

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

18
2014

*пульмонология
и оториноларингология № 1*

Клиническая эффективность

Растительные препараты в комплексном
лечении острого риносинусита

Ирригационная терапия
в послеоперационный период

Обзор

Частые обострения ХОБЛ:
влияние рофлумапта
на фенотип пациента

Ингаляционные глюкокортикостероиды
в терапии гетерогенного воспаления
дыхательных путей





ISAPS



Российский национальный
исследовательский
медицинский университет
имени Н.И.Пирогова



Кафедра пластической реконструктивной
хирургии, косметологии и клеточных
технологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова



5-й ЮБИЛЕЙНЫЙ

международный
симпозиум
по пластической
хирургии

с курсом ISAPS

НОВЫЕ

ГОРИЗОНТЫ

В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ

МЕДИЦИНЕ

14-18 МАЯ 2014

Организаторы:

РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Кафедра пластической реконструктивной
хирургии, косметологии и клеточных
технологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова
РОПРЭХ
РОХ

При поддержке:

Министерства здравоохранения
Департамента здравоохранения
г. Москвы

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР

НИКЕ  MED

Контактные телефоны: +7 (499)245-73-88

www.isapscoursemoscow2014.com

www.plastickafedra.com



Эффективная
фармакотерапия. 18/2014.
Пульмонология
и оториноларингология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Пульмонология и оториноларингология»

А.А. ВИЗЕЛЬ

В.В. ВИШНЯКОВ

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

Н.М. НЕНАШЕВА

М.А. ПАНЯКИНА

Е.В. ПЕРЕДКОВА

В.И. ПОПАДЮК

Е.Ю. РАДЦИГ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель направления

«Пульмонология и оториноларингология»

А. КАРПЕНКО (pulmomed@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректоры Л. КОРОЛЕВА,

Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.eftj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Дни уха в Москве 4

Клиническая эффективность

С.А. КАРПИЩЕНКО, О.М. КОЛЕСНИКОВА
Оценка эффективности Синупрета в лечении острого риносинусита 6

В.В. ВИШНЯКОВ, С.С. ЕГИЯН
Ирригационная терапия после эндоскопической ринохирургии 12

С.Н. АВДЕЕВ
Эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат
при ХОБЛ и бронхиальной астме 16

Обзор

З.Р. АЙСАНОВ, Е.Н. КАЛМАНОВА, О.Ю. СТУЛОВА
Пациенты, склонные к частым обострениям ХОБЛ,
и возможности противовоспалительной терапии 28

Н.Г. АСТАФЬЕВА, И.В. ГАМОВА, Е.Н. УДОВИЧЕНКО,
И.А. ПЕРФИЛОВА, М.С. ГАПОН
Точки приложения противоастматических препаратов
при терапии гетерогенного воспаления дыхательных путей 40

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

for Pulmonology & Otorinolaryngology

N.P. KNYAZHESKAYA,

N.M. NENASHEVA,

M.A. PANYAKINA,

Ye.V. PEREDKOVA,

V.I. POPADYUK,

Ye.Yu. RADTSIG,

V.V. VISHNYAKOV,

A.A. VIZEL

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

A. KARPENKO,

pulmomed@webmed.ru

Contents

People. The events. Date

Moscow ear days 4

Clinical efficacy

S.A. KARPISHCHENKO, O.M. KOLESNIKOVA
Evaluating efficacy of Sinupret in treatment of acute rhinosinusitis 6

V.V. VISHNYAKOV, S.S. EGIYAN
Irrigation therapy after conducting endoscopic rhinosurgery 12

S.N. AVDEEV
Efficacy and safety of Spiriva Respimat in patients with COPD
and bronchial asthma 16

Review

Z.R. AISANOV, E.N. KALMANOVA, O.Yu. STULOVA
Relapse prone COPD patients and opportunities of anti-inflammatory therapy 28

N.G. ASTAFYEVA, I.V. GAMOVA, E.N. UDOVICHENKO,
I.A. PERFILOVA, M.S. GAPON
Application points for antiasthmatic drugs in therapy
of heterogeneous airway inflammation 40

В Тоскану в сентябре!



7-й инструкционный курс
Европейской академии отологии и нейроотологии
13-16 сентября 2014, Сиена, Италия



СИЕНА: ЗДЕСЬ! ВСЕ И СРАЗУ!

- ✓ Практические достижения и научные изыскания в области отологии / нейроотологии
- ✓ Весь спектр известных патологий, а также все новое в области лечения болезней уха
- ✓ Мировые эксперты и ведущие специалисты-отологи и отохирурги из 25 стран
- ✓ 104 инструкционных курса за 4 дня!
- ✓ Лаборатория диссекции височной кости
- ✓ Льготная регистрация для участников из России
- ✓ Готовые конференц-пакеты (перелет + трансфер + отель + виза + страховка)

17 сентября – русский день в Сиене

Специально организованная программа на русском языке для гостей из России с участием ведущих мировых экспертов

Информация и регистрация – на www.nicko.ru

Приезжайте в Сиену в сентябре, чтобы насладиться природными красотами Тосканы и ее исторической архитектурой, испробовать традиционную кухню и знаменитые тосканские вина!



Дни уха в Москве

«Дни уха в Москве» – под таким названием состоялся в последние дни февраля масштабный монотематический проект, объединивший ряд мероприятий, посвященных диагностике, лечению и реабилитации органа слуха.

Свыше 600 специалистов-оториноларингологов и представителей смежных специальностей из России, Украины, Белоруссии, Казахстана, Узбекистана и Таджикистана приняли участие в работе Второй Всероссийской открытой конференции по проблемам уха.

Почетным гостем проекта стал президент Европейской академии отологии и нейроотологии профессор Франко ТРАБАЛЗИНИ (Италия). Он объявил, что Россия избрана почетным участником предстоящего в сентябре текущего года 7-го инструкционного курса академии, и пригласил российских коллег в Сиену. Ф. Тралалзини отметил, что для специалистов из России созданы льготные условия участия и выразил надежду, что многие заинтересованные врачи воспользуются этим.

В работе проекта приняли участие видные эксперты, такие как

профессор Эрвин ОФФЕСЬЕР, возглавляющий ЛОР-клинику Антверпенского университета (Бельгия) и представляющий Европейский институт оториноларингологии, директор Института слуха профессор Арун ГАДРЕ, одновременно возглавляющий клинику оториноларингологии и хирургии головы и шеи Луисвиллского университета (США), а также профессор Ульф МЕРКЕ из Швеции.

Огромную лепту в научную программу конференции внесли сотрудники кафедры оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), возглавляемой профессором Сергеем Яковлевичем КОСЯКОВЫМ, а также кафедры сурдологии РМАПО (заведующий профессор Георгий Абелович ТАВАРТКИЛАДЗЕ) и кафедры детской оториноларингологии

РМАПО (заведующая профессор Елена Петровна КАРПОВА).

Старт проекту дала Вторая Всероссийская открытая конференция по проблемам уха. Она стала главной трибуной, с которой прозвучали ключевые лекции, посвященные, в частности, диагностике и лечению дисфункций слуховой трубы, принципам современной тимпанопластики и отдаленным результатам данных операций у детей и взрослых, современному протоколу диагностики и лечения хронического среднего отита с холестеатомой, оториноларингологическим подходам к лечению невриномы.

В рамках конференции состоялась школа врача амбулаторной, общей и семейной практики. Круглые столы и симпозиумы, организованные при поддержке ведущих фармацевтических компаний, таких как МСД, «ГлаксосмитКляйн», «Эбботт»,



Профессор Ф. Тралалзини (Италия)



Профессор Э. Оффесьер (Бельгия)



Профессор У. Мерке (Швеция)

мульмомондлгма



Здравоохранение сегодня

«Замбон», представили аудитории весь спектр современных знаний и стандартов диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний, таких как острый, средний, экссудативный отиты, заболевания наружного уха, болезнь Меньера, сенсоневральная тугоухость и смежные с ними патологии. Особое внимание было уделено вопросу детской оториноларингологии, в частности предупреждению и лечению заболеваний уха у детей.

Более узкой, хирургической, специализации был посвящен 11-й семинар «Избранные вопросы практической отохирургии», который продолжил работу проекта. Около 100 ЛОР-хирургов с интересом следили за презентациями ведущих мировых экспертов. Выступления были сфокусированы на практических аспектах проведения операций: выборе протеза при оссикулопластике, корректности выполнения хирургических вмешательств на ухе и их отдаленных результатах, конкретных решениях в зависимости от индивидуальных операционных находок, лечению осложненных.

Профессор А. Гадре выполнил показательную диссекцию височной кости и продемонстрировал транслабиринтный подход к внутреннему слуховому ходу.

Центральным, ключевым моментом проекта стал День живой хирургии. Слушателям были представлены два случая хронического гнойного среднего отита с холестеатомой. Операции, включавшие санирующий этап, оссикулопластику, тимпанопластику и облитерацию паратимпанальных пространств для создания анатомически нормального уха, были выполнены профессором С.Я. Косяковым и транслировались в зал в режиме on-line. Свои действия хирург сопровождал подробнейшим комментарием. Он остановился на вопросах выбора подхода, использования материалов и осуществления сцена-

рия вмешательства в зависимости от конкретных патологических изменений. Таким образом, наглядно были воплощены принципы идеологии современных европейских высокотехнологичных вмешательств, теоретические знания о коих были получены курсантами.

День костной проводимости, который впервые вошел в проект, собрал заинтересованную аудиторию врачей-аудиологов, сурдологов, реабилитологов, сурдопедагогов. Их вниманию были представлены доклады, посвященные диагностике и реабилитации в аудиологии. Перед собравшимися выступили с докладами профессор Ральф ЗИГЕРТ из Германии, профессор Петер РУППЕРСБЕРГ из США и др. Практической составляющей программы стали обучающие семинары для врачей, организованные компаниями «Ван-Моурик Медикал» и «ТРИММ Медицина», а также встречи с пациентами – носителями аппаратов Alpha.

Четвертый курс диссекции височной кости завершил работу проекта. На оборудованных в соответствии с самыми современными европейскими стандартами рабочих местах 13 курсантов одновременно выполнили санирующие этапы обнажения лицевого нерва, вскрытие полукружных каналов, заднюю тимпанотомию и кохлеостомию.

К сожалению, курс не смог принять всех желающих. В связи с этим организаторы мероприятия решили провести внеочередной диссекционный курс уже в октябре 2014 г. Параллельно с работой лаборатории височной кости пройдет эндоскопический диссекционный ринокурс на барабанных головах. И мы рады пригласить к участию заинтересованных докторов.

В рамках проекта «Дни уха в Москве» традиционно прошла выставка, которую по праву можно назвать одной из наиболее интересных. Свою продукцию



Выставка медицинского оборудования и лекарственных препаратов



Профессор С.Я. Косяков и профессор А. Гадре

представили 30 производителей медицинского оборудования, инструментария и лекарственных препаратов для оториноларингологии. Операционные и диагностические микроскопы, современные комбайны, высокотехнологическое диагностическое оборудование, навигационная система, шейверы последнего поколения – далеко не полный перечень представленных на выставке новинок.

Неповторимая и незабываемая атмосфера, царившая благодаря всеобщей заинтересованности, общению единомышленников, обмену опытом, встречам друзей и коллег, активному обсуждению услышанного и увиденного, стала неотъемлемой составляющей Дней уха в Москве. ☺



Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра оториноларингологии с клиникой

Оценка эффективности Синупрета в лечении острого риносинусита

С.А. Карпищенко, О.М. Колесникова

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Колесникова, olga_lozo@mail.ru

Острые риносинуситы по частоте встречаемости занимают лидирующее положение в оториноларингологии. Лечение острых риносинуситов симптоматическое и направлено на облегчение признаков заболевания и улучшение аэрации полости носа и околоносовых пазух. Как правило, при своевременном и адекватном лечении острого риносинусита не требуется назначения антибактериальной терапии. Было проведено сравнительное исследование двух групп больных острым риносинуситом. Первая группа лечилась альфа-адреномиметиками местно 5 дней, орошением полости носа солевыми растворами 7 дней. Вторая группа получала альфа-адреномиметики, орошение солевыми растворами полости носа и Синупрет в дозе 2 драже 3 раза в день в течение 10 дней. Всем больным проводили оториноларингологический осмотр и доплерографию слизистой оболочки полости носа с функциональной пробой на 1, 5 и 10-й дни болезни. Во второй группе больных, которая получала препарат Синупрет, наблюдалась более ранняя нормализация сосудистой реактивности слизистой оболочки полости носа после перенесенного острого риносинусита по сравнению с первой группой.

Ключевые слова: острый риносинусит, антибактериальная терапия, альфа-адреномиметики, Синупрет

Острые риносинуситы по распространенности занимают лидирующие позиции в оториноларингологии. В среднем около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой риносинусита [1]. Риносинусит – один из 10 наиболее частых диагнозов в амбулаторной практике. Он занимает 5-е место среди заболеваний, по поводу которых назначаются антибиотики [2]. В России данное заболевание ежегодно переносят около 10 млн человек [3]. Однако реальное количество больных в несколько раз выше, поскольку при относительно легких катаральных формах заболевания многие пациенты не обращаются к врачу. Обычно риносинусит развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Считается, что практически при любой ОРВИ воспалительный процесс захватывает околоносовые пазухи. При этом в 1–2% случаев течение ОРВИ осложняется бактериальным синуситом. На первый взгляд цифры



могут показаться не такими значительными. Однако по статистике, например, США это порядка 20 млн случаев в год [4].

Согласно эпидемиологическим данным взрослые в среднем переносят 2–3 эпизода ОРВИ в год, а дети – до 10 эпизодов. Заболеваемость ОРВИ носит сезонный характер – подъем в осенне-зимний период и относительно стабильный уровень в летний период. Для острого риносинусита характерны те же сезонные тенденции, что и для ОРВИ [5]. Симптомы острого риносинусита: затруднение носового дыхания, тяжесть (дискомфорт) в проекции околоносовых пазух, головная боль, выделения из полости носа, чиханье, сухость и жжение в полости носа, снижение обоняния, заложенность ушей. Считается, что первых трех симптомов, довольно высокочувствительных и относительно высокоспецифичных, достаточно, чтобы поставить диагноз острого риносинусита [5]. Исследования с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии выявили признаки синусита в 95% случаев ОРВИ. При этом по данным рентгенологического исследования дифференцировать острый вирусный риносинусит от острого бактериального невозможно [6].

Лечение острых риносинуситов направлено на облегчение симптомов заболевания и улучшение аэрации полости носа и околоносовых пазух [7]. При своевременном и адекватном лечении острого риносинусита обычно не требуется назначения антибактериальной терапии.

Было проведено сравнительное исследование двух групп больных острым риносинуситом. Первую группу составили 20 пациентов в возрасте от 21 до 57 лет, вторую – 21 больной в возрасте от 19 до 52 лет. Всем пациентам был установлен диагноз острого риносинусита на основании анамнеза, жалоб, данных объективного осмотра в соответствии с рекомендациями GUIDELINES (2007). Всем больным проводили ото-

риноларингологический осмотр и доплерографию слизистой оболочки полости носа с функциональной пробой на 1, 5 и 10-й дни болезни [8]. Для оценки скоростных показателей кровотока слизистой оболочки полости носа использовали постоянно волновую высокочастотную ультразвуковую доплерографию (прибор Минимакс-Допплер-К, Санкт-Петербург, Россия). Скорость кровотока в микроциркуляторном русле определяли с помощью датчика с частотой излучения 25 МГц. Измеряли объемную скорость кровотока Q_{as} (мл/с/см³). Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла использовали пробу с вазоактивным веществом – ацетилхолина хлоридом. Ацетилхолина хлорид позволяет оценить эндотелийзависимую вазодилатацию, поскольку через воздействие на M1- и M2-рецепторы эндотелия увеличивает образование NO и предоставляет информацию о состоянии механизмов, определяющих как базальный тонус, так и расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9].

На слизистую оболочку наносили аппликацию вазоактивного вещества. Q_{as} в слизистой оболочке полости носа измеряли исходно – до начала функциональной пробы. Затем в течение 1 минуты осуществляли аппликацию вазоактивного вещества: к слизистой полости носа прикладывали тампон, смоченный в 1 мл 0,3%-ного раствора ацетилхолина. Далее измеряли показатели перфузии слизистой оболочки каждую минуту до возвращения значений Q_{as} к исходному уровню. Оценивали время начала и амплитуду реакции, скорость возвращения к начальным значениям показателей.

В исследование не включались лица с аллергическими реакциями в анамнезе, а также больные с хроническими формами риносинуситов. Пациентам первой группы назначали альфа-адреномиметики местно 5 дней, орошение полости носа солевыми

Препарат Синупрет® в комплексном лечении острого риносинусита способствует более раннему выздоровлению и улучшению реологических показателей слизистой оболочки полости носа, уменьшая отек слизистой оболочки полости носа в более ранние сроки

растворами в течение 7 дней. Больные второй группы получали также альфа-адреномиметики, орошение солевыми растворами полости носа и Синупрет® в дозе 2 драже 3 раза в день на протяжении 10 дней. В обеих группах применение альфа-адреномиметиков было идентично – 2 спрея 2 раза в день. Орошение полости носа солевыми растворами осуществлялось каждые 6 часов. Больные первой и второй групп при необходимости принимали жаропонижающие препараты в первые 3 дня болезни. Синупрет® – комбинированный лекарственный препарат растительного происхождения, состоящий из корней горечавки, цветков первоцвета, травы щавеля, цветков бузины, травы вербены. Фармакологические свойства препарата обусловлены биологически активными веществами, входящими в его состав. Синупрет® оказывает секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное, противовирусное и иммуномодулирующее действие, доказанное в клинических исследованиях.

В исследовании, посвященном оценке широкой противовирусной активности двух видов растительного препарата Синупрет® в отношении вирусов, вызывающих респираторные инфекции, использовали две формы препарата – капли для приема внутрь и сухой экстракт [10]. Исследование проводилось *in vitro*. Был выявлен

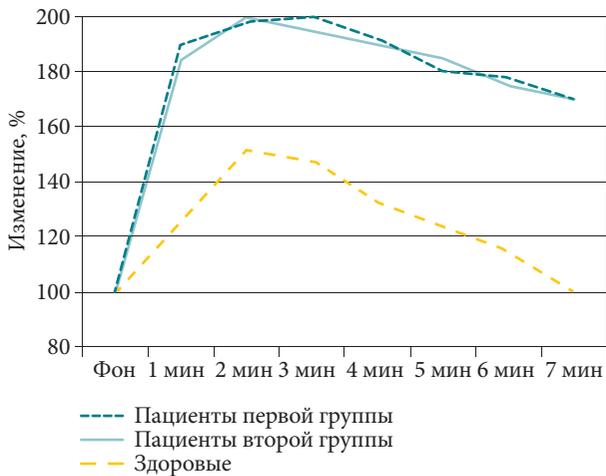


Рис. 1. Динамика объемной скорости кровотока в слизистой оболочке полости носа в пробе с вазоактивным веществом в 1-й день заболевания

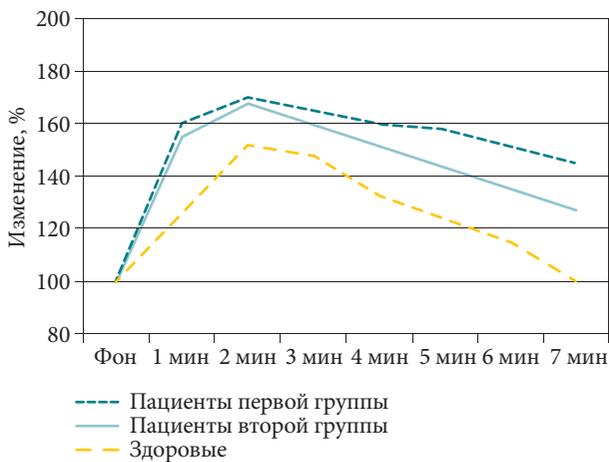


Рис. 2. Динамика объемной скорости кровотока в слизистой оболочке полости носа в пробе с вазоактивным веществом на 5-й день от начала заболевания

дозозависимый эффект препарата против ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Значительный анти-вирусный эффект наблюдался в отношении аденовируса С подтипа А, человеческого риновируса В подтипа 14 и респираторно-синцитиального вируса В. В ходе другого исследования Синупрет® продемонстрировал способность подавлять репликацию вирусов гриппа А, парагриппа и респираторно-синцитиального вируса [7]. Таким образом, Синупрет® показал широкий спектр антивирусной активности *in vitro* в отношении вирусов,

наиболее часто вызывающих респираторные инфекции. Кроме противовирусного Синупрет® обладает иммуномодулирующим действием [11, 12] – увеличивает количество фагоцитов на 40% и активность фагоцитоза, а также концентрацию альфа- и гамма-интерферонов [11]. Под воздействием препарата Синупрет® активизируются местные и общие факторы иммунной защиты организма, снижается продолжительность ОРВИ [11], восстанавливаются защитные свойства организма и уменьшается отек слизистой оболочки дыхательных путей. Применение препарата способствует оттоку экссудата из придаточных пазух носа и верхних отделов дыхательных путей.

Препарат Синупрет® [13]:

- нормализует количественные и качественные характеристики секрета;
- восстанавливает функции мукоцилиарной системы;
- ликвидирует воспалительный отек слизистой дыхательных путей, слуховой трубы, барабанной полости;
- оказывает иммуномодулирующее действие.

Кроме того, применение препарата способствует профилактике развития и лечения бактериальной суперинфекции, регенерации слизистой оболочки дыхательных путей, профилактике хронизации болезни.

У всех больных наблюдалось острое начало заболевания. В 1-е сутки заболевания 100% пациентов предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания, тяжесть в проекции околоносовых пазух и головную боль. 25% пациентов первой группы и 33,6% второй высказывали жалобы на снижение обоняния. Выделения из носа слизистого характера отмечали 90% первой группы и 85,68% второй. Некоторые пациенты указывали на заложенность ушей, сухость и жжение в полости носа, чиханье. При передней риноскопии во всех случаях выявлялись яркая гипе-

ремия и отек слизистой оболочки полости носа, в общем носовом ходе слизистое отделяемое.

При проведении доплерографии слизистой оболочки полости носа в 1-й день заболевания отмечалась разная кинетика реакции у здоровых лиц и больных острым риносинуситом (рис. 1). Однако значимых отличий в вазодилаторном ответе слизистой оболочки полости носа между пациентами обеих групп не отмечено. В ответ на аппликацию раствора ацетилхолина объемная скорость кровотока в слизистой оболочке полости носа на 1-й минуте пробы у больных первой группы увеличивалась до $190,0 \pm 7,1\%$ ($p < 0,01$), у больных второй группы – до $185,0 \pm 5,8\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с фоновым значением. Максимальный ответ наблюдался на 2-й минуте у больных первой группы до $198,0 \pm 4,1\%$ ($p < 0,01$), у больных второй группы – до $200,0 \pm 5\%$ ($p < 0,01$). Именно это увеличение считалось максимальным и являлось амплитудой реакции. Далее наблюдалось снижение Q_{as} у больных первой и второй групп, однако фоновых значений достичь не удалось. Превышение фоновых значений составило 70% ($p < 0,01$).

У здоровых лиц Q_{as} снижался с возвращением на 7-й минуте к уровню, достоверно не отличающемуся от исходного ($p > 0,05$) [8]. Выявлена разная амплитуда реакции слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом в 1-й день заболевания и у здоровых лиц.

По данным объективного осмотра больных обеих групп на 5-й день болезни значимых различий не отмечалось (гиперемия и отек слизистой оболочки полости носа сохранялись, однако интенсивность их уменьшилась, отделяемое в полости носа слизистое). В отношении всех симптомов динамика была положительной, однако у всех больных сохранялась заложенность носа. Выделения из носа в первой группе наблюдались у 50%, во



второй группе – у 42,8% пациентов. Головная боль и дискомфорт в проекции околоносовых пазух не отмечены ни в одной группе на 5-е сутки наблюдения. В первой группе у 20% больных, во второй у 19% больных сохранялась температура в вечернее время от 37° до 37,2 °С, самочувствие при этом было удовлетворительным. По данным доплерографии слизистой оболочки полости носа на 5-е сутки вазодилаторный ответ на функциональную пробу оставался высоким у больных обеих групп по сравнению со здоровыми лицами [8], но несколько ниже у пациентов второй группы (рис. 2). В ответ на аппликацию раствора ацетилхолина объемная скорость кровотока в слизистой оболочке полости носа на 1-й минуте пробы у больных первой группы увеличивалась до $160,0 \pm 4,2\%$ ($p < 0,01$), у больных второй группы – до $155,0 \pm 3,8\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с фоновым значением. Максимальный ответ наблюдался на 2-й минуте у больных первой группы до $170,0 \pm 4,3\%$ ($p < 0,01$), у больных второй группы – до $168,0 \pm 5,0\%$ ($p < 0,01$). Именно это увеличение считалось максимальным и являлось амплитудой реакции. Далее определялось снижение Q_{as} у больных первой и второй групп, однако фоновые значения не были достигнуты. Превышение фоновых значений составило 45% ($p < 0,01$) в первой группе и 27% ($p < 0,01$) во второй. У здоровых лиц Q_{as} снижался с возвращением на 7-й минуте к уровню, достоверно не отличающемуся от исходного ($p > 0,05$) [8].

На 10-й день болезни в первой группе у нескольких человек сохранялись жалобы только на попеременную заложенность какой-либо половины носа (25%), причем только в горизонтальном положении. Пациенты второй группы жалоб не предъявляли. Сосудистая реакция слизистой оболочки полости носа на вазоактивное вещество соответствовала нормальным значениям во второй группе. Нормализации

кровотока слизистой оболочки полости носа в первой группе не наблюдалось (рис. 3). В ответ на аппликацию раствора ацетилхолина объемная скорость кровотока в слизистой оболочке полости носа на 1-й минуте пробы у больных первой группы увеличивалась до $128,0 \pm 2,5\%$ ($p < 0,01$), у больных второй группы – до $132,0 \pm 3,0\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с фоновым значением. Максимальный ответ наблюдался на 2-й минуте у больных первой группы до $158,0 \pm 1,3\%$ ($p < 0,01$), у больных второй группы – до $150,0 \pm 3,3\%$ ($p < 0,01$). Именно это увеличение считалось максимальным и являлось амплитудой реакции. Далее определялось снижение Q_{as} у больных первой и второй групп, однако фоновые значения не были достигнуты. Превышение фоновых значений составило 17% ($p < 0,01$) в первой группе. Во второй группе, пациенты которой лечились в комплексе с препаратом Синупрет®, кинетика реакции была схожа с таковой у здоровых лиц и достигала фоновых значений к 7-й минуте исследования ($p > 0,05$). Это было расценено как выздоровление.

