/ДДАХП позволяет добиться лучших показателей внешнего дыхания, приводит к значительному снижению частоты обострений, улучшению клинических симптомов и качества жизни.

Двойная бронходилатация – первые успехи в российской практике

Главный внештатный специалист пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой пульмонологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор Андрей Станиславович БЕЛЕВСКИЙ представил учас-

тникам симпозиума группу окружных врачей-пульмонологов Москвы, которые поделились практическим опытом ведения больных ХОБЛ. Врач-пульмонолог диагностического центра № 6 Северного административного округа г. Москвы Наталья Михайловна ШМЕЛЕВА рассмотрела одномоментную замену тройной терапии (тиотропия бромид + ИГКС/ДДБА) комби-

нацией индакатерола/гликопиррония бромида у пациента с преимущественно эмфизематозным фенотипом ХОБЛ и крайне тяжелой обструкцией. Пациент, 59 лет. Индекс курения – 80 пачка/лет. Диагноз: эмфизематозный фенотип ХОБЛ со стойкой крайне тяжелой обструкцией и выраженными симптомами. ХОБЛ диагностирована в октябре 2016 г. при госпитализации по поводу тяжелого обострения. Рекомендации при выписке: будесонид/формотерол, тиотропия

¹² Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study // Lancet Respir. Med. 2013. Vol. 1. № 3. P. 199–209.

¹³ Kostikas K., Aalamian-Mattheis M., Pagano V.A. et al. Early changes in eDiary COPD symptoms predict clinically relevant treatment response at 12 weeks: analysis from the CRYSTAL study // COPD. 2018. Vol. 15. № 2. P. 185–191.

¹⁴ Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. Vol. 198. № 3. P. 329–339.



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

бромид, короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА) «по требованию». На протяжении десяти месяцев течение заболевания стабильное, обострений нет. Одышка по шкале mMRC (Medical Research Council Scale) – 2 балла, САТ – 18 баллов. В августе 2017 г. пациента одновременно перевели на терапию индакатеролом/гликопиррония бромидом (Ультибро® Бризхалер®) в дозе 110/50 мкг/сут и КДБА «по требованию». Больной получает терапию свыше года. Обострений ХОБЛ и прогрессирования одышки не наблюдается. Переключение с тройной терапии (тиотропия бромид + ИГКС/ДДБА) на двойную фиксированную комбинацию индакатерола/гликопиррония бромида не привело к потере легочной функции и прогрессированию заболевания. За весь период амбулаторного наблюдения у пациента не зафиксировано признаков активного воспаления и эозинофилии крови, что могло быть мишенью для ИГКС. После выписки из стационара предполагается успешное ведение больного на основе базисной терапии ДДБА/ДДАХП.

Обсуждение клинических случаев продолжила врач-пульмонолог городской поликлиники № 180 Северо-Западного административного округа г. Москвы Людмила Ивановна КОРНЕВА. Она изложила историю болезни пациента с эмфизематозным типом ХОБЛ. Пациент, 55 лет. Индекс курения – 15 пачка/лет. Диагноз: эмфизематозный тип ХОБЛ со среднетяжелой бронхиальной обструкцией, невыраженными симптомами, частыми обострениями. ХОБЛ диагностирована в 2012 г. Сопутствующие заболевания – сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь второй стадии, артериальная гипертензия второй степени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, фиксированная грыжа пищевого отверстия диафрагмы. Индекс массы тела (ИМТ) – 32 кг/м². Пациента беспокоят эпизодический кашель, по утрам – приступо-



На фото (слева направо): Н.М. Шмелева, Л.И. Корнева, Е.А. Шишканова, А.А. Матвеев, М.С. Кеворкова, А.С. Белевский

образный с затруднением дыхания, небольшим отделением слизистой мокроты, одышка при повышенной физической нагрузке. С 2015 по 2017 г. на фоне лечения салметеролом/флутиказоном отмечались обострения ХОБЛ до трех раз в год. От госпитализации больной отказывался. Компьютерная томография (КТ) показала эмфизему легких, участок фиброза в язычковых сегментах. В начале наблюдения ОФV₁ – 65% должного значения, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 73%, ОФV₁/ФЖЕЛ – 65%. Опросник САТ – 10 баллов, mMRC – 1 балл. Общий анализ крови: эозинофильное воспаление отсутствует. В связи с повышенным ИМТ, частыми обострениями ХОБЛ помимо медикаментозных методов в схему лечения включили физическую реабилитацию и низкокалорийную диету. Были назначены лозартан 50 мг один раз в день, метформин 850 мкг/сут. Ранее больной принимал салметерол/флутиказон 50/500 мкг два раза в сутки, дозу которого постепенно снижали каждые четыре недели – сначала до 50/250 мкг два раза в сутки, затем до 50/100 мкг два раза в сутки. Состояние пациента оставалось стабильным, клинические симптомы не выражены, жалобы отсутствовали. Вместо комбинации ДДБА/ИГКС больно-

му назначили препарат Ультибро® Бризхалер® 110/50 мкг один раз в день и ИГКС флутиказон 250 мкг один раз в день. Спустя еще четыре недели на основании положительных результатов лечения флутиказон был отменен. Пациент продолжил терапию комбинированным препаратом Ультибро® Бризхалер® один раз в день. Пациента наблюдали в течение девяти месяцев. Переключение с ИГКС/ДДБА на индакатерол/гликопиррония бромид с постепенным снижением дозы ИГКС у больного с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, среднетяжелой обструкцией, выраженными симптомами и частыми обострениями на фоне коморбидных заболеваний не привело к ухудшению легочной функции и позволило избежать излишней ГКС-нагрузки. Обострений ХОБЛ не наблюдалось, стабилизировалось течение сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. Таким образом, в данном случае терапия комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида стала эффективной и безопасной альтернативой ИГКС/ДДБА.

Ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-терапевт Городской клинической больницы (ГКБ) им. Д.Д. Плетнева Марина Семеновна КЕВОРКОВА прокомментировала две клини-

пульмонология



ческие ситуации перевода больных ХОБЛ с терапии ДДБА/ИГКС и ДДБА/ИГКС + тиотропия бромид на двойную бронходилатацию.

Пациент, 76 лет. Индекс курения – 50 пачка/лет. Диагноз: преимущественно бронхитический тип ХОБЛ со среднетяжелым нарушением бронхиальной проходимости, выраженными клиническими симптомами и частыми обострениями. Сопутствующие заболевания: абдоминальное ожирение третьей степени, синдром ожирения – гиповентиляции. ХОБЛ диагностирована десять лет назад. Базисная терапия салметерол/флутиказон 50/250 мкг два раза в день нерегулярно. Неоднократные госпитализации по поводу обострений, в том числе в течение года.

Госпитализирован с тяжелым обострением ХОБЛ в отделение реанимации ГКБ № 57 Москвы. Проведена искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с последующим переводом на неинвазивную вентиляцию легких. Выполнены кислородотерапия (2–4 л/мин), антибактериальная терапия, небулайзерная ингаляционная терапия с КДБА. Состояние стабилизировалось, больного перевели в отделение пульмонологии.

При обследовании у пациента выявлена гиперкапническая дыхательная недостаточность. ФЖЕЛ – 87,3%, ОФВ₁ – 64,2%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 55,5%.

Анализ крови: отсутствие эозинофильного воспаления.

После купирования обострения пациенту назначили двойную бронходилатацию индакатеролом/гликопиррония бромидом. Несмотря на отсутствие активной физической реабилитации, низкую комплаентность пациента, возобновление курения, в течение шести месяцев базисной терапии препаратом Ультибро® Бризхалер® 110/50 мкг обострений ХОБЛ не зафиксировано. Кроме того, отмечались положительная динамика легочной функции и увеличение толерантности к физической нагрузке.

Пациент, 46 лет. Стаж курения отсутствует. Диагноз: дефицит альфа-1-антитрипсина с клиническими проявлениями в виде панацинарной эмфиземы легких. ХОБЛ с крайне тяжелым нарушением бронхиальной проходимости, выраженными клиническими симптомами. В настоящее время пациент постоянно получает заместительную терапию ингибитором альфа-1-протеиназы (Респикам®). Одышка имеет место при минимальной физической нагрузке, в том числе при разговоре. Несмотря на молодой возраст, у больного развились хроническая дыхательная недостаточность по гипоксемическому типу, легочная гипертензия, ассоциированная с гипоксемией.

Из истории болезни: с 2010 г. по данным компьютерной томографии, – эмфизема легких. Назначена терапия ИГКС/ДДБА по поводу эмфизематозного фенотипа ХОБЛ тяжелого течения. С 2012 г. после перенесенной пневмонии – прогрессирующее снижение функции легких. Только при повторном обследовании диагностирована альфа-1-антитрипсиновая недостаточность. С марта 2017 г. применялась заместительная терапия, терапия ХОБЛ – тиотропия бромид 18 мкг/сут и ИГКС/ДДБА. Госпитализирован в пульмонологическое отделение ГКБ № 57 по поводу усиления одышки (mMRC – 4 балла).

Пациент переведен на двойную терапию индакатеролом/гликопиррония бромидом 110/50 мкг. Комбинация индакатерола/гликопиррония бромидом может служить безопасной альтернативой терапии ИГКС/ДДБА у пациента с ХОБЛ с крайне тяжелой бронхиальной обструкцией на фоне дефицита альфа-1-антитрипсина с явлениями панацинарной эмфиземы легких.

Разумеется, о значимом приросте легочной функции в данном случае говорить не приходится, поскольку эмфизема прогрессирует. Тем не менее у пациента на фоне

применения индакатерола/гликопиррония бромидом легочная функция стабилизировалась.

Представление клинических наблюдений продолжил доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Александр Александрович МАТВЕЕВ.

Пациент, 58 лет. Индекс курения – 30 пачка/лет. Диагноз: ХОБЛ со средней тяжестью бронхиальной обструкции, выраженными симптомами, высоким риском обострений после перенесенной внебольничной пневмонии. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь второй стадии, артериальная гипертензия третьей степени, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. 13 августа 2018 г. больной госпитализирован в ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана (Москва) по скорой медицинской помощи в отделение реанимации с внебольничной пневмонией, острой дыхательной недостаточностью, гипертоническим кризом. С 2010 г. – малопродуктивный кашель по утрам, в течение последнего года – одышка. Лечение не проводилось. В стационаре после большого диагностического поиска верифицированы пневмония и ХОБЛ. КТ грудной клетки показала фиброзные изменения и центрилобулярную эмфизему, характерную для ХОБЛ. Проведена эзофагогастроуденоскопия. Выявлены хронический гастрит, эрозивный эзофагит, недостаточность кардии. Пациент получил терапию в стационаре: цефтриаксон, левофлоксацин, фенотерол/ипратропия бромид (небулайзер), формотерол, амброксол, каптоприл, омега-3, антациды.

ОФВ₁ – 66%, ФЖЕЛ – 93%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 56%. Опросник САТ – 18 баллов, mMRC – 1 балл. Эозинофилия отсутствует.

Дальнейшая тактика лечения пациента предусматривала назначение двойной бронходилатации комбинированным препаратом индакатерол/гликопиррония бро-



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

мид. На фоне шестинедельной терапии индакатеролом/гликопиррония бромидом отмечались улучшение симптомов, повышение толерантности к физическим нагрузкам, клинически значимое улучшение показателей спирометрии. Кроме того, высокая приверженность пациента ингаляционной базисной терапии позволяет надеяться на хорошие перспективы лечения ХОБЛ.

Врач-пульмонолог ГКБ № 214 (Москва) Елена Анатольевна ШИШКАНОВА рассказала о стартовой терапии при смешанном фенотипе ХОБЛ.