На 15-й день от начала заболевания у пациентов первой группы оценивали сроки нормализации сосудистой реактивности слизистой оболочки полости носа после перенесенного острого риносинусита. Больные жалоб не предъявляли. Данные оториноларингологического осмотра

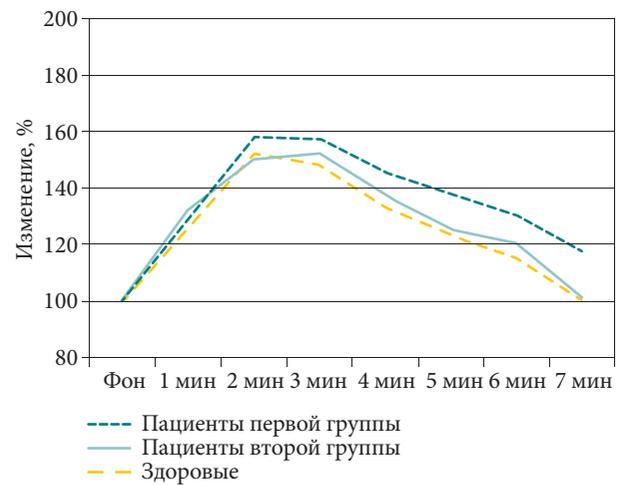


Рис. 3. Динамика объемной скорости кровотока в слизистой оболочке полости носа в пробе с вазоактивным веществом на 10-й день от начала заболевания

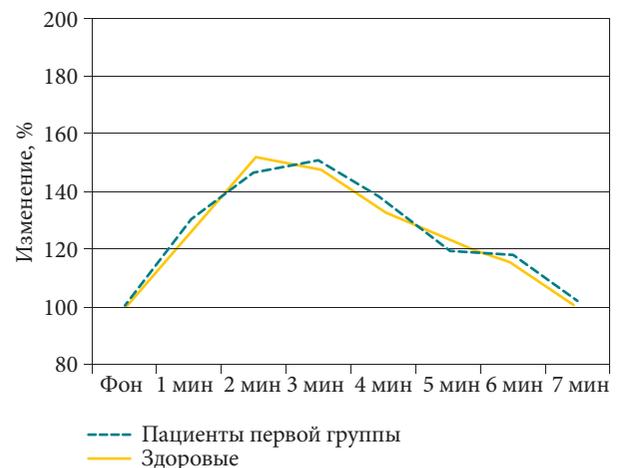


Рис. 4. Динамика объемной скорости кровотока в слизистой оболочке полости носа в пробе с вазоактивным веществом на 15-й день от начала заболевания

NB

Синупрет: способ применения и дозы

Драже следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Капли для приема внутрь предварительно необходимо развести в небольшом количестве воды.

Взрослым – по 2 драже или 50 капель 3 раза в сутки; детям от 2 до 6 лет – по 15 капель 3 раза в сутки, детям школьного возраста – по 25 капель или 1 драже 3 раза в сутки. Продолжительность лечения 7–14 дней.

Если симптомы сохраняются более 7–14 дней или повторяются периодически, необходимо проконсультироваться с врачом.



без острой патологии. При проведении доплерографии слизистой оболочки полости носа кинетика вазодилаторной реакции у больных первой группы и у здоровых лиц была одинаковой и достигала фоновых значений к 7-й минуте исследования ($p > 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, препарат Синупрет® в комплексном лечении острого риносинусита способствует более раннему выздоровлению и улучшению реологических показателей слизистой оболочки полости носа, уменьшая отек слизистой оболочки полости носа в более ранние сроки. Это

очень важно, если учитывать, что при сохраняющемся отеке слизистой оболочки полости носа на 10-е сутки болезни вероятность бактериального инфицирования околоносовых пазух составляет 60%, что требует рассмотрения вопроса о назначении антибактериальных препаратов [14].

Литература

1. Крюков А.И., Сединкин А.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности амоксицилина (амоксицилина клавуланата) и ампициллина в лечении острого бактериального синусита // Вестник оториноларингологии. 2004. № 1. С. 28–34.
2. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D. et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004. Vol. 130. Suppl. 1. P. 1–45.
3. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения // Российское общество ринологов, 2008.
4. Gwaltney J.M. Acute community-acquired sinusitis // Clin. Infect. Dis. 1996. Vol. 90. P. 457–462.
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. Balk E.M., Zucker D.R., Engels E.A. et al. Strategies for diagnosing and treating suspected acute bacterial sinusitis: a cost-effectiveness analysis // J. Gen. Intern. Med. 2001. Vol. 16. № 10. P. 701–711.
7. Determination of antiviral activity of plant-derived substances. NMI Tubingen, Reutlingen. Report, Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt, 1995.
8. Колесникова О.М. Роль вазомоторной формы дисфункции эндотелия при вазомоторном и аллергическом рините: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет. СПб., 2008.
9. Власов Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Часть 2 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002. № 4. С. 68–73.
10. Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S. et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections // Phytomedicine. 2011. Vol. 19. № 1. P. 1–7.
11. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // Детский доктор. 2001. № 1. С. 25–29.
12. Schwenk U. Report, Plantamed Arzneimittel GmbH, Neumarkt, 1997.
13. Гаращенко Т.Н., Богомилский М.П., Радциг Е.Ю. Синупрет в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха // Российская ринология. 2002. № 3. С. 38–42.
14. Gwaltney J.M.Jr., Scheld W.M., Sande M.A., Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies // J. Allergy. Clin. Immunol. 1992. Vol. 90. № 3. Pt. 2. P. 457–461.

Evaluating efficacy of Sinupret in treatment of acute rhinosinusitis

S.A. Karpishchenko, O.M. Kolesnikova

The First St. Petersburg Pavlov State Medical University, Chair of Otorhinolaryngology with Clinic

Contact person: Olga Mikhaylovna Kolesnikova, olga_lozo@mail.ru

Incidence rate of acute rhinosinusitis holds a leading position in otorhinolaryngology. Symptomatic treatment of acute rhinosinusitis is aimed at relieving signs of disease as well as improving aeration of nasal cavity and paranasal sinuses. Usually, if timely and adequate treatment is administered in case of acute rhinosinusitis there is no need to apply antibacterial therapy. Here, we discuss results of a comparative study performed in patients with acute rhinosinusitis. Patients of Group 1 were treated with locally administered alpha-adrenergic agonists for 5 days and nasal saline irrigation for 7 days. Patients of Group 2 received alpha-adrenergic agonists, nasal saline irrigation and 2 Sinupret dragees 3 times a day for 10 days. All patients were subjected to ENT examination and Doppler sonography of nasal mucosa by using functional tests at day 1, 5 and 10 from the onset of disease. There was found that after recovering from acute rhinosinusitis vascular reactivity was normalized faster in patients from Group 2 treated with Sinupret compared to patients from Group 1.

Key words: acute rhinosinusitis, antibacterial therapy, alpha-adrenergic agonists, Sinupret



Лекарственный растительный препарат

Синупрет®

При затяжном насморке, гайморите



Рег. уд. П № 014247/01, 014247/02

- Устраняет отек и воспаление
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

РЕКЛАМА





Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Ирригационная терапия после эндоскопической ринохирургии

В.В. Вишняков, С.С. Егиян

Адрес для переписки: Виктор Владимирович Вишняков, vv.vishnyakov@gmail.com

В ходе исследования изучали эффективность и безопасность аэрозоля Аква Марис норм в послеоперационном периоде у 40 больных с хроническим риносинуситом, перенесших эндоскопические ринохирургические вмешательства. Показано, что раствор Аква Марис норм обладает хорошей переносимостью и эффективностью, побочных эффектов при использовании в послеоперационном периоде не вызывает. Применение данного средства способствует более быстрому восстановлению носового дыхания и обоняния, облегчает послеоперационный уход за полостью носа.

Ключевые слова: риносинусит, ирригационная терапия, эндоскопическая ринохирургия, Аква Марис

Основу ирригационной и элиминационной терапии в оториноларингологии составляют препараты, действие которых направлено на удаление и смывание (от лат. irrigatio – орошение, eliminatio – удаление) с поверхности слизис-

той оболочки избыточного количества вирусобактериальных ассоциаций и неблагоприятных агентов, выделений, нормализацию мукоцилиарного транспорта и местного иммунитета слизистой оболочки дыхательных путей.

Промывание полости носа солевыми растворами, морской водой известно еще со времен Гипократа. Очищение от воспалительного секрета просвета носовых ходов и носоглотки способствует улучшению дренажа околоносовых пазух, восстановлению их функций.

Для элиминационной терапии обычно используют водные растворы антисептиков (фурацилин, хлоргексидин). Эти растворы редко вызывают аллергию, обладают лечебными свойствами, но вызывают сухость слизистой оболочки полости носа, а нередко и существенный дискомфорт. Физиологический раствор более мягкий и не вызывает аллергию. Фитопрепараты для элиминационной терапии используются значительно реже, что связано с аллергическими реакциями на фитокомпоненты. Обычная пресная вода для про-



Аэрозоль Аква Марис эффективно очищает слизистую оболочку от микроорганизмов, уличной и комнатной пыли и может применяться с гигиенической целью — для ухода в условиях неблагоприятной экологической обстановки. Регулярное орошение спреем полости носа и глотки снижает концентрацию на слизистой оболочке причинных аллергенов, очищает и увлажняет ее

творным бактериям и вирусам, повышая тем самым местный иммунитет. Аэрозоль эффективно очищает слизистую оболочку от микроорганизмов, уличной и комнатной пыли и может применяться с гигиенической целью — для ухода в условиях неблагоприятной экологической обстановки. Регулярное орошение спреем полости носа и глотки снижает концентрацию на слизистой оболочке причинных аллергенов, очищает и увлажняет ее.

Целью клинического исследования, проведенного на кафедре ЛОР-болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, стало изучение эффективности и безопасности аэрозоля Аква Марис норм, применяемого в послеоперационном периоде у больных с хроническим риносинуситом, перенесших эндоскопические ринохирургические вмешательства.

В исследовании участвовали 40 пациентов мужского и женского пола от 17 до 60 лет. Методом случайной выборки больные были распределены на основную группу с применением аэрозоля Аква Марис норм ($n = 20$) и контрольную группу с традиционным послеоперационным ведением ($n = 20$). Пациенты основной группы после оперативного вмешательства орошали полость носа раствором Аква Марис норм 4–5 раз в день по 1–2 дозе в течение 10 дней.

Оценивали эффективность лечения по динамике, степени выраженности назальной симпто-

мывания носа не подходит, поскольку нарушает нормальное осмотическое давление и колебания ресничек мерцательного эпителия. Различные дозы антибиотиков, антисептиков, антигистаминных и стероидных препаратов, деконгестантов и местных анестетиков также угнетают мукоцилиарный транспорт [1, 2].

В последнее время для элиминационной терапии в ЛОР-практике используют растворы морской воды, богатой естественными минеральными комплексами. Это высокоочищенные, гипоаллергенные, физиологически адаптированные солевые растворы природного происхождения, которые хорошо переносятся пациентами. После применения препарата Аква Марис у пациентов с острым ринитом и синуситом улучшаются функции мукоцилиарного транспорта [3].

Результаты исследования и клинический опыт показывают эффективность и безопасность при-

менения препарата при остром и послеоперационном рините, хроническом субатрофическом рините и фарингите [4]. Использование данного увлажняющего средства показано для снятия раздражения слизистой оболочки или устранения сухости в носу и глотке, профилактики атрофии слизистой оболочки, удаления корок или сгустков слизи, облегчения послеоперационного ухода за полостью носа [5].

Аэрозоль Аква Марис норм выпускается в виде удобного назального спрея и содержит изотонический стерилизованный раствор морской воды, способствующий поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки полости носа и глотки. Микроэлементы, входящие в состав препарата, улучшают функцию мерцательного эпителия, способствуют выработке лизоцима, интерферона и иммуноглобулинов, что усиливает резистентность слизистой оболочки к болезне-

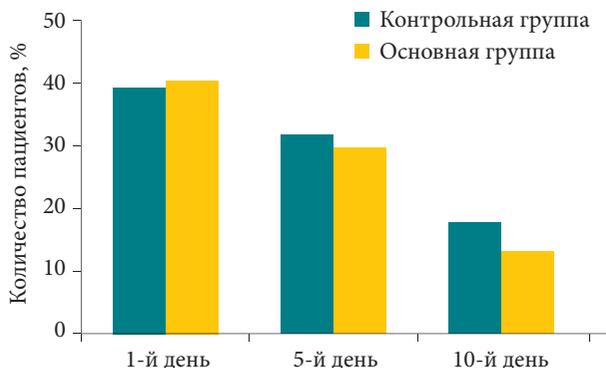


Рис. 1. Снижение обоняния

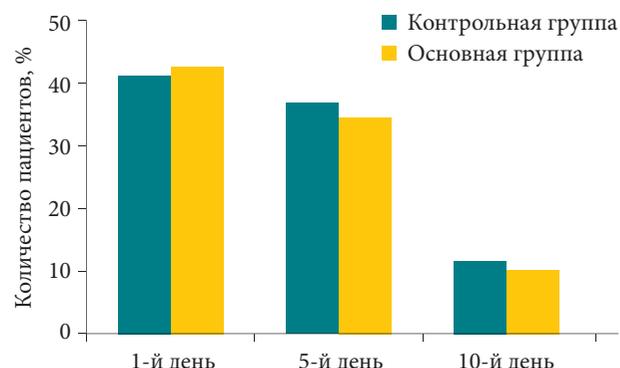


Рис. 2. Наличие корок и выделений из носа

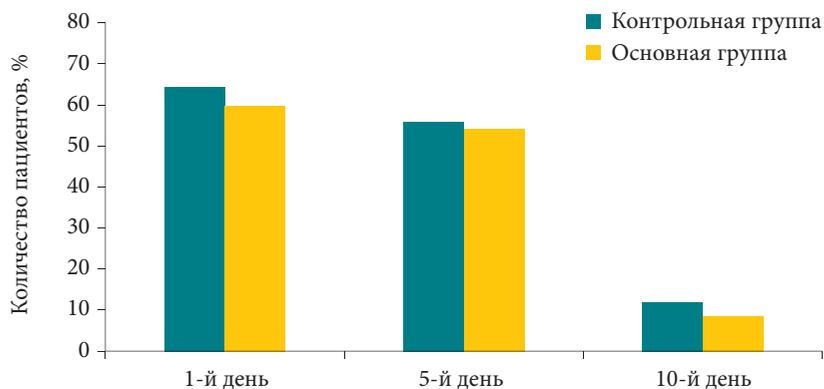


Рис. 3. Заложенность носа

матики (затруднение носового дыхания, снижение обоняния, ринорея, образование корок) по четырехбалльной шкале (0 – симптомы отсутствуют, 1 – легко выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – сильно выражены). Осуществляли эндоскопический контроль за состоянием полости носа (степень гиперемии, отечности слизистой оболочки, наличие секрета, корок).

Для объективной оценки результатов у прооперированных

больных проводили исследование мукоцилиарного транспорта с помощью сахаринового теста. Отмечено более быстрое восстановление мукоцилиарного транспорта у больных, получавших Аква Марис норм. На 10-й день наблюдения время мукоцилиарного транспорта в основной группе составило $15,25 \pm 4,8$ минуты, в контрольной – $18 \pm 7,1$ минуты ($p < 0,05$).

В основной группе значительное улучшение носового дыха-

ния, обоняния, освобождение от корок, выделений отмечалось в среднем на 7–8-й послеоперационный день, в контрольной – на 9–10-й день. Выраженность назальных симптомов представлена на рис. 1–3.

Аква Марис норм способствует размягчению и удалению корок, уменьшает секрецию, отечность слизистой оболочки, ускоряет процессы ее регенерации. Каких-либо нежелательных явлений, побочных и аллергических реакций при приеме аэрозоля не наблюдалось.

Результаты исследования свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности раствора Аква Марис норм, отсутствии побочных эффектов при использовании в послеоперационном периоде. Применение данного средства способствует более быстрому восстановлению носового дыхания и обоняния, облегчает послеоперационный уход за полостью носа у больных, перенесших эндоскопические ринохирургические вмешательства. ☺

Литература

1. Рязанцев С.В. Морская вода в ринологии // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2002 № 3 (31). С. 115–119.
2. Овчинников А.Ю. Опыт применения препарата Физиомер для лечения заболеваний носа. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Проблема реабилитации в оториноларингологии». Самара, 2003.
3. Киселев А.С., Ткачук И.В. Спрей AQUA MARIS в лечении патологии носа и околоносовых пазух. Материалы XVI съезда оторинологов РФ. СПб., 2001.
4. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // Consillium medicum. 2003. Т. 5. № 4. С. 24–25.
5. Анготоева И.Б., Ширшова А.А., Ошиноква А.А., Пискунов Г.З. Применение препарата Аква Марис в послеоперационном периоде у больных с заболеванием носа и околоносовых пазух. Материалы V съезда Российского общества ринологов. Новосибирск, 2003.

Irrigation therapy after conducting endoscopic rhinosurgery

V.V. Vishnyakov, S.S. Egiyan

Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry

Contact person: Viktor Vladimirovich Vishnyakov, vv.vishnyakov@gmail.com

During our study we examined an efficacy and safety of using Aqua Maris norm inhaler in postoperative period in 40 patients with chronic rhinosinusitis underwent endoscopic rhinosurgical interventions. The results of our study showed that solution Aqua Maris norm had a good tolerability and efficacy, and no side effects in postoperative period were found. Administration of this drug contributed to an accelerated restoration of nasal breathing and olfaction, ameliorated course of postoperative care after nasal cavity.

Key words: rhinosinusitis, irrigation therapy, endoscopic rhinosurgery, Aqua Maris

НОВИНКА

АКВА МАРИС®

Промывание полости носа
при воспалительных заболеваниях
НОСОГЛОТКИ

- Изотонический раствор морской воды
- Эффективно промывает полость носа при наличии слизисто-гнойного отделяемого
- Оказывает противовоспалительное действие
- Способствует восстановлению свободного дыхания
- Не содержит консервантов
- Не вызывает привыкания

Аква Марис норм
100 мл, 50 мл

Аква Марис беби
50 мл



* «ЯДРАН» — ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а. о. РИЕКА,
Представительство в Москве: 119330, Ломоносовский просп., д. 38, офис 3, 30
тел./факс: (495) 970-18-83; www.jadran.ru; e-mail: jadran@jgl.ru.
Рег. уд. П № 013831-01, П № 013831-02 от 15.08.2007

* джей джи эль

www.aquamaris.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России

Эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме

С.Н. Авдеев

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Авдеев, serg_avdeev@list.ru

Новый ингалятор Спирива Респимат характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию «больной – ингалятор» и высоко оценивается пациентами. Длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива Респимат у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации. У больных с плохо контролируемой бронхиальной астмой, несмотря на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и бета-2-агонистами длительного действия, добавление к терапии Спиривы Респимат позволяет значительно уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и снизить риск развития тяжелых обострений астмы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, астма, тиотропия бромид, Респимат, безопасность

Значение тиотропия бромида для терапии ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1, 2]. По данным ряда недавно проведенных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у пациентов старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин

и 8,5% у женщин) [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ занимает 4-е место в мире среди ведущих причин смерти: ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн человек, что составляет 4,8% в структуре смертности [1]. Экономические расходы на больного ХОБЛ в 3 раза выше, чем на больного бронхиальной астмой. Наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ [1].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни больных, уменьшения

частоты и тяжести обострений и снижения летального исхода [1, 2]. Препаратами первой линии терапии большинства пациентов с ХОБЛ признаны длительно действующие бронходилататоры [1], среди которых наиболее изученным и наиболее часто используемым является действующий антихолинергический препарат (АХП) тиотропия бромид [4, 5].

К достоинствам тиотропия бромида относятся его селективность по отношению к М1- и М3-рецепторам и длительное действие. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки [4–6]. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и улучшают приверженность больных терапии.

Прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропия бромидом во всех исследованиях превышал таковой у пациентов, получавших препараты сравнения (ипратропий, салметерол и др.), и данное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии [7–10]. Тиотропия бромид оказался первым препаратом, положительное влияние которого на легочную гиперинфляцию было подтверждено в рандомизированных контролируе-



мых исследованиях (РКИ) [11, 12]. Положительная динамика легочных функциональных параметров на фоне терапии тиотропия бромидом сопровождалась улучшением клинической картины, переносимости физических нагрузок, качества жизни больных, снижением кратности приема короткодействующих бронходилататоров. У больных, принимавших тиотропия бромид, было меньше обострений ХОБЛ, значительно увеличивалось время до первого обострения, снижалось число госпитализаций [6].

В глобальном четырехлетнем исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term impacts on Function with Tiotropium) впервые были получены доказательства уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного приема тиотропия бромида – было достигнуто достоверное снижение относительного риска смерти на 13% ($p < 0,05$) [13]. Длительная терапия тиотропием не только не повышала риск летальности от сердечно-сосудистых событий, но даже снижала его (относительный риск (ОР) 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,95). Кроме того, как показали результаты исследования, у больных со 2-й стадией ХОБЛ, у «наивных» больных (ранее не принимавших никакой терапии) и у больных моложе 50 лет прием тиотропия бромида уменьшает скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), то есть замедляет прогрессирование ХОБЛ [14–16]. Прием тиотропия бромида позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,92).

Подавляющее большинство исследований тиотропия бромида было выполнено с устройством доставки в виде дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) ХандиХалер (суточная доза – 1 ингаляция по 18 мкг). Совсем недавно в России был зарегистрирован новый препарат – Спирива Респимат, кардинальным отличием которого от Спиривы

ХандиХалер является устройство доставки препарата – ингалятор Респимат. Как известно, залогом успешной ингаляционной терапии служат не только свойства лекарственного средства, но и выбор оптимальной системы его доставки. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать хорошую депозицию препарата в легких, быть надежным, достаточно простым в использовании, доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. С этой точки зрения новый ингалятор Респимат действительно представляет собой шаг вперед в области ингаляционной терапии [17].

Основные характеристики ингалятора Респимат

В основе ингалятора Респимат (Respimat soft mist inhaler) лежит форсированное прохождение лекарственного раствора через серию каналов, которые сходятся к двум выпускным отверстиям – соплам (рис. 1 и 2), создающим две жидкостные струи, при столкновении которых и образуется лекарственный аэрозоль [18, 19]. Для активации устройства основание поворачивают на 180 градусов до щелчка, что приводит к сжатию пружины и продвижению капиллярной трубки с одно-сторонним клапаном картриджа с раствором. Таким образом жидкость нагнетается в дозирующую камеру (рис. 1). При нажатии на кнопку пружина высвобождается и проталкивает капиллярную трубку к так называемому униблоку (рис. 1 и 2), закрывая одно-сторонний клапан и поворачивая капиллярную трубку к пистону, тем самым начиная продвигать раствор через униблок. Далее лекарственный раствор продавливается через микроканалы, которые сходятся к двум зеркальным выпускным отверстиям. При выходе из них жидкостные струи сталкиваются под определенным углом, в результате чего образуется лекарственный аэрозоль.

Ингалятор Респимат имеет компактный дизайн и снабжен циф-

ровым счетчиком доз (рис. 1). Стрелка счетчика подходит к красной зоне, когда препарата в ингаляторе остается приблизительно на неделю [18]. После активации заданного числа доз (в препарате Спирива Респимат 60 доз) механизм блокируется и дальнейшее использование ингалятора становится невозможным.

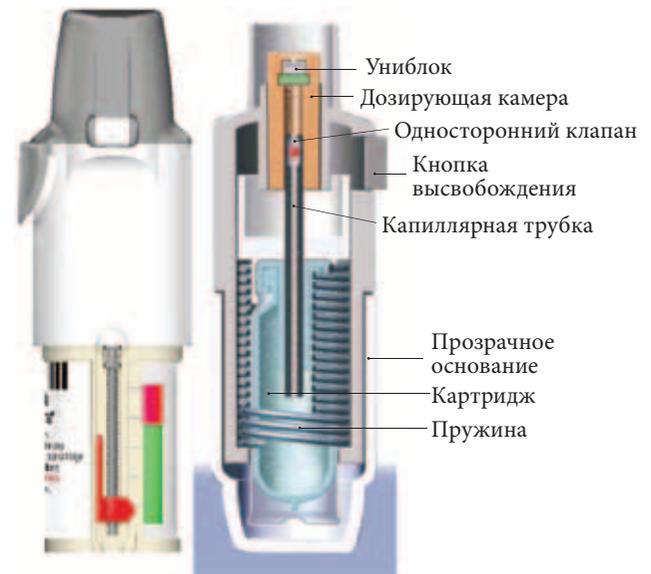


Рис. 1. Респимат: внешний вид и схема устройства

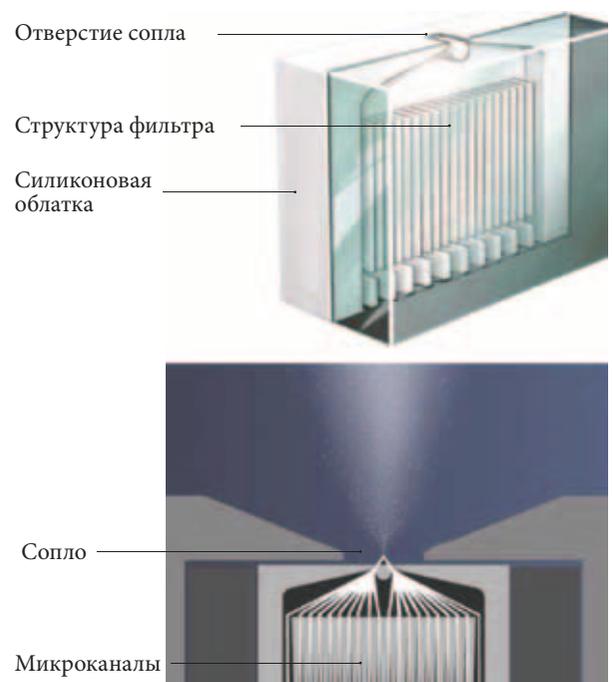


Рис. 2. Схема устройства униблока в ингаляторе Респимат

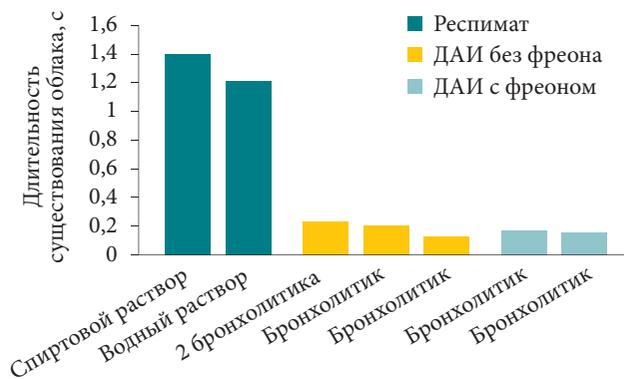


Рис. 3. Длительность существования аэрозольного облака при использовании Респимата и ДАИ [27]

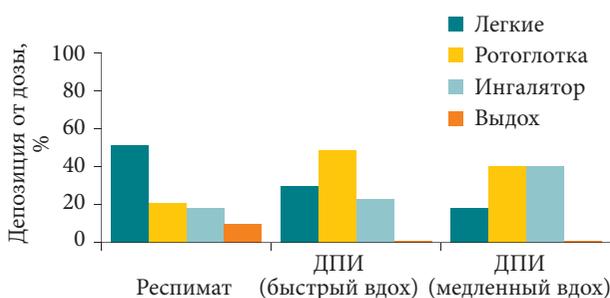


Рис. 4. Депозиция ингаляционных препаратов при использовании Респимата и ДПИ [28, 30]



Рис. 5. Сравнение разных доз тиотропия при использовании Респимата и ХандиХалера [32]

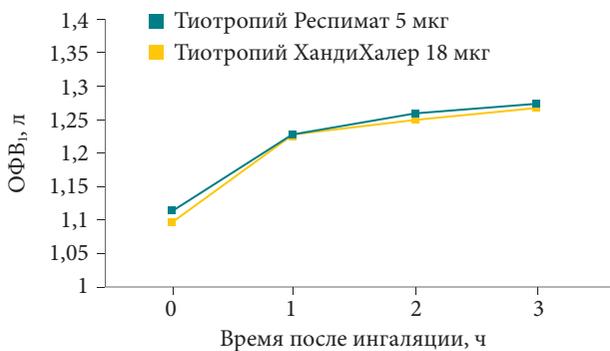


Рис. 6. Изменения ОФВ1 после ингаляции тиотропием в виде Спиривы Респимат (5 мкг) и Спиривы ХандиХалер (18 мкг) [33]

Оптимальный аэродинамический диаметр аэрозольных частиц находится в диапазоне от 1 до 5 мкм. Частицы диаметром < 1 мкм обычно не оседают в дыхательных путях (ДП) и выдыхаются, а частицы > 5 мкм оседают в верхних ДП (ротоглотке). Приблизительно около 75% аэрозольных частиц, продуцируемых Респиматом, имеют средний аэродинамический диаметр ≤ 5,8 мкм и ≤ 5% – средний аэродинамический диаметр ≤ 1 мкм [19, 20].

На эффективность доставки лекарственных аэрозолей в нижние ДП существенное влияние оказывает депозиция препарата в ингаляционном устройстве и на задней стенке ротоглотки, что происходит благодаря баллистическим эффектам аэрозоля и турбулентной дисперсии [21–25]. Координация между активацией устройства и ингаляцией аэрозоля зависит от скорости аэрозольного облака и времени его существования. Улучшить доставку аэрозольного препарата в нижние ДП можно за счет создания более длительно существующего аэрозольного облака [26]. D. Hochrainer и соавт. измерили скорость струи аэрозоля на расстоянии 10 см от выхода 3 различных ингаляторов – дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с фреоновым наполнителем, ДАИ с гидрофторалканом и Респимата. Оказалось, что скорость струи аэрозоля составляет 5,6, 2,4 и 0,8 м/с соответственно [27]. В этом же исследовании с помощью видеорегистрации было показано, что длительность существования аэрозольного облака при использовании данных ингаляторов составляет 0,15, 0,21 и 1,45 с соответственно (рис. 3) [27]. Таким образом, ингалятор Респимат создает медленное скоростное облако аэрозоля, которое существует в 7–10 раз дольше, чем облако, создаваемое ДАИ. Невысокая скорость аэрозольных частиц, выходящих из Респимата, способствует улучшению захвата частиц во время ингаляционного маневра пациента, их повышенной доставке в нижние ДП,

а также снижению ротоглоточной депозиции.

Сцинтиграфические исследования продемонстрировали более высокую легочную и меньшую ротоглоточную депозицию препаратов при использовании Респимата по сравнению с дозированными порошковыми ингаляторами (ДПИ) и ДАИ со спейсером и без него [28–32]. В исследовании со здоровыми добровольцами S.P. Newman и соавт. показали, что легочная депозиция флунизолида или фенотерола при использовании Респимата составляет 39,2–44,6%, в то время как ротоглоточная депозиция только 26,2–39,9% (рис. 4) [29, 30]. В этих же исследованиях легочная депозиция лекарственных препаратов при их ингаляции с помощью ДАИ без спейсера составила 11,0–15,3%, а при использовании ДАИ со спейсером – 9,9–28% (рис. 4) [29, 30]. В другом исследовании сравнивали депозицию будесонида, ингалируемого с помощью Респимата и Турбухалера: легочная депозиция препарата составила 51,6 и 28,5% соответственно, а ротоглоточная – 19,3 и 49,3% соответственно [31].

Дозы тиотропия бромид при использовании Спиривы Респимат

Поскольку ингаляционное устройство Респимат наиболее эффективно по сравнению со всеми известными портативными устройствами доставки (ДАИ и ДПИ), логично было бы предположить, что при использовании Респимата потребуются уменьшение традиционных доз препаратов, используемых с другими ингаляторами. Действительно, сегодня рекомендуемая доза тиотропия бромид при использовании Респимата – 5 мкг (при использовании Спиривы ХандиХалер – 18 мкг). Новая доза была определена в ходе нескольких исследований «доза – ответ». В многоцентровом РКИ с участием 202 пациентов с ХОБЛ в параллельных группах в течение 3 недель сравнивали 5 доз тиотропия бромид, ингалируемого через Респимат (1,25, 2,5, 5, 10 и 20 мкг),



1 традиционную дозу тиотропия бромид, ингалируемого через ХандиХалер (18 мкг), и плацебо [32]. Первичной конечной точкой исследования был показатель предбронходилатационного (trough) ОФВ₁ на 21-й день терапии. Эффективность лечения дозами тиотропия бромид 5 и 20 мкг через Респимат и 18 мкг через ХандиХалер достоверно отличалась от таковой в группе плацебо-контроля. При этом по влиянию на параметры функции внешнего дыхания дозы тиотропия, ингалируемого через Респимат, 5 мкг и тиотропия, ингалируемого через ХандиХалер, 18 мкг максимально соответствовали друг другу. Кроме того, по другому индексу – экскреции тиотропия бромид с мочой за 0–2 часа до ингаляции на 21-й день – данные дозы тиотропия, назначенные с помощью различных ингаляторов, были практически эквивалентны (рис. 5).

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, в котором 134 пациента с ХОБЛ (средний возраст 70 лет, средний ОФВ₁ 43%) в течение 21 дня принимали либо Спириву Респимат в дозе 5 мкг, либо Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг, была показана полная эквивалентность данных доз тиотропия бромид как в отношении процента улучшения функциональных легочных показателей (рис. 6), так и в отношении влияния на плазменные концентрации тиотропия в первые 3 часа после ингаляции [33]. Поэтому при назначении препарата Спирива Респимат рекомендовано использовать дозу 5 мкг в сутки (то есть 2 последовательные ингаляции по 2,5 мкг в сутки).

Клиническая эффективность Спиривы Респимат

К настоящему времени опубликованы результаты пяти РКИ, в ходе которых изучали эффективность Спиривы Респимат в течение не менее 12 недель [34–38]. В совокупности в этих исследованиях участвовали 6522 пациента с ХОБЛ. Из них 3686 получа-

Таблица 1. Сравнение тиотропия Респимат и плацебо: первичные конечные точки [39]

Первичные конечные точки	Δ Тиотропий Респимат 5 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 10 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 10 мкг – 5 мкг
ОФВ ₁ перед приемом препарата, л*	0,127** (0,101–0,153)	0,150** (0,124–0,175)	0,023 (-0,002–0,048)
Качество жизни по шкале SGRQ, общая оценка, баллы	-3,5** (-4,9–-2,1)	-3,8** (-5,3–-2,4)	-0,4 (-1,7–1,0)
Одышка по шкале TDI, баллы	1,05** (0,73–1,38)	1,05** (0,73–1,38)	0,02 (-0,29–0,34)

* Изменения по сравнению с исходными значениями.

** $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо-контролем.

Примечание. Все данные в различиях лечения через 48 недель.

ли терапию Спиривой Респимат (2839 пациентов в дозе 5 мкг/сут и 847 – 10 мкг/сут) и 2836 – плацебо. Два исследования продолжались 12 недель [34, 35], три – 1 год [36–38].

Полученные данные еще раз подтвердили высокую эффективность тиотропия бромид [5].

Во всех исследованиях по влиянию на функциональные легочные показатели Спирива Респимат в дозах 5 и 10 мкг существенно превосходил плацебо и был сравним с ипратропием в первые часы после ингаляции. Обе дозы тиотропия бромид в долгосрочных исследованиях приводили к достоверному и клинически значимому улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, и снижению одышки по шкале интенсивности одышки (Transition Dyspnea Index – TDI [39]) (табл. 1).

Кроме того, терапия Спиривой Респимат приводила к выраженному уменьшению числа всех обострений ХОБЛ на 31%, а тяжелых обострений, приводящих к госпитализации пациентов, – на 27% [40]. Таким образом, Спирива Респимат значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации.

В открытом наблюдательном исследовании с участием 1230 больных ХОБЛ было показано, что терапия Спиривой Респимат в дозе 5 мкг в течение 6 недель приводит к значительному улучшению физической активности пациен-

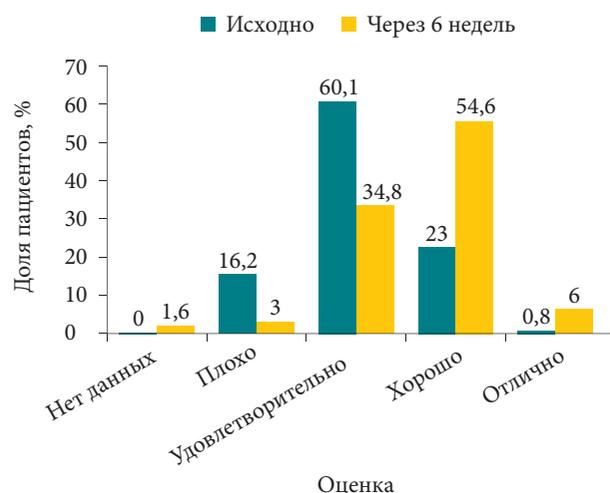


Рис. 7. Физическая активность пациентов с ХОБЛ при приеме Спиривы Респимат [41]

тов. Был отмечен значительный прирост баллов по шкале «физическое функционирование» опросника SF-36 (Short Form – 36) на 13,4 балла ($p < 0,001$), а улучшение на 10 баллов было достигнуто у подавляющего большинства пациентов (61,5%) (рис. 7) [41].

Безопасность Спиривы Респимат

Как и другие представители группы АХП, тиотропий традиционно рассматривается как один из наиболее безопасных препаратов для терапии ХОБЛ [5]. Благоприятный профиль Спиривы ХандиХалер подтвержден многочисленными исследованиями. Новый препарат Спирива Респимат теоретически может иметь еще большую безопасность, поскольку содержит меньшую дозу тиотропия и характеризуется меньшей



депозицией в ротоглотке. Это может привести к снижению его системной биодоступности. При анализе наиболее частых нежелательных явлений, зафиксированных в исследованиях Спиривы Респимат, обращает на себя внимание более частое развитие такого нежелательного явления, как сухость во рту – эффекта, специфичного для всех АХП (табл. 2). Однако это нежелательное явление встречается приблизительно в 2 раза реже при использовании Спиривы Респимат, чем Спиривы ХандиХалер [32, 42], что можно

объяснить меньшей депозицией препарата в ротоглотке при ингаляции через Респимат.

В исследовании U. Feifel и соавт. при использовании очень высоких доз Спиривы Респимат (до 32 мкг/сут) были отмечены лишь легкие антихолинергические побочные эффекты (сухость слизистых оболочек) [43]. В этом же исследовании для изучения побочных эффектов со стороны глаз добровольцам проводили закапывание раствора тиотропия в глаза. При этом не отмечалось изменений диаметра зрачка, зрачковых

рефлексов, внутриглазного давления или аккомодации, то есть при случайном попадании препарата из ингалятора Респимат в глаза развитие каких-либо нежелательных явлений маловероятно.

R. Hodder и соавт. провели специальный анализ 12-месячных исследований Спиривы Респимат с участием в общей сложности 1990 больных ХОБЛ с целью выявления парадоксальной бронхоконстрикции при использовании этого препарата [44]. В проанализированных исследованиях не было ни одного указания на развитие парадоксального бронхоспазма, 21 (1,1%) больной отмечал необходимость использования быстродействующих бронхолитиков или развитие дыхательного дискомфорта и 6 (0,3%) пациентов – дискомфорт, потребовавший приема быстродействующего бронхолитика. При этом данные нежелательные эффекты наблюдались и в группе плацебо. Таким образом, парадоксальная бронхоконстрикция маловероятна при терапии Спиривой Респимат. В течение последних 3 лет ведутся бурные дискуссии по поводу сердечно-сосудистой безопасности Спиривы Респимат [45–49]. После проведенного совокупного анализа 2 сходных по дизайну годичных исследований E. Bateman и соавт. отметили, что число летальных исходов от любых причин среди больных, принимавших Спириву Респимат, было несколько выше – 2,4 и 2,7% (при приеме 5 и 10 мкг тиотропия соответственно) – по сравнению с пациентами группы плацебо (1,6%) [39]. Однако данные различия не были статистически значимыми. Существует ли прямая связь между повышенной летальностью, или имеет место простое совпадение (тем более что летальность в данных исследованиях не выше или даже ниже, чем в других исследованиях эффективности лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ)? Интересно, что в данных исследованиях причиной смерти стали не только сердечно-сосудистые заболевания, но и злокачествен-

Таблица 2. Наиболее распространенные нежелательные явления при использовании Спиривы Респимат [40]

	Группа тиотропия* (n = 1952)	Контрольная группа* (n = 1965)	Отношение рисков (95% ДИ)**
Длительность лечения, среднее количество дней	308,5 (85,9)	299,5 (97,2)	–
Любые нежелательные явления	1369 (155,6)	1361 (157,4)	0,99 (0,92, 1,07)
<i>Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥ 3% пациентов</i>			
Обострение ХОБЛ	641 (44,1)	759 (56,8)	0,78 (0,70–0,86)
Назофарингит	157 (9,16)	151 (8,95)	1,02 (0,82–1,28)
Одышка	136 (7,83)	152 (9,02)	0,87 (0,69–1,09)
Инфекция дыхательных путей	124 (7,13)	144 (8,51)	0,84 (0,66–1,07)
Кашель	124 (7,13)	108 (6,31)	1,13 (0,87–1,46)
Бронхит	67 (3,79)	95 (5,52)	0,69 (0,50–0,94)
Пневмония	65 (3,65)	74 (4,25)	0,86 (0,62–1,20)
Продуктивный кашель	60 (3,38)	61 (3,52)	0,96 (0,67–1,37)
Сухость во рту	60 (3,41)	27 (1,54)	2,21 (1,41–3,49)

* В скобках указана частота на 100 пациенто-лет.

** Группа тиотропия по сравнению с плацебо-контролем.

Таблица 3. Нежелательные явления на фоне терапии Спиривой Респимат [40]

Класс системы органов	Группа тиотропия (n = 1952)		Контрольная группа (n = 1965)		ОР* (95% ДИ)**
	абс.	ОР	абс.	ОР	
Любые нежелательные явления, приведшие к смерти	52	2,94	38	2,13	1,38 (0,91–2,10)
Общие нарушения	19	1,07	12	0,67	1,60 (0,78–3,29)
Респираторные нарушения (нижние дыхательные пути)	9	0,51	16	0,89	0,57 (0,25–1,28)
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	9	0,51	4	0,22	2,27 (0,70–7,37)
Инфекции/паразитарные инвазии	3	0,17	5	0,28	0,61 (0,14–2,53)
Респираторные нарушения (другие)	5	0,28	2	0,11	2,52 (0,49–13,0)
Новообразования	4	0,23	2	0,11	2,02 (0,37–11,0)

* ОР – отношение рисков.

** Группа тиотропия в сравнении с плацебо-контролем.



ные новообразования (табл. 3). Учитывая продолжительность исследований (1 год), можно смело утверждать об отсутствии биологической вероятности взаимосвязи между применением Спиривы Респимат и развитием опухолей. Достаточно широкий резонанс вызвали результаты метаанализа S. Singh и соавт., основанного на данных пяти РКИ, в которых изучали эффективность Спиривы Респимат у 6522 пациентов с ХОБЛ [48]. Авторы пришли к заключению, что применение Спиривы Респимат приводит к достоверному повышению риска летальности (ОР 1,52; 95% ДИ 1,06–2,16; $p = 0,02$). При этом и доза тиотропия 10 мкг (ОР 2,15; 95% ДИ 1,03–4,51; $p = 0,04$), и доза тиотропия 5 мкг (ОР 1,46; 95% ДИ 1,01–2,10; $p = 0,04$) ассоциировались с повышенным риском летального исхода. В выводах был приведен показатель «число больных, которых необходимо пролечить» (number needed to treat – NNT) в течение года, чтобы получить 1 летальный исход, – 124 пациента (95% ДИ 52–5682). Объясняя возможную ассоциацию терапии Спиривой Респимат с повышенной летальностью, исследователи предположили, что ингалятор Респимат, обеспечивая лучшую депозицию тиотропия в легких, приводит к его повышенной концентрации в системном кровотоке (то есть повышению системной биодоступности), что в свою очередь увеличивает риск развития аритмических событий. Однако с точки зрения фармакокинетики данное объяснение маловероятно. Сравнение плазменных концентраций тиотропия после ингаляции через Респимат и после ингаляции через ХандиХалер в дозах 5 и 18 мкг соответственно продемонстрировало, что их пиковые концентрации и площади под концентрационными кривыми (AUC) практически идентичны [20, 33]. В исследовании, результаты которого были представлены на конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory

Society – ERS) в 2013 г., сравнивали фармакокинетические свойства тиотропия в дозах 1,25, 2,5 и 5 мкг, ингалируемого с помощью устройства Респимат, и тиотропия в дозе 18 мкг, ингалируемого через ХандиХалер [50]. В данное многоцентровое перекрестное плацебоконтролируемое исследование с двойным слепым дизайном было включено 154 пациента с ХОБЛ. Каждый из пяти этапов терапии занимал 4 недели, первичной конечной точкой исследования стала пиковая концентрация препарата ($C_{max,ss}$) и площадь концентрационной кривой в течение 6 часов после ингаляции препарата ($AUC_{0-6h,ss}$). Как показало данное исследование, тиотропий быстро абсорбировался со слизистых оболочек. При этом не было отмечено отличий между устройствами и медиана достижения максимальной концентрации $t_{max,ss}$ составляла 5–7 минут после ингаляции (рис. 8). Фармакокинетический профиль Спиривы Респимат был пропорционален используемым дозам препарата (1,25, 2,5 и 5 мкг). Биодоступность дозы Спиривы Респимат 5 мкг оказалась несколько меньше, чем дозы Спиривы ХандиХалер 18 мкг. Среднее соотношение между данными дозами, ингалируемыми через Респимат и ХандиХалер (P5/XX18), составили 81% (90% ДИ 73–89%) для $C_{max,ss}$ и 76% (90% ДИ 70–82%) для $AUC_{0-6h,ss}$, что указывает на более низкую системную экспозицию к тиотропию при использовании Респимата.

V.J. Lipworth и P.M. Short, комментируя результаты метаанализа, проведенного S. Singh и соавт., отметили, что полученным данным вряд ли можно доверять, поскольку они основаны на исследованиях, в которых летальные исходы не являлись конечными точками, и 95% ДИ имеет просто огромный размах – 52–5682 пациента [49]. С учетом данных, демонстрирующих снижение сердечно-сосудистых событий при терапии Спиривой ХандиХалер, с одной стороны, и их повышение при терапии Спиривой Респимат –

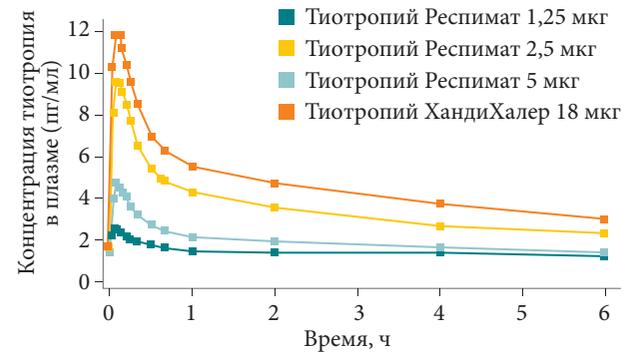


Рис. 8. Средние концентрации тиотропия в плазме при его назначении через ХандиХалер (18 мкг) или Респимат (1,25, 2,5 или 5 мкг) в течение 4 недель у пациентов с ХОБЛ [50]

с другой, авторы комментария квалифицировали саму возможность развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения Спиривы Респимат как отсутствие биологического правдоподобия (англ. a lack of biological plausibility). Тем более что увеличение сердечно-сосудистых событий как следствие приема Спиривы Респимат невозможно объяснить с точки зрения повышенной системной биодоступности препарата.

Более надежные данные о безопасности Спиривы Респимат представлены в недавно опубликованном крупнейшем на данный момент исследовании в области ХОБЛ – рандомизированном двойном слепом исследовании TIOSPIR (The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial) [51]. Исследование TIOSPIR включало 17 135 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 65 лет, средний ОФВ₁ 48%), которые на протяжении в среднем 2,3 года принимали Спириву Респимат в суточных дозах 2,5 или 5 мкг или Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг. Первичными конечными точками исследования были риск летального исхода и риск развития 1-го обострения ХОБЛ, также изучалась сердечно-сосудистая безопасность препаратов, включая оценку безопасности у пациентов со стабильными заболеваниями сердца (среди них 15,2% больных имели ишемичес-



кую болезнь сердца, 6% – постинфарктный кардиосклероз, 10,6% – аритмии).

Исследование показало, что длительная терапия Спиривой Респимат не отличается от терапии Спиривой ХандиХалер по риску летальных исходов (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,96; 95% ДИ 0,84–1,09; для тиотропия в дозе 2,5 мкг ОР 1,00; 95% ДИ 0,87–1,14) (рис. 9, табл. 4) и по риску развития 1-го обострения (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,98; 95% ДИ 0,93–1,03) (рис. 10). Число летальных исходов и больших сердечно-сосудистых событий было сходным во всех трех группах терапии тиотропием.

Таким образом, результаты глобального исследования TIOSPIR практически завершают многолетнюю дискуссию о возможных сердечно-сосудистых рисках терапии ХОБЛ Спиривой Респимат, ясно

продемонстрировав, что новый препарат обладает хорошим профилем безопасности.

Спирива Респимат в ступенчатой терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у взрослых

У многих больных бронхиальной астмой (БА) низкие и средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) не позволяют достичь адекватного контроля над заболеванием. Поэтому требуется дополнительное назначение бета-2-агонистов длительного действия (ДДБА), антагонистов рецепторов лейкотриенов или повышение дозы ИГКС. Эффективность короткодействующих АХП (ипратропия) для базисной терапии БА не доказана, а эффективность тиотропия изучалась лишь в нескольких исследованиях. S.P. Peters и соавт. в двойном слепом перекрестном рандомизированном ис-

следовании TALC (Tiotropium bromide as an Alternative to increased inhaled glucocorticoid in patients inadequately controlled on a Lower dose of inhaled Corticosteroid) провели сравнение дополнительной терапии тиотропием, удвоения дозы ИГКС и дополнительной терапии ДДБА у пациентов с БА, неадекватно контролируемой монотерапией ИГКС [52]. Данная работа продемонстрировала, что у пациентов с неадекватным контролем БА при монотерапии ИГКС добавление тиотропия более эффективно, чем удвоение дозы ИГКС. Улучшение функции легких на фоне лечения тиотропием сопровождалось уменьшением симптомов и увеличением числа дней контролируемой БА.

Недавно были получены новые данные о роли терапии тиотропием у больных с плохо контролируемой БА. В двух сходных по дизайну рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях изучали эффективность дополнительной терапии тиотропием (в дозе 5 мкг в сутки через ингаляционное устройство Респимат) у больных БА, уже получавших ИГКС и ДДБА [53]. В качестве основных критериев эффективности были выбраны функциональные легочные параметры и число обострений. Исследование продолжалось 48 недель. До включения в исследование у всех больных были отмечены симптомы заболевания, ОФВ₁ был менее 80% от должных значений и пациенты в предшествующий год имели как минимум одно обострение БА. В исследованиях в общей сложности участвовало 912 пациентов с БА (средний возраст 53 года, средний ОФВ₁ 62%).