Пациент, 60 лет. Бывший курильщик, индекс курения – 30 пачка/лет. Диагноз: смешанный фенотип ХОБЛ с тяжелой степенью бронхообструкции, выраженными клиническими симптомами и высоким риском обострений. Дыхательная недостаточность второй степени, хроническое легочное сердце. ХОБЛ диагностирована более

пяти лет назад. Лечение КДБА «по требованию», ежедневно 6–8 раз в сутки. Больной страдает частыми инфекционными обострениями, при этом принимает антибиотики, получает ингаляции ипратропия бромида/фенотерола и будесонид. Обратился за помощью к пульмонологу 5 июня 2018 г. после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ. При выписке из стационара рекомендованы ингаляции фенотерола/ипратропия бромида, аспирин, верошпирон, антагонисты кальция. По данным КТ грудной клетки, в верхних и средних участках внутридольковая и парасептальная эмфизема, легочная ткань с участками пневмофиброза, стенки сегментарных бронхов утолщены. ОФВ₁ – 32%, ФЖЕЛ – 66%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 42%. По данным электрокардиограммы, синусовый ритм 80 уд/мин, одиночная наджелудочковая экстрасистолия, блокада правой ножки пучка Гиса.

Пациенту рекомендована стартовая терапия ХОБЛ индакатеролом/гликопиррония бромидом 110/50 мкг/сут. Пациент получал терапию в течение трех с половиной месяцев. На фоне базисной терапии комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида зарегистрирован выраженный клинический эффект в виде улучшения одышки, переносимости физических нагрузок, а также снижения потребности в КДБА. Терапия признана эффективной. Она будет продолжена.

Подводя итог, А.С. Белевский подчеркнул необходимость индивидуального подхода к терапии ХОБЛ с учетом коморбидной патологии и фенотипа ХОБЛ. Своевременное назначение комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХП позволяет оптимизировать бронходилатацию у пациентов с ХОБЛ, снизить риск развития обострений и повысить приверженность лечению.

Опыт ведения пациентов с ХОБЛ в Санкт-Петербурге

Как отметила главный пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор Ольга Николаевна ТИТОВА, ХОБЛ – одна из наиболее значимых причин нарушения дыхания и одно из наиболее распространенных заболеваний в мире. Согласно данным глобального исследования BOLD, ХОБЛ со среднетяжелым и тяжелым течением встречается у 10,1% лиц старше 40 лет¹⁵. По данным популяционного эпидемиологического исследования

GARD, распространенность ХОБЛ среди пациентов Российской Федерации с респираторными симптомами достигает 21,8%, среди лиц общей популяции – 15,3%¹⁶.

Заболеваемость ХОБЛ в России неуклонно растет. За последние десятилетия прирост составил 16,5%. ХОБЛ остается одной из основных причин смертности наряду с инфекциями нижних дыхательных путей, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. По последним данным, смертность от ХОБЛ в России составляет 21,5 на 100 тыс. населения. При этом в регионах показатели смертности неодинаковы и зависят от реализации социальных программ



Профессор, д.м.н.
О.Н. Титова

поддержки, профилактики и лечения больных ХОБЛ.

Несмотря на высокую распространенность ХОБЛ, уровень диагностики заболевания в России остается низким. В отличие от европейских стран в нашей стране доля пациентов

¹⁵ Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9589. P. 741–750.

¹⁶ Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974.



с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания существенно выше. Алгоритмы лечения ХОБЛ не всегда соответствуют международным и федеральным рекомендациям. Так, около 14% больных ХОБЛ принимают КДБА¹⁷. Подобный подход к лечению не обеспечивает снижение симптомов, риска обострений, прогрессирования, смертности. Согласно рекомендациям GOLD, ни один из входящих в настоящее время в базисную терапию ХОБЛ препарат (ДДБА, ДДАХП, ИГКС) не обладает стойкой способностью уменьшать смертность от ХОБЛ. Отсутствуют доказательства, что существующие алгоритмы лечения пациентов с ХОБЛ влияют на скорость ежегодного снижения функции легких. Сказанное подтверждается результатами ряда исследований. Так, в исследовании UPLIFT показано, что терапия тиотропия бромидом не замедляет прогрессирующее снижение ОФВ₁ при ХОБЛ¹⁸. В то же время в исследовании SUMMIT терапия ИГКС/ДДБА у больных ХОБЛ замедляла скорость снижения ОФВ₁ лишь на 8 мл¹⁹. Доказано, что отказ от курения достоверно повышает выживаемость пациентов с ХОБЛ²⁰. Кроме того, при использовании методов респираторной подде-

ржки, длительной кислородной терапии смертность от ХОБЛ снижается. Кислородотерапия в сочетании с неинвазивной вентиляцией легких повышает выживаемость больных ХОБЛ²¹. Докладчик отметила, что положительных результатов медикаментозного лечения ХОБЛ можно ожидать только при улучшении функции легких, уменьшении симптомов и частоты обострений. Тем более что эти показатели относительно взаимосвязаны. Увеличение ОФВ₁ способствует уменьшению симптомов, увеличению толерантности к физической нагрузке, повышению качества жизни. Например, увеличение ОФВ₁ на 100 мл снижает риск обострений ХОБЛ на 21%⁵. Обострения приводят к снижению функции легких, нарастающую одышку, ухудшают качество жизни пациентов с ХОБЛ и увеличивают риск смерти²². Недавний ретроспективный анализ историй болезни 123 госпитализированных пациентов с ХОБЛ выявил взаимосвязь между недостаточным уровнем инспираторного потока и увеличением повторных госпитализаций²³. Тяжелое обострение в большинстве случаев сопряжено с развитием жизнеугрожающих состояний и требует госпитализации. При

этом 50-процентная выживаемость больных ХОБЛ после первого тяжелого обострения составляет всего 3,6 года. При обострениях, требующих лечения в отделениях интенсивной терапии, смертность достигает 11–24%. В течение шести месяцев после выписки из стационара примерно в 50% случаев неизбежна как минимум еще одна госпитализация²⁴. Следовательно, с клинической точки зрения обострения ХОБЛ целесообразно рассматривать как фактор прогрессирования заболевания. В исследовании SPIROMICS анализировали частоту обострений у 1843 пациентов с ХОБЛ. 1105 из них наблюдались в динамике в течение трех лет²⁵. В ходе трехлетнего наблюдения у 49% пациентов с ХОБЛ отмечалось как минимум одно обострение заболевания за три года, у 51% пациентов обострений не зафиксировано. Ежегодные обострения зарегистрированы у 7% пациентов. Только у 2% ежегодно имели место два и более обострения ХОБЛ. У 41% больных ХОБЛ ежегодная частота обострений была нестабильной год от года. Исследователи сделали вывод, что на частоту обострений ХОБЛ можно влиять, назначая эффективную медикаментозную базисную терапию.