Через 24 недели от начала терапии в обоих исследованиях изменение пикового ОФВ₁ от исходного уровня было более выраженным у больных, получавших дополнительную терапию тиотропием, различие по ОФВ₁ между группами составило 86 ± 34 мл ($p = 0,01$) и 154 ± 32 мл ($p < 0,001$) в исследованиях 1 и 2 соответственно (рис. 11). Прирост ОФВ₁ измерен-

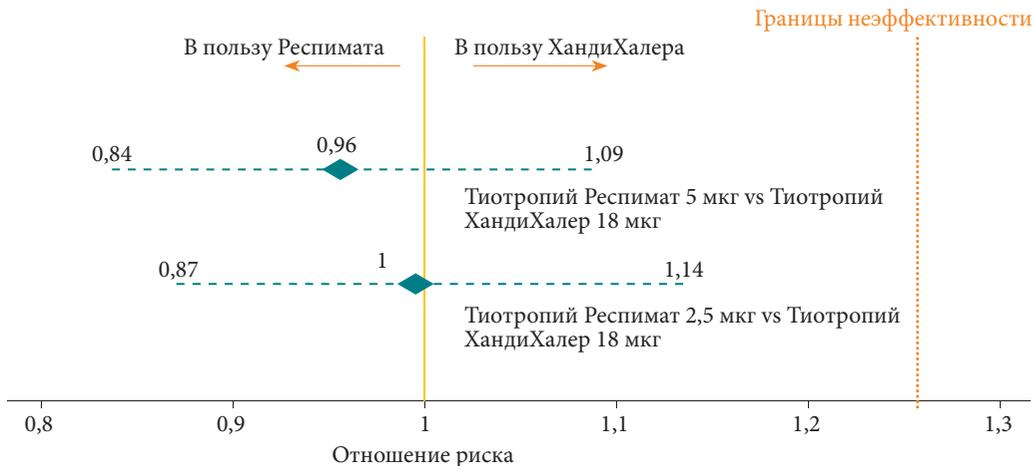


Рис. 9. Летальность от любых причин у пациентов с ХОБЛ во время терапии препаратами тиотропия [51]

Таблица 4. Летальность от всех причин при терапии препаратами тиотропия [51]

Параметр	Группа терапии			Межгрупповое сравнение	
	Тиотропий Респимат 2,5 мкг (n = 5730)	Тиотропий Респимат 5 мкг (n = 5711)	Тиотропий ХандиХалер 18 мкг (n = 5694)	Респимат 5 мкг против ХандиХалера, ОР (95% ДИ)	Респимат 2,5 мкг против ХандиХалера, ОР (95% ДИ)
Летальность во время наблюдения, абс. (%)	440 (7,7)	423 (7,4)	439 (7,7)	0,96 (0,84–1,09)	1,0 (0,87–1,14)
Частота событий на 100 пациентов в год	3,35	3,22	3,36	–	–
Летальность во время терапии, абс. (%)	359 (6,3)	326 (5,7)	357 (6,3)	0,91 (0,79–1,06)	1,0 (0,86–1,16)



ного до ингаляции бронхолитика (trough ОФВ₁), в группах терапии тиотропием составил 88 ± 31 мл ($p = 0,01$) и 111 ± 30 мл ($p < 0,001$) соответственно. Несмотря на то что улучшение ОФВ₁ было относительно небольшим ($< 10\%$), изменения были достигнуты у пациентов, имевших фиксированное ограничение воздушного потока и уже получавших длительно действующие бронходилататоры. Кроме того, дополнительная терапия тиотропием привела к снижению общего числа тяжелых обострений БА на 21% (ОР 0,79; $p = 0,03$) и удлинению времени до первого обострения (282 против 226 дней) (рис. 12). Уменьшение риска тяжелых обострений было значимым по данным post hoc анализа, число больных, которых необходимо пролечить (NNT) для того, чтобы предотвратить одно обострение в течение 48 недель, составило 15. В проведенных исследованиях нежелательные явления и серьезные нежелательные явления одинаково часто встречались в обеих группах сравнения. Сухость во рту, типичный побочный эффект для всего класса АХП, была отмечена менее чем у 2% пациентов и чаще наблюдалась при приеме тиотропия (8 против 3 пациентов). Эффекты, достигнутые при добавлении тиотропия к стандартной терапии у пациентов с БА, должны быть рассмотрены через призму достижения дополнительных преимуществ на фоне наиболее принятой терапии БА. Так, добавление антагонистов рецепторов лейкотриенов и ксантинов к терапии ИГКС/ДДБА обычно не сопровождается какими-либо значительными положительными эффектами, терапия системными ГКС ассоциирована с тяжелыми побочными эффектами, а терапия омализумабом подходит только для очень ограниченной когорты пациентов (IgE-зависимая астма).

Мнение пациента об ингаляторе Респимат

С точки зрения врача, выбор ингаляционного устройства для терапии определяется множест-

вом факторов, таких как лекарственное вещество, доказанная клиническая эффективность, простота использования ингалятора, экономические аспекты терапии. Кроме того, среди этих факторов важное место занимает отношение пациента к устройству. Достоинством ингаляционного устройства Респимат является простая ингаляционная техника [54]. Приемлемая ингаляционная техника при использовании Респимата достигается у 96–98% пациентов всего лишь после первых пяти ингаляций через устройство [55]. Другое преимущество Респимата – хорошая координация «больной – ингалятор» – обеспечивает высокую доставку препарата в дыхательные пути даже у нетренированного пациента. В исследовании P. Brand и соавт. легочная депозиция препарата при ингаляции через Респимат у больных ХОБЛ составила 37% до обучения ингаляционной технике и 53% – после обучения (рис. 13) [56]. В противоположность этому в том же исследовании лучшие показатели легочной депозиции при ингаляции через безфреоновый ДАИ после тренировок составляли 21% [56]. Среди множества исследований, посвященных оценке различных устройств доставки пациентами, можно найти любые результаты в пользу того или иного ингалятора, однако чаще в данных исследованиях использовались произвольные опросники, которые не учитывали основ психометрического тестирования [57]. Поэтому особое внимание привлекают исследования, в которых использовались более совершенные инструменты, например опросник удовлетворенности и предпочтений пациента (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – PASAPQ) – практичный, валидизированный, надежный и чувствительный инструмент для тестирования отношения пациента к ингаляционному устройству [58]. В исследовании W. Schurmann и соавт., включавшем 224 больных ХОБЛ

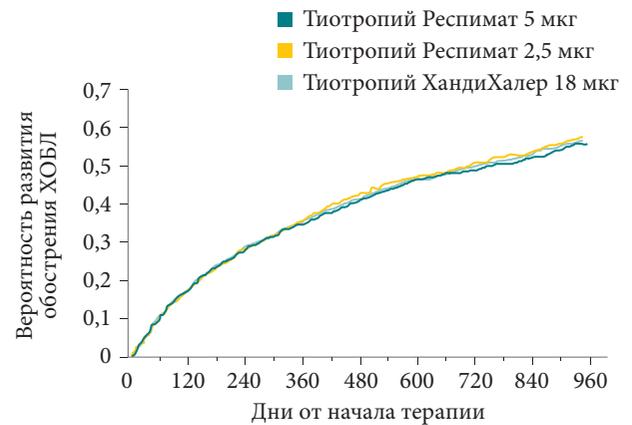


Рис. 10. Время до развития первого обострения при терапии пациентов с ХОБЛ препаратами тиотропия [51]

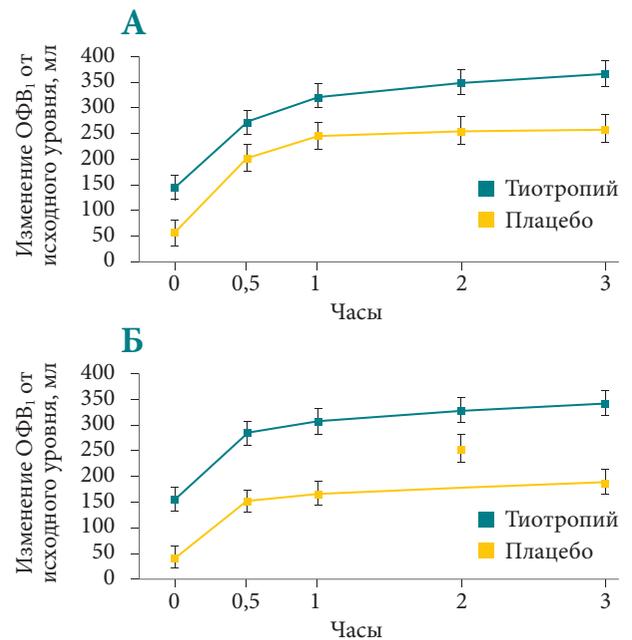


Рис. 11. Изменение ОФВ₁ при добавлении тиотропия к терапии ИГКС/ДДБА (А – исследование 1; В – исследование 2) [53]

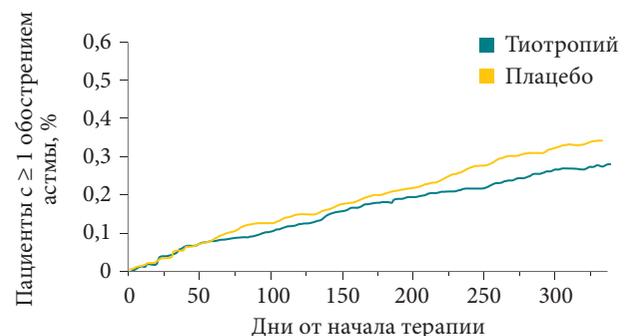


Рис. 12. Снижение числа тяжелых обострений астмы при добавлении к терапии ИГКС/ДДБА тиотропия [53]

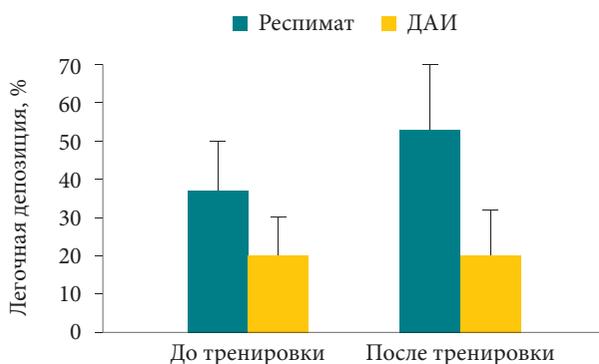


Рис. 13. Влияние тренировки на легочную депозицию при использовании Респимата и ДАИ [56]

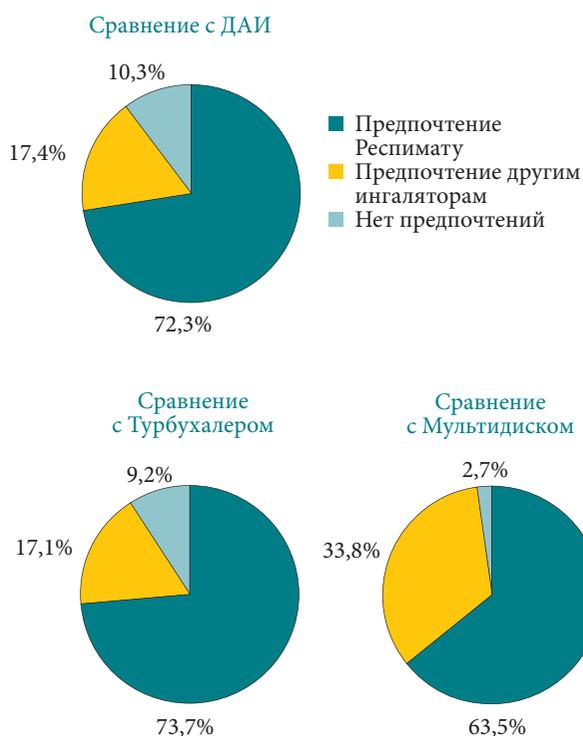


Рис. 14. Предпочтение пациента при использовании Респимата и других ингаляторов [59, 60]

и БА, с помощью PASAPQ было проведено сравнение предпочтений пациентов при применении ингаляторов Респимат и ДАИ [55]. Исследование продемонстрировало, что подавляющее большинство пациентов (81%) предпочли ингалятор Респимат и хотели бы его применять в дальнейшем [55]. Среднее число баллов для 13 из 15 вопросов по опроснику PASAPQ было значительно выше для оценки Респимата по сравнению с оценкой ДАИ ($p < 0,05$). Респимат также продемонстрировал превосходство перед ДАИ по общему баллу по шкале PASAPQ ($p < 0,001$).

В двух других похожих по дизайну исследованиях, включавших 152 и 150 больных ХОБЛ и БА, при помощи опросника PASAPQ сравнивали предпочтение пациентов при использовании Респимата и ДПИ (Мультидиска и Турбухалера) [59, 60]. Общее предпочтение Респимату отдали 74 и 64% больных, Турбухалеру – 17%, Мультидиску – 34%. В обоих исследованиях общее число баллов по шкале PASAPQ для Респимата было существенно выше, чем для ДПИ ($p < 0,001$) (рис. 14). Еще в одном крупном открытом исследовании с участием 1230 пациентов с ХОБЛ, получавших терапию тиотропием через Респимат на протяжении 6 недель, на вопрос об удовлетворенности терапией 77% больных дали ответ «удовлетворен» или «очень удовлетворен» [41].

И наконец, в небольшом исследовании из реальной практики, посвященном оценке эф-

фектов перевода пациентов с ХОБЛ со Спиривы ХандиХалер на Спириву Респимат, в пользу нового ингалятора высказались 72% больных [42].

Заключение

На основании данных, приведенных в обзоре, можно сделать следующие выводы.

Новый ингалятор Респимат характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию «больной – ингалятор» и высоко оценивается пациентами.

Длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива Респимат у пациентов с ХОБЛ значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации.

У пациентов с ХОБЛ данные по нежелательным явлениям, связанным с терапией Спиривой Респимат, согласуются с известным профилем безопасности Спиривы ХандиХалер.

Препарат Спирива Респимат обладает хорошим профилем безопасности, не отличающимся от препарата Спирива ХандиХалер. Подтверждение тому – результаты глобального исследования TIOSPIR.

У больных с плохо контролируемой БА, несмотря на терапию ИГКС и ДДБА, добавление к терапии Спиривы Респимат позволяет значительно уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и снизить риск развития тяжелых обострений астмы. ☺

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2013 report is available on www.goldcopd.com.
2. Celli B.R., MacNee W., ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 23. № 6. P. 932–946.
3. 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.
4. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacotherapy. 2003. Vol. 23. № 2. P. 183–189.
5. Yohannes A.M., Connolly M.J., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. Vol. 8. P. 117–125.



6. *Tashkin D.P.* Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010. Vol. 16. № 2. P. 97–105.
7. *Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al.* A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol // *Chest.* 2002. Vol. 122. № 1. P. 47–55.
8. *Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yrs treatment with tiotropium // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19. № 2. P. 209–216.
9. *Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al.* A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19. № 2. P. 217–224.
10. *Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al.* Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD // *Thorax.* 2003. Vol. 58. № 5. P. 399–404.
11. *Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S.* Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes // *Chest.* 2003. Vol. 124. № 5. P. 1743–1748.
12. *O'Donnell D.E., Flüge T., Gerken F. et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. № 6. P. 832–840.
13. *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.
14. *Decramer M., Celli B., Kesten S. et al.* Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9696. P. 1171–1178.
15. *Troosters T., Celli B., Lystig T. et al.* Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36. № 1. P. 65–73.
16. *Morice A.H., Celli B., Kesten S. et al.* COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT) // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 11. P. 1659–1667.
17. *Panos R.J.* Efficacy and safety of eco-friendly inhalers: focus on combination ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. Vol. 8. P. 221–230.
18. *Dalby R.N., Eicher J., Zierenberg B.* Development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders // *Med. Devices (Auckl.)*. 2011. Vol. 4. P. 145–155.
19. *Dalby R., Spallek M., Voshaar T.* A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler // *Int. J. Pharm.* 2004. Vol. 283. № 1–2. P. 1–9.
20. *Van Noord J.A., Smeets J.J., Creemers J.P. et al.* Delivery of fenoterol via Respimat, a novel «soft mist» inhaler. a randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, cross-over, dose-ranging study in asthmatic patients // *Respiration.* 2000. Vol. 67. № 6. P. 672–678.
21. *Longest P.W., Hindle M., Das Choudhuri S., Byron P.R.* Numerical simulations of capillary aerosol generation: CFD model development and comparisons with experimental data // *Aerosol. Sci. Technol.* 2007. Vol. 41. P. 952–973.
22. *Longest P.W., Hindle M., Das Choudhuri S., Xi J.* Comparison of ambient and spray aerosol deposition in a standard induction port and more realistic mouth–throat geometry // *J. Aerosol. Sci.* 2008. Vol. 39. P. 572–591.
23. *Newman S.P., Pavia D., Morén F. et al.* Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract // *Thorax.* 1981. Vol. 36. № 1. P. 52–55.
24. *Newman S.P.* Aerosol deposition considerations in inhalation therapy // *Chest.* 1985. Vol. 88. № 2. Suppl. P. 152S–160S.
25. *Stein S.W., Gabrio B.J.* Understanding throat deposition during cascade impactor testing // *Respiratory drug delivery. VII* / Ed. by R.N. Dalby, P.R. Byron, S.J. Farr, J. Peart. Raleigh, NC: Serentec Press, 2000. P. 573–576.
26. *Longest P.W., Hindle M.* Quantitative analysis and design of a spray aerosol inhaler. Part 1: effects of dilution air inlets and flow paths // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2009. Vol. 22. № 3. P. 271–283.
27. *Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al.* Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers // *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. № 3. P. 273–282.
28. *Khachikian D.* VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, VISN Pharmacist Executives Ipratropium/Albuterol (Combivent® Respimat®) Abbreviated Review 2012. Available from: [http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropiumalbuterol\(CombiventRespimat\).doc](http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropiumalbuterol(CombiventRespimat).doc) Accessed February 12, 2013.
29. *Newman S.P., Steed K.P., Reader S.J. et al.* Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer // *J. Pharm. Sci.* 1996. Vol. 85. № 9. P. 960–964.
30. *Newman S.P., Brown J., Steed K.P. et al.* Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices // *Chest.* 1998. Vol. 113. № 4. P. 957–963.
31. *Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S.* Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler // *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. № 3. P. 264–272.
32. *Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y. et al.* A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007. Vol. 2. № 4. P. 559–565.
33. *Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y.* Tiotropium 5microg via Respimat and 18microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 2. P. 228–236.
34. *ClinicalTrials.gov.* 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium/Respimat®, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00239473. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00239473>.
35. *ClinicalTrials.gov.* 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium/Respimat®, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00240435. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00240435>.
36. *ClinicalTrials.gov.* Tiotropium/Respimat® one-year study. NCT00168844. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168844>.



37. ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat® one-year study. NCT00168831. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168831>.
38. ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat® one-year study in COPD. NCT00387088. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00387088>.
39. Bateman E., Singh D., Smith D. et al. Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010. Vol. 5. P. 197–208.
40. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 10. P. 1460–1472.
41. Rau-Berger H., Mitfessel H., Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010. Vol. 5. P. 367–373.
42. Asakura Y., Nishimura N., Maezawa K. et al. Effect of switching tiotropium HandiHaler® to Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with COPD: the difference of adverse events and usability between inhaler devices // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2013. Vol. 26. № 1. P. 41–45.
43. Feifel U., Wallenstein G., Rominger K.L. et al. Pharmacokinetics and tolerability (Study 1) with particular reference to ocular safety (Study 2) of tiotropium Respimat soft mist inhaler: findings from two dose-ranging studies in healthy men // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. Vol. 3. № 3. P. 397–403.
44. Hodder R., Pavia D., Lee A., Bateman E. Lack of paradoxical bronchoconstriction after administration of tiotropium via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. Vol. 6. P. 245–251.
45. Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: pro // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42. № 3. P. 584–589.
46. Bateman E.D. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: con // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42. № 3. P. 590–593.
47. Jenkins C.R., Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality // *Thorax.* 2013. Vol. 68. № 1. P. 5–7.
48. Singh S., Loke Y.K., Enright P.L., Furberg C.D. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* 2011. Vol. 342. P. d3215.
49. Lipworth B.J., Short P.M. Explaining differential effects of tiotropium on mortality in COPD // *Thorax.* 2013. Vol. 68. № 6. P. 589–590.
50. Hohlfeld J.M., Sharma A., van Noord J.A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Pharmacol.* 2013.
51. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 16. P. 1491–1501.
52. Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 18. P. 1715–1726.
53. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 13. P. 1198–1207.
54. Hodder R., Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat Soft Mist inhaler // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009. Vol. 4. P. 381–390.
55. Schürmann W., Schmidtmann S., Moroni P. et al. Respimat Soft Mist inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. № 1. P. 53–61.
56. Brand P., Hederer B., Austen G. et al. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. Vol. 3. № 4. P. 763–770.
57. Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices // *Eur. Respir. Rev.* 2005. Vol. 14. № 96. P. 109–116.
58. Kozma C.M., Slaton T.L., Monz B.U. et al. Development and validation of a patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. № 1. P. 41–52.
59. Hodder R., Reese P.R., Slaton T. Asthma patients prefer Respimat Soft Mist Inhaler to Turbuhaler // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009. Vol. 4. P. 225–232.
60. Freytag F., Rau-Berger H., Glaab T., Wolf K. Respimat® Soft Mist™ Inhaler preferred to Diskus by patients with COPD and/or asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. P. A639.

Efficacy and safety of Spiriva Respimat in patients with COPD and bronchial asthma

S.N. Avdeev

Pulmonology Research Institute of the Federal Medical-Biological Agency of Russia

Contact person: Sergey Nikolayevich Avdeev, serg_avdeev@list.ru

A new Spiriva Respimat inhaler is characterized by a simple inhalative technique, provides with a good coordination between patient and inhaler, being highly valued by patients. Long-term maintaining therapy with Spiriva Respimat in patients with chronic obstructive pulmonary disease was shown to substantially improve pulmonary function, reduce apnoea, improve life quality and decrease risk of relapses, including those that result in hospitalization. Despite therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting beta-agonists when patients with poorly controlled asthma are added with Spiriva Respimat it lets to a remarkably reduced severity of bronchial obstruction as well as decreased risk of developing severe complications associated with asthma.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, tiotropium bromide, Respimat, safety

октябрь-ноябрь
2014 года



III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, педиатров России, работающих с детьми, страдающими аллергическими болезнями или имеющими другие иммунопатологические состояния



***Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:***

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских отоларингологов,
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

***принять участие в работе III съезда детских
аллергологов, иммунологов России***

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке съезда обращаться
в оргкомитет: тел. (495) 518-31-09

Информация о съезде в интернете на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru

Пациенты, склонные к частым обострениям ХОБЛ, и возможности противовоспалительной терапии

З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю. Стулова

Адрес для переписки: Заурбек Рамазанович Айсанов, aisanov@mail.ru

В настоящее время пациентом с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), склонным к частым обострениям, принято считать больного, количество эпизодов обострений у которого регистрируется 2 раза и более в течение календарного года. Больные ХОБЛ с частыми обострениями представляют особую группу пациентов с высоким риском заболеваемости и смертности и требуют повышенного внимания и более интенсивного терапевтического подхода. Новый противовоспалительный препарат рофлумиласт снижает частоту обострений у больных с бронхитическим типом ХОБЛ и частыми обострениями. Результаты исследований подтверждают способность рофлумиласта коренным образом изменять фенотип пациентов. Течение заболевания у больных ХОБЛ с частыми обострениями приобретает более стабильный характер. Под влиянием терапии происходит модификация индивидуальных фенотипов пациентов, и они становятся менее склонными к частым эпизодам обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тяжесть обострения, рофлумиласт

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости (около 210 млн больных) и смертности в мире (3 млн смертей ежегодно). Тенденция к росту летальности от ХОБЛ продолжается. По некоторым прогнозам, к 2030 г. ХОБЛ займет 3-е место среди всех причин смерти в общей популяции [1–3].

В течении ХОБЛ часто отмечаются эпизоды клинической нестабильности, определяемые как обострения. С ними в значительной степени связано прогрессирование заболевания. Согласно GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) обострения определяются как «события при естественном течении заболевания, которые характеризуются изменением базального уровня одышки, кашля и/или выделения мокроты, выходя за рамки межсезонных колебаний, возникают остро и могут потребовать изменения плановых назначений» [1].

Основные симптомы обострений: появление или усиление одышки, кашля и/или отделения мокроты, изменение цвета и/или вязкости мокроты [4]. Тяжесть обострений можно классифицировать на основании изменения симптомов или препарата, обычно применяемого при обострениях [5]. Как правило, обострения связаны с бактериальными и/или вирусными инфекциями дыхательных

путей и повышением уровня загрязненности воздуха [1] и сопровождаются увеличением уровней маркеров воспаления в дыхательных путях и системном кровотоке, а также повышением скорости снижения легочной функции, которая наиболее выражена у пациентов с частыми обострениями. Процесс восстановления больного после тяжелого обострения может затянуться на несколько недель [6–9].

Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями

Считается, что пациент, страдающий ХОБЛ, переносит в среднем от 1 до 4 обострений в год [10]. При этом у одних больных ХОБЛ обострений не бывает, у других они возникают достаточно часто. В исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) [11] с участием 2138 пациентов у 23% больных не отмечалось каких-либо обострений в течение 3 лет, в то время как 12% участников исследования продемонстрировали ≥ 2 обострений в год в течение 3 лет. Склонность к обострениям в течение всего периода исследования оставалась стабильной. Почти у 60% пациентов, перенесших ≥ 2 обострений в первый год, наблюдались частые обострения в течение 2-го года наблюдения. Из этих 60% больных ХОБЛ около 70% пациентов имели частые обострения после 2-летнего наблюдения (рис. 1).