¹⁷ Звярянов С.К., Фролов М.Ю., Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопиррония бромид при лечении хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. 2016. № 4. С. 44–51.

¹⁸ Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1543–1554.

¹⁹ Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10030. P. 1817–1826.

²⁰ Bai J.W., Chen X.X., Liu S. et al. Smoking cessation affects the natural history of COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 12. P. 3323–3328.

²¹ Murphy P.B., Rehal S., Arbane G. et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial // JAMA. 2017. Vol. 317. № 21. P. 2177–2186.

²² Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22. № 6. P. 931–936.

²³ Loh C.H., Peters S.P., Lovings T.M., Ohar J.A. Suboptimal inspiratory flow rates are associated with chronic obstructive pulmonary disease and all-cause readmissions // Ann. Am. Thorac. Soc. 2017. Vol. 14. № 8. P. 1305–1311.

²⁴ Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. Vol. 154. № 4. P. 959–967.

²⁵ Han M.K., Qibrera P.M., Carretta E.E. et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort // Lancet Respir. Med. 2017. Vol. 5. № 8. P. 619–626.



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

Данные многочисленных исследований подтвердили влияние базисной терапии ХОБЛ на частоту обострений. Препараты любой фармакологической группы (ДДБА, ДДАХП, ИГКС) и их комбинации определенным образом отражаются на частоте обострений ХОБЛ. Однако двойная бронходилатация признана терапией первого выбора у большинства пациентов с ХОБЛ. Преимущества двойной бронходилатации в отношении влияния на обострения ХОБЛ основаны на доказательной базе комбинации индакатерола/гликопиррония бромида. Индакатерол/гликопиррония бромид (Ультибро® Бризхалер®) имеет преимущества перед тиотропия бромидом и комбинацией салметерола/флутиказона в отношении не только увеличения ОФВ₁, но также влияния на одышку и частоту обострений ХОБЛ.

Профессор О.Н. Титова подробно изложила принципы ведения пациентов с ХОБЛ в Санкт-Петербурге. Она отметила, что в Закон Санкт-Петербурга от 22 ноября 2011 г. № 728-132 «Социальный кодекс Санкт-Петербурга» в 2015 г. внесена дополнительная поправка о лечении и лекарственном обеспечении всех больных ХОБЛ. Таким образом, существует реальная возможность предоставления жителям Санкт-Петербурга, страдающим ХОБЛ, современных препаратов двойной бронходилатации.

На базе поликлинических отделений ГКБ № 2, Покровской больницы и поликлиники № 14 Санкт-Петербурга проведены клинические наблюдения, целью которых стала оценка эффективности двойной бронходилатации. Пациенты со среднетяжелым течением ХОБЛ находились под наблюдением три месяца. Пациенты первой группы получали индакатерол/гликопиррония бромид, пациенты второй – тиотропия бромид/олодатерол,

пациенты с редкими обострениями (менее одного в год), вошедшие в третью группу, – монотерапию ДДАХП. Анализ результатов лечения показал, что пациенты со средней степенью тяжести, которые получали комбинацию индакатерола/гликопиррония бромида (Ультибро® Бризхалер®), демонстрировали лучшие показатели в снижении выраженности симптомов по САТ (-7,4 балла) по сравнению с другими группами (-4,2 и -3,4 балла соответственно). Кроме того, в группе индакатерола/гликопиррония бромида отмечалась наилучшая динамика функциональных показателей легких. Так, через три месяца терапии прирост показателя ОФВ₁ составил 350 мл.

У 44 пациентов с ХОБЛ проводилось динамическое наблюдение в течение года. В ходе наблюдения на фоне терапии комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида зафиксировано снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений.

Двойная бронходилатация в условиях реальной клинической практики продемонстрировала эффективность и безопасность. В группе пациентов, получавших комбинацию индакатерола/гликопиррония бромида (Ультибро® Бризхалер®), положительная динамика в отношении легочной функции, симптомов и переносимости физической нагрузки, снижения частоты обострений была более выраженной.

В Санкт-Петербурге для обследования и лечения пациентов с патологией органов дыхания при Введенской больнице создан Городской пульмонологический центр. Для пациентов разработана схема маршрутизации, учитывающая возможность взаимодействия между Городским пульмонологическим центром, где они обслуживаются, и амбулаторными и стационарными учреждениями, и предусматривающая проведение динамического наблюдения. По правилам,

внесенным в социальный кодекс Санкт-Петербурга, пациенты с ХОБЛ с хронической дыхательной недостаточностью третьей степени обеспечиваются концентраторами кислорода.

На базе НИИ пульмонологии им. И.П. Павлова и Введенской больницы проведено клиническое наблюдение: у 106 больных ХОБЛ с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью оценивали эффективность двойной бронходилатации. Практически у всех пациентов наблюдались осложнения, связанные с длительным приемом ИГКС (катаракта, остеопороз и другие сопутствующие заболевания). Все больные имели тяжелое и крайне тяжелое течение болезни третьей-четвертой степени, выраженные симптомы, низкую переносимость физической нагрузки, два и более обострения за прошедший год. У большинства отмечались признаки гипоксемии. Больные были разделены на три группы. Первую составили больные ХОБЛ с гипоксемией, которые получали длительную кислородную терапию, вторую – пациенты с гипоксемией, не получавшие длительной кислородной терапии, третью – больные с нормоксемией. Каждая группа была разделена на две подгруппы. В одной подгруппе пациенты получали индакатерол/гликопиррония бромид (Ультибро® Бризхалер®), в другой – тиотропия бромид/олодатерол.