Учитывая стабильность количества перенесенных обострений в исследуемой популяции, можно предположить, что она обусловлена индивидуальной склонностью (или восприимчивостью) к частым обострениям пациентов, формирующим эту популяцию [12, 13]. Эта особенность, а также то, что в данном случае речь идет о группе пациентов с высоким риском заболеваемости и смертности [14–21], позволяют выделить так называемый часто обостряющийся фенотип (frequent exacerbator phenotype), или пациентов с ХОБЛ, склонных к частым

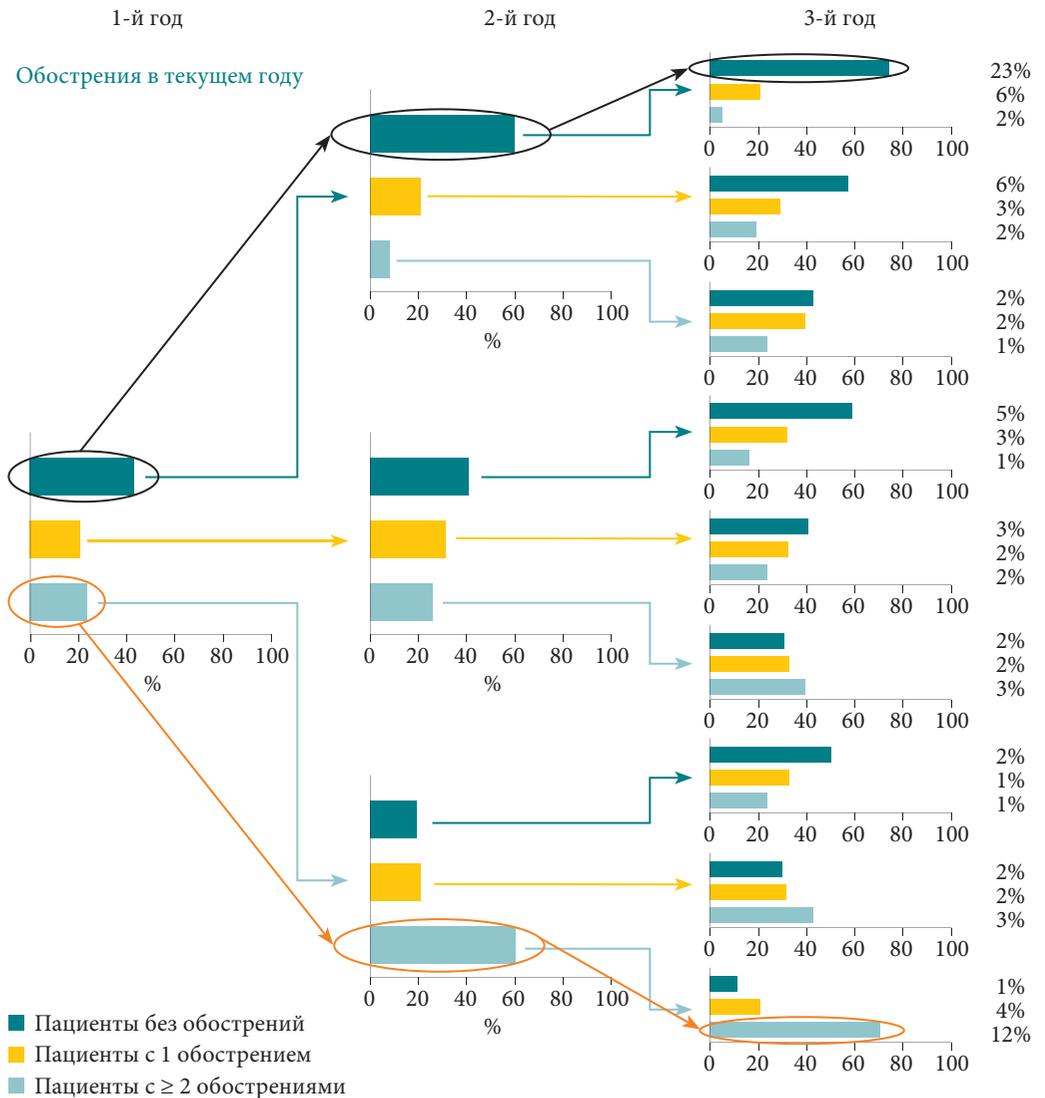


Рис. 1. История предыдущих обострений [11]

обострениям. Предлагаемый условный пороговый уровень числа обострений, перенесенных в течение календарного года, который позволил бы рассматривать больного как пациента с частыми обострениями, в разное время варьировал. В настоящее время пациентом с ХОБЛ, склонным к частым обострениям, принято считать больного с количеством зарегистрированных эпизодов обострений ≥ 2 раз в течение календарного года [1, 11]. Важен и другой критерий. Выявляемые обострения должны быть разделены во времени не менее чем 4 неделями по окон-

чании лечения предыдущего обострения или 6 неделями от начала предыдущего обострения в тех случаях, когда лечение не проводилось. Этот критерий используется для того, чтобы разграничить предыдущее обострение, лечение которого не принесло успеха, с новым эпизодом ухудшения течения заболевания [12]. После окончательного выявления пациента с фенотипом частых повторных обострений необходим поиск дополнительных факторов, влияющих на частоту эпизодов, таких как присутствие хронической бронхо-легочной

инфекции и/или наличие бронхоэктазов. Современная противовоспалительная терапия наряду с антибактериальной представляется крайне важной для такой категории пациентов.

Факторы риска частых обострений

Основными факторами риска, предрасполагающими к частым обострениям у больных ХОБЛ, являются [14–19]:

- возраст;
- тяжесть ХОБЛ (выраженная одышка, низкие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и парциальное давление кислорода в альвеолах (РаО₂));
- история предыдущих обострений;
- выраженность воспаления (дыхательных путей и системного);
- бактериальная нагрузка (вне обострения);
- хроническая гиперсекреция;
- коморбидность и внелегочные проявления (сердечно-сосудистые заболевания, тревожные и депрессивные состояния, миопатии, рефлюксная болезнь).

Степень тяжести obstructивных нарушений (или их физиологического эквивалента – ограничения воздушного потока) несомненно является одним из основных факторов [14, 16, 22–24]. Связь между ОФВ₁ и количеством обострений в течение года хотя и существует, но характеризуется низким уровнем и отсутствием достоверности. Установлено, что около

40% пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (3-я и 4-я стадии) вовсе не имеют обострений, которые регистрировались бы за период наблюдений. В то же время около 20% больных со среднетяжелым течением ХОБЛ (2-я стадия) склонны к частым обострениям [14, 22]. Это косвенно подтверждает важную роль других факторов в возникновении частых эпизодов обострений ХОБЛ. В перечне этих факторов история предыдущих обострений доминирует и косвенно подтверждает формирование индивидуальной склонности к обострениям, определяющей в будущем специфику течения заболевания у конкретного пациента [14, 16, 19, 25–29].

Хроническая гиперсекреция

Продуктивный кашель с выделением мокроты в наибольшей степени связан с высоким риском повторных обострений [25, 30]. Показано, что отношение рисков (ОР) развития обострения возрастало в 3,7 раза у пациентов с хроническим кашлем, сопровождающимся выделением мокроты. Это значительно выше, чем ОР развития обострения для таких факторов, как табакокурение (ОР 1,01 на 1 единицу пачколет) и ОФВ₁ (ОР 0,98). Кроме того, установлена тесная связь между хронической гиперсекрецией и наличием 2 обострений и более в предшествующий год (ОР 1,54) [10]. Среди пациентов с частыми обострениями в 55% случаев

отмечался хронический кашель с мокротой и только в 22% случаев не наблюдалось клинических проявлений гиперсекреции [25]. При этом риск госпитализаций был достоверно выше у пациентов с проявлениями хронической гиперсекреции. Связь между хронической гиперсекрецией и частыми обострениями была стабильной и не зависела от других факторов риска повторных обострений – ОФВ₁, возраста, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или активного табакокурения. Это еще раз подтверждает роль гиперсекреции – важнейшего маркера обострения.

Одной из главных характеристик, с которыми связана гиперсекреция, является риск респираторной инфекции, и эта связь во многом объясняет возникновение частых обострений при гиперсекреции. То же можно сказать и о бронхоэктазах, которые часто встречаются при различной степени тяжести течения ХОБЛ и связаны с гиперпродукцией мокроты, хронической инфекцией дыхательных путей и повторными обострениями [31, 32].

Частые повторные обострения

Долгое время обострения ХОБЛ рассматривались как эпизоды клинической декомпенсации заболевания большей или меньшей продолжительности. Сегодня известно, что значительная часть пациентов не восстанавливается после обострения полностью, что является причиной последствий как легочного, так и системного характера. При частых повторных обострениях эти последствия могут накапливаться и оказывать взаимный кумулятивный эффект.

Показана тесная взаимосвязь между частотой обострений и снижением качества жизни, связанной со здоровьем (health-related quality of life – HRQL) [14, 16, 33–35], а также внелегочными проявлениями – депрессией, миопатией, инфарктом миокарда и гастроэзофагеальной рефлюкс-

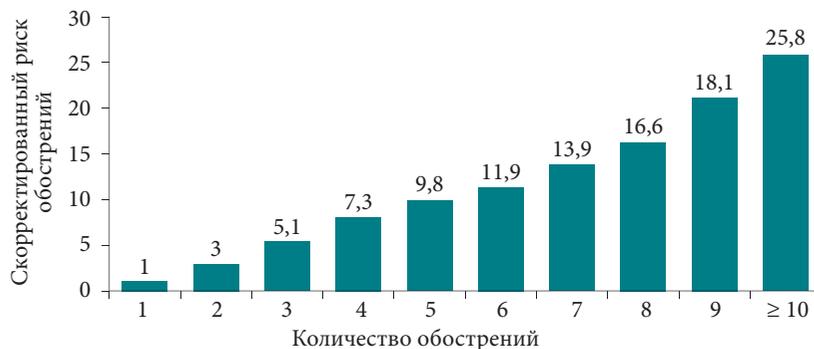


Рис. 2. Связь между количеством перенесенных обострений и риском возникновения последующих эпизодов [38]



ной болезнью [15, 29, 36]. Скорость снижения легочной функции у больных с частыми обострениями была выше, чем у лиц с отсутствием повторных обострений, в среднем на 8 мл в год [37]. И наконец, по мере возрастания частоты обострений увеличивается риск летального исхода независимо от исходной тяжести заболевания [16, 18].

В ходе широкомасштабного когортного исследования в канадской провинции Квебек (Quebec) изучали влияние частоты обострений ХОБЛ на течение заболевания и судьбу больного [38]. Исходно в исследование были включены 1 410 211 человек, которым в период с 1990 по 2005 г. назначали какие-либо респираторные препараты. Исследуемую когорту (течение заболевания анализировали в течение 17 лет) окончательно сформировали 73 106 пациентов, перенесших перед включением в исследование по меньшей мере 1 обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации.

Во время наблюдения было показано, что риск последующего обострения возрастает по мере увеличения количества обострений в анамнезе (рис. 2). Например, после 2-го тяжелого обострения риск возникновения следующего в 3 раза выше, чем после 1-го, а после 10-го более чем в 25 раз выше по сравнению с риском после 1-го обострения.

Вместе с тем время между следующими друг за другом тяжелыми обострениями стремительно сокращается с каждым новым эпизодом обострения (рис. 3). После 1-го обострения медиана времени до следующего составляет в среднем 5,4 года, а после 9-го временной показатель сокращается менее чем до 4 месяцев (то есть приблизительно в 16 раз).

Риск летальности также возрастает по мере увеличения количества перенесенных обострений (рис. 4). Так, смертность после 2-го тяжелого обострения в 1,9 раза выше, чем после 1-го. В то же время после 10-го эпизода показатель смертности превышает таковой

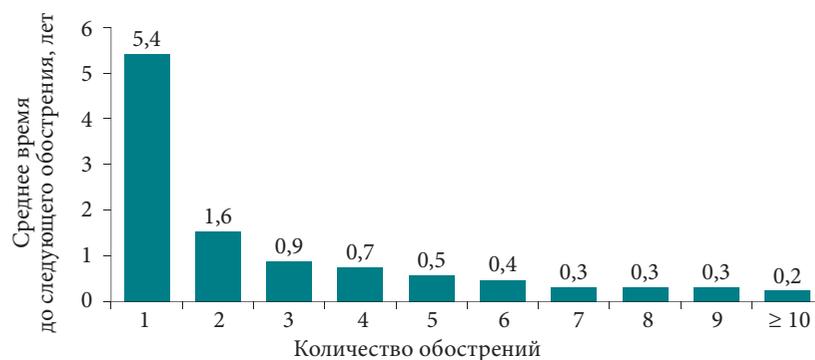


Рис. 3. Взаимосвязь сокращения периода между обострениями и количеством ранее перенесенных эпизодов обострения [38]

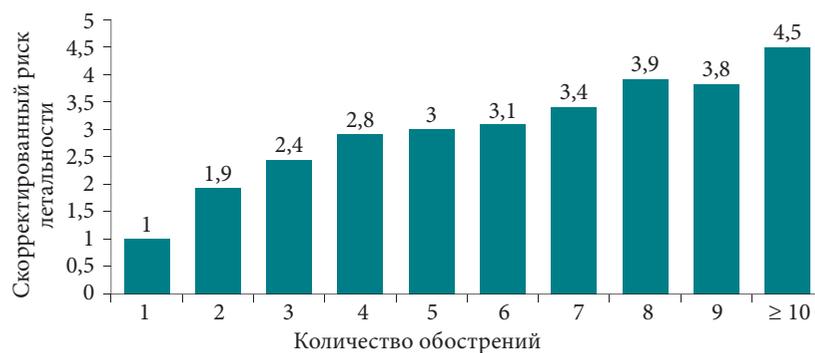


Рис. 4. Зависимость риска летальности больных ХОБЛ от количества перенесенных обострений [38]

после 1-го тяжелого обострения в 4,5 раза. Эта тенденция четко прослеживалась, и представленные данные не зависели от других факторов, которые могли бы на них повлиять (возраст, пол, время года, сопутствующие заболевания).

Таким образом, больные ХОБЛ с частыми обострениями представляют особую группу пациентов с высоким риском заболеваемости и смертности и требуют повышенного внимания и более интенсивного терапевтического подхода.

Терапия пациентов с частыми обострениями

Снизить частоту и выраженность обострений позволяют такие меры, как вакцинация против гриппа, прекращение табакокурения, фармакотерапия с использованием базисного применения бета-2-агонистов длительного

действия (ДДБА), антихолинергических препаратов длительного действия (ДДАХ) и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [1].

Влияние рофлумиласта на склонность к обострениям

Рофлумиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа) является первым представителем принципиально нового класса препаратов, применяемых в терапии специфичного для ХОБЛ воспаления. Анализ ранее проведенных исследований показал, что наибольшая эффективность рофлумиласта отмечалась у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями хронического бронхита и частыми обострениями. Рофлумиласт клинически значимо снижал частоту обострений и достоверно улучшал показатели респираторной функции [39, 40]. Эффективность препарата

пульмонология

проявлялась в большей степени у пациентов, получавших сопутствующую терапию ДДБА, ДДАХ и ИГКС [41, 42].

Основной механизм действия рофлумиласта состоит в подавлении воспаления в дыхательных путях, а также системного воспаления, что было показано как у животных, так и у пациентов с ХОБЛ и представляется очень важным в лечении больных с частыми обострениями [43].

Объединенный анализ результатов исследований рофлумиласта (M2-124 и M2-125)

Результаты недавно опубликованного объединенного анализа 52-недельных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований M2-124 и M2-125 с включением пациентов с ХОБЛ 3-й и 4-й стадий с клиническими проявлениями хронического бронхита изменили представления об эффективности рофлумиласта у больных ХОБЛ с фенотипом частых обострений [44]. Данные, полученные в ходе этих двух похожих по дизайну исследова-

ний, были подробно изложены в более ранних публикациях [39]. Критерии включения основывались на данных предыдущих исследований, в которых было показано, что пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, симптомами хронического бронхита и обострениями в анамнезе лучше всего отвечают на терапию рофлумиластом.

Общая характеристика пациентов

Суммарные данные пациентов, включенных в настоящий анализ, представлены в табл. 1. Из 3091 рандомизированного пациента на основании записей в картах пациентов 2261 (73%) больной был расценен как пациент с нечастыми обострениями, 830 (27%) – как пациенты с частыми обострениями ХОБЛ. Популяция характеризовалась тем, что большинство больных в возрасте от 40 до 92 лет (средний возраст 63,8 года) составляли мужчины (76%). Средние показатели легочной функции в группах рофлумиласта и плацебо были со-

поставимы – в среднем 1,01 л (33%) и 1,02 л (33,4%) соответственно. Большинство участников исследования (61% в группе рофлумиласта и 64% в группе плацебо) – больные ХОБЛ тяжелого течения (GOLD 3). Сопутствующую терапию ДДБА после начала лечения получали в группах рофлумиласта (49%) и плацебо (51%), то есть приблизительно половина больных, антихолинергические препараты короткого действия (КДАХ) – 38 и 40% соответственно. Прием ИГКС во время исследования не разрешался, но 42% больных каждой группы принимали их до включения в исследование. Следует отметить, что для пациентов с частыми обострениями в анамнезе была более характерна сопутствующая терапия ДДБА и прием ИГКС до включения в исследование (табл. 1).

Рофлумиласт и частота обострений

При 52-недельной терапии рофлумиластом у 32% пациентов с частыми обострениями в анамнезе обострения сохранились. В то же

Таблица 1. Объединенный анализ данных исследований M2-124 и M2-125 (общая характеристика пациентов)

Показатели	Объединенная популяция		Частые обострения		Нечастые обострения	
	рофлумиласт (n = 1537)	плацебо (n = 1554)	рофлумиласт (n = 1124)	плацебо (n = 1137)	рофлумиласт (n = 413)	плацебо (n = 417)
Возраст, лет	63,0 ± 9,3	63,9 ± 9,1	63,7 ± 9,2	64,0 ± 9,1	63,8 ± 9,8	63,4 ± 9,3
Мужчины, абс. (% курильщиков)	1150 (74,8)	1186 (76,3)	853 (75,9)	877 (77,1)	297 (71,9)	309 (74,1)
Курение, пачко-лет	48,4 ± 25,2	46,9 ± 23,3	49,0 ± 25,0	47,0 ± 23,4	46,6 ± 25,8	46,6 ± 23,1
Пред-бронходилатационный ОФВ ₁ , л	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,3
Пост-бронходилатационный ОФВ ₁ , л	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4
Пред-бронходилатационный ОФВ ₁ , % должн.	33,0 ± 10,3	33,4 ± 10,6	32,7 ± 10,3	33,8 ± 10,3	33,9 ± 10,4	32,1 ± 11,1
Пост-бронходилатационный ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	42,3 ± 11,2	42,0 ± 10,9	41,8 ± 11,0	42,1 ± 10,8	43,5 ± 11,6	41,6 ± 11,2
Тяжелая степень ХОБЛ, абс. (%)	943 (61,4)	989 (63,6)	697 (62,0)	750 (66,0)	246 (59,6)	239 (57,3)
Очень тяжелая степень ХОБЛ, абс. (%)	463 (30,1)	440 (28,3)	336 (29,9)	289 (25,4)	127 (30,8)	151 (36,2)
Сопутствующая терапия ДДБА*, абс. (%)	749 (48,7)	793 (51,0)	523 (46,5)	546 (48,0)	226 (54,7)	247 (59,2)
Сопутствующая терапия КДАХ**, абс. (%)	588 (38,3)	616 (39,6)	443 (39,4)	448 (39,4)	145 (35,1)	168 (40,3)
Предшествующая терапия ИГКС***, абс. (%)	650 (42,3)	657 (42,3)	460 (40,9)	462 (40,6)	190 (46,0)	195 (46,8)

* Включая терапию ДДБА и их комбинацию с ИГКС.

** Включая терапию КДАХ и их комбинацию с бета-2-агонистами короткого действия (КДБА).

*** Включая терапию ИГКС и их комбинации с ДДБА и КДБА.

время в группе плацебо пациентов с частыми обострениями было значительно больше – 40,8%. Риск сохранения частых обострений в группе рофлумиласта по сравнению с плацебо был достоверно ниже (ОР 0,799; 95% ДИ 0,67–0,96; $p = 0,0148$) (рис. 5). Среди пациентов с нечастыми обострениями в предшествующем году 17,5 и 22,9% в группах рофлумиласта и плацебо соответственно перешли в группу с частыми обострениями (ОР 0,768; 95% ДИ 0,65–0,91; $p = 0,018$). То есть риск перехода в группу пациентов с частыми обострениями был достоверно ниже при лечении рофлумиластом.

Важно, что среди пациентов с исходно частыми обострениями при терапии рофлумиластом только у 3,4% отмечалось ≥ 2 тяжелых обострений (приводящих либо к госпитализации, либо к смерти) в первый год, в то время как в группе плацебо таких пациентов было почти вдвое больше – 6,5% (ОР 0,534; 95% ДИ 0,28–1,00; $p = 0,0516$).

Кроме того, снижение числа пациентов с частыми обострениями в группе рофлумиласта не зависело от того, проводилась ли сопутствующая терапия ДДБА и предшествующее лечение ИГКС (табл. 2).

Дополнительный анализ исходя из степени тяжести в группе пациентов с частыми обострениями и тяжелой обструкцией (GOLD 3, 246 пациентов в группе рофлумиласта, 239 – в группе плацебо) показал следующее. Значительно

меньшее число пациентов, принимавших рофлумиласт, – 65 (26,4%) по-прежнему демонстрировало частые обострения в 1-й год лечения по сравнению с группой плацебо – 93 (38,9%) больных (ОР 0,683; 95% ДИ 0,53–0,89; $p = 0,0042$) (рис. 3). Среди больных с крайне тяжелой ХОБЛ (GOLD 4) и частыми обострениями в предшествующий год (127 пациентов в группе рофлумиласта и 151 – в группе плацебо) количество пациентов с частыми обострениями после года лечения рофлумиластом – 54

(42,5%) – незначительно отличалось от тех, кто в качестве терапии получал плацебо – 64 (42,4%) пациентов (ОР 1,012; 95% ДИ 0,77–1,33; $p = 0,931$) (рис. 4).

Обсуждение результатов объединенного анализа

В новых классификациях GOLD 2011 и 2013 гг., где впервые был реализован интегральный многоинструментальный подход к оценке ХОБЛ, история предыдущих обострений показывает, насколько высок риск развития

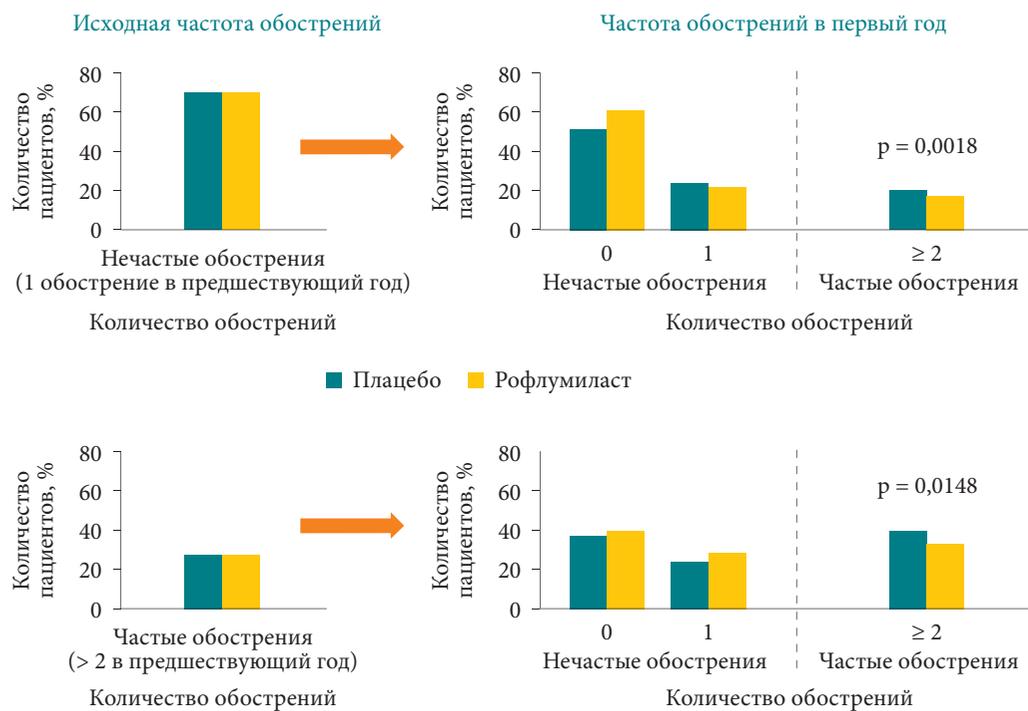


Рис. 5. Изменение частоты обострений при назначении рофлумиласта в общей популяции больных ХОБЛ независимо от стадии

Таблица 2. Частота обострений ХОБЛ в первый год у пациентов с частыми обострениями в анамнезе (стратификация по использованию сопутствующей терапии ИГКС и ДДБА)

Наличие или отсутствие сопутствующей терапии	Частота обострений в первый год, % пациентов					
	нечастые обострения (0–1)			частые обострения (> 2)		
	рофлумиласт	плацебо	p	рофлумиласт	плацебо	p
Сопутствующая терапия ДДБА	66,8	58,7	0,0073*	33,2	41,3	0,0764
Без сопутствующей терапии ДДБА	69,6	60,0	0,0891	30,5	40,0	0,0998
Сопутствующая терапия ИГКС	61,1	55,9	0,0046*	38,9	44,1	0,2950
Без сопутствующей терапии ИГКС	74,0	62,2	0,1032	26,0	37,8	0,0191*

* Значения статистически достоверны.

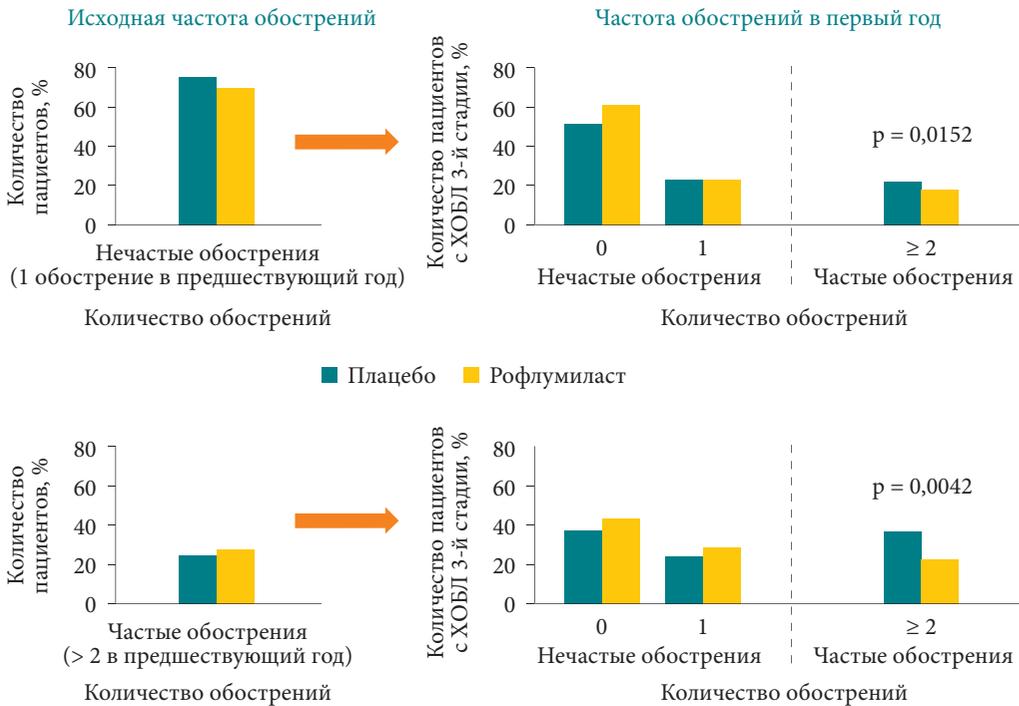


Рис. 6. Изменение частоты обострений при назначении рофлумиласта у больных ХОБЛ (3-я стадия)

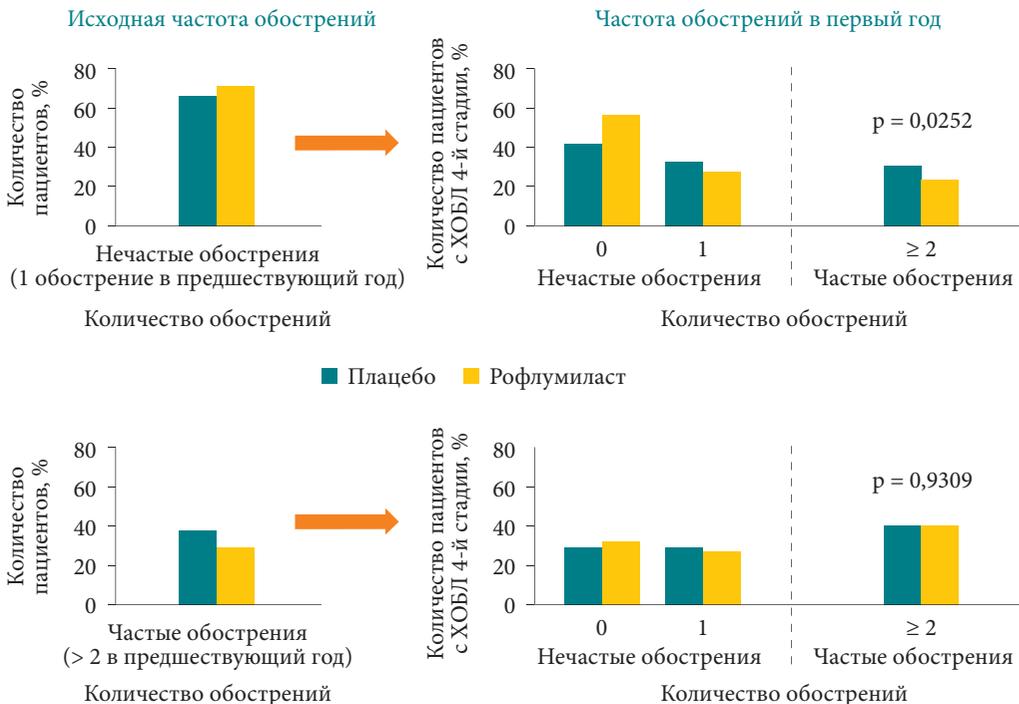


Рис. 7. Изменение частоты обострений при назначении рофлумиласта у больных ХОБЛ (4-я стадия)

новых обострений [1]. В соответствии с этой классификацией больные ХОБЛ с выраженной симптоматикой, тяжелой и крайне тяжелой обструкцией, ≥ 2 обострениями в анамнезе в течение предшествующего года классифицируются как пациенты с высоким риском развития обострений (группа D). Именно эта категория больных требует лечения, направленного на снижение частоты обострений.

Рофлумиласт ранее продемонстрировал способность снижать частоту обострений у больных с бронхитическим типом ХОБЛ и частыми обострениями [39]. Однако результаты настоящего исследования показывают способность препарата коренным образом изменять фенотип пациентов. Течение заболевания у больных ХОБЛ с частыми обострениями приобретает более стабильный характер. Под влиянием терапии изменяются индивидуальные фенотипы пациентов, в результате чего они становятся менее склонными к частым обострениям.

Проведенный анализ в целом показал, что рофлумиласт, применяемый у больных с клиническими проявлениями хронического бронхита и тяжелой обструкцией, снижал показатель частоты обострений. Кроме того, рофлумиласт по сравнению с плацебо продемонстрировал способность снижать риск сохранения склонности к частым среднетяжелым и тяжелым обострениям в 1-й год на 20% по сравнению с плацебо (ОР 0,799; *p* = 0,0148) независимо от сопутствующей терапии ДДБА и предшествующего приема ИГКС.

Различия с результатами исследования ECLIPSE

Большинство пациентов с нечастыми обострениями, принимавших плацебо (77,1%), оставались несклонными к частым обострениям во время лечебного периода. Однако большинство больных с частыми обострениями (59,2%), принимавших плацебо, не демонстрировали склоннос-



ти к частым эпизодам, несмотря на отсутствие активной терапии (рис. 2). Эти данные в некоторой степени схожи с результатами, полученными в ходе исследования ECLIPSE. Более 80% пациентов с нечастыми обострениями и около 60% с частыми не меняли исходную склонность к обострениям в течение 1-го года, подтверждая концепцию стабильности фенотипов (особенно фенотипа больших ХОБЛ с нечастыми обострениями).

Тем не менее в исследовании ECLIPSE около 40% пациентов с частыми обострениями перешли в группу с нечастыми обострениями в течение года, что в принципе соответствует результатам, полученным в ходе рассматриваемого исследования. Это свидетельствует о том, что на склонность к обострениям способен повлиять такой фактор, как регулярное ведение и тщательное наблюдение за пациентами в условиях клинического исследования. Важность этого фактора неоднократно подтверждалась, но по-прежнему недооценивается.

Некоторые различия в результатах, полученных в ходе исследований рофлумиласта (M2-124 и M2-125) и исследования ECLIPSE, могут объясняться разным дизайном:

- ✓ наличие групп активного вмешательства и плацебо в исследованиях M2-124 и M2-125 и отсутствие таковых в исследовании ECLIPSE;
- ✓ частое мониторирование пациентов в настоящем плацебо-контролируемом исследовании (каждые 4–8 недель) и визиты пациентов каждые 3–6 месяцев в исследовании ECLIPSE;
- ✓ участие в исследованиях рофлумиласта только больных ХОБЛ, перенесших ≥ 1 обострения в год, предшествующий исследованию.

Перспективы рофлумиласта в лечении ХОБЛ

Противовоспалительный эффект рофлумиласта, влияя на частоту обострений, стабилизирует тече-

Лечение больных ХОБЛ в обозримом будущем должно базироваться на достижении двух основных целей – скорейшем воздействии на симптомы заболевания и одновременном снижении будущих рисков. Рофлумиласт, влияющий на частоту обострений, способен снижать будущие риски. Это не зависит от способности препарата влиять на текущую симптоматику

ние заболевания. Это клинически значимо с точки зрения как пациентов, так и врачей.

Лечение больных ХОБЛ в обозримом будущем должно базироваться на достижении двух основных целей – скорейшем воздействии на симптомы заболевания и одновременном снижении будущих рисков [1, 45]. Рофлумиласт, влияющий на частоту обострений, способен снижать будущие риски. Причем это не зависит от способности препарата влиять на текущую симптоматику.

Количество больных ХОБЛ 4-й стадии и с частыми обострениями, включенных в настоящее исследование, было относительно небольшим (группа рофлумиласта – 127 пациентов, группа плацебо – 151). Поэтому к недостаточной эффективности рофлумиласта в отношении влияния на частоту обострений у больных этой подгруппы следует подходить с осторожностью. Тем не менее полученные результаты в какой-то степени подтверждают тезис о необходимости вмешательства на более ранних стадиях заболевания с целью снижения будущих рисков [46].

В настоящее время установлено, что больные ХОБЛ с легкой и среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции могут переносить частые обострения. И эти пациенты интерпретируются как больные с активной, но нетяжелой формой ХОБЛ [47]. Пациенты с частыми обострениями выделяются как особый фенотип [11] с высоким уровнем активности

заболевания, независимый от тяжести, базирующийся на показателе ОФВ₁. В исследовании ECLIPSE было показано, что 22% больных ХОБЛ 2-й стадии страдали частыми обострениями [11]. Это означает, что необходимо проводить исследования с участием пациентов с ранними стадиями заболевания, чтобы изучить эффективность раннего вмешательства для предотвращения обострений.

Что касается побочных эффектов, которые ранее были описаны в литературе [39, 41], частота встречаемости пневмоний не отличалась в обеих группах. С учетом повышенного риска развития пневмоний при использовании другой противовоспалительной терапии – ИГКС [48] эти данные представляются значимыми при выборе противовоспалительных препаратов, особенно у больных ХОБЛ, склонных к частым обострениям.

Некоторым ограничением настоящего анализа можно считать данные по количеству обострений, перенесенных в предшествующий исследованию год, поскольку они базируются на записях в амбулаторных картах и опросах больных. В связи с этим ряд обострений может быть не зарегистрирован и не принят во внимание, особенно если подобные обострения не приводили к госпитализации. Однако такая недооценка истории обострений если и имела место, то была одинаковой в сравниваемых группах. Кроме того, настоящий анализ показал, что история предшест-

пульмонология

вующих исследованию обострений позволяет точно прогнозировать количество обострений в исследуемый период и подтверждает, что данный метод сбора информации достаточно надежен [11, 49].

В заключение отметим, что результаты объединенного анализа двух исследований продемонстрировали, что противовоспалительная терапия рофлумиластом способна коренным образом модифицировать течение заболе-

вания (или фенотип) больных ХОБЛ в отношении обострений. Благодаря такой терапии пациенты, склонные к частым обострениям, переходят в категорию пациентов с более стабильным течением заболевания. ®

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD, 2013.
- World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fact Sheet, 2012.
- Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. № 6. P. 932–946.
- Donaldson G.C., Wedzicha J.A. COPD exacerbations .1: Epidemiology // *Thorax*. 2006. Vol. 61. № 2. P. 164–168.
- Pauwels R., Calverley P., Buist A.S. et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98. № 2. P. 99–107.
- Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. № 5. P. 1608–1613.
- Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M. et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. № 1. P. 71–78.
- Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9589. P. 786–796.
- Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 3. P. 527–534.
- Miravittles M., Guerrero T., Mayordomo C. et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group // *Respiration*. 2000. Vol. 67. № 5. P. 495–501.
- Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 12. P. 1128–1138.
- Soler-Cataluna J.J., Rodriguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? // *COPD*. 2010. Vol. 7. № 4. P. 276–284.
- Tashkin D.P. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – a distinct phenotype? // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 12. P. 1183–1184.
- Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 5. Pt. 1. P. 1418–1422.
- Quint J.K., Baghai-Ravary R., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Relationship between depression and exacerbations in COPD // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. № 1. P. 53–60.
- Soler J.J., Sanchez L., Roman P. et al. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98. № 4. P. 318–329.
- Soler J., Sanchez L., Latorre M. et al. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization // *Arch. Bronconeumol.* 2001. Vol. 37. № 9. P. 375–381.
- Soler-Cataluna J.J., Martínez-García M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2005. Vol. 60. № 11. P. 925–931.
- Esteban C., Quintana J.M., Aburto M. et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD // *J. Gen. Intern. Med.* 2008. Vol. 23. № 11. P. 1829–1834.
- Soler-Cataluna J.J., Martínez-García M.A., Sanchez L.S. et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients // *Respir. Med.* 2009. Vol. 103. № 5. P. 692–699.
- Alfageme I., Reyes N., Merino M. et al. The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD // *Chron. Respir. Dis.* 2010. Vol. 7. № 3. P. 135–145.
- Dewan N.A., Rafique S., Kanwar B. et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome // *Chest*. 2000. Vol. 117. № 3. P. 662–671.
- Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations // *Thorax*. 2000. Vol. 55. № 2. P. 114–120.
- Miravittles M., Marín A., Monso E. et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2010. Vol. 11. № 58.
- Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // *Chest*. 2009. Vol. 135. № 4. P. 975–982.
- Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations // *Thorax*. 2002. Vol. 57. № 9. P. 559–564.
- Tumkaya M., Atis S., Ozge C. et al. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. № 4. P. 729–737.
- Wan E.S., DeMeo D.L., Hersh C.P. et al. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. № 4. P. 588–594.

ДАКСАС®

рофлумиласт

**ПЕРВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО
ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЙ НА ВОСПАЛЕНИЕ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ
ПУТЯХ ПРИ ХОБЛ**

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ ХОБЛ
У ПАЦИЕНТОВ
С ЧАСТЫМИ
ОБОСТРЕНИЯМИ
В АНАМНЕЗЕ**

- ▶ Единственный селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4
- ▶ Снижает частоту обострений¹
- ▶ Улучшает функцию легких²
- ▶ Только 1 таблетка в день

**Первый
в новом
классе**



ДАКСАС®

рофлумиласт

Действуя глубже – достигает больше

¹ Hanania N.A., Brose M., Larsson T. et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:A4435.

² Fabbri L.M., Calverley P.M.A., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Lancet 2009; 374:695-703

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Сокращенная информация по применению. Регистрационный номер ЛП 000573-220811. Таблетки покрытые пленочной оболочкой, в 1 таблетке содержится рофлумиласт 0,5 мг. Показания к применению: в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ1 должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе. Противопоказания: повышенная чувствительность к рофлумиласту или к любому другому компоненту препарата, среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности, возраст до 18 лет, беременность и лактация. Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные заболевания, серьезные острые инфекционные заболевания, рак, ХСН 3 и 4 класса по NYHA. Лечение иммунодепрессивными препаратами. Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения. С осторожностью: психические расстройства в анамнезе; лечение ингибитором изофермента цитохрома СУР1А2 флувоксамином или двумя ингибиторами СУР3А4/1А2 эноксацином и циметидином. Легкая форма печеночной недостаточности. Побочные эффекты: диарея, снижение массы тела, тошнота, боли в животе, головная боль. Большинство этих неблагоприятных побочных реакций носят легкий или умеренный характер. Способ применения и дозы: препарат принимают внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в одно и то же время независимо от приема пищи. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Полная информация о применении препарата и противопоказаниях в инструкции по медицинскому применению. Дата выпуска рекламы: март 2013.

29. Decramer M., Gosselink R., Troosters T. *et al.* Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. № 2. P. 417–423.
30. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. *et al.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Chest.* 2010. Vol. 137. № 5. P. 1091–1097.
31. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. № 8. P. 1118–1128.
32. Martínez-García M.A., Soler-Cataluna J.J., Donat Sanz Y. *et al.* Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD // *Chest.* 2011. Vol. 140. № 5. P. 1130–1137.
33. Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M. *et al.* Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. № 4. P. 400–407.
34. Bourbeau J., Ford G., Zaccan H. *et al.* Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. № 5. P. 907–913.
35. Doll H., Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature // *Pharmacoeconomics.* 2005. Vol. 23. № 4. P. 345–363.
36. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. *et al.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest.* 2010. Vol. 137. № 5. P. 1091–1097.
37. Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations // *Thorax.* 2000. Vol. 55. № 2. P. 114–120.
38. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // *Thorax.* 2012. Vol. 67. № 11. P. 957–963.
39. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. *et al.* Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9691. P. 685–694.
40. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. *et al.* Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9691. P. 695–703.
41. Bateman E.D., Rabe K.F., Calverley P.M. *et al.* Roflumilast with long-acting β_2 agonists for COPD: influence of exacerbation history // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38. № 3. P. 553–560.
42. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. *et al.* Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir. Res.* 2011. Vol. 12. № 18.
43. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M. *et al.* Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD // *Thorax.* 2007. Vol. 62. № 12. P. 1081–1087.
44. Wedzicha J.A., Rabe K.F., Martinez. F.J. *et al.* Efficacy of roflumilast in the chronic obstructive pulmonary disease frequent exacerbator phenotype // e-publication on <http://journal.publications.chestnet.org>.
45. Postma D., Anzueto A., Calverley P. *et al.* A new perspective on optimal care for patients with COPD // *Prim. Care Respir. J.* 2011. Vol. 20. № 2. P. 205–209.
46. Rabe K.F., Wedzicha J.A. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet.* 2011. Vol. 378. № 9795. P. 1038–1047.
47. Agustí A., Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184. № 5. P. 507–513.
48. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 3. P. 219–229.
49. Quint J.K., Donaldson G.C., Hurst J.R. *et al.* Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 3. P. 501–507.

Relapse prone COPD patients and opportunities of anti-inflammatory therapy

Z.R. Aisanov, E.N. Kalmanova, O.Yu. Stulova

Pulmonology Research Institute of the Federal Medical-Biological Agency of Russia

Contact person: Zaurbek Ramzanovich Aisanov, aisanov@mail.ru

Currently, a patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) maybe considered prone to frequent relapses if there are two or more episodes of disease during a calendar year. COPD patients with frequent relapses comprise a special group of patients with high risk of morbidity and mortality who must be carefully managed by using more active therapeutic measures. A new anti-inflammatory drug roflumilast reduces frequency of relapses in COPD patients with bronchitis and frequent relapses. Study results show that roflumilast can dramatically modify patient's phenotype. COPD patients with frequent relapses acquire a more stable course of disease. Individual patient phenotypes get modified under therapy so that patients become less prone to frequent relapses of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, severity of relapse, roflumilast

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

VII Всероссийская научно-практическая конференция «ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

Даты проведения: 26–27 мая 2014 года

Место проведения: Москва. Дом Ученых. Ул. Пречистенка, 16

Организаторы:

- ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- Министерство здравоохранения Московской области

В рамках Конференции Вы сможете получить современную информацию о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями, обсудить вопросы, касающиеся их диагностики, лечения и профилактики с ведущими специалистами в области пульмонологии, кардиологии, аллергологии, иммунологии, ревматологии, отоларингологии, онкологии, инфекционной патологии. Акцент в Программе конференции сделан на клинический разбор «трудных» больных, разработке практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии.

Выставка:

В рамках научно-практической конференции пройдет выставка лекарственных препаратов, детского питания, приборов, материалов и инструментария для функциональной и лабораторной диагностики заболеваний различного генеза от ведущих отечественных и зарубежных фирм-производителей.

Участие слушателей: бесплатное



Точки приложения противоастматических препаратов при терапии гетерогенного воспаления дыхательных путей

Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко, И.А. Перфилова,
М.С. Гапон

Адрес для переписки: Наталья Григорьевна Астафьева, allergokaf@yandex.ru

В статье рассмотрены возможности применения мометазона фууроата в терапии бронхиальной астмы в качестве монопрепарата (дозированный порошковый ингалятор) и в комбинации с формотеролом. Проанализирован вклад каждого компонента терапии, а также препаратов из группы антагонистов рецепторов лейкотриенов в достижение контроля над заболеванием. Рассмотрены результаты исследований и дана объективная оценка эффективности и безопасности комбинации мометазона фууроата и формотерола у пациентов с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гетерогенное воспаление, мометазона фууроат, формотерол

Несмотря на прогресс в понимании механизмов бронхиальной астмы (БА), создание новых лекарственных препаратов и оптимизацию стратегий лечения заболевания, проблемы, связанные с контролем БА, остаются. После того как эксперты, европейские политики, врачи, исследователи и сами пациенты с БА единодушно признали, что астма – серьезная проблема общественного здравоохранения и заслуживает того, чтобы стать

политическим приоритетом, была принята Брюссельская декларация о необходимости изменения управления астмой. Декларация была разработана при поддержке Благотворительного фонда исследований в области астмы, аллергии и воспаления, спонсируемого неограниченным образовательным грантом компании MSD. Брюссельская декларация [1] призывает все заинтересованные стороны проводить мониторинг и оценку результатов

предпринимаемых усилий для достижения целей. Достижению целей способствуют международные рекомендации и национальные программы [2–5]. Безусловно, важнейшую роль играет долгосрочная оценка эффективности и безопасности фармакологических препаратов, способствующих достижению контроля БА.

Смена парадигмы целей лечения – достижение контроля

Современный менеджмент БА (четко обозначенный в версиях GINA последних лет начиная с 2006 г.) предлагает подход к пациентам с точки зрения уровня контроля заболевания. Целью лечения является достижение и поддержание клинического контроля. Акцент делается на ступенчатой терапии (step-down therapy). Почему для оценки результатов терапии в качестве критерия предлагается использовать понятие контроля? Если мы говорим о повышении эффективности управления хроническим заболеванием как особой проблеме здравоохранения, неизбежно приходим к выводу, что одной из основных функ-



ций системы управления является контроль. Контроль осуществляется и оценивается на основе наблюдения за поведением управляемой системы с целью обеспечения оптимального функционирования последней. На основе данных контроля система адаптируется, то есть принимаются оптимизирующие управленческие решения. Контроль БА – понятие комплексное. Помимо клинических критериев контроля, которые были сформулированы после исследования GOAL [6] и вошли во все версии GINA [2], термин «контроль астмы» приобрел новое звучание не только для пациента, но и для всей системы здравоохранения. Хороший контроль БА – это сокращение бремени астмы: снижение использования ресурсов здравоохранения, более низкие уровни нарушений/ограничений жизнедеятельности, нормальное качество жизни, низкий риск обострений [7]. Контроль БА, позволяющий снизить частоту субоптимального лечения в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, в конечном итоге должен привести к оптимизации использования ресурсов системы здравоохранения в целом.

Общая концепция контроля БА тесно связана с тяжестью заболевания. Контроль БА определяется как уровень уменьшения или исчезновения проявлений астмы, который может быть достигнут

благодаря терапии. Контроль БА включает два компонента:

- 1) контроль в настоящее время;
- 2) снижение риска проявлений астмы и ее последствий в будущем (что наиболее значимо) [2, 8].

Клинические симптомы БА оцениваются по таким параметрам, как кашель, свистящее дыхание, одышка и чувство стеснения в груди, ночные пробуждения, использование симптоматических препаратов, ограничение активности, функция легких. Второй компонент – ожидаемые риски для пациента в будущем – связан с прогнозом ухудшения состояния, более быстрым и необратимым снижением функции легких, потенциальными побочными эффектами лечения.

Тяжесть БА определяется как сложность ее контроля с помощью терапии. При этом даже в случае тяжелой БА достичь контроля можно. Тяжесть отражает требуемый уровень терапии и активности заболевания во время лечения [2, 8]. Таким образом, оценка степени тяжести (использование классификации заболевания по степени тяжести) сохраняет свою актуальность. Оценивается тяжесть до начала лечения. Оценка контроля направлена на мониторинг и коррекцию терапии, то есть проводится уже на фоне лечения.

Подход к лечению, основанный на контроле заболевания, пред-

ставлен в таблице. Как видим, среди препаратов, используемых на всех ступенях лечения, лидирующее место занимают ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

В соответствии с GINA рекомендуется пять ступеней (шагов) терапии с постепенно возрастающим объемом. Однако прежде чем приступить к увеличению объема терапии, необходимо проанализировать факторы, препятствующие достижению контроля у конкретного пациента. Они нередко обусловлены:

- ✓ низким уровнем знаний пациента о своем заболевании, методах и способах лечения;
- ✓ неадекватной оценкой контроля БА;
- ✓ низким уровнем ожиданий от лечения;
- ✓ низкой приверженностью назначенной терапии;
- ✓ неправильной техникой ингаляции;
- ✓ несоблюдением элиминационных мероприятий;
- ✓ нежеланием постоянно поддерживать фармакотерапию;
- ✓ страхом перед возможными осложнениями и побочными эффектами лекарственных средств.

Факторы, препятствующие достижению контроля БА и зависящие от врача, также могут быть связаны:

- ✓ с неадекватной оценкой контроля заболевания;

Таблица. Ступенчатый подход к терапии бронхиальной астмы [2]

Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
Бета-2-агонисты короткого действия по потребности				
Варианты поддерживающей терапии				
Нет	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или более
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + бета-2-агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + бета-2-агонист длительного действия	Минимально возможная доза перорального ГКС
	Антилейкотриеновые препараты	Средние или высокие дозы ИГКС	Антилейкотриеновые препараты	Анти-IgE
		Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновые препараты	Теofilлин замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения		

- ✓ назначением неадекватной противовоспалительной фармакотерапии;
- ✓ низким уровнем ожиданий от лечения;
- ✓ несоблюдением национальных или международных рекомендаций по фармакотерапии БА;
- ✓ частой заменой одного препарата другим из-за отсутствия в аптечной сети (этот фактор, безусловно, зависит не столько от врача, сколько от регулирующих административных медицинских организаций и учреждений).

Универсальная мишень терапии БА – клетки воспаления. Роль ИГКС

Несмотря на разнообразие клинических проявлений БА, ее характерной особенностью является воспаление. Воспалительный процесс при аллергической, неаллергической, аспириновой БА обычно носит универсальный характер и не зависит от возраста. Традиционно считалось, что физиологические последствия воспаления проявляются особенно ярко в бронхах среднего калибра. И хотя эта концепция впоследствии была пересмотрена, центральные и проксимальные бронхи остаются точкой приложения фармакопрепаратов.

В 1970-е гг. сформировалось представление о классической двухэтапной модели действия ГКС. Согласно этому представлению стероиды путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и связываются с цитозольными рецепторами, которые имеются практически во всех тканях. Комплекс «гормон – рецептор» перемещается в ядро, где активирует экспрессию генов (геномный эффект), отвечающих за синтез различных белков, обладающих противовоспалительным свойством (липокортин, нейтральная эндопептидаза, бета-2-адренорецепторы, ингибитор секреции лейкотринов, антагонист рецепторов интерлейкина-1 и др.). Гормон-рецепторные комплексы непосредственно связываются с другими факторами транскрип-

ции (активирующий протеин-1, ядерный фактор NF κ B (nuclear factor kappa B), белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент ДНК (циклический аденозинмонофосфат – cAMP response elements)), которые активируются в результате действия на клетки медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект). Как следствие – торможение транскрипции «воспалительных» генов и снижение синтеза провоспалительных медиаторов (цитокинов, оксида азота, молекул адгезии и др.).

Полагают также, что эффекты ГКС могут реализовываться на разных уровнях в зависимости от дозы. Например, при низких концентрациях ГКС (> 10–12 моль/л) проявляются геномные эффекты (для их развития требуется более 30 минут), при высоких – внегеномные.

О геномном и внегеномном эффектах ГКС, в том числе мометазона фуората, изложено в ряде работ [8, 9]. Эти молекулярные механизмы лежат в основе воздействия ГКС на различные клетки. ГКС способствуют торможению секреции эозинофилов, продукции цитокинов в Т-лимфоцитах и макрофагах, снижению количества тучных клеток, Т-клеток, дендритных клеток. ГКС тормозят апоптоз нейтрофилов. Под влиянием ГКС в эпителиальных клетках происходит торможение продукции медиаторов воспаления, восстанавливается структура эпителия дыхательных путей, снижается проницаемость эндотелия (возможно, за счет активации синтеза вазокортина), в гладких мышцах увеличивается количество бета-2-адренорецепторов, в железистых клетках отмечается торможение продукции слизи.

Указанные механизмы обеспечивают общие эффекты терапии ИГКС при БА:

- улучшение функции внешнего дыхания (ФВД) и снижение бронхиальной гиперреактивности;
- уменьшение выраженности симптомов;

- снижение частоты и тяжести обострений;
- улучшение качества жизни;
- контроль воспаления в дыхательных путях;
- снижение показателей смертности от БА.

ИГКС, зарегистрированные в России, представлены препаратами беклометазона дипропионата (БДП). БДП, созданный в 1972 г., остается наиболее распространенным, эталонным ИГКС. БДП и его дженерики выпускаются в разных дозах. Для их доставки в дыхательные пути используются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). В последние годы для оптимизации легочной депозиции используется технология «Модулит»: сначала формируется медленное облако, затем происходит оптимизация размеров частиц препарата за счет состава аэрозоля и конструкции ингалятора (Кленил с Джет-системой, экстрамелкодисперсный БДП) [11].

Другой ИГКС – будесонид (БУД), доставляется в легкие с помощью порошковых ингаляторов (ПИ) Турбухалер, Циклохалер. Имеются специальные формы для небулайзерной терапии. В силу высокой безопасности БУД является препаратом выбора у беременных [12]. Флутиказона пропионат (ФП) характеризуется высоким противовоспалительным эффектом. В кохрановском обзоре [13] отмечена более высокая противовоспалительная активность ФП по сравнению с БДП и БУД. ФП в дозе 1:2 относительно БУД или БДП обеспечивал достоверно большее повышение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к концу исследования, большее увеличение утренней и конечной пиковой скорости выдоха (ПСВ), меньшую выраженность симптомов и меньшее использование препаратов для их купирования.