Результаты этого клинического наблюдения подтвердили эффективность и безопасность двойной бронходилатационной терапии, являющейся основой медикаментозного лечения ХОБЛ, не только в клинических исследованиях, но и в условиях реальной клинической практики. У больных со среднетяжелым течением ХОБЛ фиксированная комбинация индакатерола/гликопиррония бромида продемонстрировала тенденцию к более высокой эф-

Пульмонология



фективности в улучшении функции легких, уменьшении симптомов и частоты обострений по сравнению с комбинацией тиотропия бромид/олодате́рола. У пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ и выраженной

гипоксемией комбинация индакатерола/гликопиррония бромид и олодате́рола/тиотропия бромид показали схожие результаты. Вместе с тем применение длительной кислородотерапии способствовало не только улучшению

клинического течения заболевания и вентиляционной функции легких, но и уменьшению показателя интенсивности системного воспаления, дыхательной недостаточности и систолического давления в легочной артерии.



Профессор
Йенс Шрайбер

Главный пульмонолог клиники Университета Отто фон Герике (Магдебург, Германия), профессор Йенс ШРАЙБЕР поделился опытом применения комбинированных бронходилататоров в Германии. По его словам, каждый четвертый человек в течение жизни рискует заболеть ХОБЛ. В связи с увеличением старения населения в ближайшие десятилетия количество больных ХОБЛ будет неуклонно расти²⁶.

Хроническая обструкция при ХОБЛ является определяющим фактором развития заболевания. Для уменьшения бронхиальной обструкции пациентам с ХОБЛ проводят интенсивную бронходилатационную терапию. Бронходилататоры считаются препаратами первой линии при ХОБЛ. В ряде случаев возникает вопрос о выборе оптимальной схемы – двойной бронходилатации или комбинации с ИГКС. Как

Четыре года с двойной бронходилатацией: опыт Германии

показывают данные многочисленных исследований, на фоне двойной бронходилатации у пациентов с ХОБЛ отмечается улучшение легочной функции, уменьшаются симптомы ХОБЛ.

В исследовании FLAME двойная бронходилатация комбинацией индакатерола/гликопиррония бромид более эффективно снижала количество обострений у больных ХОБЛ по сравнению с комбинацией салметерола/флутиказона. Ученые провели анализ объединенных результатов исследований LANTERN и ILLUMINATE и сравнили эффективность комбинаций индакатерола/гликопиррония бромид и салметерола/флутиказона в зависимости от уровня исходной эозинофилии²⁷. Терапия комбинацией индакатерола/гликопиррония бромид продемонстрировала преимущество перед препаратом сравнения в группе пациентов с обострениями ХОБЛ без исходной эозинофилии.

В Германии создан общенациональный регистр ХОБЛ, в то же время инициировано проспективное неинтервенционное исследование DACCORD²⁸ продолжительностью два года с дополнительным пролонгированием на два года. В регистр вносились данные наблюдений в отношении 12 000 пациентов из 534 центров. Оценка подгрупп стала возможной благодаря большому количеству включенных в регистр пациентов с ХОБЛ.

Критерии включения в регистр DACCORD:

- возраст пациентов с ХОБЛ ≥ 40 лет;
- диагноз ХОБЛ, подтвержденный клинически и на основании показателей функции легких;
- предстоящее изменение/начало поддерживающей терапии ХОБЛ;
- соответствие критериям включения в программу ведения ХОБЛ.

В регистр не включали пациентов с бронхиальной астмой и больных, участвовавших в других рандомизированных исследованиях. Главная цель регистра DACCORD – описание и оптимизация терапии ХОБЛ по конечным точкам, значимым для пациента.

Исследование сосредоточено на результатах лечения пациентов в условиях реальной клинической практики. Последующий анализ предполагает оценку обострений и функции легких.

Пациентов разделили на две когорты. Одна часть пациентов первой когорты получала терапию на основе гликопиррония бромид, другая – иную терапию ХОБЛ. Одна подгруппа второй когорты получала фиксированную комбинацию ДДБА/ДДАХП индакатерола/гликопиррония бромид как базисную терапию, другая – иную терапию ХОБЛ без фиксированных комбинаций бронходилататоров.

Следует отметить, что рекомендации GOLD в 2017 г. претер-

²⁶ Gershon A.S., Warner L., Cascagnette P. et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9795. P. 991–996.

²⁷ Wedzicha J.A., Price D., Mezzi K. et al. QVA149 compared with salmeterol/fluticasone on exacerbations and its correlation with baseline blood eosinophils: a pooled analysis of LANTERN and ILLUMINATE // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. Suppl. 59. Abstr. PA1005.

²⁸ Worth H., Buhl R., Crieé C.P. et al. The 'real-life' COPD patient in Germany: the DACCORD study // Respir. Med. 2016. Vol. 111. P. 64–71.



Сателлитный симпозиум компании «Новartis Фарма»

пели ряд изменений. В частности, поправки коснулись оценки обострений и стратегии лечения ХОБЛ. В соответствии с современными рекомендациями по лечению ХОБЛ, ведущую роль при диагностике заболевания играют показатели функции легких.

Кроме того, при подготовке рекомендаций учитывался риск обострений и симптомов, но не степень обструкции. В рекомендациях изложен усовершенствованный принцип оценки принадлежности к группам А, В, С, D. Для клинической практики эти изменения означают снижение количества пациентов, относящихся к группе D (высокий риск обострений, много симптомов). В отсутствие эозинофильного воспаления таким пациентам рекомендовано начинать терапию с комбинации ДДБА/ДДАХП как более безопасной и эффективной в профилактике обострений по сравнению с комбинацией ДДБА/ИГКС.

В настоящее время отмечается неправомерное увеличение назначений ИГКС пациентам с ХОБЛ, особенно группы D. Кроме того, по данным регистра DACCORD, ИГКС назначают большинству пациентов без риска развития обострений (А, В по GOLD), в том числе в схеме тройной терапии (ДДБА+ ДДАХП+ ИГКС).

Как показывают результаты исследований, комбинация длительно действующих бета-2-агонистов и длительно действующих антихолинергических препаратов эффективна в качестве базисной терапии хронической обструктивной болезни легких

В наблюдательном исследовании DACCORD при анализе эффективности базисной терапии ХОБЛ через два года получены данные, подтверждающие, что отмена ИГКС при ХОБЛ снижает частоту обострений и улучшает состояние здоровья более чем у 60% пациентов с данным заболеванием.

Анализ данных, касающихся второй когорты пациентов, показал, что на фоне двойной бронходилатации фиксированной комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида отмена ИГКС у больных ХОБЛ снижала частоту ежегодных обострений.

Докладчик привел данные анализа подгрупп с разной предшествующей терапией ХОБЛ. Перед исследователями стояла задача – оценить состояние здоровья и частоту обострений ХОБЛ после изменения

терапии. Эффективность терапии изучали в подгруппах без предшествующего лечения, монотерапии ДДБА или ДДАХП, ДДБА/ИГКС, тройной терапии (ДДБА/ДДАХП/ИГКС). Продемонстрирована низкая частота обострений ХОБЛ после замены терапии фиксированной комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида во всех подгруппах. Клинически значимое улучшение результатов САТ-теста наблюдалось после перехода на терапию индакатеролом/гликопиррония бромидом²⁹. Завершая выступление, профессор Йенс Шрайбер подчеркнул роль немедикаментозных методов лечения ХОБЛ. Он также отметил, что данные исследований подтверждают эффективность комбинации ДДБА/ДДАХП в качестве базисной терапии ХОБЛ.

Больше чем бронходилатация

По словам профессора кафедры пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Заурбека Рамазановича АЙСАНОВА, широкий спектр действия бронходилататоров в отношении предотвращения обострений ХОБЛ обусловлен различными механизмами, в частности подавлением продукции слизи, прямым и непря-

мым воздействием на воспаление, увеличением воздушного потока, объема максимального вдоха, снижением гипервентиляции легких. Многие из этих механизмов не считаются классически бронходилатационными. Кроме того, мишенями бронходилатации служат воспаление, ремоделирование и обострение. В развитии обострений ХОБЛ задействованы эндогенные и эк-



Профессор, д.м.н.
З.Р. Айсанов

²⁹ Worth H., Buhl R., Cr e C.P. et al. GOLD 2017 treatment pathways in 'real life': An analysis of the DACCORD observational study // *Respir. Med.* 2017. Vol. 131. P. 77–84.

Пульмонология



зогенные факторы. Как правило, обострение ХОБЛ развивается по одному сценарию и не зависит от этиологических факторов. В основе обострений ХОБЛ лежит дальнейшее усиление процесса воспаления, присутствующего и в стабильном состоянии. Воспаление дыхательных путей приводит к морфологическим изменениям легких – бронхоконстрикции, отеку слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи, что в совокупности ограничивает проходимость дыхательных путей, усугубляется бронхиальная обструкция, нарастает гипервоздушность легких. Таким образом, обострения проявляются различной степенью усиления местного и системного воспаления, бронхиальной обструкции.

Ремоделирование дыхательных путей при ХОБЛ связано с аномальной реакцией эпителия. Бронхоконстрикция ведет к физиологической компрессии дыхательных путей, компрессия эпителиальных клеток – к их активации через механотрансдуктивные механизмы, высвобождение фактора роста из эпителиальных клеток – к ремоделированию тканей.

В основе ухудшения симптоматики при обострениях ХОБЛ лежат механизмы усиления гипервоздушности. Установлено, что гиперинфляция легких вызывает перерастяжение альвеолярной стенки и повреждение эластического каркаса легкого. Перерастяжение альвеолярной стенки приводит к высвобождению

провоспалительных цитокинов. Поэтому при обострении ХОБЛ необходимо применять бронходилатационные препараты, которые положительно влияют на компоненты легочной гипервоздушности и воспаление, снижая степень тяжести обострения.

Кроме того, доказан дополнительный не нейрональный эффект двойной терапии бронходилататорами индакатеролом и гликопиррония бромидом в замедлении развития легочного фиброза при ХОБЛ. Комбинация индакатерола и гликопиррония бромидом влияет на механизм блокирования фиброзного ответа, который развивается у больных ХОБЛ³⁰.

Профессор З.Р. Айсанов напомнил, что у большинства пациентов с ХОБЛ имеется несколько сопутствующих заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, у 24,9% пациентов с ХОБЛ выявляют не менее четырех коморбидных заболеваний, у 17,8% больных – пять сопутствующих заболеваний. Часто у больных ХОБЛ развивается кардиальная патология – дислипидемия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз³¹. Это обусловлено рядом общих триггеров. Состояние легких, гиперинфляция, бронхиальная обструкция неизбежно сказываются на механизмах, влияющих на кровоснабжение сердца. По мере развития ХОБЛ резерв перфузии снижается, что способствует ишемии миокарда³². Одной из основных причин смерти при

ХОБЛ является сердечно-сосудистая патология³³.

Развитие гипервоздушности легких у больных ХОБЛ приводит к нарушению функции миокарда. Так, бронхиальная обструкция и легочная гиперинфляция при ХОБЛ ухудшают диастолическое наполнение левого желудочка. По мере того как уменьшается легочная функция, время раннего наполнения также сокращается. При увеличении степени обструкции у пациента остается меньше времени для того, чтобы сделать промежуток между выдохами, а именно вдох является фактором, влияющим на механику легких и сердца. Диаметр левого желудочка зависит от объема внутригрудного воздуха, степени гипервоздушности³⁴.

Как известно, маркерами гиперинфляции и независимыми предикторами смертности при ХОБЛ являются увеличение остаточного объема и сниженная инспираторная емкость легких. При изучении особенностей развития легочного «малого сердца» при ХОБЛ была показана взаимосвязь между выраженностью эмфиземы легких и диастолическим объемом правого желудочка. Чем сильнее выражена эмфизема, тем меньше диастолическое наполнение правого желудочка³⁵.

Комбинации длительно действующих бронходилататоров оказывают дополнительный эффект на гиперинфляцию и соответственно функцию миокарда. В двойном слепом рандомизированном перекрестном плацебоконтролируемом исследовании CLAIM впер-

³⁰ Namba Y, Togo S, Tulafu M. et al. Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes // *Respir. Res.* 2017. Vol. 18. № 1. P. 46.

³¹ Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 7. P. 728–735.

³² Nakamori S., Onishi K., Ishida M. et al. Myocardial perfusion reserve is impaired in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison to current smokers // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 180–188.

³³ McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee // *Thorax.* 2007. Vol. 62. № 5. P. 411–415.

³⁴ Alter P., Watz H., Kahnert K. et al. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling // *Respir. Med.* 2018. Vol. 137. P. 14–22.

³⁵ Kawut S.M., Poor H.D., Parikh M.A. et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64. № 19. P. 2000–2009.

ПРОСТАЯ АРИФМЕТИКА ТЕРАПИИ ХОБЛ

2 КОМПОНЕНТА + 3 ДЕЙСТВИЯ = 5 НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ⁶ МИНУТ

Индакаторол

Гликопиррония бромид

Уменьшение обострений^{#, 4, 5}

Улучшение функции легких^{*, 1, 2}

Уменьшение симптомов^{**}, 2, 3



Реклама

[#] Увеличивает ОФВ₁ на 200 мл по сравнению с плацебо¹, на 80 мл по сравнению с титропием¹, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном¹. ^{**} Достоверное уменьшение одышки на 125% по сравнению с титропием (изменение по шкале TDI через 6 недель в группе Ультибро[®] составило 0,88 балла, в группе титропия – 0,39 балла. Различия между группами – 0,49 балла (p = 0,021), что составляет 125% по отношению к показателю TDI в группе титропия), на 48% по сравнению с флутиказоном/салметеролом (изменение по шкале TDI через 26 недель терапии в группе Ультибро[®] составило 2,36 балла, в группе салметерола/флутиказона – 1,60 балла. Различия между группами – 0,76 балла (p < 0,0031), что составляет 48% по отношению к показателю TDI в группе салметерола/флутиказона). ⁴ Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с титропием¹, на 11% по сравнению с салметеролом/флутиказоном¹.

1 Bateman D et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484–1494. **2** Voglmeier C, Bateman E, Palante J et al. Efficacy and safety of once-daily INO1001 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, parallel group study. *Supplementary. Lancet Respir Med* 2013; 1: 51–60. **3** Адаптировано из Mahler D. A et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnea in COPD: BLAZE study. *Eur Respir J* 2014 Jun; 43(6): 1599–609. **4** Wedzicha J. A et al. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study. *Lancet Respir Med* 2013 May; 1(3): 199–209. **5** Wedzicha J. A et al. FLAME: Indacaterol versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016 Jun; 9: 374 (23): 2222–34. **6** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] (капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг на дозу). Регистрационное удостоверение ЛП - 003386 (Изменение №1) от 30.03.2017.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. УЛЬТИБРО[®] БРИЗХАЛЕР[®]. Гликопиррония бромид + индакаторол. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг. Регистрационный номер: ЛП-003386. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду, индакаторолу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или M-холинорецепторы длительного действия. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗА.** Рекомендуемая доза препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. Применение у пациентов с нарушением функции почек. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБП, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро[®] Бризхалер[®] следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Применение у пациентов с нарушением функции печени. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение дозы препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] чаще вызвало клинически значимое изменение концентрации глюкозы в крови (4,9%) по сравнению с плацебо (2,7%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. Пациентам с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только

если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка. Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин. Влияние на родовую деятельность: индакаторол может замедлять процесс родов вследствие расслабляющего действия на гладкую мускулатуру матки. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] основана на данных по возможному взаимодействию каждого из его компонентов. Препарат Ультибро[®] Бризхалер[®] не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. Одновременное лечение производными метилксантина, глюкокортикоидами или некальцийсвязывающими диуретиками может усиливать возможный гипотензивный эффект бета-2-адреномиметиков. Ингибирование ключевых факторов клиренса индакаторола, СУРАА и Р-гликопротеина не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинэргические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендуется. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с шиметидином или другими ингибиторами протонной помпы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Побочные реакции при применении препарата. Частые (≥ 1%, < 10%) и потенциально серьезные: пневмония и сахарный диабет, гиперчувствительность. Нечастые (≥ 0,1%, < 1%) и потенциально серьезные: глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. Очень частые (≥ 10%): инфекция верхних дыхательных путей. Частые (≥ 1%, < 10%): назоринит, инфекция мочевого пузыря, синусит, ринит, головокружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, першение в горле, диспепсия, кариез зубов, обструкция мочевого пузыря, задержка мочи, лихорадка, боль в грудной клетке. Нечастые (≥ 0,1%, < 1%): бессонница, глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, парадоксальный бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроинтестинальный зуд, боль в мышечной ткани, мышечный спазм, боль в конечностях, миалгия, периферические отеки, усталость. Редкие (≥ 0,01%, < 0,1%): парестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, дисфония.

ООО «Новartis Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ. ИЗОБРАЖЕНИЕ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИЗОБРАЖЕНИЕМ РЕАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ.



104577/01/1003.180



Терапия фиксированной комбинацией индакатерола и гликопиррония бромида характеризуется высокой клинической эффективностью, значимым бронходилатирующим эффектом у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

вые продемонстрировано влияние двойной бронходилатации на кардиальную функцию у пациентов с гиперинфляцией на примере комбинации индакатерола/гликопиррония бромида (Ультибро® Бризхалер®). В исследовании оценивали конечный диастолический объем желудочков, а также механизмы корреляции между легочной гиперинфляцией и функцией сердца³⁶. На фоне двухнедельного использования комбинации индакатерола/гликопиррония бромида достоверно улучшилась сократительная функция левого желудочка и уменьшился остаточный объем легких по сравнению

с плацебо, улучшились легочные спирометрические показатели, а остаточный объем сократился на 750 мл. Результаты исследования показали, что индуцированная комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида легочная дефляция нормализует конечные диастолические объемы левого и правого желудочков и улучшает сердечную деятельность у пациентов с ХОБЛ с признаками легочной гиперинфляции. Кроме того, согласно обновленным данным исследования CLAIM, комбинация индакатерола/гликопиррония бромида достоверно улучшает общий легочный микрососудистый кровоток на 11% по сравнению с плацебо. При проведении магнитно-резонансной томографии с гиперполяризованным гелием получены уникальные данные, подтверждающие улучшение легочной вентиляции на фоне терапии препаратом Ультибро® Бризхалер®.

Докладчик подчеркнул, что сравнению комбинаций индакатерола/гликопиррония бромида и ИГКС/ДДБА, ДДАХП/ИГКС/ДДБА в отношении влияния на обострения ХОБЛ посвящен ряд исследова-

ний. Так, результаты субанализа исследования FLAME показали преимущество комбинации индакатерола/гликопиррония бромида перед комбинацией салметерола/флутиказона в уменьшении числа среднетяжелых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ независимо от исходной базисной терапии, при различных уровнях эозинофилии и риске обострений ХОБЛ³⁷.

На основании изложенного можно сделать вывод, что терапия фиксированной комбинацией индакатерола/гликопиррония бромида характеризуется высокой клинической эффективностью, демонстрирует значимый бронходилатирующий эффект у больных ХОБЛ. Особое значение имеют дополнительные эффекты терапии двойной комбинации индакатерола/гликопиррония бромида, такие как влияние на воспаление и ремоделирование тканей. Важен также выбор комбинированных бронходилататоров с широким терапевтическим эффектом для лечения больных ХОБЛ с коморбидными заболеваниями, что позволяет оптимизировать подходы к лечению.

Заключение

Использование комбинированных длительно действующих бронходилататоров различных фармакологических групп в качестве базисной терапии является оптимальным методом лечения пациентов с ХОБЛ. Ингаляционный комбинированный препарат длительного действия Ультибро® Бризхалер® («Новартис Фарма») содержит фиксированную комбинацию индакатерола и гликопиррония бромида. Индакатерол и глико-

пиррония бромид вызывают ослабление гладкой мускулатуры бронхов, взаимно усиливая бронходилатирующий эффект друг друга за счет разных механизмов действия. После ингаляции препарат оказывает быстрое и продолжительное 24-часовое бронходилатирующее действие.

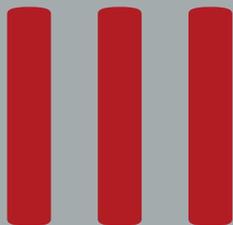
Ультибро® Бризхалер® является препаратом выбора для базисной терапии ХОБЛ. В клинических исследованиях и реальной практике доказано, что применение

комбинации индакатерола/гликопиррония бромида способствует улучшению легочной функции и симптомов, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ. На фоне терапии препаратом Ультибро® Бризхалер® уменьшается частота обострений ХОБЛ, повышается качество жизни больных.

Ультибро® Бризхалер® 110/50 мкг входит в международные и российские клинические рекомендации, а с 1 января 2018 г. включен в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов. ☺

³⁶ Hohlfeld J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial // *Lancet Respir. Med.* 2018. Vol. 6. № 5. P. 368–378.

³⁷ Vogelmeier C.F., Chapman K.R., Miravittles M. et al. Exacerbation heterogeneity in COPD: subgroup analyses from the FLAME study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 1125–1134.



Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

28–29 мая 2019 года

Москва, здание правительства Москвы
(Новый Арбат, д. 36)

- обзорные лекции ведущих специалистов
- клинические разборы
- мастер-классы
- встречи с экспертами
- дебаты pro и contra
- клинические исследования и регистры
- конкурс на лучшую научную работу
- конкурс на лучший клинический случай
- непрерывное медицинское образование
- ассамблея молодых терапевтов
- секция электронных постеров

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
Телефон +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: therapy@kstinterforum.ru



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 солёного привкуса.

Пульмoнoлoгия

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

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

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-

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


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.



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



Реклама

Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

14 – 15 ноября 2019 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:

ООО «МЦРК»

vasileva-icrk@mail.ru

8-495-637-68-98

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ



ЭСПА-НАЦ®

Отхаркивающее
муколитическое средство
для лечения кашля

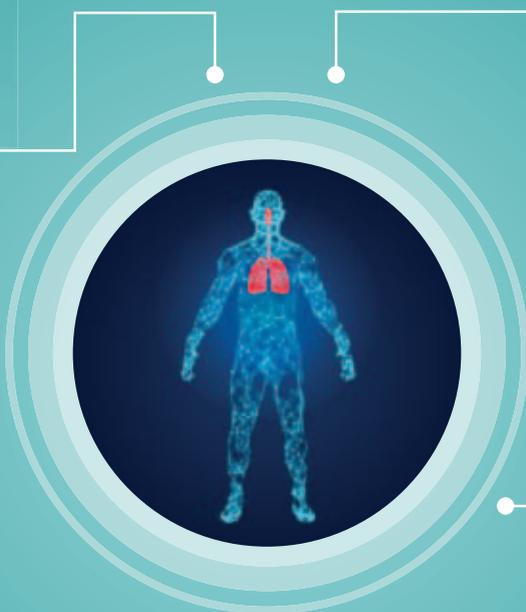
- Тройное действие:
муколитическое
антиоксидантное
противовоспалительное
- Детям с 2 лет¹
- Всего 1 пакетик в день²



ЭСПА-БАСТИН®

Таблетки для лечения аллергии

- Не оказывает седативного действия
- Принимать всего 1 раз в сутки



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций
верхних и нижних дыхательных путей

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении «атипичных» возбудителей



ЭВКАБАЛ®

Отхаркивающие
муколитические препараты
с противовоспалительным
действием для лечения кашля

- Комплексный подход к лечению кашля:
изнутри³ и снаружи⁴
- Растительное происхождение активных
компонентов

¹ дозировка 200 мг

² дозировка 600 мг

³ сироп на основе тимьяна и подорожника можно применять с 1 года

⁴ средство для наружного применения на основе масел хвои сосны и листьев эвкалипта: с 2 месяцев ванны и растирания, с 5 лет паровые ингаляции