Кроме этих трех хорошо изученных препаратов на российском рынке появились циклесонид (ЦИК) – пролекарство, активируемое непосредственно в легких, обладающее высокой активностью

и достигающее мелких дыхательных путей [14], и мометазона фурурат (МФ) – высокоактивная молекула. МФ можно применять один раз в сутки [15]. Препарат выпускается в форме ПИ Твистхейлера. Во всех версиях GINA (2002–2012) ИГКС рассматриваются как наиболее эффективные средства из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии БА (уровень доказательности А). Подчеркивается их сопоставимая эффективность в эквивалентных дозах (уровень доказательности А). Поскольку эффект ИГКС имеет дозозависимый характер (уровень доказательности А), контроль БА может быть достигнут быстрее при применении более высоких доз (уровень доказательности А). Однако с повышением доз ИГКС увеличивается риск развития нежелательных побочных эффектов. ИГКС в низких и средних дозах редко вызывают нежелательные побочные эффекты и характеризуются хорошим показателем «риск/польза» (уровень доказательности А).

Таким образом, современные ИГКС обладают универсальным механизмом противовоспалительной и антидеструктивной активности и играют основную роль в терапии БА. Монотерапия ИГКС может помочь контролировать персистирующую астму разной степени тяжести у значительной части пациентов. Противовоспалительные эффекты ИГКС способны снижать гиперчувствительность дыхательных путей, частоту и тяжесть обострений. Регулярное использование ИГКС способствует снижению числа связанных с БА обращений в отделения неотложной помощи, госпитализаций и других нежелательных исходов, обусловленных БА.

Несмотря на определенные успехи в достижении контроля БА, процесс совершенствования терапии ИГКС продолжается. Он направлен на оптимизацию способов доставки препарата, развитие технологии образования аэрозоля, улучшение легочной депозиции,

создание экстрамелкодисперсных ИГКС (БДП, циклесонид), мишенью для которых могут быть мелкие дыхательные пути.

Актуальным направлением считается создание и использование высокоселективных препаратов, обладающих высоким сродством с ГКС-рецепторами (МФ). Почему продолжается поиск новых молекул ИГКС? Ответ пациентов на ИГКС может варьировать в широких пределах вплоть до отсутствия ответа на отдельные препараты или даже ухудшение проявлений заболевания. В настоящее время невозможно предсказать ответ пациента на конкретное лекарственное средство. С одной стороны, МФ – хорошо изученная молекула современного ГКС, топические формы которого для лечения алергодерматозов (Элоком) и ринитов (Назонекс) хорошо известны. С другой – опыт его применения в терапии БА небольшой.

Фармакологические особенности молекулы мометазона фурурата

Мометазона фурурат (Асманекс® Твистхейлер®) – ИГКС с противовоспалительным действием и низким всасыванием в системный кровоток [15, 16].

В исследованиях *in vitro* показано, что Асманекс обладает аффинностью к ГКС-рецепторам человека, приблизительно в 12 раз превышающей таковую дексаметазона, в 7 раз – триамцинолона ацетонида, в 5 раз – БУД и в 1,5 раза – флутиказона (рис. 1).

Аффинность к ГКС-рецептору (*in vitro*) – одно из свойств, определяющих эффективность препарата. Биодоступность МФ исследовали у здоровых добровольцев. Системная биодоступность МФ (Асманекс® Твистхейлер®) оказалась низкой (рис. 2), что связано с низким всасыванием в системный кровоток в легких и кишечнике, а также активным метаболизмом, предшествующим всасыванию. Концентрация МФ в плазме после ингаляции в рекомендованной дозе 200–400 мкг в день, как правило, около или

ниже предела количественного определения (50 пг/мл) аналитического метода и широко варьируется.

Связывание МФ с белками *in vitro* достаточно высокое (рис. 3) – 98–99% в диапазоне концентраций 5–500 нг/мл Асманекс® Твистхейлер® [17]. Как показы-

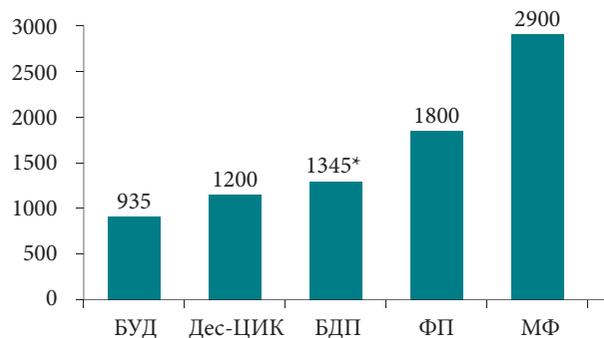


Рис. 1. Аффинность к ГКС-рецептору (*in vitro*) различных ИГКС [15, 16]

* Аффинность активного метаболита, 17-беклометазона монопропионата.
Примечание. БУД – будесонид. Дес-ЦИК – дес-циклесонид, активный метаболит. БДП – беклометазона дипропионат. ФП – флутиказона пропионат. МФ – мометазона фурурат.

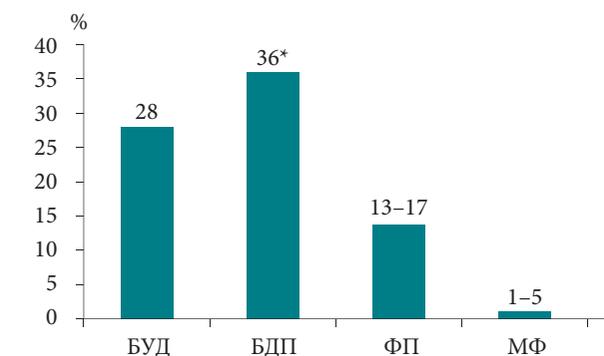


Рис. 2. Системная биодоступность ИГКС при ингаляционном пути введения [17]

* Связывание активного метаболита, 17-беклометазона монопропионата.

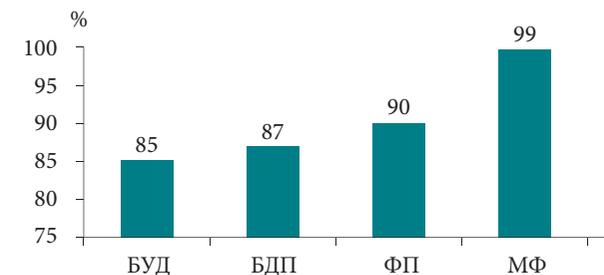


Рис. 3. Связывание ИГКС с белками плазмы [17]

вают результаты исследований, по мере увеличения связывания с белками плазмы уменьшается системное воздействие препарата.

Терапевтические возможности монокомпонентных и комбинированных препаратов мометазона фуруата у больных БА

Фармакологические и фармакокинетические особенности МФ подтверждают возможность его использования для эффективного лечения БА. Но существует четкая зависимость эффективности лечения не только от самого препарата, но и от полноты его доставки к органу-мишени. МФ доставляется в легкие с помощью ПИ. Выбор ингаляционного устройства очень важен. Команда разработчиков компании Шеринг-Плау (Schering-Plough) была удостоена золотой награды DuPont за инновации в области разработки непившей упаковки для ингалятора Твистхейлер®, который применяется для доставки МФ.

Параметры, характеризующие возможности систем доставки:

- объем отгруженной дозы – количество препарата (мкг), высвобождаемое из ингалятора в процессе его активации (вдохом или какой-либо манипуляцией);

- показатель воспроизводимости дозы, то есть точности отгрузки (у контейнерных ПИ она невысока);

- респираторная фракция – количество препарата (% от разовой дозы или мкг), поступающее в дыхательные пути. Преобладающее количество частиц препарата, составляющих эту фракцию, имеет диаметр 5 мкм и менее. Хороший показатель для ингаляционных устройств > 30%, для препарата Асманекс® Твистхейлер® он достигает 40%.

Увеличение доли респираторной фракции является стратегической задачей, для чего контролируется техника ингаляции, дополнительно используются спейсеры, лицевые маски. При использовании ингалятора Асманекс® Твистхейлер® в таких приспособлениях нет необходимости.

При закручивании колпачка ингалятора Асманекс® Твистхейлер® отмеряется точная доза препарата из резервуара, которая затем поступает в отверстие для пропуска дозы над воздуховодами в основании ингалятора. На этом этапе частицы препарата содержат МФ, который агломерирован с лактозным переносчиком (1 часть МФ с 5,8 части лактозы). Агломерат является кластером небольших частиц, сжатых в виде большой сферической массы. Основным процессом при действии Асманекса® Твистхейлер® является деагломерация отмеренной дозы препарата во время вдоха в частицы с соответствующим размером для вдыхания [18]. После снятия колпачка пациент должен быстро и глубоко вдохнуть отмеренную дозу, поступающую по каналу ингаляции. При прохождении через загубник частицы препарата бомбардируют стенки вихревой камеры, вызывая деагломерацию на частицы с оптимальным размером, достаточным для прохождения через долгие дыхательные пути в более мелкие проводящие бронхиолы [19].

Средний массовый аэродинамический диаметр частиц (ММАД) МФ 200 мкг – 2,2 мкм,

МФ 100 мкг – 2,0 мкм. Это означает, что такие частицы могут достигать дистальных бронхов и оказывать противовоспалительный эффект на уровне мелких дыхательных путей [20, 21].

Оценка возможности пациента правильно и эффективно использовать препарат проводится во время каждого визита к врачу [19].

Преимуществами Асманекса® Твистхейлер® является простота использования, компактность, большое число доз, счетчик доз, привлекательный внешний вид [22].

В исследовании А. D'Urzo и соавт. [23] получены доказательства эффективности и безопасности МФ с помощью дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) по сравнению с плацебо у пациентов, ранее постоянно принимавших ИГКС два раза в день. Во всех группах, получавших терапию МФ-ДПИ, по сравнению с плацебо достоверно улучшался ОФВ₁ (среднее изменение ОФВ₁ от исходного состояния до конечной точки, $p < 0,001$). Эффективность общей суточной дозы МФ-ДПИ 400 мкг доказана при использовании препарата и один раз в день, и два раза в день. Результаты исследований также подтверждают эффективность применения МФ-ДПИ в дозе 200 мкг, самой низкой из исследованных доз, один раз в день вечером.

В восьминедельном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном J. Corren и соавт. [24], показано, что МФ-ДПИ 400 мкг один раз в день достоверно улучшает функцию легких (ОФВ₁), общий индекс тяжести вечерних симптомов астмы, снижает частоту использования бета-2-агонистов короткого действия (КДБА) (альбутерола) и увеличивает количество дней без симптомов астмы по сравнению с плацебо и БУД-ДПИ (400 мкг один раз в день).

МФ можно назначать один раз в сутки, и это не отражается на эффективности лечения. В исследовании А. Wardlaw и соавт. [25]

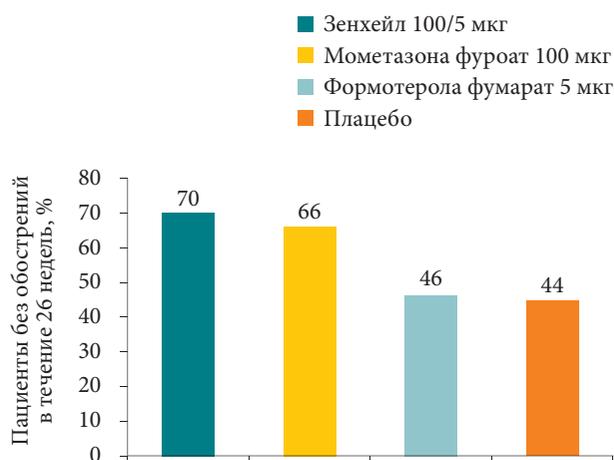


Рис. 4. Влияние Зенхейла на частоту тяжелых обострений астмы [36]



по эффективности и переносимости терапия МФ-ДПИ (400 мкг один раз в сутки вечером у пациентов с персистирующей БА средней степени тяжести, ранее получавших ФП) была сопоставима с терапией ФП-ДАИ (два вдоха по 125 мкг два раза в день (четыре ингаляции ежедневно)). Полученные результаты свидетельствовали о клинической эквивалентности этих двух вариантов лечения. И в том, и в другом случае улучшение наблюдалось через две недели терапии и сохранялось на протяжении восьминедельного периода исследования. Большинству участников исследования понравилось устройство МФ-ДПИ (категория «очень нравится»), но каких-либо существенных различий между группами лечения в оценке простоты использования устройства или желания иметь в будущем ингалятор, подобный тому, который использовался в данном исследовании, не выявлено. Пациенты хорошо переносили оба варианта лечения.

Возможность однократного приема препарата в день улучшала приверженность пациентов лечению. D. Price и соавт. [26] провели сравнительное исследование комплаентности для двух режимов дозирования: МФ-ДПИ два раза в день и МФ-ДПИ один раз в день. В клиническом исследовании, в котором сравнивали режимы дозирования один раз в день и два раза в день, более высокая приверженность терапии показана для режима использования один раз в день. Разность средней комплаентности между группами, принимавшими МФ-ДПИ один и два раза в день, была достоверной ($p < 0,001$). (Комплаентность рассчитывалась как количество использованных доз, умноженное на 100 и деленное на количество назначенных доз. Наличие счетчика доз на ингаляционном устройстве позволяет и в повседневной практике легко оценить приверженность пациентов терапии.)

Дополнительным фактором, способствующим повышению приверженности терапии, является

возможность применять МФ в вечерние часы. МФ-ПИ 400 мкг один раз в сутки, назначавшийся утром, был так же эффективен, как МФ-ПИ по 200 мкг два раза в сутки. При этом МФ-ПИ 200 мкг в сутки был более эффективен, если назначался вечером [27–31]. О высоких потенциальных возможностях МФ в лечении астмы свидетельствует исследование J.E. Fish и соавт. [32]. У пациентов с тяжелой персистирующей БА, постоянно принимающих системные пероральные ГКС, МФ-ДПИ 400 мкг, назначавшийся два раза в день, достоверно снижал суточную потребность в системных ГКС (дозу преднизона) относительно исходного состояния на 46% в конечной точке двойной слепой фазы исследования. И наоборот: в группе, получавшей плацебо, потребность в пероральном приеме преднизона увеличилась на 164,4% ($p < 0,01$).

На совете экспертов с участием ведущих российских специалистов 19 июня 2012 г. в Женеве (Швейцария) при поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс» обсуждали роль ИГКС в виде монопрепаратов в терапии БА и нового для российских пациентов ИГКС Асманекс® Твистхейлер®. По мнению экспертов, появление новых противоастматических препаратов на фармацевтическом рынке – это шаг вперед. Говоря о выборе препарата ИГКС и перспективах применения Асманекс® Твистхейлер®, следует отметить, что с точки зрения фармакодинамики и фармакокинетики МФ, безусловно, может оказаться полезным в терапии персистирующей астмы любой степени тяжести. Для легкой, среднетяжелой степени стартовая монотерапия оптимальна, но и для плохо контролируемой БА его использование не менее перспективно.

Преимуществами Асманекс® Твистхейлер® при стартовой терапии является его высокое сродство с рецепторами, селективность, высокий профиль безопасности. Выпуск препарата в разных дозах

позволяет использовать Асманекс® Твистхейлер® в режиме «повышение/понижение дозы», применять четырехкратное увеличение дозы монопрепарата при утрате контроля (с 200 до 800 мкг) в соответствии с рекомендациями GINA. Это очень важно для группы пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (тахикардия, изменения на ЭКГ и т.п., когда назначение комбинированной терапии нежелательно из-за возможных побочных эффектов бета-2-агонистов).

Асманекс® Твистхейлер® может оказаться более полезным, чем другие ГКС:

- ✓ пациентам с недостаточной приверженностью терапии (допускается ингаляция один раз в день);
- ✓ пациентам, испытывающим затруднения при использовании ингаляторов (ингаляционное устройство Твистхейлер просто и удобно в применении, не требует от пациента особых навыков);
- ✓ больным со стероидофобией (однократный прием и хорошая переносимость).

В перспективе Асманекс® Твистхейлер® может занять более широкую нишу в педиатрической практике, поскольку у детей первых пяти лет жизни не рекомендуется комбинация ИГКС с бета-2 агонистами длительного действия (ДДБА) (в данный момент препарат зарегистрирован в России для применения у пациентов с 12 лет). Еще одна потенциальная группа пациентов – стероидрезистентные больные, пациенты с тяжелой астмой, получающие системные ГКС.

По мнению экспертов, для обеспечения пациентам с БА доступа к новому современному препарату необходимы результаты доказательных сравнительных исследований на уровне метаанализов по эффективности, безопасности, экономической обоснованности. Пациентам, у которых не удастся добиться адекватного контроля заболевания с помощью монотерапии ИГКС, рекомендуется либо

пульмонология

увеличение дозы ИГКС или (что предпочтительнее) добавление к ним препаратов другого класса (уровень А). Такой подход реализован в создании комбинированного препарата МФ с формотеролом (МФ/Ф) с доставкой ИГКС/ДДБА через дозированный ингалятор моделей Duler^a/Zenhale (в России Зенхейл) [33].

Обзор трех самых крупных рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследований в параллельных группах продолжительностью от 12 до 26 недель по безопасности и эффективности препарата Зенхейл [34–36] продемонстрировал следующее.

В исследовании участвовало 2225 пациентов в возрасте 12 лет и старше. Пациенты страдали персистирующей БА, не поддающейся контролю при использовании ИГКС в низких, средних и высоких дозах. Исходные значения ОФВ₁ составляли от 66 до 75% от должных величин. В исследованиях был предусмотрен вводный период продолжительностью две-три недели с использованием МФ для достижения уровня контроля астмы, соответствующего стандартам, принятым в клинической практике. Два исследования были направлены на сопоставление препарата Зенхейл с плацебо и с каждым из входящих в его состав компонентов – мометазона фууроатом и формотеролом. Одно исследование было направлено на сравнение двух различных дозировок препарата Зенхейл (100/5 и 200/5 мкг) с МФ.

В 26-недельном плацебоконтролируемом исследовании с участием 781 пациента в возрасте 12 лет и старше сравнивали эффективность препарата Зенхейл в дозе 100 мкг/5 мкг (по две дозы два раза в сутки) (n = 191), МФ 100 мкг (по две дозы два раза в сутки) (n = 192), формотерола фумарата 5 мкг (по две дозы два раза в сутки) (n = 202) и плацебо (n = 196) [36]. Каждый из препаратов вводили при помощи ДАИ в режиме по две ингаляции два раза в день. Применение дру-

гих препаратов поддерживающей терапии было прекращено. В течение вводного периода продолжительностью две-три недели участники исследования применяли МФ 100 мкг в режиме по две ингаляции два раза в день. Группы исследования оказались сбалансированными в отношении исходных характеристик. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 42,4 года, среди пациентов 41% составляли мужчины и 59% женщины, 72% пациентов – представители европеоидной расы, 28% – представители других рас. У пациентов имелась персистирующая БА, которая не поддавалась адекватному контролю при применении ИГКС в средних дозах до рандомизации. Средние значения ОФВ₁ и средние значения ОФВ₁ в % от ожидаемого значения оказались сопоставимы во всех группах (2,3 л, 73%). Основными критериями эффективности служили площадь под кривой для ОФВ₁, измерявшегося путем серийной спирометрии на протяжении 12 часов (AUC_{0–12 ч}), и время до первого тяжелого обострения БА [36]. Применение препарата Зенхейл привело к достоверному улучшению функции легких на 12-й неделе терапии. Значение ОФВ₁ AUC_{0–12 ч} анализировали как один из основных критериев эффективности для оценки вклада формотерола, входящего в состав препарата Зенхейл, в общий эффект препарата. У пациентов, получавших Зенхейл 100/5 мкг, на 12-й неделе увеличение среднего значения ОФВ₁ AUC_{0–12 ч} по отношению к исходному значению было достоверно более выраженным по сравнению с пациентами, получавшими МФ 100 мкг (основной препарат сравнения) и плацебо (p < 0,001 в обоих случаях). Эти различия сохранялись вплоть до 26-й недели. Применение препарата Зенхейл привело к уменьшению частоты тяжелых обострений БА (рис. 4). У 70% пациентов, получавших Зенхейл 100/5 мкг, тяжелых обострений БА не было вплоть до 26-й недели (p < 0,001

для сравнения препарата Зенхейл с формотеролом (основной препарат сравнения) и плацебо). Тяжелое обострение БА определялось как наличие любого из следующих признаков:

- ✓ уменьшение ОФВ₁ на 20%;
- ✓ уменьшение ПСВ на 30% в течение двух последовательных дней;
- ✓ приступ БА, характеризовавшийся как клиническое ухудшение астмы, которое потребовало применения неотложной терапии или терапии системными ГКС [36].

У пациентов, получавших Зенхейл, время до первого тяжелого обострения БА (один из основных критериев эффективности) было достоверно больше по сравнению с пациентами, получавшими формотерол или плацебо (p < 0,001). Уменьшалась также частота легких обострений, частота приступов, достоверно снижалось число ночей с пробуждениями от приступов БА, число использования препаратов неотложной помощи практически на две ингаляции в день к концу терапии (p < 0,001 в сравнении с плацебо).

В качестве дополнительных критериев эффективности препарата Зенхейл проводилась оценка контроля БА по вопроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire). Зенхейл улучшал контроль БА, о чем свидетельствовали результаты: различие между группами в отношении результатов по вопроснику составило 0,54 балла (95% доверительный интервал (ДИ) 0,39; 0,70).

Для субъективной оценки влияния БА на качество жизни пациента, связанное со здоровьем, использовали вопросник оценки связанного с бронхиальной астмой качества жизни AQLQ(S) (The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire), разработанный E. Juniper. Оценку проводили по 7-балльной шкале: 1 балл соответствовал максимальному нарушению, 7 баллов – отсутствию нарушений. Изменение по отношению к исходному значению на ≥ 0,5 балла рассматривалось



как клинически значимое улучшение.

У пациентов, получавших Зенхейл в суточной дозе 400/20 мкг, наблюдалось клинически значимое улучшение связанного с БА качества жизни по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: различие между группами в отношении оценки по опроснику AQLQ(S)12+ составило 0,50 балла (95% ДИ 0,32; 0,68) [34–36].

При оценке клинической эффективности препарата Зенхейл в других публикациях [37–40] были получены сходные результаты и отмечен дозозависимый противовоспалительный эффект [41].

В 12-недельном открытом (но со слепой интерпретацией данных) активно контролируемом сравнительном исследовании (препарат сравнения флутиказона пропионат/салметерол (ФП/С) 250/50 мкг в виде одной ингаляции два раза в день) участвовало 722 пациента с БА в возрасте 12–82 года. Пациенты страдали персистирующей БА, требовавшей поддерживающего лечения средними дозами ИГКС. Результаты показали, что МФ/Ф улучшает легочную функцию и контроль астмы аналогично ФП/С, но по началу действия превосходит препарат сравнения (за счет формотерола). Оба препарата были сопоставимы по параметрам безопасности, улучшения контроля БА и продемонстрировали сходные результаты для других вторичных конечных точек исследования [35].

Данные о безопасности Зенхейла были получены в ходе трех основных клинических исследований (P04073, P04334 и P04431) и длительного исследования безопасности (P04139). Общее количество пациентов с БА в возрасте 12 лет и старше, участвовавших в этих исследованиях, составило 2659 человек. Из них 1132 пациента получали Зенхейл. Частота связанных с терапией нежелательных реакций оценивалась на основе объединенных данных, полученных в ходе трех клинических исследований продолжительностью от 12

до 52 недель у пациентов в возрасте 12 лет и старше, которые получали Зенхейл (дозы 50/5, 100/5 или 200/5 мкг), МФ с помощью дозированного ингалятора (ДИ) (дозы 50, 100 или 200 мкг), формотерол ДИ (доза 5 мкг) или плацебо в режиме по две ингаляции два раза в день [38].

Результаты оценки безопасности оказались сопоставимы с результатами исследований продолжительностью 12–26 недель. МФ в форме комбинированного препарата сохранял низкую биодоступность [42]. Связанных с терапией летальности или серьезных обострений БА не зарегистрировано.

Случаев развития задней подкапсульной катаракты, обычно встречающейся при хроническом применении ИГКС в высоких дозах, не зарегистрировано. Клинически значимых изменений биохимических параметров, гематологических параметров или параметров ЭКГ не выявлено.

Влияние препарата Зенхейл на концентрацию кортизола в плазме крови не было клинически значимым [43].

Наиболее распространенные связанные с лечением нежелательные явления в группах, получавших Зенхейл, включали дисфонию (1,4%), кандидоз ротовой полости (1,2%), головную боль (1,2%) [44]. Следует отметить, что Зенхейл предлагается в форме ДАИ и является единственным вариантом ДАИ со счетчиком доз (отсчитывается по одной дозе), что важно для повышения приверженности терапии [45, 46].

Таким образом, Зенхейл способен обеспечить более качественный контроль симптомов БА, а также снизить риск обострений у пациентов, у которых текущая схема лечения не позволила достичь достаточного контроля БА.

Дыхательные пути как мишень для терапии антилейкотриеновыми препаратами

Современная трактовка БА включает понятие гетерогенности астмы на основе активно развива-

ющейся идеи о фенотипах и эндотипах болезни [47–51]. Проблема гетерогенности БА предполагает ее неоднородность на многих уровнях – генетическом, иммунном, воспалительном, фармакотерапевтическом. Развитие концепции персонализированной медицины направлено на индивидуализацию лечения, которая предполагает несколько путей решения оптимизации базисной терапии астмы: увеличение дозы ИГКС, добавление к ним ДДБА, а также использование альтернативных подходов, в частности антилейкотриеновых препаратов (АЛТП).

Результаты доказательных исследований по применению монтелукаста у детей продемонстрировали, что АЛТП значительно улучшают некоторые показатели течения БА у маленьких детей; снижают симптомы вирус-индуцированной астмы у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА и число обострений. У детей с персистирующим свистящим дыханием монтелукаст уменьшал симптомы и частоту применения бета-2-агонистов примерно на 6%, значительно снижал долю пациентов, получавших курс лечения преднизолоном (с 28 до 19%), уменьшал гиперреактивность дыхательных путей, вызываемую метахолином и гипервентиляцией при вдыхании холодного сухого воздуха [52–56].

АЛТП продемонстрировали потенциальную клиническую пользу и терапевтические возможности:

- ✓ у взрослых пациентов, особенно при БА и коморбидной патологии [58], с вовлечением в процесс мелких дыхательных путей;
- ✓ курильщиков [58];
- ✓ лиц с ожирением [59].

Обычно АЛТП менее эффективны, чем даже низкие дозы ИГКС. Но добавление к ИГКС позволяет снизить их дозу (уровень доказательности А), хотя и в меньшей степени, чем добавление ДДБА (уровень доказательности А) [60]. В руководстве GINA (2012) АЛТП рассматриваются как альтернативные средства противовоспа-

Путь монолозия

лительной терапии, особенно у пациентов, которые не способны или не желают применять ИГКС. АЛТП рекомендуется использовать как препараты второго ряда у пациентов с легкой персистирующей БА и в качестве дополнительной терапии для уменьшения дозы ИГКС у пациентов со среднетяжелой или тяжелой астмой с учетом того, что ИГКС и АЛТП имеют различные и взаимодополняющие механизмы действия (влияние на двойной путь воспаления) [61].

Из АЛТП в России лицензированы для клинического использования только два антагониста лейкотриеновых рецепторов – зафирлукаст и монтелукаст (оригинальный препарат монтелукаста Сингулар был зарегистрирован в 1997 г., а в 2013 г. прошел регистрацию в России дженерик монтелар). Монтелукаст хорошо переносится (хотя отмечались и подробно описаны в инструкции по применению и побочные эффекты, такие как головная боль, боль в животе, сыпь, ангиоотеки) и показывает много положительных эффектов у больных астмой [62].

Дыхательные пути являются хорошей мишенью для действия антагонистов лейкотриеновых рецепторов. При назначении даже в виде монотерапии препараты АЛТП демонстрируют следующие эффекты:

- снижают количество и активность клеток, участвующих в формировании воспаления (эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов) как в биоптатах слизистой оболочки бронхов, так и в индуцированной мокроте;
- снижают бронхиальную гиперреактивность к гистамину и метахолину;
- при провокационной ингаляции аллергена тормозят раннюю и позднюю фазы ответа, эффективны для профилактики бронхоспазма, вызванного LTD₄, фактором активации тромбоцитов, физической нагрузкой, аспирином;
- уменьшают выраженность симптомов БА, включая кашель;

- снижают частоту обострений БА;

- уменьшают гипертрофию и ремоделирование гладкой мускулатуры бронхов.

С учетом двойного пути воспаления и индивидуальности ответа на препараты антилейкотриеновые препараты могут оказывать комплементарное действие и улучшать контроль БА в отсутствие контроля астмы на фоне терапии ИГКС или ИГКС + ДДБА [63]. В связи с этим можно ожидать высокой эффективности комбинации ИГКС + АЛТП:

- при эозинофильном типе астмы, а также у пациентов, у которых клинически выявляются варианты воспаления с вовлечением липоксигеназного пути;
- снижении чувствительности к ИГКС;
- разных фенотипах БА в разных возрастных группах [64].

Комбинация ИГКС + АЛТП также показана пациентам, которым противопоказаны симпатомиметики.

В большом обзоре, включившем данные, полученные у 2751 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, участвовавших в пяти краткосрочных и двух долгосрочных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях и в открытых активно контролируемых продолжениях трех из этих исследований с 1995 по 2004 г. [62], были получены следующие результаты.

При оценке безопасности показана хорошая переносимость монтелукаста у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 14 лет с персистирующей БА, вирус-индуцированной интермиттирующей астмой и аллергическим ринитом при продолжительности лечения вплоть до 34 месяцев. Частота развития клинических и лабораторных нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получавших монтелукаст, была аналогичной таковой при применении препаратов сравнения. Клинический и лабораторный профили безопасности монтелукаста в этих

исследованиях были аналогичны таковым для плацебо и препаратов стандартной терапии. (В России препарат зарегистрирован для применения у детей с двухлетнего возраста.)

Совет экспертов с участием ведущих российских специалистов (Женева, Швейцария, 19 июня 2012 г.), учитывая накопленный опыт применения препарата Сингулар (монтелукаст) в России и других странах, обозначил клинические группы пациентов и ситуации, когда показано назначение комбинации ИГКС + АЛТП:

- БА у детей раннего возраста (с двух лет), а также у детей старше пяти лет и взрослых;
- сочетание астмы и аллергического ринита;
- профилактика обострений астмы на фоне ОРВИ, особенно у детей;
- аспирин-зависимая астма;
- кашлевой вариант астмы;
- астма физического усилия, бронхokonстрикция, вызванная физической нагрузкой;
- сочетание астмы и крапивницы, астмы и атопического дерматита;
- предупреждение приступов ночной астмы;
- астма у курильщиков;
- астма у пациентов с ожирением;
- снижение бронхиальной гиперреактивности, индуцированной холодным воздухом, диоксидом серы;
- терапия астмы, индуцированной химическими веществами;
- терапия бронхоспазма, индуцированного сульфитами натрия и калия (консервантами пищевых продуктов, высвобождающих SO₂);
- латексная аллергия;
- непереносимость ИГКС или стероидофобия;
- пациенты, трудно осваивающие дозированные ингаляторы, невозможность достичь высокой комплаентности при применении ингаляционных средств с целью повышения комплаентности;
- пациенты с БА средней степени тяжести с нарушением сердечного ритма, которым противо-

Асманекс®
Твистхейлер®
(мометазона фураат порошок ингалятор)

**Новый поворот
в лечении астмы**



**ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ
АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР® (мометазона фураат)**

Показания: Бронхиальная астма (БА) любой степени тяжести; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) от умеренной степени тяжести до очень тяжелой.

Способ применения и дозы: В виде ингаляций. Рекомендуемые дозы зависят от тяжести заболевания и составляют при БА от 200 мкг до 800 мкг в сутки, при ХОБЛ 800 мкг/сут. Большинство пациентов могут принимать всю дозу один раз в сутки вечером. Для некоторых пациентов более эффективно применение препарата по 400 мкг 2 раза в сутки.

Противопоказания: Детский возраст (до 12 лет), установленная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применять с осторожностью: Активный или латентный туберкулез легких, грибковые, акеральные или системные вирусные инфекции, герпетическое поражение глаз (Herpes simplex), беременность, период лактации.

Особые указания: Асманекс® Твистхейлер® не предназначен для быстрого купирования бронхоспазма. Пациента следует предупредить, что для этой цели следует использовать ингаляционные бронхолитики быстрого действия. Пациента следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу в случае, если на фоне терапии Асманексом® приступы бронхоспазма не удается купировать применением бронхолитиков. В этих случаях может потребоваться повышение дозы Асманекса® (вплоть до максимальной рекомендуемой суточной) или/и назначение системных ГКС. Следует объяснить пациенту необходимость постоянного применения Асманекса® (даже при отсутствии симптомов заболевания) и недопустимость резкого прекращения ингаляций. При переходе с системных ГКС на ингаляционный Асманекс® требуется особая предосторожность из-за возможного риска развития надпочечниковой недостаточности. После отмены системных ГКС для восстановления функции ГГНС требуется несколько месяцев. Во время стрессовых ситуаций (травмы, хирургические вмешательства, инфекционные заболевания или тяжелый приступ БА) пациентам, ранее получавшим системные ГКС, требуется дополнительное назначение короткого курса системных ГКС, которые затем, по мере стихания симптомов, постепенно отменяют. Таким пациентам следует рекомендовать носить при себе небольшое количество ГКС для приема внутрь вместе с предохраняющей карточкой. На ней следует обозначить необходимость применения при стрессовых ситуациях системных ГКС и их рекомендуемые дозы. У этой категории пациентов необходимо регулярно контролировать функцию надпочечников (в частности, утреннее содержание кортизола в плазме крови).

При переходе с системных ГКС на Асманекс® возможно проявление сопутствующих аллергических заболеваний, симптомы которых ранее подавлялись системной ГКС терапией. В этот период у некоторых пациентов возможно появление признаков отмены системных ГКС, включая боль в мышцах и/или суставах, депрессию, чувство усталости, несмотря на то, что показатели функции легких при этом стабильны или даже улучшаются. Таких пациентов следует убеждать в необходимости продолжения терапии Асманексом®, но при этом тщательно контролировать их состояние в связи с возможным развитием недостаточности коры надпочечников. Если возникают признаки недостаточности надпочечников, следует временно увеличить дозу системных ГКС, и в дальнейшем их отмену проводить более плавно. Пациентам, получающим ГКС или другие иммунодепрессанты, следует посоветовать избегать контактов с больными некоторыми инфекциями (ветряная оспа, корь) обязательно проконсультироваться с врачом в случае, если такой контакт произошел (особенно важно при применении у подростков (старше 12 лет)).

Для поддержания низкого потенциала подавления ГГНС не следует превышать рекомендованные дозы, и у каждого пациента дозу Асманекса® следует титровать, добиваясь минимальной эффективной. При назначении Асманекса® врачу следует учитывать, что воздействие препарата на продукцию кортизола может варьировать у разных пациентов. Данных о том, что применение Асманекса® в дозах, превышающих рекомендуемые, приводит к усилению его терапевтического эффекта, не имеется. Возникновение кандидоза может потребовать проведения соответствующей противогрибковой терапии или прекращения применения Асманекса®.

Побочное действие: Наиболее часто: кандидоз полости рта, фарингит, дисфония, головная боль. Редко: сухость во рту и в горле, диспепсия, прибавка массы тела, сердцебиение. При применении ингаляционных ГКС для лечения астмы возможно развитие бронхоспазма и увеличение количества хрипов в легких сразу после ингаляции; могут возникать также системные побочные эффекты (особенно при применении в высоких дозах и в течение продолжительного времени). Эти эффекты включают в себя угнетение функции коры надпочечников, задержку роста у детей и подростков, деминерализацию костной ткани, глаукому, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены

Реклама

RESP-1044455-0004 08.2012

показаны ДДБА (в том числе пожилые пациенты);

- пациенты, достигшие контроля на фоне терапии комбинированными препаратами (ступенчатая терапия – step-down).

Клиническую эффективность АЛТП продолжают изучать при хронической обструктивной болезни легких [65], детском апноэ [66], проведении аллерген-специфической иммунотерапии [67], лечении эозинофильного цистита [68], хронической идиопатической крапивнице [69], атопическом дер-

матите и экземе [70, 71], полипозных риносинуситах [72–74].

Таким образом, терапевтические вмешательства, ориентированные на воспалительный процесс, такие как ИГКС, АЛТП, их комбинации с другими препаратами, имеют универсальное клиническое значение. Однако они могут оказаться неэффективными для определенных фенотипов/эндотипов астмы, резистентной к терапии. Наличие в арсенале современного врача нескольких классов препаратов для лечения БА, выпускаемых в раз-

ных формах и дозах, позволяет осуществлять индивидуальный и гибкий подбор терапии с учетом особенностей пациента, фенотипа заболевания и степени тяжести, а также проводить коррекцию терапии (step-up и step-down). Поиск индивидуальных мишеней у таких пациентов может привести к более совершенным клиническим исследованиям, выявлению новых биомаркеров и разработке новых методов лечения, направленных на определенные механизмы заболевания. ☺

Литература

1. <http://www.summitforchange.eu>.
2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2012) // www.ginasthma.org.
3. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2012.
5. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy*. 2008. Vol. 63. № 1. P. 5–34.
6. Briggs A.H., Bousquet J., Wallace M.V. et al. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 5. P. 531–536.
7. Pedersen S. From asthma severity to control: a shift in clinical practice // *Prim Care Respir. J.* 2010. Vol. 19. № 1. P. 3–9.
8. Reddel H.K., Upham J.W., Salvi S.S., Yang I.A. Year-in-review 2009: Asthma, COPD and airway biology // *Respirology*. 2010. Vol. 15. № 2. P. 365–376.
9. Barnes P.J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms // *Clin. Sci.* 1998. Vol. 94. № 6. P. 557–572.
10. Barton B.E., Jakway J.P., Smith S.R., Siegel M.I. Cytokine inhibition by a novel steroid, mometasone furoate // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1991. Vol. 13. № 3. P. 251–261.
11. Matthys H., Umile A. Holding chambers for pMDI use // *Drugs Exp. Clin. Res.* 1997. Vol. 23. № 5–6. P. 183–189.
12. Silverman M., Sheffer A., Diaz P.V. et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2005. Vol. 95. № 6. P. 566–570.
13. Adams N., Lasserson T.J., Cates C.J., Jones P.W. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 17. № 4. CD002310.
14. Nave R., McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data // *J. Asthma Allergy*. 2008. Vol. 7. № 1. P. 11–18.
15. Corren J., Berkowitz R., Murray J.J., Prenner B. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57. № 7. P. 567–572.
16. Sahasranaman S., Issar M., Hochhaus G. Metabolism of mometasone furoate and biological activity of the metabolites // *Drug. Metab. Dispos.* 2006. Vol. 34. № 2. P. 225–233.
17. Padden J., Skoner D., Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids // *J. Asthma*. 2008. Vol. 45. Suppl. 1. P. 13–24.
18. <http://www.authorstream.com/Presentation/dnyaneshwalunj-1081042-dry-powder-inhalers>.
19. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 6. P. 1308–1331.
20. Dolovich M.A. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung // *Respir. Care*. 2000. Vol. 45. № 6. P. 597–608.
21. Weda M., Zanen P., de Boer A.H. et al. The therapeutic index of locally acting inhaled drugs as a function of their fine particle mass and particle size distribution: a literature review // *Curr. Drug. Deliv.* 2008. Vol. 5. № 2. P. 142–147.
22. Liam C.K., Lim K.H., Wong C.M. Acceptance of the Accuhaler, a multi-dose powder inhaler, among asthmatic patients: a comparison with the pressurized metered-dose inhaler // *Asian Pac. J. Allergy. Immunol.* 2000. Vol. 18. № 3. P. 135–140.
23. D'Urzo A., Karpel J.P., Busse W.W. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate administered once-daily in the evening in patients with persistent asthma dependent on inhaled corticosteroids // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. № 8. P. 1281–1289.
24. Corren J., Berkowitz R., Murray J.J., Prenner B. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57. № 7. P. 567–572.
25. Wardlaw A., Larivee P., Eller J. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler vs fluticasone propionate metered-dose inhaler in asthma subjects previously using fluticasone propionate // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2004. Vol. 93. № 1. P. 49–55.
26. Price D., Robertson A., Bullen K. et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler:



- a randomized open-label study // *BMC Pulm. Med.* 2010. Vol. 10. № 1.
27. Noonan M., Karpel J.P., Bensch G.W. et al. Comparison of once-daily to twice-daily treatment with mometasone furoate dry powder inhaler // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 36–43.
 28. Pincus D.J., Humeston T.R., Martin R.J. Further studies on the chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997. Vol. 100. № 6. Pt. 1. P. 771–774.
 29. Pincus D.J., Szeffler S.J., Ackerson L.M., Martin R.J. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1995. Vol. 95. № 6. P. 1172–1178.
 30. Friedman H.S., Navaratnam P., McLaughlin J. Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma // *J. Asthma.* 2010. Vol. 47. № 9. P. 994–1000.
 31. Price D., Robertson A., Bullen K. et al. Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study // *BMC Pulm. Med.* 2010. Vol. 10. № 1.
 32. Fish J.E., Karpel J.P., Craig T.J. et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. № 5. P. 852–860.
 33. Mometasone/Formoterol (dulera) for asthma // *Med. Lett. Drugs Ther.* 2010. Vol. 52. № 1349. P. 83–84.
 34. Weinstein S.F., Corren J., Murphy K. et al. Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 g and 400/10 g combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids // *Allergy. Asthma Proc.* 2010. Vol. 31. № 4. P. 280–289.
 35. Bernstein D.I., Hébert J., Cheema A. et al. Efficacy and onset of action of mometasone furoate/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol combination treatment in subjects with persistent asthma // *Allergy. Asthma Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7. № 21.
 36. Nathan R.A., Nolte H., Pearlman D.S. Twenty-six-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 g combination treatment in patients with persistent asthma previously receiving medium-dose inhaled corticosteroids // *Allergy. Asthma Proc.* 2010. Vol. 31. P. 269–279.
 37. Berger W.E. Mometasone furoate/formoterol in the treatment of persistent asthma // *Expert Rev. Respir. Med.* 2011. Vol. 5. № 6. P. 739–746.
 38. Meltzer E.O., Kuna P., Nolte H. et al. Mometasone furoate/formoterol reduces asthma deteriorations and improves lung function // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 39. № 2. P. 279–289.
 39. Wyrwich K.W., Ireland A.M., Navaratnam P. et al. An assessment of change in asthma control among adolescents and adults with persistent asthma in mometasone furoate/formoterol fumarate clinical trials // *J. Asthma.* 2011. Vol. 48. № 1. P. 48–56.
 40. Frampton J.E. Mometasone/formoterol inhalation aerosol: in asthma uncontrolled on medium- or high-dose inhaled corticosteroids // *Drugs.* 2012. Vol. 72. № 9. P. 1229–1241.
 41. Nolte H., Pavord I., Backer V. et al. Dose-dependent anti-inflammatory effect of inhaled mometasone furoate/formoterol in subjects with asthma // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107. № 5. P. 656–664.
 42. Kosoglou T., Hubbell J., Xuan F. et al. Comparison of the systemic bioavailability of mometasone furoate after oral inhalation from a mometasone furoate/formoterol fumarate metered-dose inhaler versus a mometasone furoate dry-powder inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. Vol. 8. P. 107–116.
 43. Kosoglou T., Hubbell J., Cutler D.L. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis effects of mometasone furoate/formoterol fumarate vs fluticasone propionate/salmeterol administered through metered-dose inhaler // *Chest.* 2013. Vol. 144. № 6. P. 1795–1802.
 44. Maspero J.F., Nolte H., Chérrez-Ojeda I., P04139 Study Group. Long-term safety of mometasone furoate/formoterol combination for treatment of patients with persistent asthma // *J. Asthma.* 2010. Vol. 47. № 10. P. 1106–1115.
 45. LaForce C., Weinstein C., Nathan R.A. et al. Patient satisfaction with a pressurized metered-dose inhaler with an integrated dose counter containing a fixed-dose mometasone furoate/formoterol combination // *J. Asthma.* 2011. Vol. 48. № 6. P. 625–631.
 46. Weinstein C., Staudinger H., Scott I. et al. Dose counter performance of mometasone furoate/formoterol inhalers in subjects with asthma or COPD // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. № 7. P. 979–988.
 47. Wenzel S.E. Complex phenotypes in asthma: current definitions // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 26. № 6. P. 710–715.
 48. 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.
 49. Moore W.C., Bleecker E.R., Curran-Everett D. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. № 2. P. 405–413.
 50. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 178. № 3. P. 218–224.
 51. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy.* 2012. Vol. 67. № 7. P. 835–846.
 52. Garcia Garcia M.L., Wahn U., Gilles L., Swern A. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study // *Pediatrics.* 2005. Vol. 116. № 2. P. 360–369.
 53. Vaquerizo M.J., Casan P., Castillo J. et al. CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevención de Exacerbaciones Asmáticas) Study Group. Effect of montelukast add-

БМЖОМОНОЛОГИЯ
 ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

- ed to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma // *Thorax*. 2003. Vol. 58. № 3. P. 204–210.
54. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. № 4. P. 315–322.
 55. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108. № 3. E48.
 56. Moeller A., Lehmann A., Knauer N. et al. Effects of montelukast on subjective and objective outcome measures in preschool asthmatic children // *Pediatr. Pulmonol.* 2008. Vol. 43. № 2. P. 179–186.
 57. Nishimura M., Koga T., Kamimura T. et al. Comparison of leukotriene receptor antagonists and anti-histamines as an add-on therapy in patients with asthma complicated by allergic rhinitis // *Kurume Med. J.* 2011. Vol. 58. № 1. P. 9–14.
 58. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J. et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. № 8. P. 783–790.
 59. Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P. et al. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 41. № 1. P. 30–38.
 60. Borderias L., Mincewicz G., Paggiaro P.L. et al. Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add-on montelukast therapy for 12 months: a retrospective observational study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 4. P. 721–730.
 61. Holgate S.T., Bradding P., Sampson A.P. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1996. Vol. 98. № 1. P. 1–13.
 62. Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L. et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions // *Pediatr. Pulmonol.* 2009. Vol. 44. № 6. P. 568–579.
 63. Lemanske R.F.Jr., Mauger D.T., Sorkness C.A. et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 11. P. 975–985.
 64. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L. et al. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 5. P. 644–651.
 65. Gueli N., Verrusio W., Linguanti A. et al. Montelukast therapy and psychological distress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a preliminary report // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2011. Vol. 52. № 1. P. 36–39.
 66. Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R., Bandla H.P., Gozal D. Anti-inflammatory therapy outcomes for mild OSA in children // *Chest*. 2014. Vol. 6.
 67. Takahashi M., Taniuchi S., Soejima K. et al. New efficacy of LTRAs (montelukast sodium): it possibly prevents food-induced abdominal symptoms during oral immunotherapy // *Allergy. Asthma. Clin. Immunol.* 2014. Vol. 10. № 1. P. 3.
 68. Yu S., Zhang Z., Li G. Montelukast as a successful treatment for eosinophilic cystitis in an asthmatic woman patient // *Pak. J. Med. Sci.* 2013. Vol. 29. № 5. P. 1280–1282.
 69. Zazzali J.L., Broder M.S., Chang E. et al. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2012. Vol. 108. № 2. P. 98–102.
 70. Broshtilova V., Gantcheva M. Therapeutic Hotline: Cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of atopic dermatitis // *Dermatol. Ther.* 2010. Vol. 23. № 1. P. 90–93.
 71. Friedmann P.S., Palmer R., Tan E. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy.* 2007. Vol. 37. № 10. P. 1536–1540.
 72. Stewart R.A., Ram B., Hamilton G. et al. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis // *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2008. Vol. 139. № 5. P. 682–687.
 73. Kieff D.A., Busaba N.Y. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2005. Vol. 114. № 12. P. 941–945.
 74. Pauli C., Fintelmann R., Klemens C. et al. Polyposis nasi – improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists // *Laryngorhinootologie.* 2007. Vol. 86. № 4. P. 282–286.

Application points for antiasthmatic drugs in therapy of heterogeneous airway inflammation

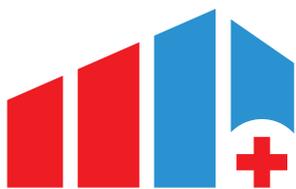
N.G. Astafyeva, I.V. Gamova, E.N. Udovichenko, I.A. Perfilova, M.S. Gapon

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Chair of Clinical Immunology and Allergology

Contact person: Natalya Grigoryevna Astafyeva, allergokaf@yandex.ru

Here we consider an opportunity of using mometasone furoate (metered dose powder inhaler) alone and in combination with formoterol in therapy of bronchial asthma. We analyzed an impact of each therapeutic component as well as leukotriene receptor antagonists in reaching control over disease. Also, we discussed results of the studies and objectively assessed efficacy and safety of mometasone furoate in combination with formoterol in patients with bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, heterogeneous inflammation, mometasone furoate, formoterol



ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА

29–30 МАЯ 2014 г.

И III СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ
ПО РАЗВИТИЮ НЕПРЕРЫВНОГО
МЕДИЦИНСКОГО
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ОРГАНИЗАТОРОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Департамент здравоохранения
города Москвы



НАЦИОНАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
ПАЛАТА



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ

при участии



Всемирная организация
здравоохранения

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Руководители федеральных
и региональных органов управле-
ния здравоохранением

Главные врачи и заместители
главных врачей медицинских ор-
ганизаций

Руководители территориальных
фондов обязательного медицин-
ского страхования и страховых
медицинских организаций

Руководители компаний – произво-
дителей лекарственных средств,
медицинских изделий и оборудо-
вания

Руководители медицинских про-
фессиональных и пациентских
объединений

ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Технологии эффективного управления
медицинской организацией. Инновации
в организации медицинской помощи в
первичном звене

Оптимизация структуры коечного фон-
да и повышение эффективности рабо-
ты стационаров

Оценка эффективности деятельности
медицинских организаций и труда ме-
дицинского персонала

Непрерывное медицинское образова-
ние – основа качества и безопасности
медицинской деятельности. Реализа-
ция пилотного проекта Минздрава РФ

Тарифная политика в здравоохране-
нии. Перевод медицинских работников
на эффективный контракт

Безопасность пациентов и стандарты
аккредитации в медицинских органи-
зациях

Практический опыт внедрения между-
народных стандартов аккредитации
Управление качеством медицинской
деятельности в новых условиях

Переход на оплату стационарной по-
мощи по клинко-статистическим
группам



Место проведения:
МИВЦ «Инфопространство»
Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4

Прием тезисов и регистрация
участников на сайте конференции:
www.rosmedobr.ru

XVI



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

| 21-23 мая | 2014 • Москва |

Проводится в соответствии с Планом научно-практических мероприятий
Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2014 год

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150
(ст. м. ВДНХ)



ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)

НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

СЕКРЕТАРИАТ

214019, Россия, г. Смоленск, а/я 5
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03
Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)

Эл. почта: conference@antibiotic.ru
www.antibiotic.ru/conference



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва



К Конгрессу выйдет в свет XV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)

Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, срок регистрации которых истек.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами, реализующими ЛС.

По вопросам приобретения обращаться по адресу:

109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267-50-04

E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте www.medlife.ru



Респимат® – ингалятор нового поколения

Краткая информация по применению

Рег. номер: ЛП-000890. **Торговое название:** СПИРИВА® РЕСПИМАТ®. **Международное название:** тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит активное вещество: тиотропий – 2,5 мкг (соответственно, тиотропия бромид моногидрат – 3,1235 мкг). **Показания:** для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких; поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере ингаляционных кортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Противопоказания:** препарат СПИРИВА® РЕСПИМАТ® противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропия бромиду, окситропия бромиду, или к любому компоненту этих препаратов. Препарат СПИРИВА® РЕСПИМАТ® не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляционные дозы спрея из ингалятора РЕСПИМАТ® (5 мкг/доза) один раз в день, в одно и то же время. При лечении бронхиальной астмы полный терапевтический эффект наступает через несколько дней. **Побочное действие** (приведены данные о побочных реакциях, наблюдавшихся нечасто ($\geq 0,1\%$ и $<1\%$): головокружение; мерцательная аритмия; тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию), ощущение сердцебиения; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония; незначительная преходящая сухость слизистой оболочки глотки*; запор, кандидоз полости рта, дисфагия; сыпь, зуд; дизурия, задержка мочи (чаще у мужчин с наличием предрасполагающих факторов).

Срок годности: 3 года.

* Данная побочная реакция наблюдалась часто ($\geq 1\%$ и $<10\%$).

на правах рекламы

SPIRIVA®
RESPIMAT®
(tiotropium)



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СПИРИВА® РЕСПИМАТ®



000 «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru