



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | № 15

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



реклама

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

www.remidium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remidium@remidium.ru

РАСКРОЙ ПОТЕНЦИАЛ

В ДОСТИЖЕНИИ КОНТРОЛЯ НАД ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

до
4,5 лет
длительность
наблюдения
в рамках
КИ¹

до
73%
снижение
частоты
обострений^{2,*}

до
100%
уменьшение дозы
пероральных
ГКС³

1 флакон
пациент
инъекция⁴

Дополнительная поддерживающая терапия тяжелой БА препаратом Нукала показана при наличии следующих условий:^{4,5**}

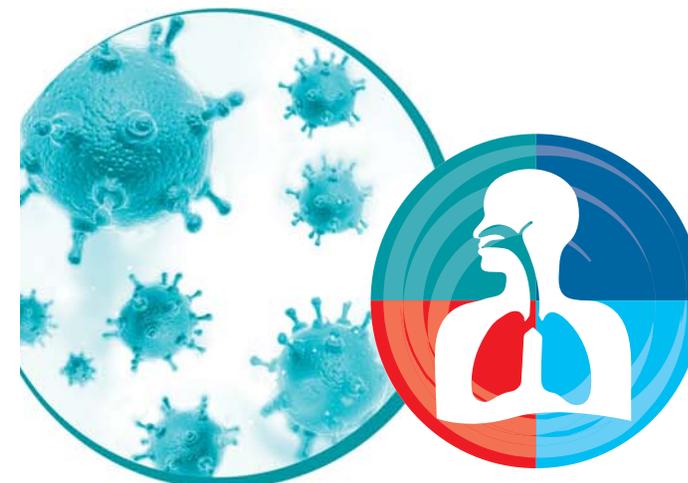
- Прием **высоких доз ИГКС/ДДБА** и/или пероральных ГКС
- 2 и более обострения** за последний год
- Уровень **эозинофилов** в крови **≥150 клеток/мкл** на момент обследования или **≥300 клеток/мкл** в любом анализе крови за последние 12 месяцев

* У пациентов с уровнем эозинофилов 500 клеток/мкл и выше; ** Должны присутствовать все 3 условия
ДДБА - длительно действующие бета2-агонисты; АЛП - антилейкотриеновые препараты; ГКС - глюкокортикостероиды; КИ - клинические исследования; БА - бронхиальная астма
1. Ortega H., Albers F.C., Bradford E.S. et al. Poster No. P892 (A1367). Presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, May 18-23, 2018; 2. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-556; 3. Bai E et al. N Engl J Med 2014; 371:1189-1197; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Нукала; 5. Katz LE et al. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:531-536
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НУКАЛА №ЛП-004794 от 12.04.2018 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: сахароза, динатрия гидрофосфат гептагидрат, полисорбат 80, хлористоводородная кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Количество меполизумаба в 1 дозе 100 мг, ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Дополнительная поддерживающая терапия тяжелой эозинофильной астмы у пациентов старше 18 лет. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к меполизумабу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Данные по применению препарата у беременных женщин ограничены (менее 300 исходов беременности). Влияние на плод человека неизвестно. Желательно избегать применения препарата во время беременности и применять его только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Отсутствуют данные, касающиеся выведения меполизумаба с грудным молоком у человека. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении применения препарата должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и терапии для матери. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба один раз каждые 4 недели только в виде подкожной инъекции (в область плеча, бедра или живота), которые должен осуществлять медицинский работник. Порошок следует восстановить перед введением, восстановленный раствор необходимо использовать немедленно. Препарат предназначен для длительной терапии. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Очень часто: головная боль. Часто: фарингит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, заложенность носа, боль в верхних отделах живота, экзема, боль в спине, пирексия, местные реакции в месте инъекции, реакции на введение препарата (системные неаллергические); эти проявления регистрировались часто, у <1 % пациентов, получающих меполизумаб подкожно в дозе 100 мг), реакции гиперчувствительности (системные аллергические), которые регистрировали с общей частотой, сопоставимой с частотой при применении плацебо. Редко: анафилаксия, ПЕРЕДОЗИРОВКА. В клинической практике случаи передозировки не зарегистрированы. В клиническом исследовании с участием пациентов с эозинофильной бронхиальной астмой однократные дозы до 1500 мг вводили внутривенно без признаков дозозависимой токсичности. Специфическое лечение передозировки меполизумабом отсутствует. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Ферменты системы цитохрома P450, эффлоксонные насосы и механизмы связывания с белком не принимают участия в клиренсе меполизумаба. Вероятность лекарственных взаимодействий с меполизумабом оценивается как низкая. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не следует применять для лечения обострения бронхиальной астмы. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если после начала терапии препаратом Нукала симптомы бронхиальной астмы остаются неконтролируемыми или отмечено их ухудшение. Снижение дозы кортикостероидов, при необходимости, должно быть постепенным и происходить под наблюдением врача. Острые и замедленные системные реакции, включая реакции гиперчувствительности, как правило, развиваются в течение нескольких часов после введения препарата, но в некоторых случаях они возникали с задержкой. Пациенты с существующими гельминтными инфекциями должны получить лечение по поводу инфекции до начала терапии препаратом Нукала. В случае развития инфекции у пациентов во время применения препарата Нукала и отсутствия ответа на противогельминтную терапию, следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии препаратом Нукала. ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 100 мг, УСЛОВИЯ ВЫПУСКА. По рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Реклама. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГалексСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корп. 4, бизнес-центр «Аркус III», либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте: ru.safety@gsk.com.



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ



КОМПЛЕКС
РЕСПИРАТОРНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ

Эргоферон

Результат с 1-го дня терапии за счет
противовирусного, противовоспалительного
и антигистаминного действия^[2]



Способствует купированию симптомов ОРВИ уже ко 2-3-му дню терапии вне зависимости от сроков начала лечения^[3]



Позволяет исключить прием средств симптоматической терапии в половине случаев ОРВИ^[3]



Обширная доказательная база: 3 РКИ, международное наблюдательное исследование, более 8000 пациентов^[3,4]



Регистрационное удостоверение
ЛСР-007362/10 от 29.07.10

* Возможно использование препарата Эргоферон при респираторной патологии^[1] 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон 2. Рафальский В.В. и соавт. Справочник поликлинического врача. 2016; 6:24-36 3. Гелле Н.А. и соавт. Терапия. 2017; 8 (18): 63-78 4. <http://grls.rosminzdrav.ru> РКИ – рандомизированное клиническое исследование с двойным слепым плацебо контролем

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9
www.materiamedica.ru телефон: +7 495 276-15-71

ЭРГОФЕРОН – УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



ПОВЫШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОЛЕКУЛ-МИШЕНЕЙ И РЕЦЕПТОРОВ К НИМ

ПРОТИВОВИРУСНОЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЯ



- Распознавание вирусов
- Остановка размножения вируса
- Обезвреживание и удаление вируса



ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И АНТИГИСТАМИННОЕ ДЕЙСТВИЯ



- Уменьшение отека слизистой оболочки дыхательных путей



- Уменьшение выраженности аллергических реакций*
- Снижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов



+ АКТИВАЦИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ЭРГОФЕРОН



К 3-му дню терапии у 84% пациентов была нормальная температура тела. Средняя продолжительность ОРВИ составила 3,3 дня¹⁾



У 47% пациентов произошла элиминация возбудителя к 3-му дню лечения²⁾



Эргоферон позволяет исключить прием средств симптоматической терапии в половине случаев ОРВИ³⁾



Не зарегистрировано случаев бактериальных осложнений⁴⁾

СХЕМА ПРИЕМА И ПОКАЗАНИЯ



- Профилактика и лечение гриппа А и В;
- Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, вызванных вирусом парагриппа, аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, коронавирусом;
- Профилактика бактериальных осложнений вирусных инфекций, предупреждение суперинфекций.

1. Гепле Н.А. и соавт. Антибиотики и химиотерапия, 2014, No 59 (5-6), С. 6-14.
2. Заплатников А.Л. и соавт. Антибиотики и химиотерапия, 2016, No 61 (5-6), С. 8-20.
3. Гепле Н.А. и соавт. Терапия, 2017, No 8 (18), С. 63-78. 4. Rafalsky V et al. Int J Infect Dis. 2016 Oct; 51: 47-55.
* Аллергических реакций, сопутствующих инфекционному процессу. Р-А АТ - релиз - активные антитела.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9
www.materiamedica.ru телефон: +7 495 276-15-71

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на II полугодие 2018 года – 3 630 руб.

Вы можете оформить подписку в любом почтовом отделении России по каталогам:

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

(495) 780-34-25 (495) 780-34-26 podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

| СЧЕТ № МС/900-18 | | | | |
|---|--|---------------|--------------------------|-----------------|
| № | Наименование товара | Ед. измерения | Кол-во | Цена, руб. |
| 1 | Подписка на журнал «Медицинский совет» №9-18 (июль – декабрь) 2018 год | комплект | 1 | 3 630,00 |
| | | | Итого | 3 630,00 |
| | | | В том числе НДС | 330,00 |
| | | | Всего к оплате | 3 630,00 |
| К оплате: три тысячи шестьсот тридцать рублей 00 коп. | | | | |
| | | | Руководитель предприятия | (Макарова Е.Н.) |

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

| | | |
|---|---------|----------------------|
| Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001 | р/счет | 40702810438000059976 |
| Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва | БИК | 044525225 |
| | К/Сч. № | 30101810400000000225 |

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

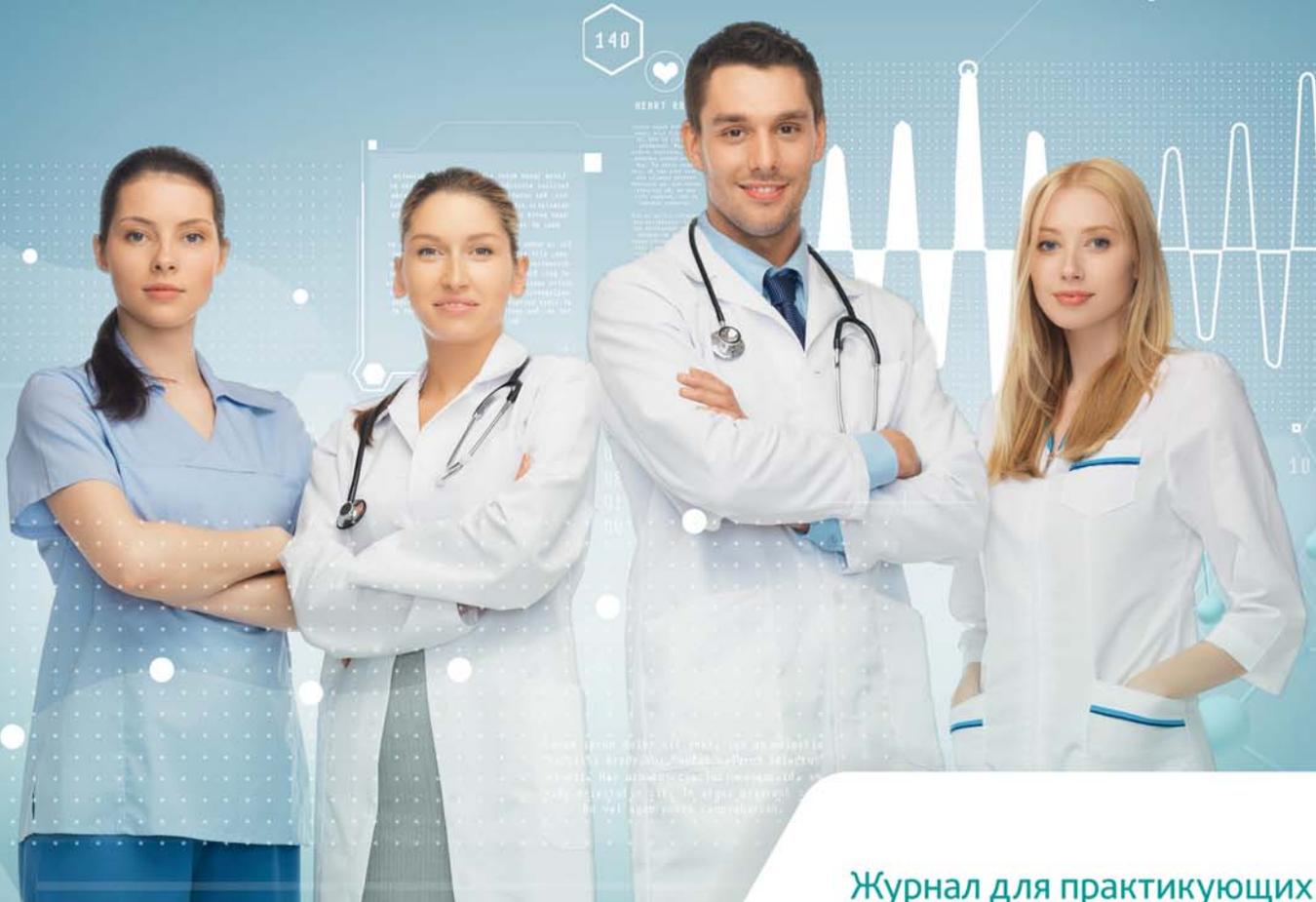
WWW.MED-SOVET.PRO

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
www.remedium.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro



№15 2018

НОВОСТИ

6

NEWS**ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ****CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE****В.В. АРХИПОВ**

Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких. В фокусе – двойные комбинации бронхолитиков

8

V.V. ARKHIPOV

Prevention of copd exacerbations. Focus on dual bronchodilators

И.В. ЛЕЩЕНКО

Фиксированные комбинации длительно действующих бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких: безопасность, эффективность и сердечно-сосудистая система

18

I.V. LESHCHENKO

Fixed dose long-acting bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: safety, effectiveness and cardiovascular system

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, А.Г. РОМАНОВСКИХ, Ю.Г. БЕЛОЦЕРКОВСКАЯ

Новые возможности фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких

28

A.I. SINOPALNIKOV, A.G. ROMANOVSKIKH, Yu.G. BELOTSEKOVSKAYA

New possibilities of pharmacotherapy for chronic obstructive pulmonary disease

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**BRONCHIAL ASTHMA****Р.С. ФАССАХОВ**

Легкая бронхиальная астма: от парадоксов к оптимизации терапии

38

R.S. FASSAKHOV

Mild asthma: from paradoxes to therapy optimization

Н.М. НЕНАШЕВА

Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии

44

N.M. NENASHEVA

Severe eosinophilic bronchial asthma: new therapeutic options

Г.Л. ИГНАТОВА, Е.В. БЛИНОВА, О.Л. МИНАКИНА

Клиническая эффективность анти-IgE-терапии у взрослых пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики

54

G.L. IGNATOVA, E.V. BLINOVA, O.L. MINAKINA

Clinical efficacy of anti-ige-therapy in adult patients with severe uncontrolled bronchial asthma in real clinical practice

А.С. БЕЛЕВСКИЙ, А.А. ЗАЙЦЕВ

Фармакоэкономические аспекты терапии бронхиальной астмы: реальная клиническая практика

60

A.S. BELEVSKY, A.A. ZAITSEV

Pharmacoeconomic aspects of bronchial asthma therapy: real clinical practice

Р.С. ФАССАХОВ

Тяжелая эозинофильная астма: терапевтический потенциал Реслизумаба

70

R.S. FASSAKHOV

Severe eosinophilic asthma: therapeutic potential of reslizumab

ИНФЕКЦИИ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ**А.А. ЗАЙЦЕВ**

Эпидемиология и фармакотерапия инфекций нижних дыхательных путей: место «защищенных» аминопенициллинов

Н.В. ОРЛОВА, Т.Г. СУРАНОВА

Острые респираторные заболевания: особенности течения, медикаментозная терапия

О.В. ФЕСЕНКО

Актуальные аспекты применения эргоферона в амбулаторно-поликлинической практике

ШКОЛА ПУЛЬМОНОЛОГА**А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ**

Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных ХОБЛ: проблема выбора

Г.Л. ИГНАТОВА, В.Н. АНТОНОВ, М.П. КОСТИНОВ, А.Д. ПРОТАСОВ

Индивидуальная защита и популяционный эффект – две стороны одной медали

Н.Б. ЛАЗАРЕВА, В.А. ЕРМАКОВА

Отхаркивающие лекарственные средства: принципы выбора и возможности современной фитотерапии

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ**А.А. ВИЗЕЛЬ, И.Ю. ВИЗЕЛЬ**

Фиксированная комбинация адреномиметика и холиноблокатора 12-часового действия в новом устройстве доставки: аналитический обзор

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

Короткие курсы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у взрослых. Лучше меньше, да лучше

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**С.Н. АВДЕЕВ, Н.В. ТРУШЕНКО**

Антифибротическая терапия идиопатического легочного фиброза: соотношение эффективности и безопасности

ДИССЕРТАНТ**С.С. БОНДАРЬ, И.В. ТЕРЕХОВ, В.С. НИКИФОРОВ, В.К. ПАРФЕНЮК, Н.В. БОНДАРЬ**

Роль супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7 в регуляции фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF- κ B в мононуклеарных лейкоцитах и продукции цитокинов у реконвалесцентов внебольничной пневмонии

INFECTIONS IN PULMONOLOGY

76

A.A. ZAITSEV

Epidemiology and pharmacotherapy of lower respiratory tract infections: role of inhibitor-protected aminopenicillins

82

N.V. ORLOVA, T.G. SURANOVA

Acute respiratory diseases: progression features, pharmaceutical therapy

O.V. FESENKO

Actual aspects of use of ergoferon in outpatient polyclinic practice

PULMONOLOGIST SCHOOL

96

A.I. SINOPALNIKOV

Fixed-dose combinations of bronchodilators in the treatment of patients with copd: problem of choice

102

G.L. IGNATOVA, V.N. ANTONOV, M.P. KOSTINOV, A.D. PROTASOV

Individual protection and population effect – two sides of one medal

110

N.B. LAZAREVA, V.A. ERMAKOVA

Expectorants: principles of choice and possibilities of modern herbal therapy

RATIONAL PHARMACOTHERAPY

116

A.A. VIZEL, I.Yu. VIZEL

24-Hour fixed-dose combination of adrenergic agonist and cholinergic antagonist in a new administration device: analytical review

124

A.I. SINOPALNIKOV

Short antibiotic courses in community-acquired pneumonia in adults: less is better

INTERSTITIAL LUNG DISEASE

131

S.N. AVDEEV, N.V. TRUSHENKO

Antifibrotic therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: efficiency / safety ratio

DISSERTANT

138

S.S. BONDAR, I.V. TEREKHOV, V.S. NIKIFOROV, V.K. PARFENYUK, N.V. BONDAR

The role of suppressor of cytokine signaling socs7 in the regulation of the phosphorylation of inhibitor of nuclear transcription factor nf- κ b in mononuclear leukocytes and production of cytokines in community-acquired bacterial pneumonia



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: С.Н. АВДЕЕВ, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист пульмонолог МЗ РФ
Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская академия последипломного образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртчян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свиштукин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семилазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сырашова А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИППО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Хашукова А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхта Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Юреньева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова,

Наталья Марченко, Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Кчаева, Андрей Качалин,

podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции,

исключительные (имущественные) права с момента получения материалов

принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов

без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.

Номер подписан в печать 5 октября 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018



FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Issue: S.N. AVDEEV, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alekseeva LI, MD, Prof., Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov M.B., Acad. of RANS, MD, Prof., GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Diabetology

Apolkhina I.A., MD, Prof., Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Ashrafyan LA, MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blukhin B.M., MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Buralikina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Garashchenko T.I., MD, Prof., Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical

Gasiliina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

Goncharova O.V., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Durinyan, PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Zakharova IN, MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilyina NI, MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

Maev I.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology

Melnikova I.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnicenko G.A., Acad. of RAS, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre FGBU of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

Mkrumyan A.M., MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov E.L., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina L.L., MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, St. Petersburg.

Nikiforov V.S., MD, Prof., I.I. Mechnikov North-West State Medical University I.I. of the RF Ministry of Health

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

Parfenov V.A., MD, Prof., Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

Rusakov I.G., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Ryazantsev SV, MD, Prof., Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin VM, MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov VF, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FBGU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov V.N., Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shestakova M.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director for Research, Endocrinology Research Center FGBU of RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, ERC FGBU

Shlyakhto E.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editorial Office: REMEDIUM LLC

Director General: Tatiana Kosareva

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Patilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФЦ77-30814 of December 26,

2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those

of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of

receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements. Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising.

The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКОВ МОЖЕТ СНИЗИТЬ НЕОБХОДИМОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Анализ данных исследований высокого качества показал, что ежедневное использование пробиотиков снижает вероятность назначения антибиотиков на 53%.

По данным центров по борьбе с болезнями и их профилактике, в США ежегодно насчитывается около двух миллионов случаев резистентности к антибиотикам, которые приводят к 23000 смертей. Сокращение случаев использования антибиотиков является одной из стратегий борьбы с резистентностью. Международная группа ученых установила, что использование пробиотиков связано со снижением необходимости назначения антибиотиков в ходе лечения младенцев и детей.

Исследователи из США, Англии и Нидерландов провели анализ данных и выявили, что вероятность того, что детям и младенцам будет назначен прием антибиотиков, была снижена на 29% в случае ежедневного использования пробиотиков. При анализе данных только исследований высокого качества процентное соотношение повысилось до 53%. Ученые полагают, что использование пробиотиков на регулярной основе может стать потенциальным методом сокращения применения антибиотиков.

Ученые уже имеют данные о том, что потребление пробиотиков снижает частоту случаев, длительность и степень тяжести определенных типов острых респираторных и желудочно-кишечных инфекций. Существует множество потенциальных механизмов, посредством которых пробиотики борются с инфекциями, такими как выработка ингибиторов патогенов, иммунная регуляция и др.

Ученые отмечают, что необходимы дальнейшие исследования пациентов различных возрастных групп, и в частности пожилых пациентов, для того чтобы оценить, связано ли продолжительное использование пробиотиков с общим сокращением числа назначений антибиотиков.



НОБЕЛЕВСКУЮ ПРЕМИЮ ПО МЕДИЦИНЕ ПРИСУДИЛИ ЗА НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Нобелевская премия по медицине за 2018 год присуждена Джеймсу Эллисону и Тасуку Хондзё, разработавшим новый метод иммунотерапии рака.

«Основополагающие открытия двух лауреатов – важная веха в нашей борьбе против рака», – отметили в Нобелевском комитете при Каролинском медицинском институте. Одна из самых главных проблем в онкологии состоит в том, что злокачественные опухоли в большинстве случаев не распознаются иммунной системой. В 1992 году Хондзё обнаружил на поверхности Т-лимфоцитов (клеток иммунной системы) молекулу белка PD-1, который раковые клетки «ухитряются» блокировать, становясь «невидимыми» для иммунных клеток. Позже были разработаны лекарственные антитела, блокирующие способность раковых клеток «выключать» PD-1 и тем самым возвращающие организму возможность распознавать и уничтожать злокачественные опухоли. В 1995 году Эллисон впервые обнаружил Т-лимфоциты (CTLA-4), выступающие в качестве ингибитора (подавляющего элемента) для Т-клеток. В следующем году команда ученых под руководством Эллисона разработала антитела, которые блокируют активность Т-лимфоцитов. Таким образом, с помощью нового лекарства ученым удалось подавить несколько видов рака у мышей. Тасуку Хондзё – японский ученый-иммунолог. Его научная работа отмечена рядом наград, в том числе премией Роберта Коха, премией Вильяма Коли и императорской премией Японской академии наук.

Джеймс Эллисон – американский специалист по иммунотерапии рака, профессор онкологического центра Техасского университета. Он написал более 250 статей, опубликованных в ведущих научных журналах, и получил ряд престижных премий.



УЧЕНЫЕ УСТАНОВИЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СНИЖЕНИЕМ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ И РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Быстрое снижение легочной функции связано с увеличением числа вновь регистрируемых случаев сердечно-сосудистых заболеваний.

Ученые провели исследование, целью которого являлась оценка взаимосвязи между длительным снижением легочной функции и сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и инсультом. В исследовании приняли участие более 10000 человек, которые не страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для того чтобы оценить взаимосвязь между быстрым снижением в объеме воздуха при форсированном выдохе в единицу времени или в форсированной жизненной емкости легких и последующими инцидентными сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, инсультом, ученые использовали многофакторную регрессионную модель Кокса, скорректированную на данные спирометрии на исходном уровне, рост, индекс массы тела, демографические характеристики, сахарный диабет, артериальную гипертензию, частоту пульса, уровень липопротеидов низкой плотности, использование гиполипидемических средств, курение и N-терминальный фрагмент прогормона натрийуретического пептида типа В.

Средний возраст участников исследования составил 54 ± 6 лет (56% женщины). В ходе наблюдений на протяжении более 17 лет у 14% участников развилась сердечная недостаточность, у 11% ишемическая болезнь сердца, у 6% случился инсульт и у 24% наблюдалось сочетание данных состояний. Резкое снижение в объеме воздуха при форсированном выдохе в единицу времени или в форсированной жизненной емкости легких были связаны с повышенным риском инцидентной сердечной недостаточности. Быстрое снижение в объеме воздуха при форсированном выдохе в единицу времени было также связано с инцидентным инсультом.

Ученые пришли к выводу, что быстрое снижение легочной функции, оценка которой проводилась с помощью спирометрии, связано с увеличением числа вновь регистрируемых случаев последующих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инцидентной сердечной недостаточности.



ХРОНИЧЕСКОЕ КУРЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ ОКАЗЫВАЕТ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛЕГКИЕ

Бронхоскопия показала, что дыхательные пути тех, кто курит электронные сигареты, являются рыхлыми и эритематозными.

Согласно исследованию, проведенному учеными из США, хроническое курение электронных сигарет имеет биологическое воздействие на легкие, которое обусловлено пропиленгликолем и растительным глицерином.

Ученые оценили воздействие хронического курения электронных сигарет на мерцательный эпителий. В исследовании приняли участие здоровые некурящие люди, курящие сигареты и те, кто курит электронные сигареты. Всем участникам была проведена бронхоскопия, а также были получены образцы бронхиальной браш-биопсии и лаважа.

Исследователи выявили, что дыхательные пути тех, кто курит электронные сигареты, являются рыхлыми и эритематозными. Около 300 белков экспрессируются иначе в эпителиальных клетках в образцах биопсии, полученных в дыхательных путях курящих табачных сигарет и электронных сигарет. При этом только 78 белков были изменены в обеих группах и 113 белков имели уникальные изменения у курящих электронных сигарет. У тех, кто курит электронные сигареты, повышены уровни муцина 5 AC (MUC5AC) и MUC4, а также цитохрома P450. Распыленные пропиленгликоль и растительный глицерин значительно повышают уровень белка MUC5AC в культурах эпителия дыхательных путей человека и мышей. Жидкости для электронных сигарет быстро проникают в клетки, и пропиленгликоль и растительный глицерин снижают мембранную текучесть и нарушают диффузию белков.

Авторы исследования отмечают, что данные изменения могут иметь клинические последствия для развития хронических заболеваний легких. Потребуется дальнейшее исследование для того чтобы полностью понять воздействие курения электронных сигарет на легкие.

ПОИСК НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ БОРЬБЫ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Разработана молекула, действующая против нескольких грамотрицательных бактерий, которые стали резистентными ко всем существующим антибиотикам.

Резистентные ко многим препаратам грамотрицательные бактерии имеют не одну, а две мембраны, которые защищают их от воздействия антибиотиков. Ученые из США нашли способ проникать в грамотрицательные бактерии, что может стать основой для разработки нового класса антибиотиков. Исследователи использовали ариломицины, молекулы природного происхождения, которые ингибируют бактериальную сигнальную пептидазу I типа, фермент, который располагается между цитоплазматической и внешней мембранами. Данный фермент находится на поверхности второй защитной мембраны, что делает его доступной мишенью для воздействия.

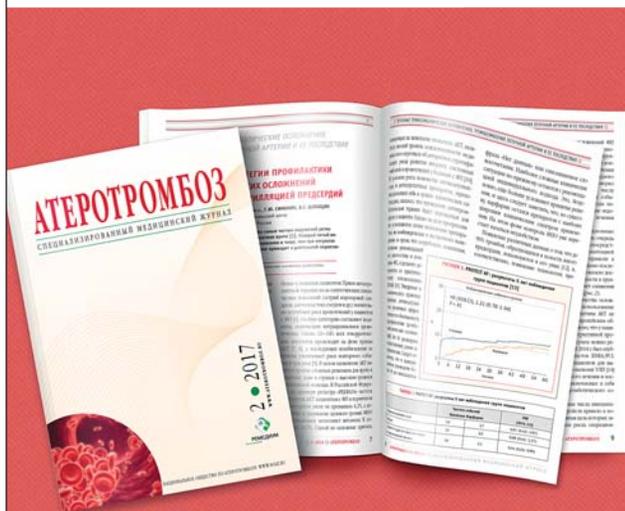


Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В ФОКУСЕ – ДВОЙНЫЕ КОМБИНАЦИИ БРОНХОЛИТИКОВ

Обострения ХОБЛ возникают практически у всех больных, а у половины пациентов в РФ (52%) за год обострения отмечаются два или более раза либо требуют госпитализации больного в стационар. В основе обострения ХОБЛ лежит острое усиление процессов воспаления в дыхательных путях больного под воздействием ряда факторов. Современная фармакотерапия предоставляет врачу целый ряд опций для снижения числа обострений. В настоящем обзоре представлены данные, свидетельствующие о максимальном снижении риска обострений при назначении комбинации тиотропий/олодате-рол или тройной терапии.

Ключевые слова: ХОБЛ, обострения, комбинации бронхолитиков длительного действия, тиотропий/олодате-рол.

V.V. ARKHIPOV, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
PREVENTION OF COPD EXACERBATIONS. FOCUS ON DUAL BRONCHODILATORS

COPD exacerbations occur in almost all patients, and half of patients in the Russian Federation (52%) have two or more exacerbations per year or require urgent admission to hospital. COPD exacerbations come from increased acute inflammation in the respiratory tract of a patient under the influence of many factors. Modern pharmacotherapy provides the physician with several options in reducing the number of exacerbations. This review provides evidence about the maximum reduction in exacerbation risk due to the administration of tiotropium/olodaterol combination or triple therapy.

Keywords: COPD, exacerbations, dual bronchodilators, tiotropium/olodaterol.

ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ

Распространенность и последствия обострений ХОБЛ

Обострения заболевания возникают практически у всех больных ХОБЛ, а у половины больных в нашей стране (52%) за год обострения отмечаются два или более раза или требуют госпитализации больного в стационар¹ [2]. Нередко больные настолько привыкают к частым нетяжелым обострениям, что не сообщают о них лечащему врачу [3], но это не значит, что обострение является неизбежным проявлением заболевания, которое не требует от врача дополнительных действий. Напротив, каждое обострение вносит свой вклад в прогрессирование ХОБЛ.

■ У больного, который перенес обострения в течение последующего года, темпы снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) увеличиваются примерно в два раза по сравнению с исходным [4].

■ По мере того как заболевание прогрессирует, тяжесть обострений возрастает, а средние интервалы между обострениями сокращаются (анализ 73 106 больных ХОБЛ, рис. 1) [5, 6].

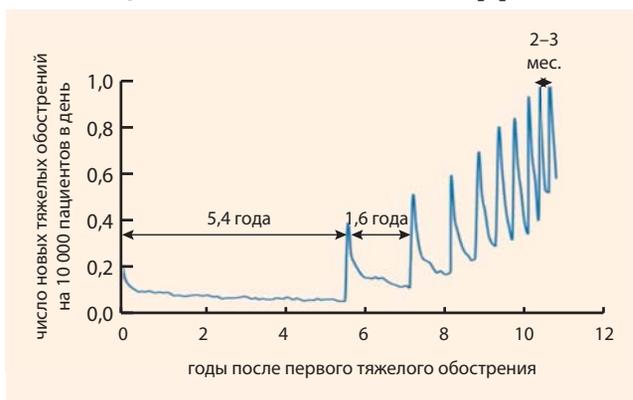
В период обострения у больного не только усиливаются респираторные симптомы, но и возрастает вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Например, в первые пять суток после начала обострения риск развития инфар-

кта миокарда увеличивается в 2,3 раза [7]. Обострение может спровоцировать декомпенсацию сахарного диабета, язву желудка, нарушение мозгового кровообращения и другие жизнеугрожающие состояния [8]. Таким образом, предупреждение обострений является важнейшей стратегической задачей терапии ХОБЛ [1].

Причины и физиология обострений ХОБЛ

В основе обострения ХОБЛ лежит острое усиление процессов воспаления в дыхательных путях больного под воздействием ряда факторов [9, 10]:

Рисунок 1. Зависимость числа и тяжести обострений ХОБЛ от продолжительности заболевания [6]



¹ Два и более обострения за год или одно тяжелое обострение (госпитализация) принято рассматривать как частые обострения ХОБЛ. Под обострением принято понимать острое усиление респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии [1].

■ острая бактериальная инфекция является непосредственной причиной обострений ХОБЛ в 55–57% случаев. Для больных ХОБЛ характерно нарушение фагоцитоза [11], поэтому обострения, связанные с бактериями, часто повторяются из раза в раз (если предшествующее обострение ХОБЛ было связано с бактериальной инфекцией, причиной следующего обострения в 76% случаев также будут бактерии), т. к. возбудитель продолжает персистировать в дыхательных путях даже после клинически успешного курса антибиотиков [12];

■ острая вирусная инфекция вызывает 29–36% всех обострений;

■ еще в 24–25% обострение связано с инфильтрацией дыхательных путей эозинофилами. Причиной активной миграции эозинофилов может стать контакт больного с загрязненным воздухом и вдыхание различных раздражителей.

Обострение ХОБЛ сопровождается усилением воспаления и отеком слизистой оболочки бронхов, разрушением элементов соединительной ткани дыхательных путей под воздействием ферментов, которые выделяют нейтрофилы и макрофаги, а в просвет выделяется повышенное количество слизи

Независимо от причины, обострение сопровождается усилением воспаления и отеком слизистой оболочки бронхов, разрушением элементов соединительной ткани дыхательных путей под воздействием ферментов, которые выделяют нейтрофилы и макрофаги, а в просвет выделяется повышенное количество слизи. Эти процессы вызывают задержку воздуха в дистальных дыхательных путях (гиперинфляция легких). Одновременно снижается дыхательный объем и увеличиваются энергетические затраты, связанные с поддержанием адекватной вентиляции, возникает тяжелая одышка, кашель. Гиперинфляция отрицательно сказывается на функционировании сердечно-сосудистой системы [13].

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Поскольку большинство обострений ХОБЛ связано с респираторной инфекцией, вакцинация представляется наиболее простым и логичным мероприятием, направленным на снижение числа обострений. На сегодняшний день для вакцинации больных ХОБЛ используют противогриппозную вакцину, 23-валентную полисахаридную и 13-валентную конъюгированную пневмококковые вакцины. Также имеется опыт использования антигемофильной вакцины (в РФ такая вакцина доступна только для детей). В целом ряде исследований вакцинация показала способность снижать число обострений ХОБЛ и уменьшать частоту развития пневмоний [14, 15]. С другой стороны, вакцин к целому ряду потенциальных возбудителей обострений пока не существует.

К важным условиям для снижения числа обострений следует также отнести прекращение курения, активный

образ жизни и регулярные физические нагрузки в рамках легочной реабилитации [16, 17]. Однако наиболее важным путем профилактики обострений ХОБЛ является оптимальная поддерживающая терапия. Ниже мы разберем четыре механизма [18], благодаря которым современные препараты способны предотвращать обострения ХОБЛ.

Уменьшение гиперинфляции легких

Гиперинфляция проявляется увеличением объема воздуха, который остается в легких в конце выдоха. Выделяют динамическую (воздух задерживается в легких во время выполнения физических нагрузок из-за резкого сокращения продолжительности выдоха) и статическую (в условиях покоя) гиперинфляцию [19]. Выраженная легочная гиперинфляция отрицательно влияет на насосную функцию сердца (сдавление камер сердца и снижение их диастолического наполнения кровью) [20]. Степень гиперинфляции коррелирует с выраженностью одышки и риском летального исхода у больных ХОБЛ [19, 20].

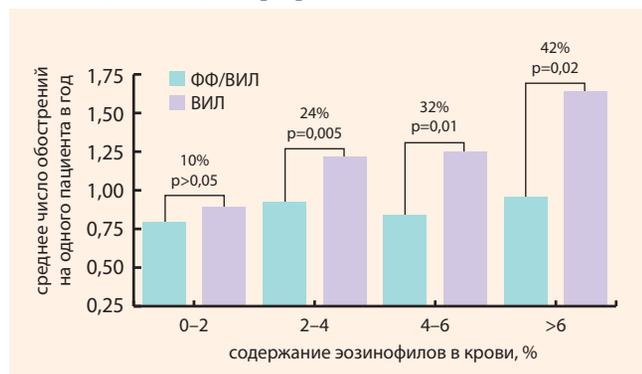
Обострение ХОБЛ характеризуется возникновением или усилением ранее имевшейся гиперинфляции. Для больных в состоянии обострения характерно частое поверхностное дыхание, больные не в состоянии выполнять физические нагрузки, а при тяжелых обострениях возникает дыхательная недостаточность [21]. С другой стороны, в целом ряде исследований было показано, что длительно действующие бронхолитики способны снижать уровень гиперинфляции, благодаря чему у больных увеличивается дыхательный объем (ДО) и снижается одышка. Например, после применения антихолинергика тиотропия у больных с умеренным и тяжелым ограничением воздушного потока ДО возрастает в среднем на 153 мл. В этом же исследовании у больных, получавших длительно действующий β_2 -агонист олодатерол, отмечалось увеличение ДО на 155 мл. Примечательно, что антихолинергикам и β_2 -агонистам присущи разные механизмы воздействия на дыхательные пути. Поэтому, когда два препарата с различным механизмом действия назначались вместе, они усиливали действие друг друга, в результате чего удавалось добиться увеличения ДО на 254 мл по сравнению с плацебо [22].

У пациентов, постоянно получающих эффективную бронхолитическую терапию, в случае обострения гиперинфляция увеличивается значительно меньше по сравнению с больными, которые не получали бронхолитики длительного действия

Аналогичные результаты были получены в исследованиях других комбинаций бронхолитиков с антихолинергическим и адреностимулирующим эффектами [23]. Причем оказалось, что комбинация двух бронхолитиков в большей степени снижает гиперинфляцию по сравнению с комбинацией β_2 -агониста с ингаляционным ГКС [24].

У пациентов, постоянно получающих эффективную бронхолитическую терапию, в случае обострения гиперинфляция

Рисунок 2. Влияние комбинации вилантерола с флутиказона фууроатом в сравнении с монотерапией вилантеролом на число обострений ХОБЛ в зависимости от уровня эозинофилов в крови [33]



ринфляция увеличивается значительно меньше по сравнению с больными, которые не получали бронхолитики длительного действия. В результате обострение не приводит к значительному увеличению работы дыхания, также в меньшей степени увеличивается одышка. В итоге больные, получающие поддерживающую терапию, легче переносят обострения. У них реже возникает необходимость в дополнительных врачебных назначениях и госпитализациях, следовательно, снижается число умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ².

Увеличение гиперинфляции является универсальным патологическим механизмом, характерным для обострений любой этиологии [19]. Поэтому назначение бронхолитиков длительного действия можно рассматривать в качестве универсального метода профилактики обострений независимо от этиологии. С другой стороны, гиперинфляция провоцирует механический стресс, под воздействием которого в дыхательных путях происходит выработка медиаторов воспаления [25]. Таким образом, препараты, уменьшающие гиперинфляцию, обладают определенным противовоспалительным действием.

Уменьшение гиперсекреции слизи

Воспаление дыхательных путей у больных ХОБЛ сопровождается гиперсекрецией слизи и приводит к образованию слизистых пробок в дыхательных путях. Избыточная продукция слизи увеличивает гиперинфляцию и, как следствие, приводит к увеличению тяжести заболевания и повышению риска летального исхода [26]. Назначение антихолинергиков длительного действия позволяет снизить активность бокаловидных клеток и увеличить мукоцилиарный клиренс [27]. Длительно действующие β_2 -агонисты не влияют на продукцию слизи, но способны восстанавливать активность ресничек эпителия [28], которая страдает у больных ХОБЛ. Таким образом, назначение бронхолитиков длительного действия оказывает положительное влияние на мукоци-

² Обострение, при котором требуется изменение терапии (дополнительно назначение курса системных ГКС или антибиотиков), квалифицируется как среднетяжелое. Тяжелым обострением считается обострение, требующее госпитализации больного в стационар. Легкое обострение не требует обращения к врачу и дополнительных назначений.

лиарный клиренс, что вносит свой вклад в профилактику обострений.

Выраженность симптомов

Выраженные симптомы, и в первую очередь одышка и кашель, у больных ХОБЛ связаны с высоким риском обострений [29]. Дополнительным маркером частых обострений является высокая суточная вариабельность симптомов и показателей спирометрии [30]. Бронхолитики, действующие в течение суток, и их комбинации способны эффективно контролировать выраженность симптомов и стабилизировать состояние пациентов на протяжении дня, тем самым внося вклад в профилактику обострений.

Противовоспалительное действие

В первую очередь к препаратам с противовоспалительным действием принято относить ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт). Эти препараты не оказывают влияния на гиперинфляцию и бронхиальную проходимость, не влияют на симптомы ХОБЛ, но способны снижать число обострений.

Главным механизмом противовоспалительного действия ИГКС у больных ХОБЛ является их способность снижать число и активность эозинофилов в дыхательных путях. В пользу этого утверждения свидетельствуют две закономерности, выявленные в ходе клинических исследований. Во-первых, ИГКС эффективно предотвращают обострения, не связанные с бактериальной инфекцией, но значительно в меньшей степени влияют на обострения, при которых выявляются признаки респираторной инфекции и назначаются антибиотики [31]. Во-вторых, у больных с нормальным уровнем эозинофилов крови ИГКС не влияют на число обострений, но по мере увеличения числа эозинофилов риск обострений увеличивается и одновременно возрастает профилактическая ценность ИГКС [32–34]. У больных с относительно высоким числом эозинофилов в крови комбинация β_2 -агониста длительного действия вилантерола с ИГКС флутиказона фууроатом (ФФ/ВИЛ) снижает среднее число обострений ХОБЛ на 32–42% по сравнению с монотерапией вилантеролом (ВИЛ) (рис. 2).

ИГКС снижают число эозинофилов в дыхательных путях во время обострений, уменьшают количество тучных клеток и CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), концентрацию IL-8, миелопероксидазы в мокроте; IL-6 и С-реактивного протеина в крови больных ХОБЛ (табл.) [35–39].

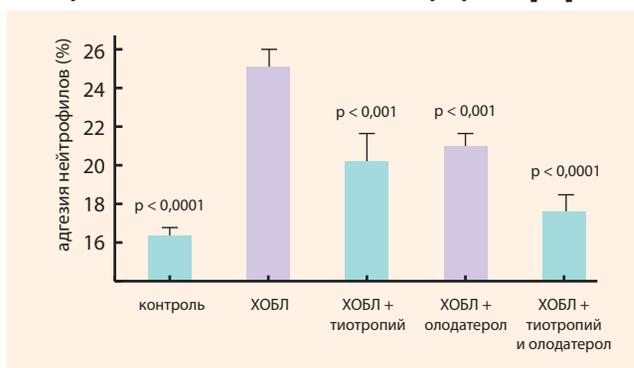
Но в то же время эффект ИГКС у больных ХОБЛ лимитирован из-за снижения активности фермента гистондеацетилазы-2 (HDAC2) [40]. Повреждение HDAC2 у больных ХОБЛ связано с курением и/или окислительным стрессом и приводит к развитию относительной ГКС-резистентности [41]. С другой стороны, если вместе с ГКС больному назначаются β_2 -агонисты, это приводит к усилению транслокации активных ГКС-рецепторов в ядро клеток [42]. Принято считать, что увеличение числа активных рецепторов, поступающих в ядро клеток, может компен-

сировать уменьшение активности HDAC-2 и обеспечить противовоспалительное действие ГКС у больных ХОБЛ [43, 44]. Однако клинические последствия относительной ГКС-резистентности у больных ХОБЛ окончательно не ясны. По-видимому, определенная часть больных отвечает на действие ГКС, в то время как у других пациентов эти препараты неэффективны. Ряд исследований показал снижение числа нейтрофилов в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже больных ХОБЛ, получавших ИГКС [45, 46]. Однако в других аналогичных исследованиях число нейтрофилов на фоне терапии не изменилось или даже увеличилось [47, 48].

Таким образом, эффективность ИГКС у больных ХОБЛ зависит главным образом от выраженности эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Однако у нас нет относительно простых методов, позволяющих оценить число эозинофилов в бронхах больных. Поэтому сегодня на первый план выдвинулась проблема применения уровня эозинофилов крови в качестве предиктора ответа на назначение ГКС.

Другой препарат с исключительно противовоспалительным действием – рофлумиласт, так же как и ИГКС, снижает число эозинофилов в дыхательных путях, но наряду с этим достоверно уменьшает число нейтрофилов [49]. Благодаря этому препарат способен снижать число умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ [50], причем дополнительное снижение числа обострений отмечается даже у больных, которые получают т. н. тройную терапию (длительно действующий антихолинергик, β_2 -агонист и ИГКС) [51]. С другой стороны, положительный ответ на рофлумиласт отмечается только у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ [52] и частыми обострениями [53].

Рисунок 3. Синергетическое действие тиотропия и олодатерола на подавление адгезии нейтрофилов [90]



Антихолинергики традиционно не относят к препаратам с противовоспалительным действием. Однако М-холинорецепторы были обнаружены на поверхности нейтрофилов, макрофагов и целого ряда других клеток, принимающих участие в процессах воспаления [54]. Благодаря блокаде рецепторов на поверхности этих клеток, антихолинергики способны модифицировать процессы воспаления в дыхательных путях (табл.). Важно отметить, что в экспериментах *in vitro* тиотропий показал способность повышать активность HDAC2, т. е. фермента, повреждение которого принято рассматривать в качестве главной причины ГКС-резистентности у больных ХОБЛ, и снижать продукцию IL-8, отвечающего за активацию нейтрофилов у больных ХОБЛ [55].

Наконец, определенные противовоспалительные эффекты были выявлены у β_2 -агонистов. Однако посто-

Таблица. Противовоспалительные эффекты препаратов для поддерживающей терапии ХОБЛ

| Класс препаратов | Противовоспалительные эффекты |
|------------------------------|---|
| ГКС [88] | <ul style="list-style-type: none"> снижение числа эозинофилов и тучных клеток в дыхательных путях снижение числа нейтрофилов снижение концентрации медиаторов воспаления, С-реактивного протеина, интерлейкинов 6 и 8 |
| рофлумиласт [49] | <ul style="list-style-type: none"> снижение числа эозинофилов и нейтрофилов уменьшение активности нейтрофилов (снижение концентрации нейтрофильной эластазы) снижение уровня интерлейкина 8 уменьшение эозинофильного катионного белка |
| антихолинергики [89–91] | <ul style="list-style-type: none"> блокада ацетилхолина, который выделяется эпителиальными клетками в ответ на медиаторы воспаления, такие как TNF-α снижение продукции Th2-цитокинов уменьшение рекрутирования эозинофилов ингибирование медиаторов TNF-α-опосредованного хемотаксиса макрофагов ингибирование медиаторов TGF-β_1-опосредованного нейтрофильного воспаления адгезия нейтрофилов совместно с β_2-агонистами |
| 14–15-членные макролиды [92] | <ul style="list-style-type: none"> повышение эффективности фагоцитоза бактерий снижение продукции нейтрофильной эластазы разрушение бактериальных биопленок |
| β_2 -агонисты [93] | <ul style="list-style-type: none"> ингибируют высвобождение медиаторов тучных клеток уменьшают экссудацию плазмы через стенки капилляров β_2-рецепторы имеют нейтрофилы, эозинофилы и Т-лимфоциты, однако эти рецепторы подвергаются быстрой десенситизации под воздействием β_2-агонистов |
| N-ацетилцистеин [94] | <ul style="list-style-type: none"> антиоксидантный эффект |

янная стимуляция β_2 -адренорецепторов на поверхности иммунных клеток вызывает быструю десенситизацию (снижение чувствительности рецепторов) и затухание эффекта [40]. С другой стороны, комбинация β_2 -агонистов с антихолинергиками способна дополнительно усилить противовоспалительные эффекты этих препаратов. Так, например, комбинация тиотропия с олодатеролом снижает способность нейтрофилов к адгезии в стимулированной мокроте больных ХОБЛ в большей степени, чем каждый из препаратов по отдельности (рис. 3) [90].

СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ: ПОТЕНЦИАЛ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Бронхолитики длительного действия

Монотерапия бронхолитиками длительного действия обеспечивает у больных ХОБЛ заметное снижение числа обострений и госпитализаций. Так, согласно результатам метаанализа [56] усредненное снижение числа обострений под влиянием β_2 -агонистов оценивается на уровне 21–22% (здесь и далее в сравнении с плацебо). Однако для постоянной терапии β_2 -агонистами имеется ряд ограничений. Во-первых, у больных с полиморфизмом β_2 -рецепторов Gly16Gly, Arg16Gly эти препараты демонстрируют низкую эффективность и быстрое развитие десенситизации [57]. Во-вторых, применение β_2 -агонистов у больных ХОБЛ может сопровождаться такими нежелательными эффектами, как сердцебиение, тремор, снижение уровня калия и повышение уровня глюкозы в плазме. В наблюдательных исследованиях эти препараты в 2,2–4,5 раза увеличивали риск развития аритмий (по сравнению с больными, которые не принимали β_2 -агонисты) [58, 59] и на 31% увеличивали число госпитализаций и обращений за неотложной помощью по поводу нежелательных сердечно-сосудистых событий [60]. Таким образом, соотношение «польза – риск» для β_2 -агонистов выглядит не вполне однозначным.

Антихолинергики, напротив, достоверно снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертность от сердечно-сосудистых причин³ [61]. Кроме того, в двух прямых сравнительных исследованиях была доказана способность тиотропия снижать число тяжелых обострений ХОБЛ на 36–37% больше по сравнению с β_2 -агонистами: индакатеролом [62] и салметеролом [63]. В целом по результатам метаанализа [56] снижение числа обострений под влиянием антихолинергиков оценивается на уровне 35% по сравнению с плацебо.

Комбинации ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия (ИГКС/ДДБА)

Добавление ИГКС к терапии β_2 -агонистом позволяет дополнительно снизить число обострений. В результате больные, получающие комбинацию ИГКС/ДДБА, имеют усредненно на 33–36% меньше обострений по сравнению с группой плацебо [56]. Таким образом, эффект комбинации сопоставим с эффектом тиотропия, что под-

тверждается результатами прямого сравнительного исследования тиотропия и салметерола/флутиказона пропионата, в котором оба препарата достоверно не отличались по числу обострений ХОБЛ [64].

В плане способности уменьшать число обострений ХОБЛ комбинация ИГКС/ДДБА имеет ряд терапевтических ограничений:

- комбинация эффективна у больных с эозинофильным характером воспаления в дыхательных путях. У больных с низким числом эозинофилов эффект комбинации не отличается от эффекта β_2 -агониста [34]. При этом фенотип ХОБЛ с высоким содержанием эозинофилов не является устойчивым, у 30–45% больных число эозинофилов может существенно меняться с течением времени [65, 66], что затрудняет обоснованное назначение ГКС;

- постоянное назначение ИГКС оборачивается рядом нежелательных эффектов, в ряду которых в первую очередь следует отметить респираторные инфекции и пневмонии [67]. Расчеты, выполненные на основании клинических исследований, показали, что в среднем на каждые 100 пациентов, получающих ИГКС, в год происходит одно предотвращенное благодаря терапии тяжелое обострение и одновременно два случая развития пневмонии [68, 69]. В этой перспективе положительного соотношения между пользой и риском можно ожидать только у больных, имеющих в крови более 4% эозинофилов. У ста таких больных на два случая развития пневмонии в год приходится пять предотвращенных тяжелых обострений ХОБЛ. Интересно отметить, что терапия тиотропием не только обеспечивает сопоставимое с комбинацией ИГКС/ДДБА снижение числа обострений, но и обладает способностью достоверно снижать число пневмоний [70].

Тройная терапия

Совместное назначение трех препаратов, каждый из которых обладает способностью снижать число обострений, является закономерной терапевтической опцией для наиболее тяжелых больных. Ряд исследований показал преимущества тройной терапии по сравнению как с тиотропием [71], так и с комбинацией ИГКС/ДДБА [72]. Усредненный эффект тройной терапии по сравнению с плацебо оценивается как снижение числа обострений на 42% [56]. Однако тройная терапия, по-видимому, не является универсальным решением проблемы частых обострений. Дополнительный анализ результатов исследования TRINITY (N = 2 691) [71], в котором эффективность тройной экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионат/гликопирроний/формотерол сравнивалась с эффектом тиотропия, показал, что у больных с низким числом эозинофилов тройная комбинация не имеет статистически достоверных преимуществ по сравнению с монотерапией тиотропием (рис. 4). Таким образом, назначение тройной терапии, так же как и назначение ИГКС, требует оценки числа эозинофилов [73].

³ Доказательства снижения смертности были получены только для одного препарата данного класса – тиотропия.

Комбинации бронхолитиков длительного действия

Комбинации двух бронхолитиков длительного действия с разным механизмом действия (антихолинергик и β_2 -агонист) обеспечивают максимально возможный уровень бронходилатации и максимальное влияние на гиперинфляцию у больных ХОБЛ [74]. Результаты метаанализа 23 исследований, в которых участвовало 27 172 больных ХОБЛ, показали, что двойные комбинации снижают число обострений на 18% по сравнению с назначением β_2 -агонистов (рис. 5). При назначении комбинации «антихолинергик/ β_2 -агонист» по сравнению с монотерапией антихолинергиком комбинация препаратов не обеспечивает статистически значимых преимуществ в плане снижения числа обострений [95].

Важной вехой в оценке двойных комбинаций стала публикация результатов исследования FLAME [75]. В этом исследовании продолжительностью 52 нед. 3 362 больных были рандомизированы для приема двойной комбинации бронхолитиков (гликопирроний/индакатерол) или комбинации ИГКС/ДДБА (флутиказона пропионат/салметерол). Исследование показало, что в группе больных, получавших два бронходилататора, число обострений оказалось на 12% ниже. Однако преимущество комбинации бронхолитиков в этом исследовании не было абсолютным. Дело в том, что у больных с числом эозинофилов ≥ 150 в мкл (или $\geq 5\%$ от общего числа клеток) различия между препаратами оказались статистически незначимыми [76].

Также не удалось подтвердить преимущество двойной комбинации по сравнению с антихолинергиком, входящим в состав комбинации (рис. 5). Например, в исследовании SPARK [77] на протяжении 64 недель у 2 224 больных ХОБЛ сравнивалось влияние на число обострений (главная конечная точка) комбинации гликопирроний/индакатерол, монотерапии гликопирронием и монотерапии тиотропием. По числу тяжелых обострений комбинация достоверно не отличалась от монотерапии антихолинергиками. Число умеренных и тяжелых обострений в группе гликопиррония/индакатерола оказалось на 12% ниже по сравнению с монотерапией гликопирронием ($p < 0,05$), однако в сравнении с тиотропием отличия не были достоверными⁴ (рис. 6). Не удалось подтвердить преимущество двойных комбинаций по сравнению с тиотропием и в ряде других исследований гликопиррония/индакатерола и умеклидиния/вилантерола [78, 79].

Рисунок 4. Отношение риска умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ у больных, получавших тройную терапию, по сравнению с монотерапией тиотропием в зависимости от числа эозинофилов в крови [71]

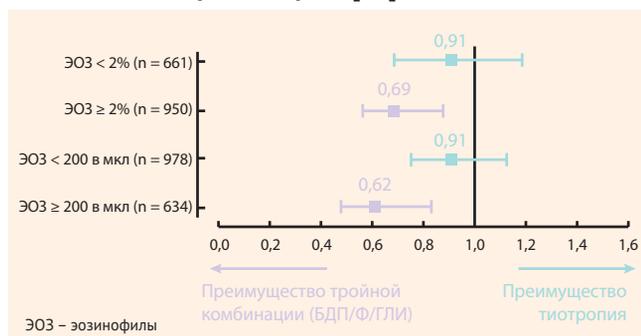
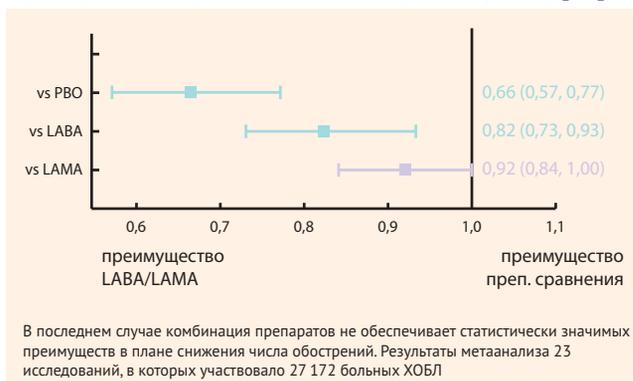
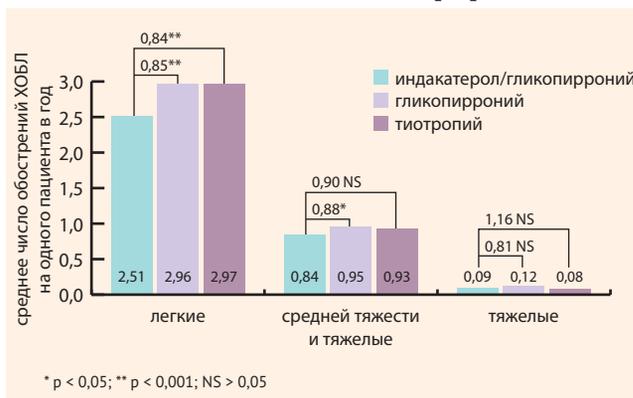


Рисунок 5. Снижение риска обострений ХОБЛ при назначении комбинации антихолинергик/ β_2 -агонист по сравнению с плацебо (РВО), с монотерапией β_2 -агонистом (LABA) и монотерапией антихолинергиком (LAMA) [95]



В последнем случае комбинация препаратов не обеспечивает статистически значимых преимуществ в плане снижения числа обострений. Результаты метаанализа 23 исследований, в которых участвовало 27 172 больных ХОБЛ

Рисунок 6. Среднее число обострений ХОБЛ на одного пациента в год в исследовании SPARK [77]



тропием отличия не были достоверными⁴ (рис. 6). Не удалось подтвердить преимущество двойных комбинаций по сравнению с тиотропием и в ряде других исследований гликопиррония/индакатерола и умеклидиния/вилантерола [78, 79].

Таким образом, новые комбинированные препараты превосходят антихолинергики по целому ряду параметров (влияние на показатели спирометрии, снижение гиперинфляции, качество жизни больных, уровень одышки), кроме влияния на число обострений.

Тиотропий/олодатерол

Комбинация тиотропий/олодатерол отличается от других комбинированных препаратов по ряду параметров:

- во-первых, тиотропий, входящий в состав препарата, в ряду других антихолинергиков отличается максимальной продолжительностью действия [80, 81];
- по отдельности тиотропий и олодатерол снижают тонус бронхов на 84 и 77% соответственно, но назначенные вместе, эти препараты обеспечивают максимально возможный уровень бронходилатации [82];

⁴ В этом исследовании комбинация оказалась более эффективна, чем тиотропий, только при сравнении числа легких обострений.

■ тиотропий/олодатерол назначается больным ХОБЛ при помощи жидкостного ингалятора Респимат, который не требователен к условиям ингаляции и обеспечивает доставку в дыхательные пути 53% от номинальной дозы [83]. Таким образом, по уровню легочной депозиции Респимат существенно превосходит такие ингаляторы, как Бризхалер, Дженуэйр и Эллипта [84, 85].

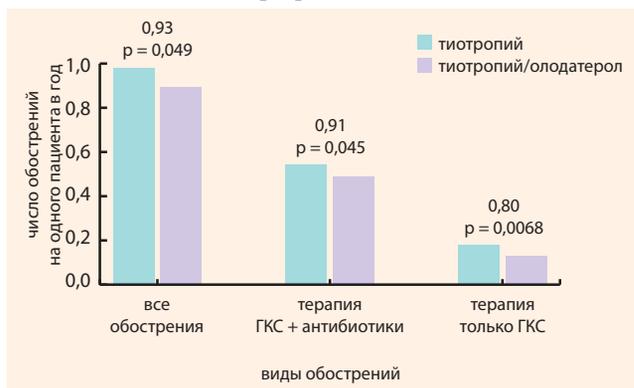
Комбинации двух бронхолитиков с разным механизмом действия (антихолинергик и β_2 -агонист) обеспечивают максимально возможный уровень бронходилатации и максимальное влияние на гиперинфляцию у больных ХОБЛ

Однако главной особенностью комбинации тиотропий/олодатерол является то, что на сегодняшний день это единственная комбинация двух бронхолитиков, для которой доказана способность снижать число обострений в сравнении с тиотропием.

Число обострений у больных ХОБЛ, получавших тиотропий/олодатерол и монотерапию тиотропием, было оценено в исследовании DYNAGITO, в которое было включено 7 880 больных ХОБЛ ($ОФВ_1 < 60\%$ от должного) [86]. Все больные, включенные в исследование, имели по крайней мере одно обострение за последний год, а 44% участников – ≥ 2 обострений. В исследовании было небольшое число критериев исключения: бронхиальная астма, аритмии, угрожающие жизни больного, недавний инфаркт миокарда, до включения в исследование больные могли получать любую терапию. Важно отметить, что исследователи стремились обеспечить реалистичные условия терапии, поэтому больные в ходе исследования продолжали получать дополнительные препараты для терапии ХОБЛ, в частности ИГКС, а также β -блокаторы. В исследовании не было вводного периода, который позволил бы исключить из исследования нестабильных пациентов или регулировать прием препаратов до рандомизации⁵. В результате выборка исследования оказалась максимально приближенной к реальной популяции больных ХОБЛ.

Продолжительность исследования составляла 52 нед., а первичной конечной точкой была частота среднетяжелых и тяжелых обострений, т. е. обострений, которые требовали вмешательства врача и оказания дополнительной медицинской помощи. Основным результатом исследования оказалось снижение риска обострений, требующих медицинской помощи, в группе комбинированного препарата по сравнению с тиотропием (OR 0,93, $p = 0,0498$) (рис. 7). Отдельно учитывались обострения, для терапии которых применялись только системные ГКС, и обострения, по поводу которых больным были назначены ГКС и антибиотики [86]. Различия в пользу комбинации тиотро-

Рисунок 7. Снижение числа обострений при применении комбинации тиотропий/олодатерол по сравнению с монотерапией тиотропием [86]



пий/олодатерол оказались более выражены в отношении обострений, потребовавших назначения системных ГКС, и обострений, при которых назначались системные ГКС и антибиотики. Кроме того, в группе тиотропия/олодатерола было меньше летальных исходов от ХОБЛ (достоверность различий не вычислялась). Комбинация тиотропий/олодатерол хорошо переносилась больными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная фармакотерапия предоставляет врачу целый ряд опций для снижения риска обострений ХОБЛ. С учетом данных, приведенных в настоящем обзоре, максимальное снижение риска обострений обеспечивается при назначении комбинации тиотропий/олодатерол или тройной терапии. Особое место комбинации тиотропий/олодатерол в ряду средств, снижающих риск обострений, определяется несколькими обстоятельствами.

Главной особенностью комбинации тиотропий/олодатерол является то, что на сегодняшний день это единственная комбинация двух бронхолитиков, для которой доказана способность снижать число обострений ХОБЛ в сравнении с тиотропием

Во-первых, ни одна из двойных комбинаций бронхолитиков длительного действия, кроме тиотропия/олодатерола, не обеспечивает преимуществ в плане снижения числа обострений по сравнению с тиотропием. Во-вторых, комбинация тиотропий/олодатерол эффективна независимо от типа обострений, в то время как комбинации, содержащие ИГКС, обладают преимуществами только у больных с высоким уровнем эозинофилов в крови. В-третьих, двойная комбинация бронхолитиков не повышает риск развития пневмонии и лишена других нежелательных эффектов ИГКС.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

⁵ Во многих исследованиях ХОБЛ устанавливается вводный период (2–4 нед., которые предшествуют рандомизации и назначению исследуемых препаратов), в продолжение которого у всех больных отменяют ранее назначенные препараты и переводят на одинаковое лечение. Эта особенность дизайна позволяет сбалансировать различия, возникшие из-за предшествующей терапии, и исключить нестабильных больных (например, при появлении признаков инфекции и т. п.). Но с другой стороны, вводный период является искусственной процедурой, которая может оказывать сильное влияние на результаты последующей оценки лекарственных средств [87].

Спиолто® Респимат® показан пациентам с ХОБЛ¹ для:



- уменьшения одышки^{2,3}
- снижения частоты **среднетяжелых и тяжелых** обострений ХОБЛ⁴
- улучшения переносимости физических нагрузок⁵ и качества жизни²



НАДЕЖНОСТЬ ТИОТРОПИЯ, СКОРОСТЬ ОЛОДАТЕРОЛА

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®. **2.** Singh D. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // *Respir. Med.* 2015; 109 (10): 1312-9. **3.** Buhl R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4) // *Eur Respir J.* 2015; 45: 969-979. **4.** Calverley P.M.A. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial // *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (5): 337-344. **5.** Maltais F. et al. Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease // *Ther Adv Respir Dis.* 2018; 12: 1-13.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Регистрационный номер:** ЛП-003164. **Торговое название:** СПИОЛТО РЕСПИМАТ. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** олодатерол + тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций дозированных. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит активное вещество: олодатерол – 0,0025 мг (соответственно олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (соответственно тиотропия бромид моногидрат 0,003124 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** бронхолитическое средство комбинированное (β₂-адреномиметик длительного действия + м-холиноблокатор). **Показания:** препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, принимаемый один раз в сутки, показан для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей и сопутствующей одышки; уменьшения частоты обострений; улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни. **Противопоказания:** препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ противопоказан пациентам у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Беременность и кормление грудью:** препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не должен применяться у беременных и у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода или ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора РЕСПИМАТ (5 мкг/терапевтическая доза тиотропия бромид и 5 мкг/терапевтическая доза олодатерола) один раз в день, в одно и то же время суток (см. «Инструкции по применению»). **Побочное действие:** следует принимать во внимание возможность возникновения нежелательных эффектов, характерных для всего класса β-адреномиметиков, таких как: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, головная боль, нервозность, тошнота, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

RU/SRES-18-261 от 4.06.2018. На правах рекламы

ЛИТЕРАТУРА

- From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Available from: <https://goldcopd.org>. 2017.
- Arkipov V, Arkipova D, Miravittles M, Lazarev A, Stukalina E. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 3255-3262.
- Jones PW, Lamarca R, Chuecos F et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Respir J*, 2014, 44: 1156-1165.
- Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzdorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med*, 2017, 128: 85-91.
- Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*, 2003, 41: 46-53.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*, 2012, 67: 957-963.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*, 2010, 137: 1091-1097.
- Almagro P, López García F, Cabrera FJ et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*, 2010, 104: 253-259.
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184: 662-671.
- Mayhew D, Devos N, Lambert C et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*, 2018, 73: 422-430.
- Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015, 1: 15076.
- Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important. *Eur Respir J Suppl*, 2002, 36: 9s-19s.
- Hurst JR, Wedzicha JA. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med*, 2007, 28: 525-36.
- Alfageme I, Vazquez R, Reyes N et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*, 2006, 61: 189-195.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, CD002733.
- Maddocks M, Kon SS, Singh SJ, Man WD. Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: can it reduce readmissions. *Respirology*, 2015, 20: 395-404.
- Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*, 2015, 147: 894-942.
- Beeh KM, Burgel P-R, Franssen FME et al. How Do Dual Long-Acting Bronchodilators Prevent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017, 196: 139-149.
- O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice*, 2015, 1.
- Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*, 2010, 362: 217-227.
- Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 2005, 26: 420-428.
- O'Donnell DE, Casaburi R, Frith P et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *European Respiratory Journal*, 2017, 49: 1601348.
- Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 215-228.
- Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Comparison of airway dimensions with once daily tiotropium plus indacaterol versus twice daily Advair® in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 30: 128-133.
- Garcia CS, Prota LF, Morales MM, Romero PV, Zin WA, Rocco PR. Understanding the mechanisms of lung mechanical stress. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39: 697-706.
- Hogg JC, Chu FS, Tan WC et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176: 454-459.
- Tagaya E, Yagi O, Sato A et al. Effect of tiotropium on mucus hypersecretion and airway clearance in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 39: 81-84.
- Ghosh A, Boucher RC, Tarran R. Airway hydration and COPD. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72: 3637-3652.
- Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to Evaluate Severity of COPD Exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 185: 1218-1224.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Detrended fluctuation analysis of peak expiratory flow and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*, 2012, 40: 1123-1129.
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 19-26.
- Greulich T, Vogelmeier CF. Blood eosinophils as a marker of eosinophilic exacerbations in COPD. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): e17.
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 435-442.
- Pavord ID, Lettis S, Locantore N et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*, 2016, 71: 118-125.
- Hoogsteden HC, Verhoeven GT, Lambrecht BN, Prins JB. Airway inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease with special emphasis on the antigen-presenting dendritic cell: influence of treatment with fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29(Suppl 2): 116-124.
- Gizycki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jeffery PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax*, 2002, 57: 799-803.
- Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 1592-1596.
- Balbi B, Majori M, Bertacco S et al. Inhaled corticosteroids in stable COPD patients: do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation. *Chest*, 2000, 117: 1633-1637.
- Lin YH, Liao XN, Fan LL, Qu YJ, Cheng DY, Shi YH. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D. *PLoS One*, 2017, 12: e0183300.
- Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet*, 2004, 363: 731-733.
- Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J*, 2005, 25: 552-563.
- Matthews JG, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113: 1100-1108.
- Eickelberg O, Roth M, Lörx R et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 1999, 274: 1005-1010.
- Daaka Y, Luttrell LM, Lefkowitz RJ. Switching of the coupling of the beta2-adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A. *Nature*, 1997, 390: 88-91.
- Confalonieri M, Mainardi E, Della Porta R et al. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1998, 53: 583-585.
- Yildiz F, Kaur AC, Ilgazli A et al. Inhaled corticosteroids may reduce neutrophilic inflammation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 2000, 67: 71-76.
- Gizycki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jeffery PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax*, 2002, 57: 799-803.
- Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 1592-1596.
- Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax*, 2007, 62: 1081-1087.
- Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-

- Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2) SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194: 559-567.
51. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 385: 857-866.
 52. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res*, 2011, 12: 18.
 53. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM et al. Roflumilast with long-acting β 2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J*, 2011, 38: 553-560.
 54. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol*, 2008, 154: 1558-1571.
 55. Anzalone G, Gagliardo R, Bucchieri F et al. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium. *Life Sci*, 2016, 152: 107-116.
 56. Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 2015, 5: e009183.
 57. Brodde OE, Leineweber K. Beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15: 267-275.
 58. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest*, 2012, 142: 298-304.
 59. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*, 2012, 142: 305-311.
 60. Gershon A, Croxford R, Calzavara A et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*, 2013, 173: 1175-1185.
 61. Celli B, Decramer M, Kesten S et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 948-955.
 62. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*, 2013, 1: 524-533.
 63. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1093-1103.
 64. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 19-26.
 65. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2017, 50.
 66. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK et al. Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6: 944-954.e5.
 67. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*, 2013, 68: 1029-1036.
 68. Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax*, 2013, 68: 540-543.
 69. Precision Medicine Urgency: The Case of Inhaled Corticosteroids in COPD. [editorial]. *Chest*, 2017, 152(2): 227.
 70. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events: A Population-Based Comparative Safety Study. *Chest*, 2017, 151: 60-67.
 71. Vestbo J, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017, 389: 1919-1929.
 72. Lipson DA, Barnacle H, Birk R et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196: 438-446.
 73. Calverley PMA, Magnussen H, Miravittles M, Wedzicha JA. Triple Therapy in COPD: What We Know and What We Don't. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017, 14: 648-662.
 74. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 40: 95-103.
 75. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2222-2234.
 76. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195: 1189-1197.
 77. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*, 2013, 1: 199-209.
 78. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2014, 2: 472-486.
 79. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*, 2013, 42: 1484-1494.
 80. Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ et al. Pharmacological Characterization of GSK573719 (Umeclidinium): A Novel, Long-Acting, Inhaled Antagonist of the Muscarinic Cholinergic Receptors for Treatment of Pulmonary Diseases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2013, 345: 260-270.
 81. Casarosa P, Bouyssou T, Germeyer S, Schnapp A, Gantner F, Pieper M. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330: 660-668.
 82. Calzetta L, Rogliani P, Mattei M et al. Pharmacological characterization of the interaction between tiotropium and olodaterol administered at 5: 5 concentration-ratio in equine bronchi. *COPD*, 2017, 14: 526-532.
 83. 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, 18: 264-272.
 84. Ciciliani A WH, Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ Inhaler and DPI Aerosol Deposition by Combined In Vitro Measurements and CFD Simulations. *Respiratory Drug Delivery*, 2014, 2: 453-456.
 85. Ciciliani A WH, Heussel C, Langguth P. Evaluation of Respimat® Soft Mist™ Inhaler Based on In Vitro Measurements and CFD Simulations. *Respiratory Drug Delivery*, 2015, 2: 367-362.
 86. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2018, 6: 337-344.
 87. Run-in bias in randomised trials: the case of COPD medications. [editorial]. *Eur Respir J* 2017, 49(6)
 88. Jeffery P. Anti-inflammatory effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences to asthma. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2005, 14: 619-632.
 89. Kistemaker LEM, Hiemstra PS, Bos IST et al. Tiotropium attenuates IL-13-induced goblet cell metaplasia of human airway epithelial cells. *Thorax*, 2015, 70: 668-676.
 90. Profita M, Bonanno A, Montalbano AM et al. β 2 long-acting and anticholinergic drugs control TGF- β 1-mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2012, 1822: 1079-1089.
 91. Vacca G, Randerath WJ, Gillissen A. Inhibition of granulocyte migration by tiotropium bromide. *Respiratory Research*, 2011, 12.
 92. Azithromycin therapy for neutrophilic airways disease: myth or magic [editorial]. *Thorax*, 2009, 64(3): 186.
 93. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1: 345-351.
 94. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2016, 10: 89-97.
 95. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*, 2016, 71: 15-25.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Архипов Владимир Владимирович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИХ БРОНХОДИЛАТАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ:

БЕЗОПАСНОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

В настоящее время длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) представляют основной класс лекарственных средств (ЛС) для базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ХОБЛ сопровождается не только падением легочных функциональных параметров, но и снижением сердечной сократительной функции. В статье представлены результаты исследований 4 зарегистрированных в РФ фиксированных длительно действующих антихолинергических препаратов/длительно действующих бета₂-агонистов (ДДАХП/ДДБА), отражающих их влияние на сердечно-сосудистую систему. Доказана не только безопасность фиксированных ДДАХП/ДДБА в отношении сердечно-сосудистой системы, но и положительное влияние препаратов на насосную функцию сердца у больных ХОБЛ, что подтверждает их незаменимое значение для лечения ХОБЛ.

Ключевые слова: длительно действующие бронходилататоры, сердечно-сосудистая система, безопасность, эффективность.

I.V. LESHCHENKO, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, LLC Medical Association New Hospital, Ekaterinburg
FIXED DOSE LONG-ACTING BRONCHODILATOR COMBINATIONS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: SAFETY, EFFECTIVENESS AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

At present time, long-acting bronchodilators are the main class of drugs for basis therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). COPD is characterized not only by a decrease in pulmonary function parameters, but also by a decline in cardiac contractility. The article presents the results of studies of four approved fixed long-acting anticholinergic drugs/long-acting beta₂-agonists in the Russian Federation, according their effect on the cardiovascular system. The safety of LAMA/ LABA was proved in terms of relation to the cardiovascular system, additionally the positive effect on the pumping function of the heart was shown in patients with COPD, which confirms the value of dual bronchodilators for COPD treatment.

Keywords: long-acting bronchodilators, cardiovascular system, safety, efficiency.

В соответствии с программой «Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease» (GOLD-2018) и национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) являются основным классом медикаментозной терапии для базисной терапии заболевания, начиная со среднетяжелого течения (GOLD II) [1].

Оценивая клиническое значение ДДБД, в частности фиксированных комбинаций длительно действующих β₂-агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП), для больных ХОБЛ, заслуживает внимания их способность уменьшать выраженность одышки как основного симптома заболевания, улучшать качество жизни (КЖ), предотвращать обострения заболевания при минимальных побочных эффектах от лечения [1, 2].

ХОБЛ не протекает, как правило, как одно заболевание, а нередко диагностируется и развивается в сочетании с сопутствующей патологией. Распространенность сопутствующих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у пациентов с ХОБЛ с учетом классификации оценки тяжести ХОБЛ по GOLD (от А до D), зафиксированная в Европейских исследованиях, показана в таблице 1 [3].

В цитируемом исследовании был включен 1041 больной ХОБЛ со средним возрастом 64,9 года. У 32,9% пациентов установлены ≥ 2 обострений в предыдущем году; 79,5% больных имели объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) ≥ 50% от должной величины [3]. Наибольшее число больных ХОБЛ оказалось в группах В (с выраженными симптомами (COPD Assessment Test – CAT ≥ 10 баллов)) и D (CAT ≥ 10 баллов, частые (≥2) обострения в анамнезе) по сравнению с больными в группах А и С (симптомы по CAT < 10 баллов, обострения < 2 в

Таблица 1. Распространенность сопутствующих кардио-васкулярных и метаболических заболеваний у пациентов с ХОБЛ с учетом классификации оценки тяжести ХОБЛ по GOLD, n = 1041 [3]

| Группы ХОБЛ | Процент от всей популяции | Диабет | Гипертензия | Гиперлипидемия | ИБС |
|-------------|---------------------------|--------|-------------|----------------|-----|
| A | 9,3 | 4.1 | 38.1 | 13,4 | 3.1 |
| B | 48,5 | 15,8 | 55,4 | 29,5 | 5,5 |
| C | 0,7 | 0 | 14,3 | 14,3 | 0 |
| D | 41.5 | 28,5 | 65,3 | 37,3 | 9,0 |

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2. 3-летняя смертность в группах больных с ХОБЛ

| | GOLD A n = 5 126 | GOLD B n = 936 | GOLD C n = 271 | GOLD D n = 292 |
|---|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Все случаи смерти | 173 (3,8%) | 91 (10,6%) | 20 (8,2%) | 56 (20,1%) |
| Смерть от респираторных причин | 2 (0,1%) | 2 (0,3%) | 1 (0,4%) | 10 (4,4%) |
| Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний | 27 (0,6) | 22 (2,9%) | 1 (0,1%) | 10 (4,0%) |
| Смерть от рака | 25 (0,6%) | 16 (2,1%) | 1 (0,1%) | 9 (3,5%) |

предыдущем году). Установлена значительная разница распространенной коморбидной патологии, которая, за исключением ишемической болезни сердца (ИБС), встречалась достоверно чаще у пациентов с более выраженными симптомами и частыми обострениями.

Показано, что риск различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) повышается при ХОБЛ, и связано это может быть с такими общими факторами риска, как курение, хроническое системное воспаление, нарушения газообменной функции, хронические инфекции [4–7]. Канадское исследование продемонстрировало, что ССЗ достоверно чаще диагностируются у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой не имеющих ХОБЛ [8]. На *рисунке 1* представлена зависимость частоты ССЗ от ХОБЛ.

Помимо того, что ССЗ являются довольно частым коморбидным фоном у больных с ХОБЛ, среди причин смертельных исходов сердечно-сосудистая патология может составлять до 50% от общего числа смертельных случаев у больных ХОБЛ [9, 10]. В широкомасштабном исследовании TOWARDS a Revolution in COPD Health (TORCH) было продемонстрировано, что независимо от объема терапии ХОБЛ сердечно-сосудистая патология заняла 2-е место среди всех причин смерти, уступая только легочным причинам (*рис. 2*) [11].

Позднее было показано, что частота смертельных исходов от ССЗ среди больных с выраженными симптомами и/или частыми обострениями (группы больных ХОБЛ по GOLD B и D) составила 6,9% и была выше, чем

смерть от респираторных заболеваний и рака, 4,7 и 5,6% соответственно (*табл. 2*) [12].

Установлено, каждое снижение ОФВ₁ на 10% повышает риск смерти от сердечно-сосудистых расстройств на 28% вне зависимости от пола, возраста, курения и характера терапии [13].

Таким образом, высокая частота ССЗ у больных с ХОБЛ оказывает взаимосвязанное влияние на прогноз для жизни пациента. В этой связи применение ДДАХП и ДДБА, в частности их фиксированных комбинаций как наиболее значимых лекарственных средств (ЛС) при ХОБЛ, представляет реальный интерес для практикующего врача, учитывая их потенциал, с одной стороны, как препаратов, предупреждающих обострения ХОБЛ, а с другой – их воздействие на сердечно-сосудистую систему. В *таблице 3* представлены фиксированные комбинации двойных бронходилататоров (ДДБА/ДДАХП), зарегистрированных в России.

Заслуживают внимания результаты двух крупных метаанализов, опубликованных в 2016 и 2017 гг., посвященных влиянию фиксированных комбинаций (ФК) длительно действующих бронхолитиков в сравнении с каждым из бронхолитиков (ДДБА и ДДАХП) на развитие сердечно-сосудистых осложнений. В одном из них обобщены результаты 33 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 27 172 больных. В нем не показано достоверных различий в моделировании риска развития серьезных сердечно-сосудистых

Рисунок 1. Частота ССЗ в зависимости от ХОБЛ

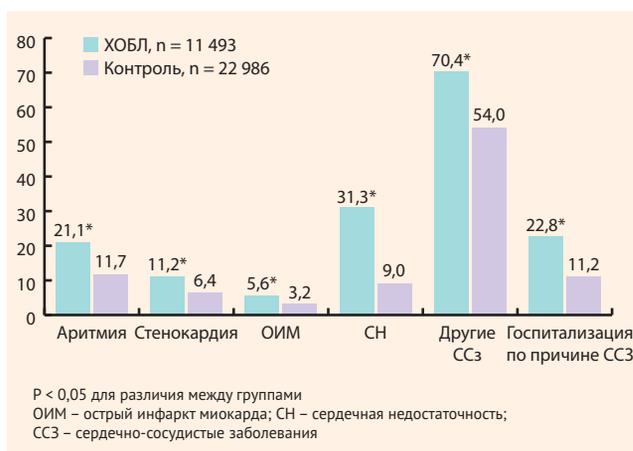


Рисунок 2. Причины смерти больных ХОБЛ (n = 6112) [11]



нежелательных явлений у пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими монокомпонентами (рис. 3) [14].

Последний метаанализ фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХП, состоящий из 29 РКИ с участием 26 650 больных ХОБЛ, также не выявил достоверных различий в развитии серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ по сравнению с ДДБА и ДДАХП (ФК vs. ДДБА: относительный риск (ОР) 0,98 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–1,34], I^2 9% и ФК vs. ДДАХП: ОР 0,90, [95% ДИ 0,71–1,13], I^2 0%) [15]. Сравнительных РКИ, направленных на изучение сердечно-сосудистых рисков между фиксированными ДДБД, до настоящего времени не проводилось. Безусловно, при оценке сердечно-сосудистых рисков у больных ХОБЛ следует учитывать и различия в ингаляционных системах доставки фиксированных двойных комбинаций ДДБД, которые могут по-разному влиять на развитие потенциальных нежелательных явлений.

Тиотропий/олодатерол (ТИО/ОЛО) – фиксированная комбинация ДДБА/ДДАХП для лечения больных ХОБЛ, рекомендуемая в качестве стартовой терапии при выраженных симптомах и/или повторных обострениях на

Таблица 3. Фиксированные комбинации двойных бронходилататоров, зарегистрированных в России

| ДДАХП | ДДБА | Торговое название | Дозы и кратность применения в сутки |
|-------------|---------------|-------------------|-------------------------------------|
| Олодатерол | Тиотропий | Спиолто | 5 мкг/5 мкг 1 раз |
| Индакатерол | Гликопирроний | Ультибро | 110 мкг/50 мкг 1 раз |
| Вилантерол | Умеклидиний | Аноро | 62,5 мкг/25 мкг 1 раз |
| Формотерол | Аclidиний | Дуаклир | 400 мкг/12 мкг 2 раза |

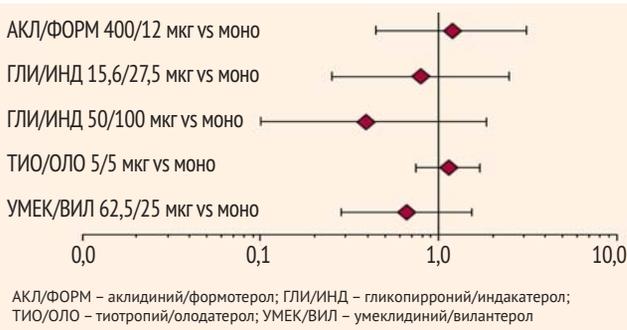
Примечание. ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты.

Таблица 4. Частота сердечно-сосудистых нежелательных событий при лечении ТИО/ОЛО 5/5 мкг по сравнению с ТИО 5 мкг и ОЛО 5 мкг у пациентов с ХОБЛ

| | ОЛО 5 мкг, n = 1038 | ТИО 5 мкг, n = 1033 | ТИО/ОЛО 5/5 мкг, n = 1029 |
|--|---------------------|---------------------|---------------------------|
| МАСЕ, n (%) | 25 (2,4) | 19 (1,8) | 24 (2,3) |
| Кардиологические нарушения (фатальные) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 3 (0,3) |
| Сосудистые нарушения (фатальные) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | 2 (0,2) |
| Инфаркт миокарда (любой) | 10 (0,1) | 8 (0,8) | 11 (1,1) |
| Инсульт (любой) | 10 (0,1) | 7 (0,7) | 7 (0,7) |
| Внезапная смерть | 0 (0) | 1 (0,1) | 1 (0,1) |
| Кардиологическая смерть | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Внезапная кардиологическая смерть | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

Примечание. ОЛО – олодатерол; ТИО – тиотропий.

Рисунок 3. Влияние комбинаций ДДБА/ДДАХ на частоту нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в сравнении с монокомпонентами



фоне монотерапии ДДБД [2]. Вопрос о безопасности этой комбинации возник во II фазе клинических исследований ANHELTO 1, где было установлено небольшое увеличение случаев серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в группе ОЛО 5 мкг (Респимат) + ТИО 18 мкг (ХандиХалер) в сравнении с ТИО 18 мкг (ХандиХалер) и увеличение смертности (7,1% против 4,6% соответственно). Для определения долгосрочных эффектов комбинации ТИО/ОЛО 5/5 мкг и 2,5/5 мкг в отношении СНЯ со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) проведено сравнение данной ФК с ТИО 2,5 и 5 мкг и ОЛО 5 мкг в двух 52-недельных исследованиях (TONADO 1 + 2) среди 3 100 больных старше 40 лет с ХОБЛ средней и тяжелой тяжести [16]. Все СНЯ были рассмотрены независимым комитетом по рассмотрению жалоб, который оценивал, являются ли смертельные случаи госпитализации или интубации респираторными, сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными или другими заболеваниями. Подгрупповые анализы исследовали безопасность ССС, включая основные сердечные события у пациентов с сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями. Частота развития Major Adverse Cardiac Event (MACE), регистрируемая как большие сердечно-сосудистые НЯ при лечении ТИО/ОЛО 5/5 мкг, была сопоставимой по сравнению с ТИО 5 мкг и ОЛО 5 мкг у пациентов с ХОБЛ (табл. 4).

Эти данные подтверждаются в недавно опубликованном исследовании DYNAGITO, в котором рандомизировано 9009 больных ХОБЛ из 51 страны [17]. Одной из особенностей данного исследования являются расширенные критерии включения больных с кардиологической патологией (исключались из исследования только больные с жизнеугрожающими аритмиями и перенесшие инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев). При сравнительной оценке комбинации ТИО/ОЛО и ТИО доля пациентов с MACE не различалась (табл. 5).

Гликопирроний/индакатерол (ГЛИ/ИНД) – еще одна двойная фиксированная комбинация ДДБД, которая применяется в качестве базисной терапии для лечения больных ХОБЛ в качестве стартовой терапии аналогично ТИО/ОЛО. Комбинации ГЛИ/ИНД посвящена одна из крупнейших международных клинических программ по ХОБЛ под названием «Indacaterol and Glycopyrronium bromide clinical

Таблица 5. Серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления (MACE) у пациентов с ранее диагностированной сердечно-сосудистой патологией

| MACE | ТИО 5 мг, n (%) | ТИО/ОЛО 5/5 мг, n (%) | ОР ТИО/ОЛО vs ТИО | 95% ДИ |
|--|----------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
| Инсульт, инфаркт, СС-смерть • инсульт, инфаркт, СС-смерть у пациентов с ранее диагностированной СС-патологией | 85 (2,2) 54 (4,8) | 78 (2,0) 38 (3,2) | 0,89 0,65 | 0,65–1,21 0,43–0,98 |
| Фатальные MACE • фатальные MACE у пациентов с СС-патологией | 27 (0,7) 14 (1,2) | 33 (0,8) 16 (1,4) | 1,18 1,06 | 0,71–1,97 0,52–2,17 |
| Фатальные MACE, включая смерть с неустановленной причиной • фатальные MACE, включая смерть с неустановленной причиной у пациентов с ранее диагностированной СС-патологией | 41 (1,0) 21 (1,9) | 36 (0,9) 17 (1,4) | 0,85 0,75 | 0,54–1,33 0,39–1,42 |

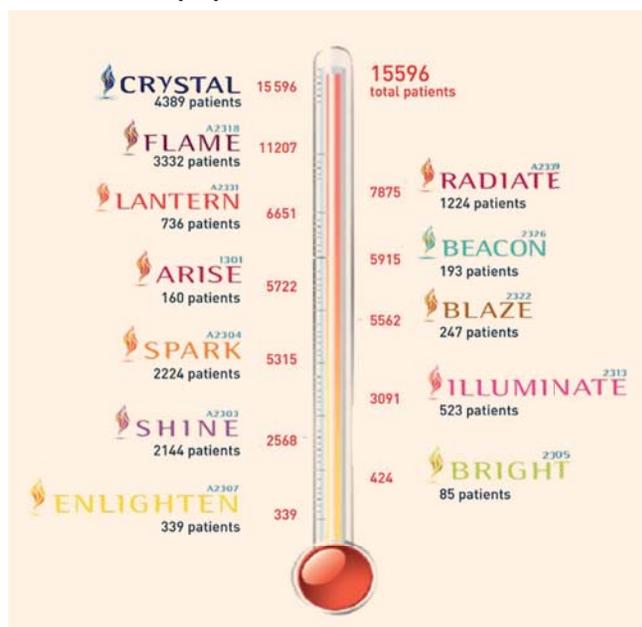
Примечание. MACE – большие серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления; СС-смерть – сердечно-сосудистая смерть; ТИО – титропий; ТИО/ОЛО – титропий/олодатерол; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

studies» (IGNITE), состоящая из 12 исследований с более чем 15 000 пациентов в 52 странах (рис. 4) [18–29].

Благодаря выполнению программы IGNITE, фиксированная комбинация «гликопирроний/индакатерол (ГЛИ/ИНД)» показала себя одной из наиболее изученных среди фиксированных ДДБД. Большинство нежелательных явлений (НЯ) при лечении ГЛИ/ИНД были легкими или средними, и не было ни одного случая смерти, связанного с лечением [30]. В систематическом обзоре, посвященном безопасности комбинированного препарата ГЛИ/ИНД (4842 пациента, 5 исследований), были показаны следующие различия:

- в отношении любых НЯ 78% vs. 81,1% ГЛИ/ИНД vs. ГЛИ;
- выход из исследований вследствие любых причин 17,3% ГЛИ/ИНД vs. 21,2% ГЛИ;
- из-за НЯ 5,4% ГЛИ/ИНД vs. 6,6% ГЛИ [31].

Рисунок 4. Перечень РКИ в международной клинической программе IGNITE по ХОБЛ



Общее отношение шансов (ОШ) для ГЛИ/ИНД по сравнению с плацебо было следующим:

- в отношении смертности ОШ 0,93 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–2,54];
- кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий ОШ 0,60 [95% ДИ: 0,29–1,24];
- больших сердечно-сосудистых событий (MACE) ОШ 1,04 [95% ДИ: 0,45–2,42];
- фибрилляция/трепетание предсердий 1,03 [95% ДИ: 0,49–2,18] [31].

Если говорить о здоровых добровольцах, принимавших участие в исследовании, то 4-кратное превышение дозы комбинации ГЛИ/ИНД на короткий срок показало хороший профиль переносимости и кардиоваскулярной безопасности [32]. В частности, не было очевидной фармакокинетической/фармакодинамической взаимосвязи влияния ГЛИ/ИНД на частоту сердечных сокращений и интервал QT. Кроме того, не было влияния комбинации ГЛИ/ИНД на содержание K⁺ в сыворотке крови и глюкозы в крови. Даже у пациентов с ХОБЛ, принимающих в высокой дозе ИНД 600 мг и ГЛИ 100 мг один раз в день в течение 2 недель, препарат хорошо переносился, при этом профиль кардиобезопасности и общие показатели НЯ были сопоставимы с плацебо [33]. Большинство β₂-агонистов представляют собой рацемические смеси, состоящие из R- и S-изомеров в равном соотношении [41, 42]. S-изомеры не имеют клинической ценности, однако при этом ассоциированы с нежелательными побочными эффектами β-агонистов [42]. Индакатерол, входящий в состав Ультибро®, был конкретно разработан как активный R-изомер, а S-изомер был удален во время химического синтеза. Отсюда следует ожидать уменьшение уровня побочных адренергических эффектов при применении индакатерола.

Особый интерес представляет исследование CLAIM по изучению эффекта комбинации ГЛИ/ИНД на гиперинфляцию и функцию сердца у пациентов с ХОБЛ и легочной гиперинфляцией, являющееся первым рандомизированным заслепленным плацебо-контролируемым исследованием, оценивающим конечный диастолический

Таблица 6. Соотношение выраженности эмфиземы и сердечной функции

| Процент эмфиземы на КТ | 3,5 | 9,1 | 15 | 22,5 | 34,5 | p |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| КДО ЛЖ (мл/м ²) | 124,9 | 121,8 | 118,8 | 115,8 | 111,2 | <0,001 |
| КСО ЛЖ (мл/м ²) | 37,8 | 36,7 | 35,4 | 34,3 | 32,9 | <0,001 |
| УО ЛЖ (мл) | 87 | 85 | 83 | 82 | 78 | <0,001 |
| СВ л/мин | 5,9 | 5,7 | 5,6 | 5,4 | 5,2 | <0,001 |
| мЛЖ (г) | 138 | 135 | 134 | 132 | 129 | <0,001 |

Примечание. КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка; СВ – сердечный выброс; мЛЖ – масса левого желудочка; p – достоверные различия.

Таблица 7. Механизмы влияния ХОБЛ на кардиальную функцию

| Легкие | Сердце |
|------------------------------------|--|
| Увеличение гипервоздушности | Снижение диастолической функции сердца |
| Увеличение работы дыхательных мышц | Увеличение потребности в сердечном выбросе |
| Увеличение внутригрудного давления | Снижение венозного возврата к сердцу |
| Увеличение легочной гипертензии | Увеличение потребности в работе миокарда |

объем желудочков, а также механизмы корреляции между легочной гиперинфляцией и функцией сердца [34]. Известно, что маркерами гиперинфляции и независимыми предикторами смертности при ХОБЛ являются увеличение остаточного объема и сниженная инспираторная/общая емкость легких [35]. Гиперинфляция и эмфизема ведут к падению сердечной фракции выброса, хотя клинически симптомы со стороны сердца могут длительное время не проявляться [36]. Соотношение выраженности эмфиземы, определяемой по компьютерной томографии (КТ), и сердечной функции представлено в *таблице 6*.

Исходя из представленных статистических данных, очевидна обратно пропорциональная зависимость между выраженностью эмфиземы и падением сердечной функции, что в конечном итоге может быть причиной сердечной недостаточности у больных ХОБЛ. Механизмы влияния ХОБЛ на кардиальную функцию продемонстрированы в *таблице 7* [36].

Приведенные сведения о взаимосвязях ХОБЛ и сердечной функции подтверждают интерес к исследованию CLAIM.

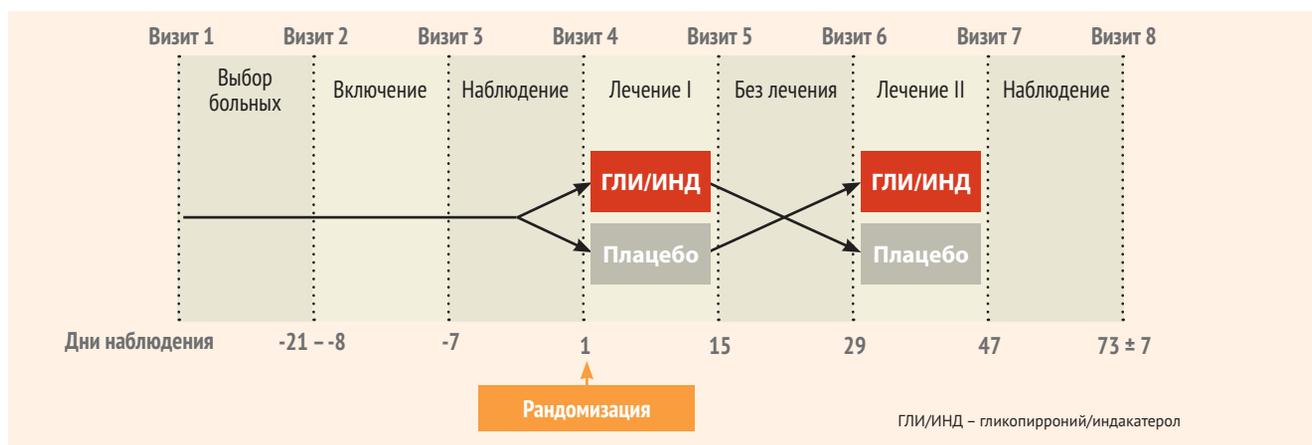
В непродолжительном исследовании CLAIM рандомизированы 62 пациента с ХОБЛ в возрасте ≥ 40 лет со степенью обструкции по GOLD II–IV, легочной гиперинфляцией (остаточный объем > 135% от должного) и сердечно-сосудистой патологией стабильного течения (исключались пациенты с аритмиями, сердечной недостаточностью, нестабильной ИБС, неконтролируемой гипертонической болезнью). Дизайн рандомизированного заслепленного плацебо-контролируемого исследования CLAIM представлен на *рисунке 5*.

Это первое исследование, в котором у пациентов с ХОБЛ изучалось влияние комбинированной терапии ДДБА/ДДАХП на сердечную функцию и гиперинфляцию легких. Назначение ГЛИ/ИНД даже на непродолжительный период (14 дней) у больных ХОБЛ привело к достоверному улучшению сократительной функции левого желудочка и уменьшению остаточного объема легких (эффект дефляции) по сравнению с плацебо [34]. Разница изучаемых показателей в результате лечения ГЛИ/ИНД у больных ХОБЛ по сравнению с плацебо была статистически значимой (*рис. 6–8*).

Изменения легочных функциональных параметров и насосной функции сердца в количественном выражении, показывающие достоверное позитивное влияние ГЛИ/ИНД на изучаемые показатели, представлены на *рисунке 9* [33].

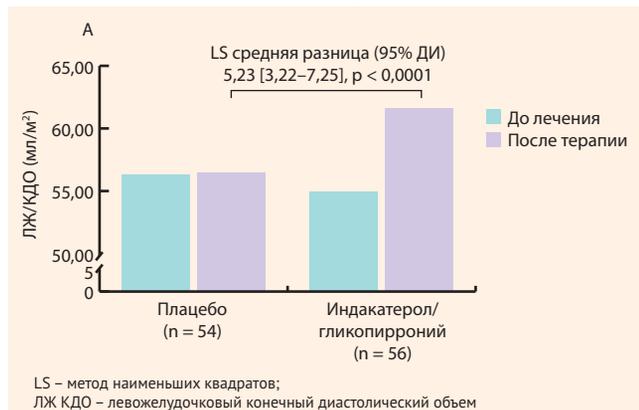
Таким образом, результаты исследования CLAIM свидетельствовали, что индуцированная ГЛИ/ИНД дефляция легких нормализует бивентрикулярные конечные диастолические объемы и приводит к улучшению сердечной деятельности у пациентов с ХОБЛ и легочной гиперинфляцией. Авторы подчеркивают, что сердечный и легочный положительные эффекты оказались лучше, чем ожи-

Рисунок 5. Дизайн исследования CLAIM



ГЛИ/ИНД – гликопирроний/индакатерол

Рисунок 6. Анализ среднего (А) конечного диастолического объема левого желудочка, индексированного в соответствии с площадью поверхности тела (мл/м²)



далось. Полученные данные позволяют утверждать, что дефляция легких сопровождается увеличением конечного диастолического объема левого и правого желудочков и улучшением сердечной деятельности. Достигнутые результаты на примере ГЛИ/ИНД улучшают наше понимание эффектов ДДБА/ДДАХП на функцию легких у пациентов с гиперинфляцией, а также сердечно-сосудистые параметры, которые нарушаются при ХОБЛ. Результаты CLAIM подчеркивают, что раннее применение двойной бронходилатации у пациентов с ХОБЛ не только вызывает эффект дефляции, но и позволяет из-за известной ассоциации гиперинфляции с сердечно-сосудистыми нарушениями профилактировать развитие сердечной недостаточности. Дефляция легочных объемов и улучшение сердечной функции имеют клиническое значение, т. к. позволяют уменьшить одышку и снизить бремя болезни.

Умеклидиний/вилантерол (УМЕК/ВИЛ) – следующая фиксированная комбинация ДДБД, применяемая в качестве базисной терапии для лечения больных ХОБЛ. В исследованиях с участием 8 138 больных наиболее частыми НЯ ($\geq 2\%$) были фарингит и диарея, а также боль в конечностях. Фибрилляция предсердий, желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, инфаркт миокарда наблюдались в менее чем 1% случаев, но тем не менее чаще, чем в группе плацебо [37]. Что касается других видов нарушений сердечного ритма, то отмечено, что

Рисунок 7. Анализ среднего (В) систолического объема левого желудочка, индексированного в соответствии с площадью поверхности тела (мл/м²)

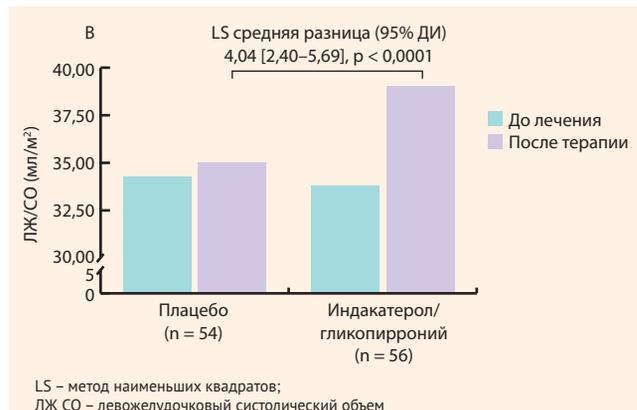
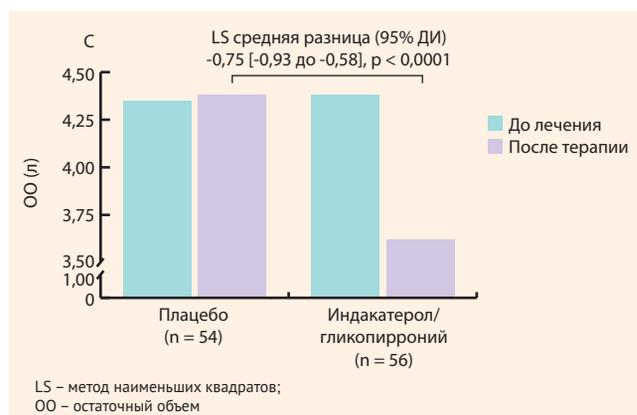


Рисунок 8. Анализ (С) остаточного объема (л)



частота предсердных аритмий на терапии УМЕК/ВИЛ 125/25 мкг была аналогична плацебо, а для монотерапии УМЕК 125 мкг частота эктопических суправентрикулярных ритмов, устойчивая суправентрикулярная тахикардия и эктопический суправентрикулярный ритм были на $\geq 2\%$ чаще, чем в группе плацебо [38]. Объединенный анализ 8 исследований не показал увеличения риска развития МАСЕ при назначении УМЕК/ВИЛ 125/25 мкг по сравнению с плацебо [38]. Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, нефаталь-

Рисунок 9. Изменения легочных функциональных параметров и насосной функции сердца под влиянием лечения ГЛИ/ИНД у больных ХОБЛ



Таблица 8. Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы в исследованиях с УМЕК/ВИЛ в сравнении с плацебо и ТИО

| Нежелательные явления n (%) | Плацебо n = 555 | УМЕК/ВИЛ n = 842 | ТИО n = 423 |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------|
| Любое явление | 40 (7%) | 70 (8%) | 27 (6%) |
| Сердечная ишемия | 5 (<1%) | 11 (1%) | 4 (<1%) |
| Сердечные аритмии | 18 (3%) | 24 (3%) | 9 (2%) |
| Гипертензия | 11 (2%) | 25 (3%) | 11 (3%) |
| Сердечная недостаточность | 6 (1%) | 11 (1%) | 5 (1%) |
| Приобретенное удлинение интервала QT | 0 | 0 | 0 |
| Внезапная смерть | 0 | 0 | 0 |

Примечание. УМЕК/ВИЛ – умеклидиний/вилантерол; ТИО – тиотропий.

ного инсульта и нефатальной ИБС составляли ≤ 1% [38]. Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы в исследованиях с УМЕК/ВИЛ в сравнении с плацебо и ТИО представлены в *таблице 8* [39].

Аклидиний/формотерол (АКЛ/ФОРМ) – фиксированная комбинация ДДАХП/ДДБА, назначаемая двукратно в сутки в отличие от других фиксированных комбинаций двух ДДБД, рекомендуемых к применению один раз в сутки. В объединенном исследовании III фазы, состоящем из двух 24-недельных исследований ACLIFORM и AUGMENT, и 28-недельном расширенном исследовании AUGMENT проанализирован профиль кардиобезопасности двух доз АКЛ/ФОРМ 400/6 мкг и 400/12 мкг у пациентов с умеренной или тяжелой ХОБЛ в сравнении с плацебо и монокомпонентами (АКЛ и ФОРМ) [40]. Исследования были рандомизированы двойным слепым, плацебо- и активным контролем.

Объединенная группа больных включала 3 398 пациентов (средний возраст 64 года, 61% мужчин, 24,8% больных имели расстройства ССС). Больные получали плацебо, аклидиний 400 мкг, формотерол 12 мкг, фиксированную комбинацию 400/6 мкг или 400/12 мкг дважды в день. Независимый экспертный комитет оценивал основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ), связанные с сердечно-сосудистыми причинами смерти, нефатальным инфарктом миокарда и нефатальным инсультом. Были также оценены сердечно-сосудистые и цереброваскулярные НЯ. Результаты исследований показаны в *таблице 9* [40].

Частота МАСЕ была низкой во всех изучаемых дозах АКЛ/ФОРМ и не превышала таковую по сравнению с плацебо и АКЛ, ФОРМ, назначаемыми отдельно. Частота иных кардиологических и цереброваскулярных НЯ для АКЛ/ФОРМ 400/12 мкг оказалась ниже или сопоставима с плацебо и/или терапией монокомпонентами.

Таким образом, представленные результаты исследований фиксированных комбинаций ДДБД, являющихся основными ЛС в качестве базисной терапии ХОБЛ, не только безопасны в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему, но и полезны. В этой связи заслуживает внимание исследование CLAIM, в котором доказано, что назначение ГЛИ/ИНД приводит у больных ХОБЛ на фоне увеличения ОФВ₁ и снижения остаточного объема к увеличению сердечного выброса и конечного диастолического объема левого и правого желудочков. Обладая патогенетическим действием на легочные функциональные показатели, уменьшая гиперинфляцию, благодаря уменьшению остаточного объема, назначение фиксированных комбинаций ДДБД сопровождается у больных ХОБЛ улучшением насосной функции сердца. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Таблица 9. МАСЕ, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нежелательные явления

| Нежелательные явления | Плацебо n = 526 | ФОРМ 12 мкг, n = 716 | АКЛ МАСЕ400 мкг, n = 722 | АКЛ/ФОРМ 400/6 мкг n = 714 | АКЛ/ФОРМ 400/12 мкг, n = 720 |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| МАСЕ | 4 (0,8) | 7 (1,0) | 5 (0,7) | 8 (1,1) | 6 (0,8) |
| • СС-смерть | 1 (0,2) | 2 (0,3) | 1 (0,1) | 2 (0,3) | 2 (0,3) |
| • нефатальный ИМ | 1 (0,2) | 4 (0,6) | 2 (0,3) | 4 (0,6) | 4 (0,6) |
| • нефатальный инсульт | 2 (0,4) | 1 (0,1) | 2 (0,3) | 2 (0,3) | 0 |
| Другие кардиологические нарушения | 29 (5,5) | 34 (4,7) | 42 (5,8) | 49 (6,9) | 31 (4,3) |
| • ИБС | 10 (1,9) | 7 (1,0) | 10 (1,4) | 11 (1,5) | 5 (0,7) |
| • ИМ | 2 (0,4) | 4 (0,6) | 5 (0,7) | 5 (0,7) | 4 (0,6) |
| • Другая ИБС | 8 (1,5) | 4 (0,6) | 6 (0,8) | 8 (1,1) | 2 (0,3) |
| Тахикардия | 10 (1,9) | 15 (2,1) | 21 (2,9) | 28 (3,9) | 19 (2,6) |
| СН | 2 (0,4) | 4 (0,6) | 5 (0,7) | 4 (0,6) | 1 (0,1) |
| Брадикардия | 1 (0,1) | 0 | 4 (0,6) | 0 | 0 |
| Нарушения проводимости | 3 (0,6) | 12 (1,7) | 8 (1,1) | 8 (1,1) | 11 (1,5) |
| ЦВ события | | | | | |
| • Любые события | 3 (0,6) | 1 (0,1) | 4 (0,6) | 5 (0,7) | 2 (0,3) |

Примечание. МАСЕ – большие серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления; СС-смерть – сердечно-сосудистая смерть; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность; ЦВ-события – цереброваскулярные события; ФОРМ – формотерол; АКЛ – аклидиний.

ПРОСТАЯ АРИФМЕТИКА ТЕРАПИИ ХОБЛ

2 + 3 = 5 МИНУТ

КОМПОНЕНТА **ДЕЙСТВИЯ** **НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ⁶**




Улучшение функции легких^{*, 1, 2}



Гликопиррония бромид



Уменьшение симптомов^{**, 2, 3}

Уменьшение обострений^{#, 4, 5}





* Увеличивает ООБ, на 200 мл по сравнению с плацебо¹, на 80 мл по сравнению с титропием¹, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном¹. ** Достоверное уменьшение одышки на 125% по сравнению с титропием (изменение по шкале TDJ через 6 недель в группе Ультибро[®] составило 0,88 балла, в группе титропия – 0,39 балла. Различия между группами – 0,49 балла (p = 0,021), что составляет 125% по отношению к показателю TDJ в группе титропия), на 48% по сравнению с флутиказоном/салметеролом (изменение по шкале TDJ через 26 недель терапии в группе Ультибро[®] составило 2,36 балла, в группе салметерола/флутиказона – 1,60 балла. Различия между группами – 0,76 балла (p < 0,0031), что составляет 48% по отношению к показателю TDJ в группе салметерола/флутиказона). # Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с титропием¹, на 11% по сравнению с салметеролом/флутиказоном¹.

1. Bateman ED et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013; 42: 1484–1494. 2. Vogelmeier C, Bateman E, Palante J, et al. Efficacy and safety of once-daily INDOGLY compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group study. Supplementary. Lancet Respir Med 2013; 1: 51–60. 3. Адаптировано из Müller D, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnea in COPD. BLAZE study. Eur Respir J 2014 Jun; 43(6): 1599–609. 4. Wedzicha J, A et al. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study. Lancet Respir Med. 2013 May; 1(3): 199–209. 5. Wedzicha J, A et al. FLAME: Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016 Jun 9; 374 (23): 2222–34. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] (капсулы с порошком для ингаляции, 50 мкг + 110 мкг на дозу). Регистрационное удостоверение ЛП-003386 (Изменение №1) от 30.03.2017.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ УЛЬТИБРО[®] БРИЗХАЛЕР[®]: Гликопиррония бромид + индакатерол. Капсулы с порошком для ингаляции, 50 мкг + 110 мкг. Регистрационный номер: ЛП-003386. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительная поддерживающая терапия нарушения бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду, индакатеролу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или М-холинэстеразы длительного действия. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Рекомендуемая доза препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. Применение у пациентов с нарушением функции почек. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБЛ, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро[®] Бризхалер[®] следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Применение у пациентов с нарушением функции печени. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушениями функций печени тяжелой степени не изучалось. Применение у пациентов старше 75 лет. Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 75 лет. Способ применения. Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше. Следует проинформировать пациента о недопустимости применения более 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата пациента следует обучить правильной технике использования устройства для ингаляции. При

отсутствии улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Препарат Ультибро[®] Бризхалер[®] не следует применять одновременно с другими длительно действующими агонистами бета-2-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинэстераз. Бронхиальная астма: не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета-2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повысить риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанные с бронхиальной астмой. Препарат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. Гиперчувствительность: в случае развития реакций гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Антихолинэргические эффекты, обусловленные гликопирронием: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета-2-адреномиметиков: подобно другим бета-2-адреномиметикам, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматикой, изменениями на ЭКГ. Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, атеросклерозом); у пациентов с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета-2-адреномиметиков. Пациенты с тяжелой формой нарушения функции почек у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро[®] Бризхалер[®] следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Гипокалиемия при применении бета-2-адреномиметиков: бета-2-адреномиметик может вызывать значимую гипокалиемию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипонатриемия может потенцироваться гипоксией и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушения ритма сердца. Гипергликемия при применении бета-2-адреномиметиков: в клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Ультибро[®] Бризхалер[®], чаще возникало клинически значимое изменение концентрации глюкозы в крови (4,9% по сравнению с плацебо (2,7%)). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. Пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза для

матери превышает потенциальный риск для плода; применение препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка. Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин. Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] основана на данных по возможному взаимодействию каждого из его компонентов. Препарат Ультибро[®] Бризхалер[®] не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро[®] Бризхалер[®] у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинить интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. Одновременное лечение производными метилксантина, глюкокортикостероидами или некалийсберегающими диуретиками может усиливать возможный гипокалиемический эффект бета-2-адреномиметиков. Ингибирование ключевых факторов клиренса индакатерола, CYP3A4 и P-гликопротеина не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинэргические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендовано. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с циметидином или другими ингибиторами переноса органических катионов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Побочные реакции при применении препарата. Частые (≥ 1%, < 10%) и потенциально серьезные: гипергликемия и сахарный диабет, гиперчувствительность. Нечастые (≥ 0,1, < 1%) и потенциально серьезные: глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. Очень частые (≥ 10%): инфекция верхних дыхательных путей. Частые (≥ 1%, < 10%): назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, синусит, ринит, головокружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, першение в гортани, диспепсия, кардиэубов, обструкция мочевого пузыря, задержка мочи, лихорадка, боль в грудной клетке. Нечастые (≥ 0,1%, < 1%): бессонница, глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, парадоксальный бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастрит/эрозия, кожный зуд/сыпь, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, боль в конечностях, миалгия, периферические отеки, усталость. Редкие (≥ 0,01%, < 0,1%): парестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, дисфония. ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ. ИЗОБРАЖЕНИЕ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИЗОБРАЖЕНИЕМ РЕАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ.



ОДИН РАЗ В СУТКИ

ультибро[®]
бризхалер[®]
гликопиррония бромид / индакатерол

ЛИТЕРАТУРА

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2018. www.goldcopd.org/.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений. *Пульмонология*, 2017, 1: 13–20. /Avdeev SN, Aysanov ZR, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: clinical decision support algorithm. *Pulmonologiya*, 2017, 1: 13–20.
- Jones PW, Nadeau G, Small M, Adamek L. Metabolic and cardiovascular comorbidity in COPD patients classified using the GOLD 2011 assessment framework. *Eur Resp J*, 2012, 40: P988.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *JAMA*, 1994, 272: 1497–1505.
- Heindl S, Lehnert M, Criege CP et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med*, 2001, 164: 597–601.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8 year follow up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 2003, 107: 391–397.
- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 2003, 107: 1514–1519.
- Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Am J Epid*, 2006, 16: 63–70.
- Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914», Malmo, Sweden. *Circulation*, 2001, 103: 3086–3091.
- Rosengren A, Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men *Int J Epidemiol*, 1998, 27: 962–969.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356: 775–789.
- Lange P, Marrott JL, Vestbo J et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *AJRCCM*, 2012, 186(10): 975–981.
- Wouters EFM, Cells MPM, Breyer MK, Rutten EPA, Graat-Verboom L, Spruit MA. Co-morbid manifestations in COPD. *Resp Med*, 2007: 3(4): 135–151.
- Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*, 2016, 149(5): 1181–1196.
- Rogliani P, Matera MG, Ora J et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J COPD*, 2017, 12: 3469–3485.
- Buhl R, Magder S, Bothner U et al. Long-term general and cardiovascular safety of tiotropium/olodaterol in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med*, 2017, 122: 58–66.
- Calverly P, Anzueto A, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Resp Med*, 2018, 6(5): 337–344.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-blind, Parallel-group Study. *Lancet Resp Med*, 2013, 1: 199–209.
- Beeh K, Korn S, Beier J et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. *Resp Med*, 2014, 108: 584–592.
- Vogelmeier C, Bateman ED, Pallante J et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/ fluticasone in patients with COPD (ILLUMINATE): a randomized, double-blind, parallel group study. *Lancet Resp Med*, 2013, 1(1): 51–60.
- Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Resp J*, 2013, 42: 1484–1494.
- Dahl R, Chapman KR, Rudolf M et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Resp. Med. J.* 2013, 107: 1558–1567.
- Mahler D, Decramer M, D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnea in COPD: BLAZE study. *Eur Resp J*, 2014, 43: 1599–1609.
- ClinicalTrials.gov, n.d. Long Term Safety and Tolerability of QVA149 versus Tiotropium in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (ARISE). [Online] Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
- Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK et al. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J COPD*, 2013, 8: 501–508.
- ClinicalTrials.gov, n.d. Comparison of Long-term Safety of the Combination Product QVA149A against Placebo and Standard of Care Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Moderate to Severe Airflow Limitation (RADIATE). [Online] www.clinicaltrials.gov/.
- Zhong N, Wang C, X et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1015–1026.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. FLAME Investigators. FLAME: Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2222–2234.
- Vogelmeier CF, Gaga M, Aalamian-Mattheis M et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Resp Res*, 2017, 18(1): 140. Published online 2017 Jul 18. doi: 10.1186/s12931-017-0622-x
- Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16: 1079–1090.
- Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*, 2014, 146: 309–317.
- Drollmann A, Brown M, Sechaud R et al. Effect of dual bronchodilation with QVA149 on cardiac safety in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52: 369–380.
- van de Maele B, Fabbri LM, Martin C et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD*, 2010, 7: 418–427.
- Hohlfeld JM, Claussen J V-C, Biller H et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM). *Lancet Resp Med*, 2018, 6: 368–378.
- Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *New Engl J Med*, 2010, 362: 217–227.
- Watz H, Waschki B, Magnussen H et al. Decreasing Cardiac Chamber Sizes and Associated Heart Dysfunction in COPD. *Chest*, 2010, 138: 32–38.
- Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Resp Res*, 2014, 15(1): 78. doi: 10.1186/1465-9921-15-78.
- Naccarelli G, Finkle J, Chopra B et al. Cardiovascular safety of umeclidinium/vilanterol in COPD: results from eight randomized clinical trials [abstract]. *Am J Resp Crit Care Med*, 2014, 189: A3766.
- Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Resp Med*, 2013, 107: 1538–1546.
- Donohue JF, Bateman ED, D'Urzo A et al. Cardiovascular (CV) safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed dose combination (FDC) in COPD: Pooled analyses of three Phase III studies [abstract]. *Eur Resp J*, 2014, 44(Suppl 58): P287.
- Baur F, Beattie D, Beer D, et al. The identification of indacaterol as an ultralong-acting inhaled b2-adrenoceptor agonist. *J Med Chem*, 2010, 53(9): 3675–84.
- Handley D. The asthma-like pharmacology and toxicology of (S)-isomers of beta agonists. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(2 Pt 2): S69–76.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Лещенко Игорь Викторович – д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает Вас принять участие в работе

XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москва
с 16 по 19 октября 2018 г.

Организаторы конгресса Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2018 год)

Место проведения г. Москва, площадь Европы, 2
гостиница «Рэдиссон Славянская»

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – ХОБЛ, бронхиальная астма, саркоидоз, тяжелая внебольничная пневмония у взрослых • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2018 г.) **через сайт www.spulmo.ru**
Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 30 июля 2018 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором). Заявку необходимо прислать до 1 октября 2018 г. по e-mail: rgropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2018 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица, оплатившие единый регистрационный взнос, имеют право:

- На участие в мероприятиях XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания;
- На годовую подписку на журналы «Пульмонология», «Атмосфера», «Астма и Аллергия»;
- На получение монографий, подготавливаемых ежегодно ведущими экспертами в области респираторной медицины;
- На еженедельную рассылку ЕРО всем членам РРО;
- ЕРО предоставит всем членам РРО электронный доступ к журналу European Respiratory Review, Breath и к монографиям.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: registration@spulmo.ru
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

e-mail: services@spulmo.ru
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2018 г.
e-mail: exhibition@spulmo.ru
тел.: 8 (495) 730-5649,
8 (910) 465-1906,

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, А.Г. РОМАНОВСКИХ, Ю.Г. БЕЛОЦЕРКОВСКАЯ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ведущей терапевтической стратегией при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) до настоящего времени остается применение бронходилататоров (БД), при этом наиболее перспективным представляется назначение фиксированных комбинаций длительно действующих бронхорасширяющих препаратов. Вместе с тем активно обсуждаются и вопросы противовоспалительной терапии ХОБЛ, в первую очередь целесообразность широкого использования фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА). Последние годы характеризуются появлением на фармацевтическом рынке значительного числа новых БД, противовоспалительных препаратов и их комбинаций. Роль и место новых препаратов в лечении ХОБЛ стабильного течения рассматриваются в представленной статье.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фармакотерапия, вилантерол/умеклидиний, вилантерол/флутиказона фуоат.

A.I. SINOPALNIKOV, A.G. ROMANOVSKIKH, Yu.G. BELOTSERKOVSKAYA

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NEW POSSIBILITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The use of bronchodilators (DB) remains up to the present day the leading therapeutic strategy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in which case administration of fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators seem the most promising. At the same time, the issues of anti-inflammatory therapy of COPD are also actively discussed, first of which is feasibility for the wide use of fixed-dose combinations of inhaled glucocorticosteroids (IHGC) with long-acting β_2 -agonists (LABA). Recent years are characterized by the launch of a significant number of new BDs, anti-inflammatory drugs and their combinations to the pharmaceutical market. The article considers the role and place of new drugs in the treatment of COPD having a stable course.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy, vilanterol/umeclidinium, vilanterol / fluticasone furoate.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Согласно прогнозам экспертов, к 2030 г. заболевание займет третье место среди причин смертности в мире [1]. Экономический ущерб от ХОБЛ огромен: только в США затраты, связанные с заболеванием, превышают 50 млрд долл. в год, большинство из которых приходится на лечение обострений [2]. Актуальность проблемы определяет необходимость поиска новой терапевтической концепции, направленной на снижение риска возникновения таких событий, как обострения, прогрессирующее падение легочной функции и смерть, а также уменьшение влияния ХОБЛ на повседневную активность пациентов. Современные взгляды на лечение заболевания находят свое отражение на страницах международных и национальных рекомендаций, наиболее авторитетными из которых следует признать подготовленную ведущими международными экспертами и регулярно обновляющуюся Глобальную стратегию по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) [3]. Анализируя подходы, предложенные экспертами, прежде всего, нужно отметить возрастающее значение таких нефармакологических методов контроля над заболеванием, как отказ от курения,

обучение больных и побуждение их к физической активности. В качестве приоритетного направления фармакотерапии ХОБЛ стабильного течения рассматривается использование бронходилататоров (БД), причем основное внимание в настоящее время уделяется применению фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ). Вместе с тем на страницах согласительных документов активно обсуждается и место в лечении ХОБЛ противовоспалительных препаратов, в первую очередь фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с ДДБА (ИГКС/ДДБА). Согласно результатам фармакоэпидемиологических исследований ИГКС/ДДБА продолжают широко использоваться при ведении больных ХОБЛ [4]. В Российской Федерации (РФ), как свидетельствуют данные, полученные в ходе исследования SUPPORT, их назначение также является одной из наиболее востребованных терапевтических стратегий лечения заболевания: почти 30% пациентов группы D (согласно классификации GOLD) получают ИГКС/ДДБА в комбинации с ДДАХ, еще 21% – только ИГКС/ДДБА (рис. 1).

Следует отметить и тот факт, что в последние годы наблюдается появление значительного количества новых лекарственных препаратов и их комбинаций, предназна-

Рисунок 1. Фармакотерапия больных ХОБЛ (группа D по классификации GOLD) [5]

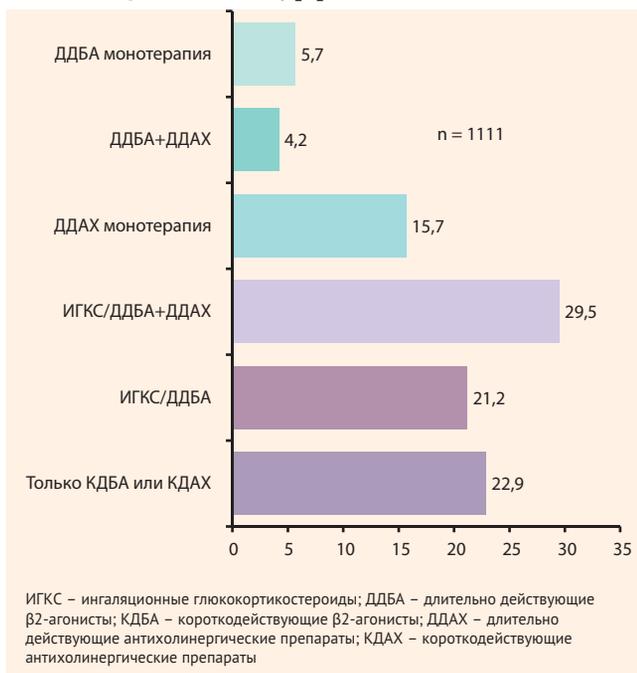


Таблица 1. Клинические эффекты БД [6]

| |
|--|
| ↓ одышки (↓ сопротивления дыхательных путей, ↓ гиперинфляции) |
| ↑ толерантности к физической нагрузке (↓ динамической гиперинфляции) |
| ↑ качества сна (↓ ночного бронхоспазма) |
| ↑ качества жизни |
| ↓ частоты обострений |

Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

ченных для лечения ХОБЛ, что позволяет существенно расширить возможности фармакотерапии. Роль и место новых комбинированных препаратов в лечении ХОБЛ стабильного течения в рамках современной концепции ведения пациентов с данным заболеванием обсуждаются в представленной статье.

БРОНХОДИЛАТАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ

Бронходилатация, традиционно являющаяся фармакологической основой лечения ХОБЛ, достигается применением двух стратегий: прямой, осуществляемой через стимуляцию β_2 -адренорецепторов (β_2 -агонисты), и непрямой – путем ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы (антихолинергические препараты). Релаксация гладкомышечных клеток бронхов сопровождается увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), уменьшением легочной гиперинфляции. Многочисленные терапевтические эффекты, связанные с применением БД, определяют их ключевую роль в лечении заболевания (табл. 1).

В рамках фармакотерапии ХОБЛ применяются БД короткого и длительного действия, продолжительность эффекта которых составляет 4–6 и 12–24 ч соответственно (табл. 2). У больных со стабильным течением заболевания длительно действующие БД имеют клинические преимущества перед короткодействующими препаратами, назначаемыми по потребности [3, 7].

Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА)

Стимуляция β_2 -адренорецепторов гладкомышечных клеток бронхов приводит к активации аденилатциклазы и накоплению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что, в свою очередь, ведет к изменению концентрации внутриклеточного кальция и релаксации клеток. Результаты проведенных исследований

Таблица 2. БД, применяемые при ХОБЛ

| Название | Дозированный ингалятор, доза (мкг) | Продолжительность действия (ч) |
|---|------------------------------------|--------------------------------|
| β_2-агонисты короткого действия (КДБА) | | |
| Фенотерол | ДАИ, 100–200 | 4–6 |
| Сальбутамол | ДАИ, 100 | 4–6 |
| β_2-агонисты длительного действия (ДДБА) | | |
| Салметерол | ДАИ, 25–50 | 12 |
| Формотерол | ПИ, 4,5–9 | 12 |
| Индакатерол | ПИ, 150–300 | 24 |
| Олодатерол | ДАИ, 2,5 | 24 |
| Антихолинергические препараты короткого действия (КДАХ) | | |
| Ипратропия бромид | ДАИ, 20 | 4–6 |
| Антихолинергические препараты длительного действия (ДДАХ) | | |
| Аclidиния бромид | ПИ, 322 | 12 |
| Гликопиррония бромид | ПИ, 50 | 24 |
| Тиотропия бромид | ДАИ, 2,5; ПИ, 18 | 24 |
| Умеклидиния бромид | ПИ, 55 | 24 |
| Фиксированные комбинации «β_2-агонист короткого действия/антихолинергический препарат короткого действия» (КДБА/КДАХ) | | |
| Фенотерол/ипратропия бромид | ДАИ, 50/20 | 4–6 |
| Фиксированные комбинации «β_2-агонист длительного действия/антихолинергический препарат длительного действия» (ДДБА/ДДАХ) | | |
| Индакатерол/гликопирроний | ПИ, 110/50 | 24 |
| Олодатерол/тиотропий | ДАИ, 2,5/2,5 | 24 |
| Вилантерол/умеклидиний | ПИ, 22/55 | 24 |
| Формотерол/аclidиний | ПИ, 12/400 | 12 |
| Формотерол/гликопирроний * | ДАИ, 9,6/18 | 12 |

Примечание. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ПИ – порошковый ингалятор.
* Не зарегистрирован в РФ.

свидетельствуют, что ДДБА достоверно улучшают функцию легких, уменьшают выраженность симптомов, повышают толерантность к физическим нагрузкам и, что особенно важно, снижают частоту обострений ХОБЛ [8]. Бронхорасширяющий эффект препаратов не зависит от выраженности бронхиальной обструкции. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ), ассоциирующимися с приемом ДДБА, являются тахикардия, тремор, беспокойство и бессонница. Наличие у больных ХОБЛ патологии сердечно-сосудистой системы может сопровождаться повышением риска возникновения тахикардий, связанных с приемом препаратов данного класса [9]. С скромным арсеналом ДДБА, состоящим из препаратов 12-часового действия салметерола и формотерола, в последние годы пополнился БД с 24-часовой активностью – индакатеролом, олодатеролом и вилантеролом. Эффективность новых ДДБА имеет солидную доказательную базу. Согласно результатам проведенных исследований, по степени влияния на легочную функцию индакатерол сопоставим с тиотропия бромидом (ТБ) и значительно превосходит традиционные формотерол и салметерол [11]. В ходе рандомизированных исследований подтверждена эффективность и безопасность длительного применения при тяжелой ХОБЛ олодатерола [12]. Особого внимания заслуживает вилантерол. Новый БД демонстрирует высокую селективность в отношении β_2 -адренорецепторов, сопоставимую с таковой салметерола, и вместе с тем превосходит его по времени начала действия ($5,8 \pm 0,5$ и $15,2 \pm 0,6$ мин соответственно) [13]. В ходе исследований было показано, что однократное применение вилантерола в дозе 25 мкг у больных ХОБЛ уже через 6 мин увеличивает ОФВ₁ более чем на 100 мл от исходного [14]

Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ)

Антихолинергические препараты блокируют действие ацетилхолина на мускариновые холинергические рецепторы дыхательных путей, тем самым уменьшая бронхоконстрикцию. Согласно существующим данным, именно парасимпатическая холинергическая активность является доминирующим обратимым компонентом обструкции дыхательных путей при ХОБЛ [15]. Долгое время единственным доступным длительно действующим представителем этого класса БД оставался ТБ, что способствовало накоплению большого количества доказательных данных о применении препарата при ХОБЛ. Согласно полученным данным, ТБ улучшает показатели вентиляционной функции легких, снижает выраженность симптомов заболевания, значительно, чем ДДБА, уменьшает частоту обострений и частоту госпитализаций, улучшает качество жизни и увеличивает эффективность легочной реабилитации у больных ХОБЛ [16–18]. В последние годы на фармацевтическом рынке появились новые представители ДДАХ: гликопиррония бромид, аклидиния бромид и умеклидиния бромид. Отличительной чертой новых препаратов стало более быстрое, по сравнению с ТБ, развитие бронхолитического эффекта. В ходе контролируемых исследований получены убедительные доказательства эффективности новых ДДАХ

(табл. 3). Препараты обладают хорошим профилем безопасности. Наиболее частыми НЯ, связанными с их приемом, являются сухость во рту, тошнота, запор, задержка мочи. Результаты клинических исследований демонстрируют отсутствие влияния препаратов на смертность от кардиоваскулярных событий [19, 20]. Осторожность следует проявлять при назначении ДДАХ пациентам с глаукомой и состояниями, способствующими задержке мочи.

Фиксированные комбинации « β_2 -агонист длительного действия/антихолинергический препарат длительного действия» (ДДБА/ДДАХ)

Использование одного механизма бронходилатации, реализуемого при назначении ДДБА или ДДАХ оказывается недостаточным для значительной части больных ХОБЛ, что определяет необходимость комбинированного применения БД. Преимущества комбинированной терапии ДДБА и ДДАХ можно объяснить несколькими факторами: а) воздействием на оба механизма бронходилатации, б) синергизмом компонентов на пре- и постсинаптическом уровне, в) отсутствием влияния циркадной активности симпатической и парасимпатической нервных систем на выраженность бронхолитического эффекта [21, 22]. Комбинированное применение ДДБА и ДДАХ позволяет увеличить степень бронходилатации с меньшим или сопоставимым риском НЯ по сравнению с терапией БД одного класса, используемым в более высоких дозах [22.] Так, комбинированное применение ТБ и салметерола в отдельных ингаляторах сопровождалось более выраженным увеличением ОФВ₁ по сравнению с таковым при назначении отдельных компонентов при сопоставимой частоте возникновения НЯ [23]. Вместе с тем очевидно, что необходимость использования различных устройств доставки БД снижает комплаентность пациентов и эффективность терапии ХОБЛ, что обуславливает целесообразность использования фармакокинетически сопоставимых препаратов в виде фиксированных комбинаций. В настоящее время в РФ зарегистрированы четыре фиксированных комбинированных препарата ДДБА/ДДАХ: вилантерол/умеклидиний, олодатерол/тиотропий, индакатерол/гликопирроний и формотерол/аклидиний. Эффективность их применения при ХОБЛ подтверждена результатами контролируемых исследований (табл. 3).

Первым представителем фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ на отечественном фармацевтическом рынке стал вилантерол/умеклидиний (ВИ/УМЕК – Аноро Эллипта®), зарегистрированный в Российской Федерации в 2014 г. В одной дозе препарата содержится 22 мкг вилантерола (ВИ) и 55 мкг умеклидиния бромида (УМЕК). Оба компонента препарата характеризует быстрое начало действия и длительно сохраняющийся бронхорасширяющий эффект (24 часа), что позволяет использовать ВИ/УМЕК один раз в сутки. В ходе исследований комбинированного препарата, помимо улучшения функции дыхания, было продемонстрировано снижение риска обострений ХОБЛ по сравнению с таковыми при терапии отдельными компонентами [31, 32]. Особый интерес представляют результаты сравнительного исследования эффективности

Таблица 3. Эффективность новых ДДАХ и фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ при ХОБЛ

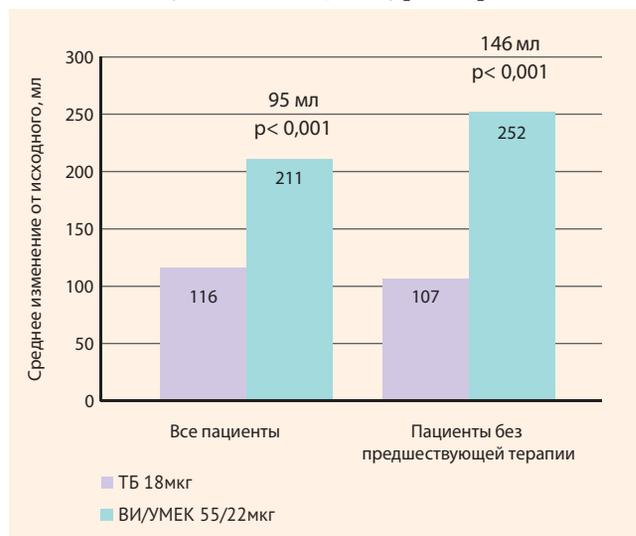
| Исследование | Препарат | Результаты | Ссылка |
|---|--|--|----------|
| Jones с соавт., 2012 | Аклидиния бромид | Повышение ОФВ ₁ , увеличение времени до первого обострения | [24] |
| Trivedi с соавт., 2014 | Умеклидиния бромид | Повышение ОФВ ₁ , уменьшение одышки, повышение качества жизни | [25] |
| LaForce с соавт., 2016 | Гликопиррония бромид | Уменьшение одышки, повышение качества жизни | [26] |
| Wedzicha с соавт., 2016 | Индакатерол/гликопирроний vs флутиказон/салметерол | Снижение частоты обострений | [27] |
| Singh с соавт., 2014 D'Urzo с соавт., 2014 | Формотерол/аклидиний | Уменьшение одышки, снижение частоты обострений | [28, 29] |
| Buhl с соавт., 2015 | Олодатерол/тиотропий | Повышение ОФВ ₁ , повышение качества жизни | [30] |
| Donohue с соавт., 2014 | Вилантерол/умеклидиний | Снижение частоты обострений | [31] |

ВИ/УМЕК и ТБ (18 мкг) при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [33]. При оценке первичной конечной точки (конечного ОФВ₁ на 169-й день) разница между группами ВИ/УМЕК и ТБ оказалась статистически значимой и составила 112 мл ($p < 0,001$). Причем среднее время развития бронхолитического эффекта (увеличение ОФВ₁ на 100 мл и более) было на 12 мин меньше в группе ВИ/УМЕК. Достоверные раз-

Таблица 4. Частота возникновения НЯ при приеме ВИ/УМЕК и ТБ у больных ХОБЛ [35]

| Ссылки | Нежелательные явления, % | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------|-----|-----------|---------------|--------------|
| | Всего | Связанные с ИП | СНЯ | Отмена ИП | Головная боль | Назофарингит |
| Decramer et al. | | | | | | |
| ВИ/УМЕК 22/55 мкг 1 р/сут (n = 212) | 51 | 5 | 3 | 5 | 9 | 10 |
| ВИ 22 мкг 1 р/сут (n = 209) | 47 | 6 | 7 | 5 | 10 | 8 |
| ТБ 18 мкг 1 р/сут (n = 208) | 39 | 3 | 6 | 4 | 4 | 8 |
| Decramer et al. | | | | | | |
| ВИ/УМЕК 22/55 мкг 1 р/сут (n = 217) | 59 | 7 | 10 | 9 | 10 | 6 |
| ТБ 18 мкг 1 р/с (n = 215) | 59 | 7 | 4 | 5 | 7 | 8 |
| Maleki-Yazdi et al. | | | | | | |
| ВИ/УМЕК 22/55 мкг 1 р/сут (n = 454) | 44 | 4 | 4 | 4 | 9 | 6 |
| ТБ 18 мкг 1 р/сут (n = 451) | 42 | 4 | 4 | 3 | 7 | 7 |

Рисунок 2. Среднее изменение конечного ОФВ₁ от исходного (169-й день терапии) [33, 34]

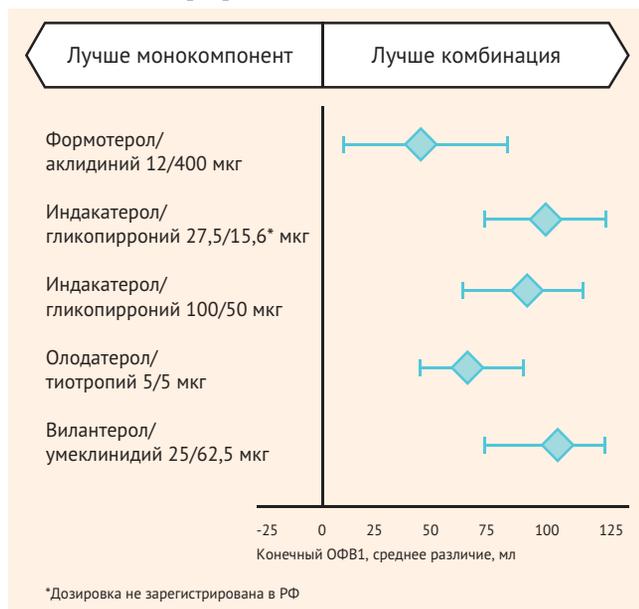


личия были выявлены также в сумме баллов вопросника госпиталя Святого Георгия на 168-й день исследования (2,1 балла, $p = 0,006$) и в количестве ингаляций препарата «по требованию» (1,4 раза в сутки, $p = 0,022$). При анализе трех 24-недельных рандомизированных исследований было показано, что у пациентов, ранее не получавших постоянной бронхолитической терапии, улучшение функции дыхания может быть еще существеннее: разница по величине конечного ОФВ₁ на 169-й день между группами ВИ/УМЕК и ТБ составила 146 мл ($p < 0,001$) (рис. 2).

Согласно данным, полученным в ходе сравнительных исследований, профиль безопасности ВИ/УМЕК сопоставим с таковым ТБ (табл. 4).

В недавно опубликованном систематическом обзоре, включавшем результаты 22 рандомизированных клинических исследований с участием 23 168 больных ХОБЛ, оценивалась эффективность лечения комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХ в сравнении с монокомпонентами или другими бронхолитиками [36]. Главным выводом исследователей стало подтверждение преимущества фик-

Рисунок 3. Влияние фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ на изменение конечного ОФВ₁ в сравнении с монокомпонентами [36]



сированных комбинаций во влиянии на функцию дыхания больных ХОБЛ. Применение каждой из фиксированной комбинаций более значимо улучшало ОФВ₁ в сравнении с отдельными компонентами (рис. 3). Достоверных различий между комбинированными препаратами выявлено не было, однако ВИ/УМЕК более других улучшал функцию дыхания. Исследованные комбинации (ВИ/УМЕК, формотерол/аклидиний, индакатерол/гликопирроний) приводили к статистически достоверному ($p < 0,001$) уменьшению одышки в сравнении с монокомпонентами. Кроме того, было показано, что все комбинации ДДБА/ДДАХ не повышали риска серьезных НЯ и сердечно-сосудистых событий в сравнении с отдельными компонентами (рис. 4).

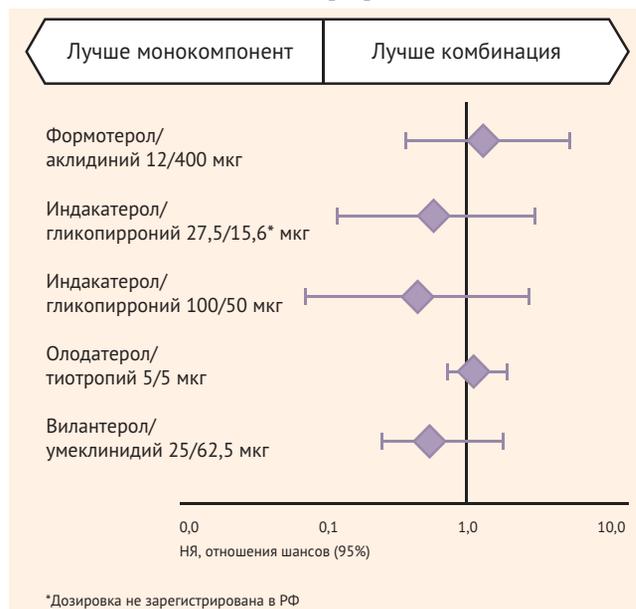
В первом прямом сравнительном исследовании фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ 24-часового действия ВИ/УМЕК сравнивался с олодатеролом/тиотропием в отношении влияния на функцию легких у больных ХОБЛ [37]. Согласно полученным данным, прирост конечного ОФВ₁ (рис. 5), форсированной жизненной емкости легких и емкости вдоха через 4 и 8 недель приема ВИ/УМЕК оказался достоверно выше таковых после приема олодатерола/тиотропия. На фоне терапии ВИ/УМЕК более значимо, чем в группе сравнения, сократилась частота применения препаратов скорой помощи: на 0,94 и 0,68 инг/сут соответственно ($p < 0,001$). Препараты продемонстрировали сопоставимые профили безопасности.

ИГКС/ДДБА ПРИ ХОБЛ

Современные подходы к назначению ИГКС/ДДБА при ХОБЛ без преувеличения можно назвать одним из наиболее обсуждаемых вопросов лечения заболевания.

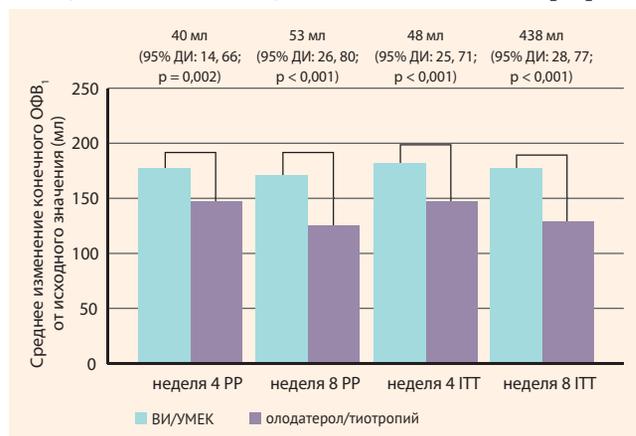
Фиксированные комбинированные препараты ИГКС/ДДБА были разработаны для лечения пациентов с бронхи-

Рисунок 4. Влияние фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ на риск серьезных сердечно-сосудистых НЯ в сравнении с монокомпонентами [36]



альной астмой (БА), но, кроме того, они продемонстрировали свою эффективность и у пациентов с ХОБЛ. Научным обоснованием для использования комбинации ИГКС/ДДБА служит комплементарное взаимодействие компонентов: ИГКС повышают экспрессию гена β_2 -рецептора и уменьшают потенциал для развития его десенситизации, в свою очередь, ДДБА повышают чувствительность ГКС-рецепторов [38]. «Классическими» представителями данного класса препаратов являются широко используемые при лечении ХОБЛ салметерол/флутиказона пропионат (САЛ/ФП) и будесонид/формотерол (БУД/ФОРМ). К настоящему времени накоплены многочисленные доказательства преимущества эффективности ИГКС/ДДБА по сравнению с монотерапией отдельными компонентами у пациентов с ХОБЛ. Особенно важно отметить влияние фиксированных комбинированных препаратов на частоту обостре-

Рисунок 5. Прирост конечного ОФВ₁ от исходного значения у больных ХОБЛ через 4 и 8 недель лечения [37]

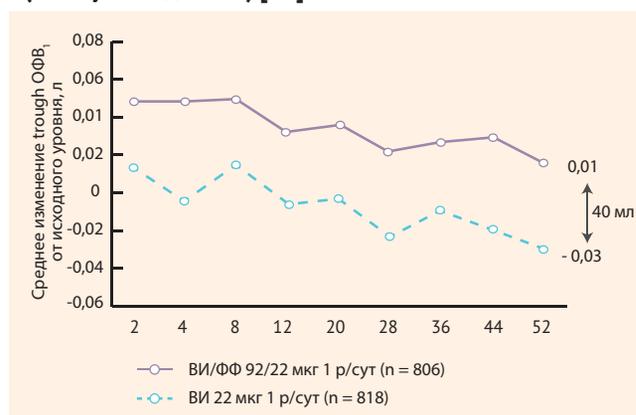


ний заболевания. Как свидетельствуют результаты мета-анализов контролируемых клинических исследований, применение ИГКС/ДДБА сопровождается достоверным уменьшением частоты обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо и монотерапией ДДБА [39, 40]. Так, согласно данным, полученным в ходе исследования TORCH, применение САЛ/ФП позволило уменьшить частоту среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания на 25% по сравнению с плацебо, что оказалось более значимым, чем снижение данного показателя при приеме салметерола и флутиказона пропионата [41]. Сопоставимые результаты были получены и при изучении эффективности БУД/ФОРМ: было показано, что длительный прием препарата сопровождается снижением частоты тяжелых обострений заболевания на 24% по сравнению с плацебо, а также увеличением продолжительности периода до следующего обострения ХОБЛ, требующего назначения глюкокортикостероидов (ГКС) внутрь [42, 43]. Кроме того, в ходе контролируемых исследований было продемонстрировано, что назначение фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА ассоциируется с уменьшением выраженности симптомов ХОБЛ, улучшением показателей легочной функции и качества жизни пациентов [44, 45]. Влияние ИГКС на течение заболевания нашло подтверждение и в ходе 12-месячного исследования у пациентов с тяжелой ХОБЛ. В течение run-in-периода (6 недель) все пациенты (n = 2488) принимали трехкомпонентную терапию (ТБ 18 мкг/сут, салметерол 50 мкг 2 р/сут и флутиказона пропионат 500 мкг 2 р/сут). В ходе исследования было показано, что постепенный (в течение 12 недель) отказ от приема ИГКС не сопровождался увеличением частоты среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания, но в то же время ассоциировался с достоверным снижением показателей легочной функции [46].

Вилантерол/флутиказона фураат

В 2014 г. в РФ был зарегистрирован новый представитель фиксированных комбинированных препаратов вилантерол/флутиказона фураат (ВИ/ФФ – Релвар Эллипта®). Препарат выпускается в форме дозированного порошкового ингаляционного устройства Эллипта®, содержащего в 1 дозе 22 мкг вилантерола (ВИ) и 92 или 184 мкг флутиказона фураата (ФФ). Доза, рекомендованная для лечения пациентов с ХОБЛ, составляет 22/92 мкг 1 р/сут. Помимо нового высокоселективного ДДБА вилантерола, вызывающего быструю и длительно сохраняющуюся бронходилатацию, препарат содержит и новый ИГКС. Второй компонент ВИ/ФФ является синтетическим трехфтористым ГКС с выраженным противовоспалительным действием. Аффинность ФФ к ГКС-рецепторам превосходит таковую флутиказона пропионата и мометазона фураата [47]. Пероральная биодоступность нового ИГКС низкая и составляет 1,26% [48]. Оба компонента ВИ/ФФ характеризуются 24-часовой активностью, что определяет возможность его однократного приема и выгодно отличает новый препарат от уже существующих представителей ИГКС/ДДБА. В ходе контролируемых клинических исследований было показано, что прием ВИ/ФФ сопровождается достоверным улучшением показателей

Рисунок 6. Влияние ВИ/ФФ на изменение ОФВ₁ (совокупные данные) [50]



легочной функции по сравнению с плацебо и отдельными компонентами препарата [49]. Так, увеличение конечного (trough) ОФВ₁ в группе пациентов, принимавших ВИ/ФФ в дозе 92/22 мкг, по сравнению с пациентами, принимавшими ВИ, согласно совокупным данным двух 12-месячных исследований, составило 40 мл (рис. 6).

Особого внимания заслуживает влияние ВИ/ФФ на частоту обострений ХОБЛ. При объединенном анализе данных, полученных в ходе двух сравнительных исследований, частота среднетяжелых и тяжелых обострений в группе пациентов, принимавших ВИ/ФФ, была на 30% меньше таковой у пациентов в группе ВИ [50]. Следует отметить, что наиболее выраженным данный эффект оказался при назначении препарата в дозе 22/92 мкг/сут, дополнительных преимуществ использования ВИ/ФФ в дозе 22/184 мкг/сут показано не было [50]. Результаты исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения ВИ/ФФ у пациентов с ХОБЛ, свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, сопоставимой с таковой САЛ/ФП. Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными в ходе исследований, были головная боль и назофарингит [51]. Профиль безопасности ВИ/ФФ по сравнению с ВИ представлен в таблице 5.

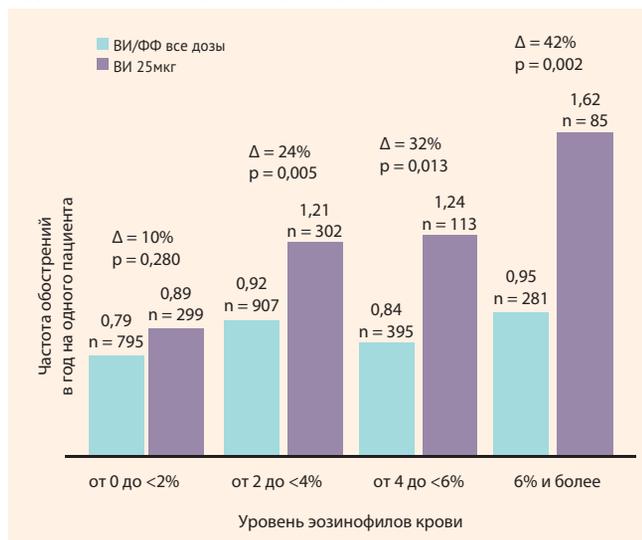
Вместе с тем следует отметить, что применение ВИ/ФФ, как и других представителей ИГКС/ДДБА, сопровождается повышением риска возникновения пневмоний у больных ХОБЛ [50, 52]. Помимо этого, определенные сомнения в целесообразности широкого использования ИГКС/ДДБА при ХОБЛ вызывают и не всегда однозначные результаты их применения при данном заболевании [53]. Объяснением данного факта служат особенности развития воспаления: если при БА основными клеточными элементами воспаления являются эозинофилы, то в реализации воспалительного ответа при ХОБЛ основную роль играют нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты (CD8⁺). Эозинофильная инфильтрация дыхательных путей выявляется во время обострений, а также при наличии хронического кашля. Указанные ограничения определяют необходимость поиска фенотипов пациентов с ХОБЛ, назначение ИГКС/ДДБА которым является наиболее оправданным. Особый интерес в этой связи представляют резуль-

Таблица 5. Частота возникновения НЯ, % [50]

| Нежелательные явления | ВИ/ФФ, 92/22 мкг/сут (n = 806) | ВИ, 22 мкг/сут (n = 818) |
|--|--------------------------------|--------------------------|
| Местные НЯ | 11,7 | 15,0 |
| Прекращение исследования в связи с НЯ | 7,7 | 5,5 |
| Кардиоваскулярные события | 12,0 | 12,1 |
| Пневмония | 6,3 | 3,3 |
| Повреждения костной ткани (включая переломы) | 3,3 | 1,1 |
| Гиперчувствительность | 4,6 | 3,2 |
| Гипергликемия | 1,9 | 1,7 |
| Гипокалиемия | 0,1 | 1,0 |
| Тремор | 3,1 | 2,1 |

таты анализа клинических исследований ВИ/ФФ, в ходе которого были получены доказательства того, что количество эозинофилов крови, определяемое при стабильном течении ХОБЛ, коррелирует с выраженностью терапевтического ответа на применение ИГКС [54]. При анализе результатов двух 12-месячных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке влияния ВИ/ФФ на частоту обострений ХОБЛ, было показано, что у пациентов с эозинофилией крови $\geq 2\%$, принимавших ВИ/ФФ, частота тяжелых и среднетяжелых обострений уменьшилась на 29% по сравнению с таковой в группе ВИ. Вместе с тем среди пациентов, количество эозинофилов крови которых было менее 2%, эффективность комбинированного препарата была не столь выражена: частота обострений уменьшилась на 10% (рис. 7).

Рисунок 7. Влияние ВИ/ФФ на частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ у пациентов с различным уровнем эозинофилов крови [54]



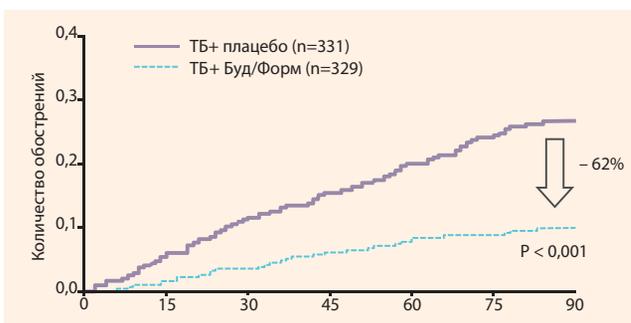
Схожие результаты были получены и при стратификации пациентов по абсолютному числу эозинофилов (менее или $\geq 150/\text{мм}^3$). Следует отметить, что на момент включения в исследования у 66% пациентов с тяжелой и среднетяжелой ХОБЛ уровень эозинофилов крови составил $\geq 2\%$. Частота обострений заболевания у таких пациентов в группе ВИ оказалась достоверно выше таковой у пациентов с низким количеством эозинофилов, что свидетельствует о прогностической значимости данного маркера при ХОБЛ. Корреляция между количеством эозинофилов крови и частотой возникновения пневмонии у пациентов, принимавших ВИ/ФФ, выявлена не была. В то же время такая корреляция была обнаружена в группе пациентов, принимавших ВИ. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют, что число эозинофилов крови служит предиктором терапевтической эффективности ИГКС/ДДБА при ХОБЛ, и, таким образом, позволяют выделить фенотип пациентов, у которых назначение препаратов данного класса будет наиболее целесообразным [3, 7]. Говоря о месте ИГКС/ДДБА в терапии ХОБЛ, необходимо отметить и преимущества сочетанного применения данных препаратов с ДДАХ. Так, в ходе сравнительного исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии БУД/ФОРМ и ТБ при тяжелой ХОБЛ, помимо благоприятного влияния тройной терапии на показатели легочной функции и качество жизни пациентов, было показано значительное снижение частоты тяжелых обострений заболевания по сравнению с таковой в группе пациентов, получавших монотерапию ТБ (рис. 8).

Преимущества тройной терапии с использованием нового ИГКС/ДДБА также были подтверждены в ходе контролируемых исследований. Результаты двух параллельных исследований применения ВИ/ФФ в дозе 22/92 мкг в сочетании с УМЕК 55 мкг у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ продемонстрировали, что в группе пациентов, получавших тройную терапию, отмечалось достоверное улучшение показателей легочной функции и снижение количества ингаляций препарата «по требованию» [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным направлением фармакотерапии ХОБЛ до настоящего времени остается использование БД, при этом наиболее перспективным представляется применение

Рисунок 8. Частота тяжелых обострений ХОБЛ [55]



РЕЛВАР ЭЛЛИПТА ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ ИГКС/ДДБА В ДОСТИЖЕНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ КОНТРОЛЯ БА^{1*} И УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1-2*}



На 25% больше пациентов с улучшением контроля по АСТ vs другие ИГКС/ДДБА^{1*}; На 27% больше пациентов с улучшением качества жизни vs другие ИГКС/ДДБА^{1-2*}

* В отношении достижения контроля: в группе препарата Релвар Эллипта 70% пациентов достигли контроль БА (n=637/908), в группе ИГКС/ДДБА двукратного применения 56% (n=511/916). ОШ: 1.95, 95% ДИ: 1.60, 2.38. В отношении улучшения качества жизни: 56% в группе препарата Релвар Эллипта достигли значимого улучшения качества жизни (n=669/1193), в группе ИГКС/ДДБА двукратного применения 44% (n=528/1209). ОШ: 1.79, 95% ДИ: 1.51, 2.13; p<0.001

Наиболее часто используемыми препаратами группы ИГКС/ДДБА являлись: Серетид (салметерол/флутиказона пропионат)³; Симбикорт (будесонид/формотерол)⁴; Фостер (беклометазон/формотерол)⁵

БА - бронхиальная астма, ИГКС/ДДБА - ингаляционный глюкокортикостероид/длительно действующий β_2 -агонист

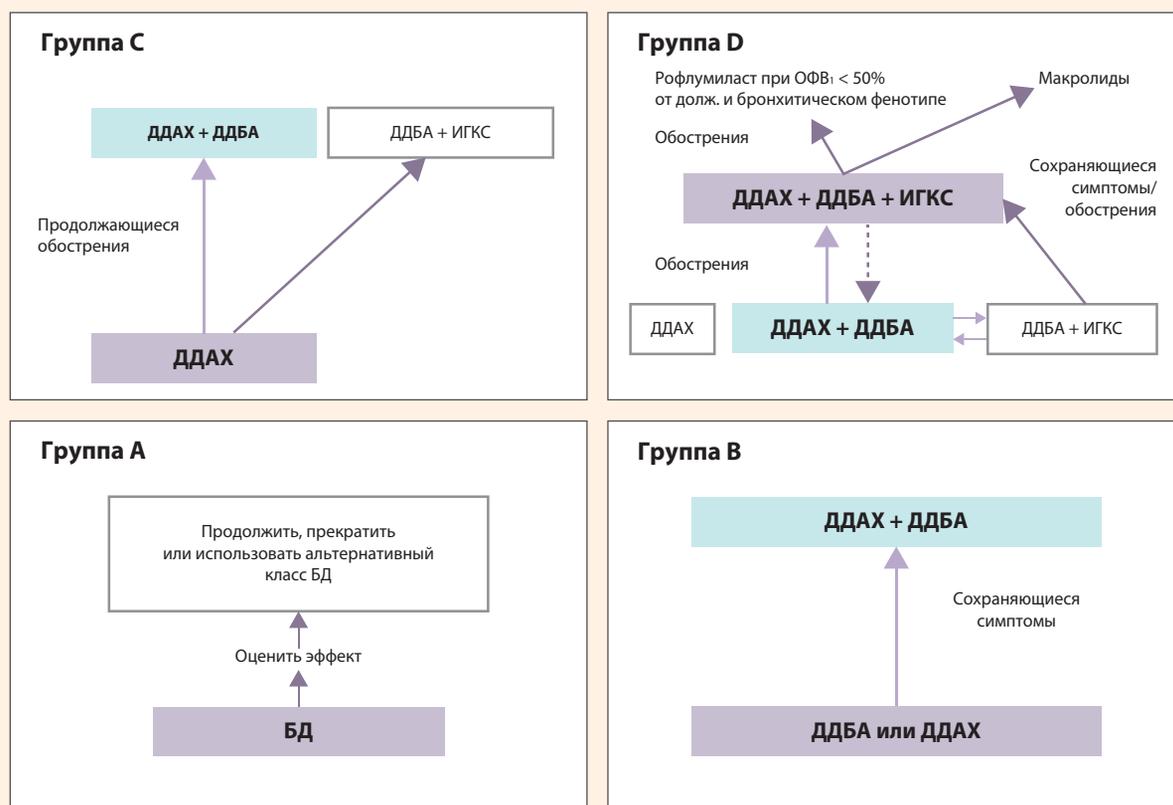
1. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8; 2. GSK. Data on file. 2017; RF/FFT/0127/17; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Серетид Мультидиск; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт Турбухалер; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Фостер.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта №ЛП 002451 от 07.11.2017 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: вилантерола трифенатат + флутиказона фураат. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Порошок для ингаляций дозированный. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза вилантерола + флутиказона фураата соответственно. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Поддерживающая терапия бронхиальной астмы и обструкции дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и/или эмфизему лёгких. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на молочный белок или повышенной чувствительности к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям до 12 лет для лечения бронхиальной астмы. Препарат в дозе 22/184 мкг/доза не показан для лечения ХОБЛ. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Пациентам, страдающим тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулезом легких, а также пациентам с хроническими или не вылеченными инфекциями. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Применение препарата у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Только для ингаляционного применения, в одно и то же время, один раз в сутки, ежедневно. Для лечения бронхиальной астмы у взрослых и подростков 12 лет и старше рекомендована 1 ингаляция 22/92 мкг или 22/184 мкг 1 раз/сутки. Для лечения взрослых пациентов с ХОБЛ рекомендуемая доза 1 ингаляция 22/92 мкг/доза 1 раз/сутки. Дозировка 22/184 мкг не показана для лечения пациентов с ХОБЛ. Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется. Для пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени максимальная доза составляет 22 мкг + 92 мкг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Очень часто: головная боль, назофарингит. Часто: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки, орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония, боль в животе, артралгия, боль в спине, переломы, лихорадка, мышечный спазм. Нечасто: экстрасистолия. Редко: парадоксальный бронхоспазм, учащенное сердцебиение, тахикардия, тремор, тревога, реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь, крапивница. По данным клинических исследований пневмония и переломы более часто наблюдались у пациентов, страдающих ХОБЛ. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка может вызвать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата и характерных для передозировки бета2-агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами. Специфическое лечение передозировки отсутствует. Назначается симптоматическая терапия и, при необходимости, обеспечивается соответствующее наблюдение за больным. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Следует избегать одновременного приема неселективных и селективных бета-блокаторов, исключая случаи, когда их назначение строго необходимо. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента цитохрома СYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир) следует соблюдать осторожность, поскольку возможно повышение системного воздействия вилантерола и флутиказона фураата. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ. Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ не следует прекращать лечение без наблюдений врача. После приема препарата может развиваться парадоксальный бронхоспазм. В этом случае показаны неотложное назначение ингаляционного бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар. На фоне лечения препаратом могут развиваться нежелательные явления, связанные с течением бронхиальной астмы или обострением заболевания. Пациентам следует рекомендовать продолжить лечение. В ходе клинических исследований у пациентов с ХОБЛ, получающих препарат Релвар, наблюдалось повышение частоты развития пневмонии; частота возникновения переломов костей была низкой во всех лечебных группах, получавших комбинацию вилантерола и флутиказона фураата, но несколько выше (2%), чем в группе, получавших монотерапию вилантеролом 22 мкг (<1%). ФОРМА ВЫПУСКА. Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза. По 30 доз в пластиковом ингаляторе. УСЛОВИЯ ВЫПУСКА. По рецепту.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 37А, корпус 4 либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, по электронной почте ru.safety@gsk.com. На правах рекламы. RU/FFT/0025/18 15.05.2018



Рисунок 9. Фармакотерапия ХОБЛ [55]



ние комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХ, что нашло отражение на страницах современных рекомендаций по ведению больных данной категории (рис. 9). Вместе с тем у части больных ХОБЛ оправданно назначение ИГКС/ДДБА. Показанием для назначения данных препаратов служат сохраняющиеся, несмотря на проводимую терапию, обострения у пациентов групп С и D. Для пациентов группы D рекомендовано комбинированное использование ИГКС/ДДБА с ДДАХ (рис. 9).

Предикторами терапевтической эффективности ИГКС/ДДБА являются повышенное содержание эози-

нофилов в мокроте и/или в крови (вне обострения), а также наличие смешанного фенотипа БА-ХОБЛ [3, 7]. Появление значительного числа новых лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ, наблюдаемое в последние годы, отражает сохраняющуюся актуальность проблемы ведения больных данной категории и позволяет расширить возможности фармакотерапии заболевания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*, 2014, 35(1): 7–16.
2. Marchetti N, Criner GJ, Albert RK. Preventing acute exacerbations and hospital admissions in COPD. *Chest*, 2013, 143(5): 1444–1454.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2018). Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
4. Barrecheuren M, Monteagudo M, Ferrer J, et al. Treatment patterns in COPD patients newly diagnosed in primary care. A population-based study. *Respir Med*, 2016, 111: 47–53.
5. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю. и соавт. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология*, 2016, 3: 20–25. /Arkhipov VV, Arkhipova DE, Stukalina EYu, et al. Frequency of separate phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, characteristics and approaches to treatment. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2016, 3: 20–25.
6. Ohar JA, Donohue JF. Mono- and combination therapy of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids in advanced COPD. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31: 321–333.
7. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации (пересмотр 2018 года). /Russian Respiratory Society. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines (2018 revision). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 775–789.
9. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*, 2012, 142: 305–311.
10. Korn S, Kerwin E, Atis S, et al. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med*, 2011, 105(5): 719–726.
11. Donohue JF, Fogarty C, Lötval J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(2): 155–162.
12. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD

- 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9(1): 629–645.
13. Procopiou PA, Barrett VJ, Bevan NJ et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem*, 2010, 53(11): 4522–4530.
 14. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*, 2012, 142(1): 119–127.
 15. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Engl J Med*, 1984, 311: 421–425.
 16. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1543–1554.
 17. 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, 374(9696): 1171–1178.
 18. Lee TA, Wilke C, Joo M, et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, 2009, 169(15): 1403–1410.
 19. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 948–955.
 20. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008, 300: 1439–1450.
 21. Meurs H, Dekkers B G, Maarsingh H, et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(1): 145–155.
 22. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(4): 257–267.
 23. van Noord JA, Aumann J, Janssens E, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med*, 2010, 104(7): 995–1004.
 24. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 830–836.
 25. Trivedi R, Richard N, Mehta R, et al. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J*, 2014, 43(1): 72–81.
 26. LaForce C, Feldman G, Spangenthal S, et al. Efficacy and safety of twice daily glycopyrrolate in patients with stable, symptomatic COPD with moderate-to-severe airflow limitation: the GEM1 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11(1): 1233–1243.
 27. Singh D, Roche N, Halpin D, et al. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(5): 541–549.
 28. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORMCOPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 178.
 29. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, et al. Efficacy and safety of fixed dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*, 2014, 15: 123.
 30. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*, 2015, 45: 969–979.
 31. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res*, 2014, 15(1): 78.
 32. Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest*, 2014, 145(5): 981–991.
 33. Maleki-Yazdi M R, Kaelin T, Richard N, et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med*, 2014, 108 (12): 1752–1760.
 34. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(6): 472–486.
 35. Blair HA, Deeks ED. Umeclidinium/vilanterol: a review of its use as maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*, 2015, 75: 61–74.
 36. Calzetta L, Rogliani P, Matera M G, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 2016, 149(5): 1181–1196.
 37. Feldman GJ et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther*, 2017, 34: 2518–33.
 38. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J*, 2002, 19: 182–91.
 39. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11: CD003794.
 40. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 9: CD006829.
 41. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356: 775–789.
 42. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, 21: 74–81.
 43. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, 22: 912–919.
 44. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz M, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008, 300: 2407–2416.
 45. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 449–456.
 46. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 2014, 371(14): 1285–1294.
 47. Valotis A, Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respiratory Research*, 2007, 8: 54–62.
 48. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Relvar Ellipta inhalation powder. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf.
 49. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25, 200/25 lg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med*, 2013, 107(4): 550–559.
 50. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(3): 210–23.
 51. McKeage K. Fluticasone Furoate/Vilanterol: A review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*, 2014, 74: 1509–1522.
 52. Finney L, Berry M, Singanayagam A, et al. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*, 2014, 2: 919–932.
 53. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 19–26.
 54. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(6): 435–442.
 55. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 741–50.
 56. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med*, 2015, 109(9): 1155–1163.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Синопальников Александр Игоревич – д.м.н., профессор, завкафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Романовских Анна Геннадьевна – к.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Белоцерковская Юлия Геннадьевна – к.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

ЛЕГКАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ОТ ПАРАДОКСОВ К ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

Обострения бронхиальной астмы характерны не только для тяжелого, но и для легкого течения заболевания. Анализ причин выявил парадоксы в лечении, которые способствуют неконтролируемому течению легкой астмы. Перспективным направлением является использование комбинированных препаратов, содержащих в составе быстродействующий бета-2-агонист и ингаляционный глюкокортикостероид, позволяющие значительно повысить приверженность лечению, существенно улучшить контроль и снизить количество обострений. В обзоре детально обсуждаются достоинства комбинированного препарата СабакOMB, его место в рекомендациях по лечению легкой бронхиальной астмы.

Ключевые слова: легкая астма, контроль астмы, приверженность терапии, СабакOMB.

R.S. FASSAKHOV, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University
MILD ASTHMA: FROM PARADOXES TO THERAPY OPTIMIZATION

Exacerbations of bronchial asthma are specific not only for severe, but also for mild disease course. Analysis of the causes revealed paradoxes in the treatment that contribute to the uncontrolled course of mild asthma. A promising direction is the use of combination drugs containing a early-onset beta-2-agonist and inhaled glucocorticosteroid, which can significantly improve adherence to treatment and significantly improve control and reduce the number of exacerbations. The review discusses in detail the merits of the combination drug SabaComb, its place in the recommendations for the treatment of mild asthma.

Keywords: mild asthma, asthma control, adherence to treatment, SabaComb.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение неотложной помощи обратился мужчина 32 лет с жалобами на приступы удушья. Со слов пациента, за сутки, предшествовавшие обращению, он использовал более 20 ингаляций сальбутамола с целью купирования приступов, но ожидаемого эффекта не получил. Последнюю ночь не спал, провел ее сидя, т. к. в положении лежа «дышать не мог». Обострение началось около 1 нед. назад на фоне ОРВИ.

Болен с детства, выявлена сенсibilизация к аллергенам клеща домашней пыли. Приступы были редкие, обострения – не более 1 в год, как правило, после поездки в деревню к бабушке. В последние 2–3 года отмечает увеличение частоты приступов, по поводу чего обратился к пульмонологу по месту жительства. Был назначен будесонид в дозе 200 мкг 2 р/сут. Со слов больного, в отличие от сальбутамола, быстро улучшавшего его самочувствие, терапия будесонидом не приносила ощутимого облегчения, поэтому примерно через 1 нед. лечения пациент самостоятельно прекратил терапию будесонидом «в связи с отсутствием эффекта» и продолжил использование ингаляционного сальбутамола по потребности. Провел ревизию в квартире, удалил из спальни предметы, накапливающие пыль, поменял на новые синтепоновые постельные принадлежности, приобрел воздухоочиститель, после чего отметил улучшение состояния – до настоящего обострения одного ингалятора сальбутамола хватало на 3–4 мес. Необходимость в приеме возникала обычно при физической нагрузке, а также при контакте с холодным воздухом и резкими запахами.

Объективно: выраженная одышка, частота дыхания – 28 в 1 мин. При разговоре прерывает фразу, чтобы вдохнуть. Слышны дистанционные хрипы. На фоне ослаблен-

ного дыхания – сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям, усиливающиеся на выдохе. SpO₂ – 91%, ОФВ₁ – 54%.

Диагноз: atopическая бронхиальная астма, легкое персистирующее неконтролируемое течение, тяжелое обострение. Астматический статус, компенсированная стадия.

Представленный клинический пример призван привлечь внимание к проблеме контроля легкой астмы.

В настоящее время основное внимание исследователей привлечено к больным с тяжелой бронхиальной астмой (БА). Несмотря на то, что к этой категории относится не более 3–5% всех страдающих БА, именно с этой стадией заболевания связан наиболее значимый социально-экономический ущерб от БА [1, 2].

Однако к неблагоприятным последствиям может привести и неконтролируемое течение легкой БА. В последнее время эта группа пациентов осталась в известной степени вне зоны интересов исследователей, что казалось вполне резонным: легкое течение заболевания, казалось бы, не требует особого внимания. Но последние исследования свидетельствуют, что большое значение в прогнозе заболевания имеет не столько тяжесть течения, сколько возможность достижения контроля заболевания.

В настоящее время под легким понимают такое течение БА, при котором контроля удается добиться применением β₂-агонистов короткого действия (КДБА) по потребности и/или низких доз ИГКС либо других противовоспалительных препаратов, например, антилейкотриенов [3]. Если говорить о состоянии больного до начала терапии, то при легкой интермиттирующей БА дневные симптомы развиваются не чаще 1 раза в неделю, ночные – до 2 раз в месяц, ОФВ₁ и ПСВ – больше 80%, а вариабель-

ность ПСВ не превышает 20%; при легкой персистирующей БА – соответственно, симптомы днем – чаще, чем 1 раз в неделю, но не ежедневно, ночные – не чаще 2 раз в месяц, ОФВ₁ и ПСВ – больше 80% 1 раз в день, а вариабельность может не превышать 30%.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕГКОЙ БА

Среди больных БА преобладают пациенты с легким течением заболевания: по данным исследования AIRE, проведенного в странах Западной Европы (Asthma insight and reality in Europe), из 2 803 больных БА, включенных в наблюдательную программу, доля пациентов с легкой БА составила 41% [4]. По данным канадских исследователей, у 67,1% из 150 тыс. пациентов выявлено легкое течение заболевания [5], во Франции по результатам исследования CREDES доля пациентов с легким течением в разных группах составляла от 50 до 75% [6]. В российских исследованиях были получены сопоставимые результаты: по данным Н.М. Ненашевой и соавт., на долю легкой БА приходится 66% [7]. Вместе с тем обращает на себя внимание то, что среди больных, регулярно обращающихся за амбулаторной медицинской помощью, больных с легкой БА всего 17% [8] – это можно расценивать как факт, что большинство больных с легким течением БА не обращается за врачебной помощью.

КОНТРОЛЬ ПРИ ЛЕГКОЙ БА

Как показывают многочисленные исследования, уровень контроля при БА в целом, в т. ч. при легкой форме, остается неудовлетворительным. В уже упоминавшемся исследовании AIRE полный контроль отмечен чуть более чем у половины (55%) больных с легкой интермиттирующей БА, частичный – у 36%, отсутствие контроля – у 9%. При легкой персистирующей БА показатели контроля заболевания еще хуже: полный контроль встречается лишь у каждого пятого пациента (21%), частичный – в 56% случаев, а практически у каждого четвертого (23%) контроль отсутствует [4].

Аналогичные данные предоставляют и отечественные исследователи: у больных БА, находящихся на 1–2-м шагах терапии по GINA, неконтролируемая БА выявлена также у 23%, у 38% отмечен частичный контроль [8].

Наиболее серьезным последствием неконтролируемого течения БА является развитие обострений. В проведенном в 1990-х гг. ретроспективном анализе связанных с БА смертей у детей и подростков в Австралии выявлено, что более 1/3 умерших страдали легкой формой заболевания [9]. Во Франции также практически каждый 3-й (30%) из 4087 госпитализированных по поводу обострения БА отмечал легкое течение (менее 1 симптома в неделю в течение 3 предшествующих госпитализации месяцев), а 53% пациентов не получали базисную терапию ИГКС [10]. Данные, полученные канадскими исследователями (провинция Альберта), показали, что 37% из 197 пациентов, госпитализированных с обострением БА, страдали легкой БА [11].

О том, что ситуация, к сожалению, практически не изменилась за последние 30 лет, свидетельствуют и результаты опубликованного в 2014 г. анализа 195 случаев смертельных исходов от БА за 2012 г. в Великобритании: каждый 10-й умерший страдал легкой формой БА [12].

С учетом рекомендаций, разработанных на основании этого анализа, был проведен аудит пациентов с БА, оценивавший оказание первичной медико-санитарной помощи в течение 12-месячного периода между 2014 и 2015 гг. Одна из целей аудита заключалась в выявлении пациентов с БА с повторяющимися (более 2 эпизодов за год, потребовавших назначения системных ГКС) обострениями [13]. Исследование показало, что из каждых 7 больных БА, получавших более 2 курсов системных ГКС в год, 1 пациент (13,5%) относился к 1-й или 2-й ступени по классификации Британского торакального общества, т. е. страдал легкой формой заболевания.

В настоящее время под легким понимают такое течение БА, при котором контроля удается добиться применением β2-агонистов короткого действия по потребности и/или низких доз ИГКС либо других противовоспалительных препаратов, например, антилейкотриенов

И если развитие обострений при тяжелой БА объясняется прежде всего выраженным воспалительным процессом в бронхах, который далеко не всегда удается подавить даже при адекватной фармакотерапии ингаляционными ГКС, то вопрос о том, почему не удается добиться контроля при легкой форме заболевания, до настоящего времени оставался открытым.

ПРИЧИНЫ ОТСУТСТВИЯ КОНТРОЛЯ ПРИ ЛЕГКОЙ БА

По мнению большинства исследующих эту проблему, неконтролируемое течение легкой БА чаще всего связано с отсутствием комплаентности и, соответственно, с недостаточным объемом противовоспалительной терапии. Анализ приверженности базисной терапии в странах Западной Европы показал, что регулярно принимали противовоспалительные препараты лишь 30% больных с легкой персистирующей БА [4], а во Франции процент не получающих ИГКС среди госпитализированных по поводу обострения больных с легкой БА был еще выше – 53% [10]. Н.А. Boushey et al. сравнили эффективность терапии легкой БА препаратами ГКС на постоянной основе и по требованию: все пациенты прошли индивидуальный 10-минутный инструктаж и получили письменное руководство, на каждом визите им напоминали о правилах приема препаратов по потребности, и тем не менее при легком и среднетяжелом обострении БА лишь 55% пациентов использовали предписанный им будесонид [14].

Такие неудовлетворительные показатели приверженности терапии обусловлены несколькими причинами. Во-первых, стероидофобией и непониманием больным:

почему он с легкой формой БА должен лечиться такими тяжелыми препаратами, как гормоны?

Во-вторых, отсутствием очевидного для больного улучшения в первые дни терапии ИГКС: после ингаляции КДБА ему лучше уже через 10 мин, а здесь никакого эффекта нет.

Перечисленные выше факторы полностью соответствуют представлениям о «парадоксах» БА [15], 3 из которых среди 5 представленных авторы относят к пациентам с легким течением БА.

С первым парадоксом, транслированным и во многие национальные руководства по стратегии лечения астмы, сталкиваются на 1-й ступени лечения по GINA [3]. Хорошо известно, что астма является хроническим воспалительным заболеванием с эпизодами усиления воспаления, ассоциирующегося с усилением симптоматики и/или обострениями. Парадоксальным в этой ситуации является то, что, согласно нынешним руководствам, начальное лечение только КДБА направлено не на лежащее в основе заболевания воспаление, а лишь на купирование симптомов. Следовательно, с самого начала пациента учат, что лечение только симптомов является вполне приемлемым. Даже если при последующих визитах к врачу могут быть добавлены другие лекарственные препараты, КДБА представляется большим ключевым препаратом в управлении астмой. Это впечатление далее поддерживается инструкцией врача по использованию КДБА в качестве средства для купирования симптомов, возникающих на фоне другой терапии, в дополнение к личному опыту пациента, свидетельствующему о быстром улучшении после приема бронхолитика. Результаты исследования INSPIRE [4] подтверждают, что подавляющее большинство пациентов (90%) уверены в себе и готовы к самолечению, но хотят немедленного облегчения симптомов.

Второй парадокс также связан с 1-й ступенью лечения, когда сам пациент должен определить ухудшение самочувствия и – сам же – принять решение об использовании КДБА. Однако эти инструкции по самоуправлению меняются на ступени 2 и выше, когда врачи пытаются подчеркнуть ключевую роль контролирующего препарата, который необходимо принимать регулярно, что и рекомендуют пациентам. Как ожидается, пациенты принимают уже фиксированные дозы контролирующего препарата *независимо* от выраженности симптомов. Таким образом, если на 1-й ступени терапии пациенту *доверяется право самостоятельно* принимать решение, когда и в какой дозе (как часто) ему принимать препарат, то на более высоких ступенях лечения БА рекомендуется применять *строго* фиксированную дозу. Это означает, что на 2-й ступени подход, используемый на 1-й ступени, должен быть забыт. Такое «переключение» в подходе от «приема по необходимости» до «регулярного лечения» многих просто сбивает с толку, т. к. пациенту, кроме всего прочего, приходится запоминать, который из ингаляторов ему нужно использовать при возникновении симптомов. Пациенты быстро узнают, что облегчение симптомов лучше всего достигается с помощью КДБА, что в очередной раз закрепляет их

мнение о том, что использование КДБА является основным методом лечения БА. Это приводит к тому, что больные часто принимают менее 50%, а чаще – даже в пределах 30% от предписанной дозы ИГКС, но продолжают полагаться на КДБА по мере необходимости [16, 17].

Третий парадокс – это непонятный для больных переход с КДБА, которые они воспринимают как эффективное средство, на противовоспалительную терапию, которую в связи с отсутствием немедленного эффекта они сами не считают предпочтительной. Актуальность этого парадокса очевидна при оценке высокого соотношения (часто намного превышающего 2 : 1) КДБА : контролирующий препарат (обычно ИГКС), фиксируемого по количеству рецептов на выписываемые противоастматические средства во многих странах. Когда это соотношение уменьшается, снижается ущерб от заболеваемости астмой, прежде всего за счет уменьшения числа обращений за неотложной помощью, госпитализаций и смертей [18]. На уровне популяции коэффициенты 1 или 0,5 связаны со значительным сокращением экстренных обращений в медицинские учреждения и общей экономией средств медицинских учреждений.

Наряду с традиционными мероприятиями, направленными на улучшение приверженности лечению, одним из наиболее эффективных решений, направленных на устранение описанных выше парадоксов, становится назначение контролирующего препарата, в частности ИГКС, в одном ингаляторе с быстродействующим бронхолитиком, как правило, β_2 -агонистом короткого или длительного действия. И если использование комбинации ИГКС (будесонид или беклометазон дипропионат (БДП)) и ДДБА (формотерол) по требованию в дополнение к базисной терапии уже принято как терапия первого/второго выбора на 3-й и 4-й ступени согласно GINA [3], то первые исследования по использованию фиксированной комбинации ИГКС с КДБА у пациентов с легкой БА проведены лишь несколько лет назад.

Наряду с традиционными мероприятиями, направленными на улучшение приверженности лечению, одним из наиболее эффективных решений становится назначение контролирующего препарата, в частности ИГКС, в одном ингаляторе с быстродействующим бронхолитиком

В 6-месячном многоцентровом рандомизированном исследовании BEST под руководством профессора А. Рарі участники (455 больных легкой БА) были разделены на 4 группы: 1-й группе назначалась только терапия КДБА по потребности, во 2-й группе больные получали БДП по 250 мкг утром и вечером, в 3-й группе использовали в качестве базисной терапии комбинированный препарат БДП/сальбутамол 250/100 мкг (зарегистрирован в РФ под названием СабаКомб) 2 р/сут (утром и вечером), а в 4-й группе СабаКомб 250/100 мкг был назначен в режиме «по требованию» [19].

Результаты исследования продемонстрировали, что показатели проходимости бронхов (утренняя ПСВ, ОФВ₁ и ФЖЕЛ) в последние 2 нед. терапии в группе получавших СабаКомб по требованию были достоверно выше показателей у получавших только сальбутамол и сопоставимы с показателями у получавших БДП 2 р/сут. Кроме этого, терапия СабаКомбом по требованию значительно снижала вероятность обострений БА: среднее число обострений на 1 пациента в год составило лишь 0,74 по сравнению с 1,63 в группе получавших только сальбутамол ($p < 0,001$), 1,76 – в группе получавших СабаКомб 2 р/сут ($p < 0,001$) и 0,71 – в группе получавших БДП 2 р/сут. При этом принципиально важно, что сопоставимые результаты в отношении показателей ФВД, снижения количества обострений и симптомов БА в группах принимавших СабаКомб по требованию и БДП на постоянной основе были получены на фоне достоверно более низкой суммарной суточной дозы БДП в группе СабаКомба (в среднем 103 мкг/сут по сравнению с 430 мкг/сут в группе БДП). Авторитетный журнал *The New England Journal of Medicine*, где была опубликована статья A. Papi et al. о результатах исследования BEST, провел интерактивный опрос, где читателям был предложен клинический пример пациентки с легкой персистирующей неконтролируемой БА, несмотря на регулярный прием ИГКС, а читатели должны были выбрать среди 3-х вариантов терапии: 1) СабаКомб по потребности; 2) антилейкотриеновый препарат и КДБА по потребности; 3) комбинация ИГКС/ДДБА утром и КДБА по потребности. Среди 6085 принявших участие в опросе (80% – врачи, 12% – работники здравоохранения и 8% – студенты) из 113 стран мира, включая Россию, практически равное количество участников выбрало терапию СабаКомбом (37,4%) и ИГКС/ДДБА (37,5%). Среди 340 поступивших в редакцию комментариев авторы, выбравшие терапию комбинацией беклометазон/КДБА (СабаКомб), указывали на достижение хорошего контроля БА, что, по их мнению, гарантирует вероятность ступенчатого снижения, а также отметили лучшую комплаентность пациентов и более низкую необходимую для контроля дозу ИГКС [20].

Сходное по дизайну исследование TREXA [21] было проведено у страдающих астмой детей, которые были рандомизированы на 4 группы. В отличие от исследования BEST пациенты получали комбинированную терапию (сальбутамол + БДП) не в одном, а в 2 отдельных ингаляторах. Прием фиксированной комбинации КДБА + ИГКС на постоянной основе или в режиме по требованию снижал количество обострений БА к концу 44-недельного периода исследования практически в 2 раза по сравнению с плацебо, на основании чего авторы исследования подчеркивают, что терапия персистирующей астмы не может проводиться только КДБА. Важным для педиатрической практики также является вывод авторов об отсутствии влияния интермиттирующего приема ГКС на рост ребенка, что связано, очевидно, с уменьшением кумулятивной дозы стероидов.

Представленные выше данные явились основанием для разработки нового подхода, который был сформули-

рован в Согласованных рекомендациях РААКИ и РРО «Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой» [22].

Согласно рекомендациям, у пациентов, у которых диагноз БА установлен впервые, врач должен оценить частоту симптомов, уровень ограничения воздушного потока и факторы риска обострений.

У больных с редкими (менее 2 раз в неделю) симптомами и без факторов риска обострений лечение может быть начато с назначения КДБА в режиме по потребности (уровень доказательности А). В качестве альтернативы у таких больных можно применять фиксированную комбинацию ИГКС/КДБА в режиме по потребности, т.к. при этом режиме дозирования хороший клинический эффект достигается при приеме минимальной дозы ИГКС (уровень доказательности А).

Больным с частыми (≥ 2 раз в неделю) симптомами и пациентам, у которых БА манифестировала в виде обострения или имеются другие факторы риска обострений, для постоянного приема должны быть назначены ИГКС или ИГКС/КДБА в низких дозах и КДБА для купирования симптомов по потребности (уровень доказательности А). При этом назначение ИГКС/КДБА должно обеспечить в том числе и более высокую приверженность больного лечению.

У больных, страдающих аллергическим ринитом, курящих пациентов и больных, у которых имеются проблемы с выполнением ингаляции, в качестве альтернативы ИГКС можно рассмотреть назначение антилейкотриеновых препаратов (уровень доказательности В).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ИЗМЕНЕНИЕ ТЕРАПИИ

Повторные осмотры после назначения первоначальной терапии легкой БА следует проводить через 2–3 мес. или раньше, если имеется клиническая необходимость.

Если у больных, которым ранее были назначены только КДБА, симптомы отмечаются реже 2 раз в неделю, нет ночных пробуждений, связанных с БА, и обострений заболевания, терапия КДБА в режиме по потребности должна быть продолжена (уровень доказательности А).

Если у больных, получавших КДБА, не было обострений и ночных пробуждений, но при этом симптомы БА возникали чаще 2 раз в неделю, рекомендуется перейти на прием фиксированной комбинации ИГКС/КДБА в режиме по потребности (уровень доказательности А). Больных с обострениями в анамнезе и тяжелой симптоматикой (симптомы практически каждый день, ежедневная потребность в ингаляциях для купирования симптомов, ночные симптомы) необходимо перевести на регулярный прием низких доз ИГКС или комбинаций ИГКС/КДБА.

При поддержании хорошего контроля пациента, который постоянно получал ИГКС или комбинацию ИГКС/КДБА и у которого спустя 2–3 мес. сохраняется хороший контроль над заболеванием, можно перевести на прием фиксированной комбинации ИГКС/КДБА только при возникновении симптомов (уровень доказательности А), что позволит избежать типичного для больных легкой БА

Таблица. Схема выбора терапии для пациентов с легкой БА

| Терапия, которую больной получал ранее | Симптомы и факторы риска обострений | | |
|--|--|--|---|
| | Симптомы реже 2 раз в месяц. Нет факторов риска обострений | Симптомы ≥ 2 раз в месяц, но реже 2 раз в неделю. Нет факторов риска обострений | Симптомы ≥ 2 раз в неделю, но не каждый день и/или есть факторы риска обострений |
| Лечение назначается впервые | КДБА по потребности | Фиксированная комбинация ИГКС/КДБА по потребности | Низкие дозы ИГКС или фиксированная комбинация ИГКС/КДБА ежедневно + КДБА по потребности |
| Только КДБА | КДБА по потребности | Фиксированная комбинация ИГКС/КДБА по потребности | Низкие дозы ИГКС или фиксированная комбинация ИГКС/КДБА ежедневно + КДБА по потребности |
| Низкие дозы ИГКС | Фиксированная комбинация ИГКС/КДБА по потребности | | Оценить технику ингаляции, комплаентность, коморбидность. Фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА в низкой дозе + КДБА по потребности или ИГКС/ФОР в режиме единого ингалятора |

Обозначения: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ФОР – формотерол.

отказа от ИГКС, сохранив минимальный объем противовоспалительной терапии в период появления симптомов (уровень доказательности D).

Общая схема выбора терапии представлена в *таблице*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация беклометазон/сальбутамол (СабаКомб) объединяет в себе препарат, купирующий симптомы, и контролирующий препарат. Наличие в составе КДБА обеспечивает быстрый эффект, позитивно воспринимаемый

пациентами и существенно улучшающий приверженность лечению, а за счет ИГКС обеспечивается необходимый противовоспалительный эффект. Применение СабаКомба по требованию приводит к улучшению контроля БА и существенно уменьшает риски обострений, достигая этого при применении более низких по сравнению с назначением по фиксированной схеме кумулятивных доз ИГКС.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Nunes C et al. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*, 2017, 3: 1.
- Chastek B et al. Economic Burden of Illness Among Patients with Severe Asthma in a Managed Care Setting. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016, 22(7): 848-861.
- Global Initiative for Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
- Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) stud. *Eur Respir J*, 2000, 16: 802-807.
- Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*, 2010, 17(2): 74-80.
- Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil SL. Asthmeen France selon les stades. *La Lettre du Pneumologue*, 2000, III(5): 191-193.
- Ненашева Н.М., Буриев Б.Б. Особенности атопической бронхиальной астмы у взрослых. *Российский аллергологический журнал*, 2009, 4: 12-17./ Nenasheva NM, Buriev BB. Features of atopic asthma in adults. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*, 2009, 4: 12-17.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*, 2011, 6: 80-86. /Arkhipov VV, Grigorieva EV, Gavrishina EV. Asthma control in Russia: results of the multicenter observational NIKA study. *Pulmonologiya*, 2011, 6: 80-86
- Robertson CF, Rubinfield AR, Bowes G. Pediatricasthmadeaths in Victoria: the mild are at risk. *Pediatr Pulmonol*, 1992, 13(2): 95-100.
- Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Elrod A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*, 2001, 358: 629-635.
- Mitchell I, Tough SC, SempleLK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of riskfactors. *Chest*, 2002, 121: 1407-1413.
- Why Asthma still kills. The National Review of Asthma Deaths. 2014. www.rcpiondon.ac.uk.
- Yang JF et al. Insights into frequent asthma exacerbations from a primarycare perspective and the implications of UK National Review of Asthma Deaths recommendations. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 2018, 28: 35.
- Boushey HA, Sorkness CA, King TS et al. Daily versus As-Needed Corticosteroids for Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1519-1528.
- O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*, 2017, 50: 1701103.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva, WHO, 2003.
- Williams LK, Pladevall M, Xi H et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 1288-1293.
- Laforest L, Licaj I, Devouassoux G et al. Prescribed therapy for asthma: therapeutic ratios and outcomes. *BMC Fam Pract*, 2015, 16: 49.
- Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356(20): 2040-2052.
- Fredenburgh L, Campion E, Drazen JM. Mild Persistent Asthma – Polling Results. *N Engl J Med*, 2007, 357: 179-180.
- Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 377: 650-657.
- Авдеев С.Н. с соавт. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*, 2017, 1: 82-92. /Avdeev SN, et al. Principles of choice of therapy for patients with mild bronchial asthma. Concerted guidelines of Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and Russian Respiratory Society. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2017, 1: 82-92.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Фассахов Рустем Салахович – д.м.н., профессор, кафедра фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань

СабаКомб®

НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГКОЙ АСТМЫ^{1,2}



Назначение фиксированной комбинации беклометазон+сальбутамол в составе СабаКомб® позволяет²:

снизить риск обострений у пациентов с БА

применять ИГКС в минимально необходимых дозах

уменьшить прием сальбутамола

увеличить приверженность пациентов терапии

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СабаКомб®. СабаКомб® представляет собой аэрозоль для ингаляций дозированный. Состав: в одной дозе препарата содержится беклометазон дипропионат 250 мкг и сальбутамол 100 мкг. Показания к применению: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с астматическим компонентом. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет.

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»: 127015, г. Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13, 3 этаж, БЦ «Фактория»

1. Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. N Engl J Med 2007;356:2040-52. 2. Ненашева Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы. Медицинский Совет, №4 2016, с. 40-46.

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ТЯЖЕЛАЯ ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА:

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Эозинофильная астма является распространенным фенотипом тяжелой астмы и встречается по крайней мере у половины пациентов. За последнее время произошли существенные изменения в подходах к лечению тяжелой бронхиальной астмы, и прежде всего эозинофильной астмы. В статье обсуждаются вопросы роли эозинофилов в патогенезе тяжелой астмы, выявления фенотипа тяжелой эозинофильной астмы и современные подходы к таргетной терапии тяжелой астмы эозинофильного фенотипа с помощью биологических препаратов. Особый акцент сделан на препараты моноклональных антител к интерлейкину-5, в частности меполизумаб, недавно одобренный для клинического применения в нашей стране.

Ключевые слова: эозинофилы, тяжелая эозинофильная астма, биологическая терапия, меполизумаб.

N.M. NENASHEVA, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
SEVERE EOSINOPHILIC BRONCHIAL ASTHMA: NEW THERAPEUTIC OPTIONS

Eosinophilic asthma is a common phenotype of severe asthma, occurring in at least half of patients. In recent years, there have been significant changes in the approaches to the treatment of severe bronchial asthma and, above all, eosinophilic asthma. The article discusses the role of eosinophils in the pathogenesis of severe asthma, the detection of the phenotype of severe eosinophilic asthma, and modern approaches to targeting severe asthma with an eosinophilic phenotype using biological agents. A special emphasis is placed on preparations of monoclonal antibodies to interleukin-5, in particular, mepolizumab, recently approved for clinical use in our country.

Keywords: eosinophils, severe eosinophilic asthma, biological therapy, mepolizumab.

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему является распространенным хроническим заболеванием среди всех возрастных групп пациентов, и не менее 315 млн человек в мире страдают БА [1]. Современная цель терапии БА – достижение контроля симптомов и предотвращение обострений. Основу контролирующей фармакотерапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в виде монотерапии или в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛП). Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на эту традиционную терапию и при условии соблюдения оптимальной приверженности и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль заболевания. Вместе с тем существует не очень большая (5–10%) часть больных, которые имеют тяжелую БА [2, 3]. Эти пациенты, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений БА, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Именно тяжелая БА поглощает 50% всех экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [4].

Согласно современным представлениям и международным рекомендациям, тяжелая БА – это БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4–5 терапии по GINA (высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА или АЛП/теофилином) в предыдущий год, или применения системных ГКС $\geq 50\%$ предыдущего года для достижения и сохранения контроля, или которая остается неконтро-

лируемой несмотря на эту терапию (рис. 1) [3, 5]. При этом контролируемая тяжелая БА будет ухудшаться при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов), а неконтролируемая БА определяется наличием по крайней мере одного из следующих признаков:

- плохой контроль симптомов: ACQ > 1,5; ACT < 20 (или отсутствие контроля по критериям GINA);
- частые тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС (продолжительностью > 3 дней каждый) в предыдущий год;
- серьезные обострения: по крайней мере одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год;
- ограничение бронхиальной проходимости: ОФВ1 < 80% должного (в условиях редуцированного ОФВ1/ФЖЕЛ, определяемого как меньше нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмычного периода после бронходилататоров.

Для подтверждения диагноза тяжелой БА (ТБА) необходимо исключить альтернативные диагнозы, низкую приверженность к назначенной базисной терапии, неправильную технику ингаляции и неконтролируемые сопутствующие заболевания. Все возможные модифицируемые факторы риска отсутствия контроля БА должны быть приняты во внимание и устранены, прежде чем диагноз тяжелой БА будет поставлен. Так, например, в исследовании, выполненном в Голландии, обнаружено, что пациенты с «трудной для контроля» БА составляют 17,4% всей популяции взрослых больных БА в этой

стране [6], однако только 20,5% из них оказались привержены терапии высокими дозами ИГКС в комбинации с другими препаратами для контроля и имели при этом адекватную технику ингаляции. Таким образом, было выявлено, что тяжелой резистентной БА страдают лишь 3,6% пациентов. Результаты этого исследования свидетельствуют, что тяжелая резистентная БА, требующая целевой биологической терапии, – не очень частая проблема среди пациентов с БА.

Основу контролирующей фармакотерапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды в виде монотерапии или в комбинации с длительно действующими β₂-агонистами (ДДБА) и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов

Однако тяжелая астма оказывает большое влияние на качество жизни пациентов и их семей. Степень тяжести БА и количество обострений были значимо связаны со снижением качества жизни пациентов [7]. Симптомы и ограничения активности – две основные области, которые потенциально влияют на качество жизни у пациентов с тяжелой астмой. Важной характеристикой тяжелой БА являются частые и тяжелые обострения. Важно понимать, что обострение может развиваться у любого пациента, независимо от тяжести заболевания, но считается частым клиническим проявлением у пациентов с трудно контролируемой и/или тяжелой БА [8]. Достижение контроля тяжелой БА – трудная задача, которая требует многогранного подхода с учетом фенотипических особенностей ТБА. В последние годы появилась новая многообещающая возможность лечения ТБА с помощью биологических препаратов моноклональных антител, направленных против основных цитокинов, участвующих в формировании Т2- и неТ2-эндотипов БА. Три биологиче-

ских препарата (омализумаб, меполизумаб и реслизумаб) уже одобрены для применения в обычной клинической практике в ряде стран, в том числе в России. Следует отметить, что эти препараты показаны для терапии аллергической ТБА (омализумаб) и эозинофильной ТБА (меполизумаб и реслизумаб).

ТЯЖЕЛАЯ ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА

Тяжелая БА, как и всякая БА, гетерогенна. На основании нескольких кластерных анализов [3, 9, 10] среди больных тяжелой БА можно выделить следующие фенотипы:

- тяжелая аллергическая БА с ранним дебютом;
- тяжелая эозинофильная неаллергическая БА с поздним дебютом;
- тяжелая неэозинофильная БА с поздним дебютом, связанная с ожирением (преимущественно у женщин).

С точки зрения эндотипов (субтип болезни, определяемый особым патофизиологическим механизмом) тяжелая БА может быть Т2- и не Т2-обусловленная [3, 11]. Т2-эндотип БА, реализуемый за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) (неаллергический вариант), проявляется преимущественно эозинофильным воспалением (рис. 2) [12]. Не Т2-эндотип БА, реализуемый, по-видимому, через Th1- и Th17-клетки, ассоциирован преимущественно с нейтрофильным воспалением в слизистой бронхов. Как свидетельствуют исследования, большая часть больных тяжелой БА относится к Т2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей. Так, по данным отечественных исследователей Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. и соавт., у 77% больных тяжелой БА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [13]. Собственный ретроспективный анализ 128 пациентов с тяжелой неконтролируемой БА

Рисунок 1. Ступенчатая терапия БА по GINA-2018 (адапт. из [5])

| | Ступень 1 | Ступень 2 Низкие дозы ИГКС | Ступень 3 Низкие дозы ИГКС/ДДБА ** | Ступень 4 Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА | Ступень 5 Консультация по доп. терапии Тиотропий ** АнтиIgE АнтиИЛ-5 |
|--|---|---|---|--|--|
| Предпочтительный препарат для контроля заболевания | | | | | |
| Другие препараты для контроля заболевания | Рассмотреть низкие дозы ИГКС | Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) Низкие дозы теофиллина * | Ср./высокие дозы ИГКС Низкие дозы ИГКС + АЛП (или + теоф. *) | Дополнительно тиотропий # Высокие дозы ИГКС + АЛП (или теоф. *) | Доп. низкие дозы оральных КС |
| Препарат неотложной помощи | Короткодействующие бета ₂ -агонисты по требованию (КДБА) | | По требованию КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол *** | | |

* Не рекомендуется для детей < 12 лет

** Для детей в возрасте 6–11 лет предпочтительной терапией на ступени 3 является ИГКС в средней дозе

*** ИГКС/формотерол в низкой дозе представляет собой препарат неотложной помощи для пациентов, которым назначена терапия для контроля заболевания и неотложной помощи в форме будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола в низких дозах

Раствор тиотропия в ингаляторе – это дополнительная терапия для пациентов с обострениями в анамнезе

показал, что среди пациентов, имеющих ≥ 1 результатов исследования уровня эозинофилов периферической крови в течение предшествующих 12 месяцев ($n = 97$), средний уровень эозинофилов составил ≥ 400 (626 ± 130) клеток/мкл, что свидетельствует о доминировании эозинофильного воспаления у пациентов с ТБА [14].

В структуре тяжелой неконтролируемой БА частота эозинофильного фенотипа воспаления достаточно высока. Так, по данным тяжелой неконтролируемой БА из Бельгийского регистра, выявлено, что 55% пациентов характеризуются эозинофильным типом воспаления дыхательных путей (эозинофилы $\geq 3\%$), у 21% больных определяется нейтрофильный фенотип (нейтрофилы $\geq 76\%$), у 18% – малогранулоцитарный и у 6% – смешанный фенотип воспаления дыхательных путей [15]. В Европейском проекте U-BIOPRED (Объективные биомаркеры в прогнозировании исходов респираторных заболеваний), призванном охарактеризовать различные фенотипы тяжелой БА и включавшем как некурящих, так и курящих пациентов с БА, было показано, что эозинофилия мокроты была выше у больных тяжелой БА по сравнению с легкой/средней (2,99% vs 1,05%; $p = 0,004$), несмотря на высокие дозы ИГКС и (или) оральных ГКС [16].

КРИТЕРИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ ТБА

Таким образом, персистирующее эозинофильное воспаление дыхательных путей находят у многих больных ТБА, его наличие тесно связано с риском тяжелых обострений, большей выраженностью симптомов, наличием атопии, иногда поздним развитием заболевания и сниженным ответом на лечение ИГКС. К фенотипу тяжелой эозинофильной БА в настоящее время относят больных преимущественно с поздним началом заболевания и преобладающим эозинофильным характером воспаления (эозинофилы крови ≥ 300 клеток/мкл), частыми обострениями и неблагоприятным прогнозом течения БА. Персистирующее ограничение воздушного потока, воспаление дистальных отделов бронхов и формирование воздушных ловушек – общая черта эволюции заболевания у таких больных. Частой для пациентов с тяжелой эозинофильной астмой является и склонность к патологии верхних дыхательных путей (риносинуситы с назальными полипами, снижением восприятия запахов и вкуса). Европейскими экспертами представлены критерии, способствующие верификации фенотипа тяжелой эозинофильной астмы (табл. 1).

Рисунок 2. Роль медиаторов в развитии эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе БА (адапт. из Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R., 2013 [12])

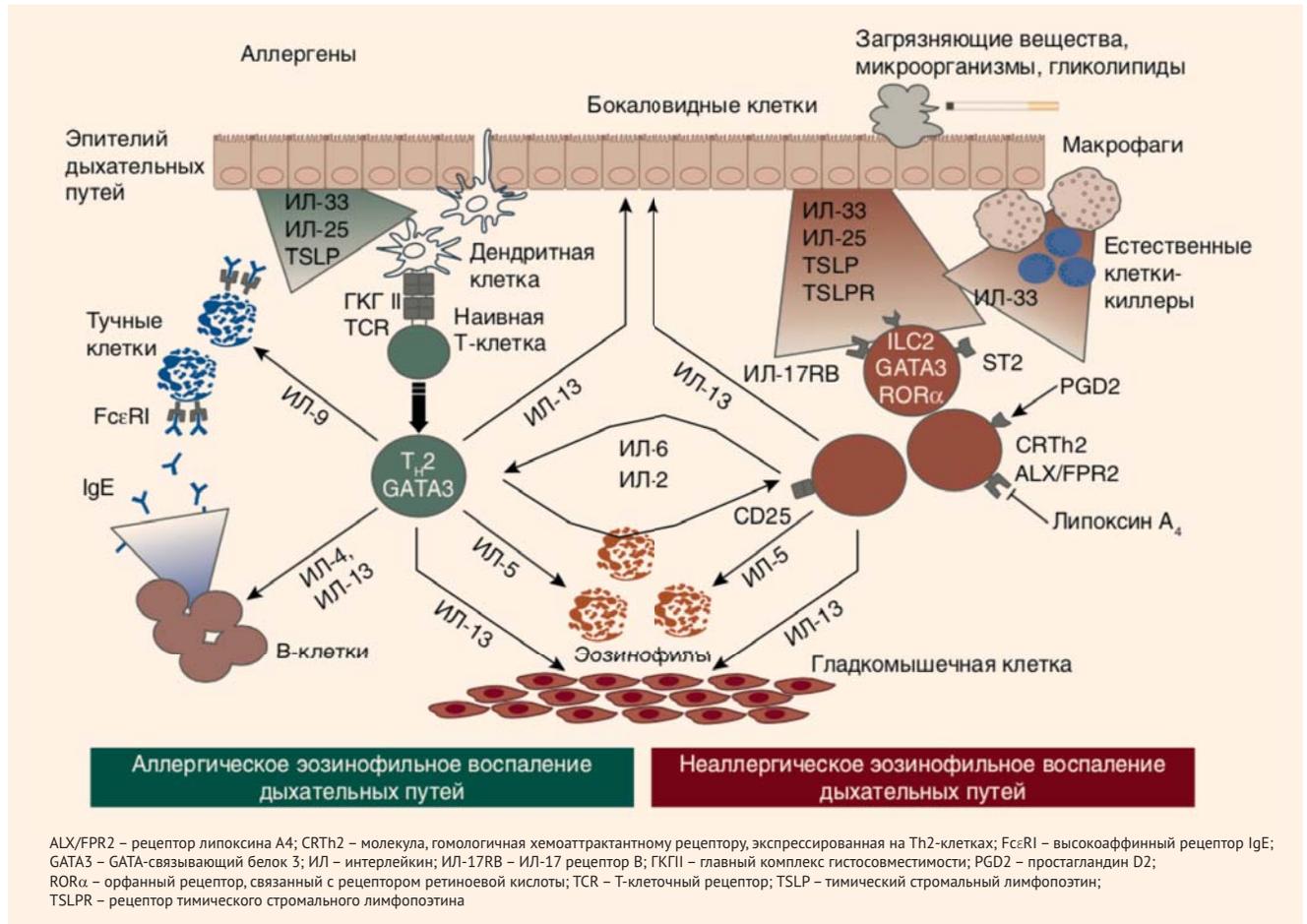


Таблица 1. Возможные диагностические критерии идентификации фенотипа тяжелой эозинофильной астмы (ТЭА) (адапт. из Buhl R. et al., 2017 [17])

| Большие критерии ТЭА | Малые критерии ТЭА |
|--|--|
| 1. Подтвержденный диагноз тяжелой БА. 2. Персистирующая эозинофилия крови (≥ 300 клеток/мкл) и (или) мокроты, выявленная в ≥ 2 исследованиях. 3. Частые обострения БА (≥ 2 за 12 мес.). 4. Зависимость (продолжающаяся или эпизодическая) от применения системных ГКС для достижения лучшего контроля над БА | 1. Позднее начало БА. 2. Наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы, часто в сочетании с назальными полипами). 3. Повышенная активность других биомаркеров эозинофильного воспаления ($\text{FeNO} > 50$ ppb, периостин, дипептидилпептидаза-4). 4. Фиксированная бронхиальная обструкция. 5. Воздушные ловушки и наличие слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи |

Эти критерии требуют валидации на большой популяции больных тяжелой БА, чтобы определить, какой набор этих критериев является оптимальным для определения тяжелой эозинофильной астмы.

Следует отметить, что у пациентов с анамнезом атопии развитие БА вовсе не обязательно связано с аллергическим характером воспаления [17]. В связи с этим у больных БА, имеющих подтвержденную сенсibilизацию к аллергенам и не достигающих контроля над БА на фоне адекватно назначенного лечения, следует проводить дифференциальную диагностику тяжелой аллергической БА и тяжелой эозинофильной астмы на предмет выявления высокого уровня эозинофилии крови и/или мокроты, уточнение возраста манифестации заболевания, а также тщательную оценку связи воздействия аллергенов и клинических проявлений и обострений БА [17]. Важный критерий в пользу постановки диагноза тяжелой эозинофильной астмы – некоторый положительный ответ на системные ГКС и выраженная эффективность от назначения анти-IL-5 препаратов.

ЗНАЧЕНИЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БА

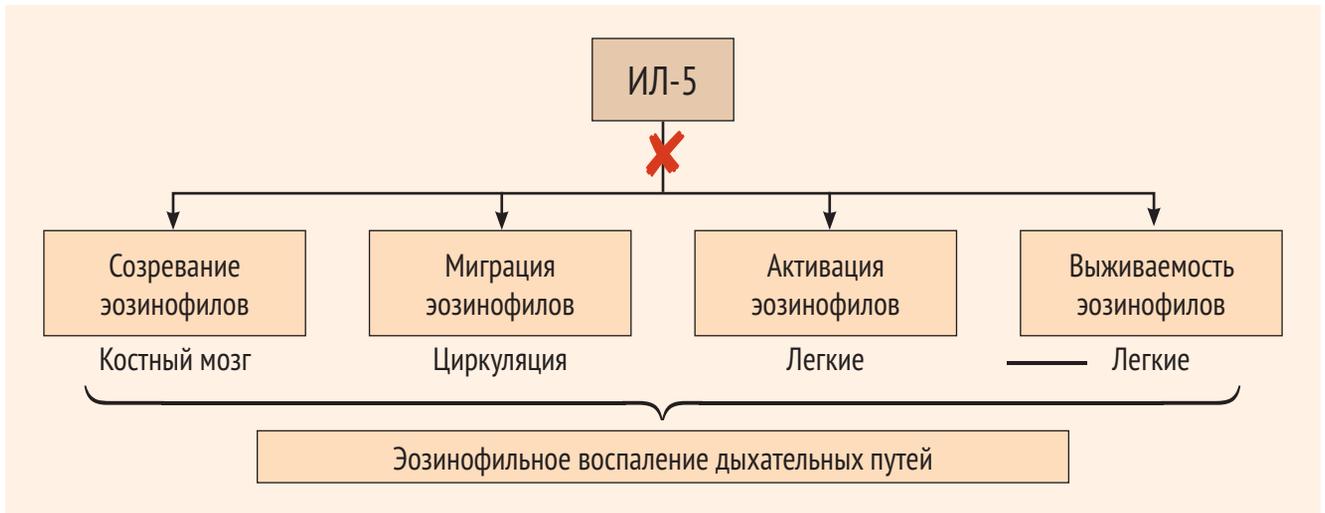
Значение эозинофильного воспаления при БА сложно переоценить. Повышение числа эозинофилов в дыхательных путях – характерный признак данного заболевания, а инфильтрация бронхиальной стенки активированными эозинофилами опосредует повреждение эпителия дыхательных путей у больных БА. Еще в 1992 г. J. Bousquet и соавт. было показано, что эозинофильное воспаление в дыхательных путях коррелирует с тяжестью БА [18]. Эозинофилы – основные эффекторные клетки, ответственные за воспалительные изменения в слизистой бронхов, которые они реализуют с помощью мощных цитоплазматических белков, содержащихся в их гранулах и благодаря способности вырабатывать цитокины. Эозинофильные белки включают главный основной протеин, эозинофильный катионный белок, эозинофильную пероксидазу и эозинофильный нейро-

токсин. Цитотоксичность эозинофильного катионного протеина продемонстрирована в отношении эпителиальных, тучных, гладкомышечных клеток и фибробластов. Кроме того, эозинофильный катионный протеин обладает иммуномодулирующими свойствами, т. к. воздействует на лимфоциты и стимулирует иммунный ответ Th2-типа. Активные формы кислорода, генерируемые эозинофильными пероксидазами эозинофилов, индуцируют окислительный стресс и последующую гибель клеток путем апоптоза и некроза. Таким образом, действие протеинов эозинофильных гранул приводит к усилению нейрообусловленной бронхоконстрикции, активации и повреждению эпителиальных клеток дыхательных путей. Кроме того, эозинофилы способны синтезировать многочисленные цитокины и факторы роста, которые обеспечивают взаимодействие эозинофилов с другими клетками иммунного ответа и воспаления. Это провоспалительные цитокины: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-16, ИЛ-18 и трансформирующий фактор роста (TGF)- α/β , хемокины (RANTES, эотаксин-1) и липидные медиаторы (фактор активации тромбоцитов и лейкотриен C4). Эозинофилы могут влиять на развитие тканей, гомеостаз и процессы репарации, регулируют иммунный ответ и проявляют провоспалительные эффекторные функции [19]. Цитокины эозинофилов, такие как TGF- α и TGF- β , участвуют в механизме секреции муцина и формировании фиброза бронхиальной стенки [20]. Эозинофилия мокроты коррелирует с выраженностью симптомов, тяжестью БА и снижением функции легких [21]. В исследовании, включившем 41 взрослого пациента со стабильной БА разной степени тяжести, выявлена связь между выраженностью эозинофилии мокроты, редуцированным апоптозом эозинофилов и клинической тяжестью БА [22]. В другом исследовании показана связь эозинофилии дыхательных путей с обострениями БА [23]. Пациенты с частыми обострениями БА имели высокий уровень эозинофилов в мокроте ($>25\%$), несмотря на высокие дозы получаемых ИГКС (>2000 мкг беклометазона) [24].

Для подтверждения диагноза тяжелой БА необходимо исключить альтернативные диагнозы, низкую приверженность к назначенной базисной терапии, неправильную технику ингаляции и неконтролируемые сопутствующие заболевания

Показана высокая корреляция между эозинофилией дыхательных путей и периферической крови при БА. Определение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови может быть использовано в качестве биомаркера, поскольку в ряде исследований показана значительная корреляция ($p < 0,0001$, $R_s = 0,6$) между эозинофилией мокроты и числом эозинофилов в периферической крови у больных БА [15, 25]. Рост числа эозинофилов в периферической крови коррелирует со степенью тяжести БА и обратно пропорционален объему

Рисунок 3. Ингибирование ИЛ-5 приводит к редуцированию эозинофильного воспаления



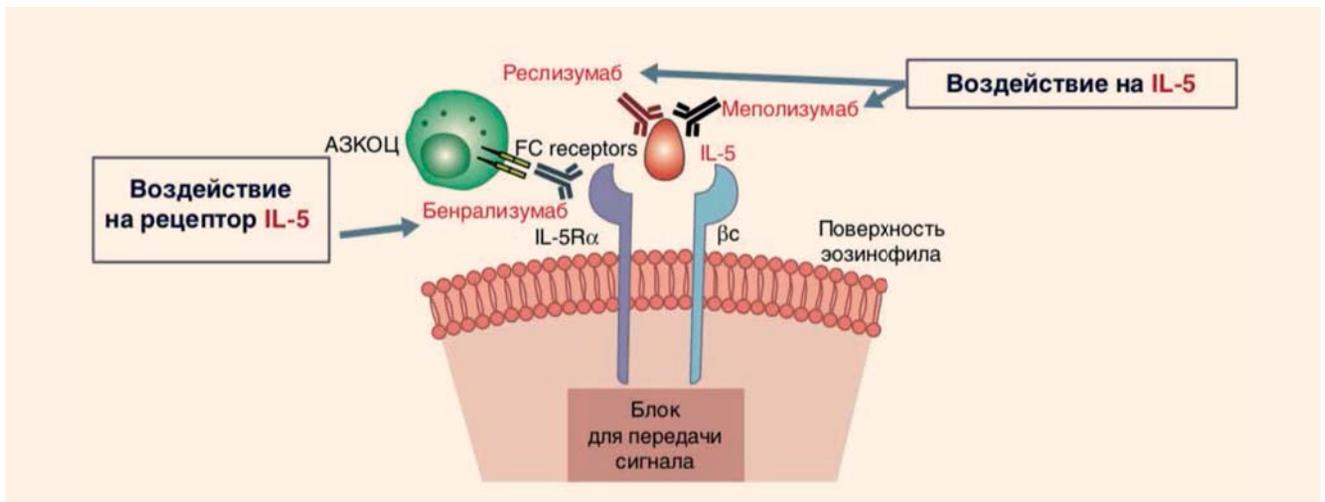
форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1). Уровень эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл и более (по результатам ≥ 2 исследований) представляет собой достоверный биомаркер, позволяющий спрогнозировать наличие эозинофилии мокроты и значимый положительный эффект от назначения ряда таргетных биологических молекул, например анти-ИЛ-5-препаратов, что говорит в пользу того, что эозинофилы крови могут быть маркером эозинофильного воспаления в дыхательных путях у больных БА.

Итак, эозинофилы – ключевые клетки в формировании воспаления при БА, а основной цитокин, способствующий запуску и поддержанию этого типа воспаления, – интерлейкин-5 (ИЛ-5). Секретия провоспалительными клетками (Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами, ILC2 (врожденными лимфоидными клетками 2-го типа)) ИЛ-5 способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в дыхательные пути,

активации и выживаемости (рис. 3). ИЛ-5 действует на клетки-мишени, связываясь с их специфическим рецептором (ИЛ-5R), представленным на различных клетках. ИЛ-5R состоит из уникальной α -цепи (ИЛ-5R α /CD125) и общей цитокиновой β -цепи (β c/CD131). ИЛ-5R α специфически связывается с ИЛ-5, а ИЛ-5R β c делит свои рецепторные свойства с другими рецепторами цитокинов ИЛ-3R и GM-CSF-рецептором (гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор). С учетом важной роли ИЛ-5 в реализации эозинофильного воспаления блокада его эффектов – важная цель терапии заболеваний, в том числе БА, в основе которых лежит данный тип воспаления (рис. 3) [26]. Анти-ИЛ-5-терапия активно исследуется при таких заболеваниях, как назальный полипоз, эозинофильный эзофагит, atopический дерматит, гиперэозинофильный синдром, синдром Чердж – Стросс.

В настоящее время в мире уже одобрены для клинического применения при БА 3 препарата анти-ИЛ-5:

Рисунок 4. Препараты моноклональных антител против интерлейкина-5 (адапт. из Varricchi G. et al., 2016 [26])



меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб, причем 2 из них (реслизумаб и меполизумаб) зарегистрированы для клинического применения и в нашей стране. Эти препараты, хотя и направлены против ИЛ-5, имеют несколько разный механизм действия: меполизумаб и реслизумаб – моноклональные антитела собственно к молекуле ИЛ-5, а бенрализумаб – моноклональное антитело к субъединице рецептора IL-5R α (рис. 4). Одним из первых и хорошо изученных препаратов этой группы является меполизумаб, имеющий доказанную эффективность и безопасность в клинических исследованиях длительно до 4,5 лет.

МЕПОЛИЗУМАБ В ТЕРАПИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ ТБА

Меполизумаб – полностью гуманизированное нейтрализующее IgG1 антитело к ИЛ-5, которое секвестрирует цитокин и препятствует его связыванию с α -субъединицей IL-5R, тем самым блокируя эффекты ИЛ-5. Меполизумаб селективно ингибирует эозинофильное воспаление, редуцирует число эозинофилов как в мокроте, так и в крови [27]. Первые исследования изучения меполизумаба при терапии пациентов с ТБА показали уменьшение эозинофилии мокроты и крови и продемонстрировали клиническое влияние подобного рода терапии именно в популяции пациентов с ТБА с эозинофилией [28]. В этом исследовании оценили стероид-спарринговый эффект меполизумаба у пациентов с повышенным числом эозинофилов в мокроте, несмотря на лечение преднизолоном и высокими дозами ИГКС. Результаты показали, что по сравнению с плацебо меполизумаб, уменьшая число эозинофилов в мокроте и крови, редуцирует обострения БА. В другом исследовании тоже была продемонстрирована эффективность меполизумаба в отношении обострений и качества жизни больных тяжелой эозинофильной БА, получавших высокие дозы ГКС [29]. Большое мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (DREAM), включившее 621 пациента с

тяжелой эозинофильной БА и частыми тяжелыми обострениями, показало снижение частоты обострений у больных, получавших меполизумаб в течение года, и хорошую переносимость препарата, причем самая низкая доза 75 мг внутривенно оказала наибольший эффект [30].

Было отмечено, что уровень IgE и атопический статус, в отличие от эозинофилии крови, не влияли на клинический ответ на препарат. Последующие исследования – MENSA и SIRIUS – тоже продемонстрировали эффективность меполизумаба у пациентов с эозинофильной БА [31, 32]. В таблице 2 приводятся основные характеристики пациентов/критерии включения в исследования DREAM, MENSA и SIRIUS. В исследовании MENSA к тому же сравнили две лекарственные формы препарата (для внутривенного введения 75 мг и подкожного 100 мг) с плацебо. Уровень обострений у пациентов, получавших внутривенно и подкожно меполизумаб, уменьшился по сравнению с плацебо на 47 и 53% соответственно [31]. На рисунке 5 представлено снижение частоты обострений БА у больных, получавших меполизумаб по сравнению с плацебо, в зависимости от выраженности исходной эозинофилии крови. Кроме уменьшения частоты обострений, пациенты отметили повышение качества жизни и улучшение контроля БА (рис. 6).

Первые исследования изучения меполизумаба при терапии пациентов с ТБА показали уменьшение эозинофилии мокроты и крови и продемонстрировали клиническое влияние подобного рода терапии именно в популяции пациентов с ТБА с эозинофилией

В исследовании SIRIUS изучили возможность уменьшения дозы системных ГКС у пациентов, получавших терапию меполизумабом по сравнению с плацебо. Средний процент редукции дозы системных ГКС составил

Таблица 2. Характеристика популяции пациентов с эозинофильной ТБА, включенных в исследования меполизумаба [30–32]

| Критерии включения | Меполизумаб | | |
|--------------------------------------|---|--|--|
| | DREAM | MENSA | SIRIUS |
| Требуемая поддерживающая терапия | ≥880 мкг ФП или эквивалент/день ± поддерживающая доза ОКС + препарат базисной терапии | ≥880 мкг ФП или эквивалент/день + ≥ 3 месяцев дополнительный препарат базисной терапии | ≥6 месяцев ОКС (5–35 мг/день преднизолона или эквивалент) + дополнительный препарат базисной терапии |
| ЭОЗ крови, клеток/мкл | В крови ≥ 300 клеток/мкл или в мокроте ≥ 3% за последние 12 месяцев | В крови ≥ 150 клеток/мкл в начале терапии или ≥ 300 клеток/мкл за последние 12 месяцев | |
| Обострения (за последние 12 месяцев) | ≥2 † | | N/A |
| Поддерживающая терапия ОКС | ДА | | 5–35 мг/день |

ЭОЗ – эозинофилы; ФП – флутиказона пропионат; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; N/A – не применимо; ОКС – оральные глюкокортикостероиды.

† Обострением астмы считались ситуации, потребовавшие назначения ОКС в течение как минимум 3 дней, или обращения в отделение неотложной помощи или госпитализации.

Рисунок 5. Снижение частоты обострений БА у больных, получавших меполизумаб (исследование MENSA) по сравнению с плацебо [31]

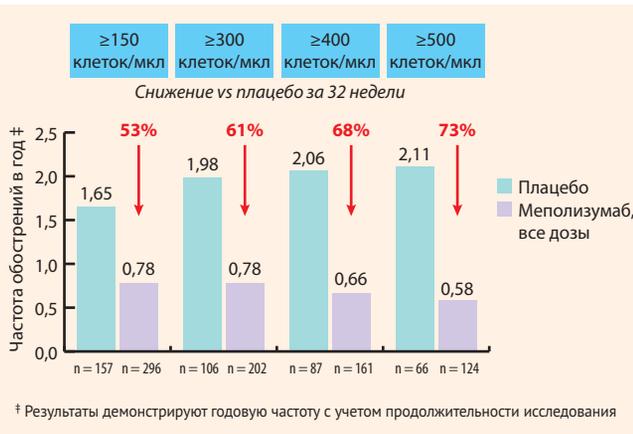
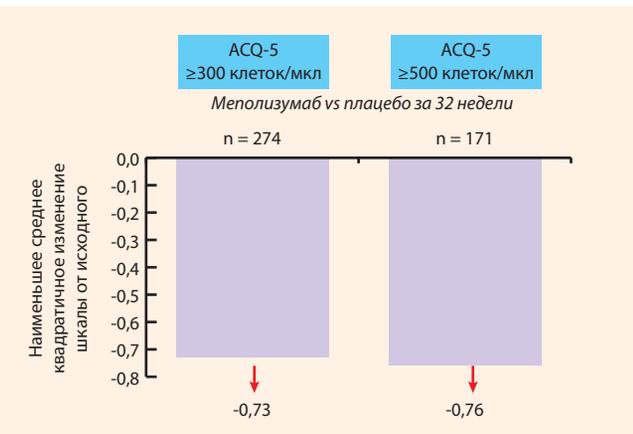


Рисунок 6. Улучшение контроля БА в результате терапии меполизумабом (исследование MENSA, представлены результаты для пациентов на высокой дозе ИГКС/ДДБА и с частотой обострений ≥ 2 в год) [31]



50% в группе больных, лечившихся меполизумабом, а вероятность ее снижения была в 2,39 раза выше в сравнении с плацебо (рис. 7). Вдобавок, несмотря на уменьшение дозы ГКС, эти больные имели меньше обострений и лучший контроль БА [32].

Поиск биомаркера лучшего ответа на меполизумаб среди больных БА – важная задача. В ходе ретроспективного анализа исследований DREAM и MENSA была идентифицирована положительная корреляция между исходным уровнем эозинофилов крови и величиной ответа на лечение меполизумабом, при этом пороговое значение эозинофилии крови, прогнозирующее значительный ответ на лечение, составляло 150 клеток/мкл. Вместе с тем этот низкий порог был продемонстрирован для тщательно охарактеризованной популяции пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Этот уровень эозинофилии попадает в диапазон нормальных значений и, стало быть, не имеет дискриминационной силы, чтобы идентифицировать подгруппу ответчиков в гетерогенной популяции

больных БА. В этом контексте для назначения меполизумаба рассматривают 2 порога:

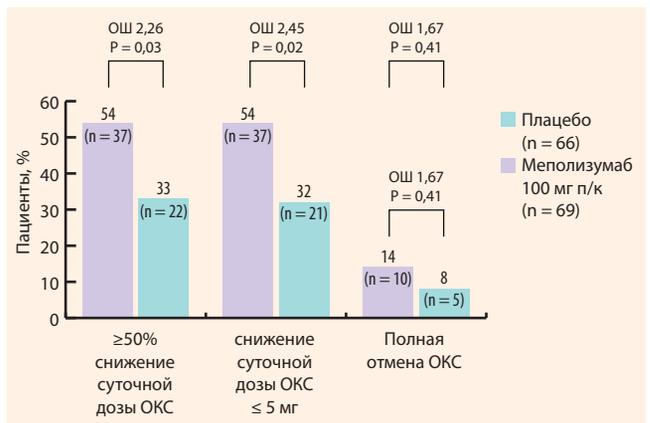
- 1) подсчет эозинофилов в крови (≥ 300 клеток/мкл хотя бы в одном анализе в течение года) для выявления потенциальных респондентов в когорте больных тяжелой БА и ответа на лечение меполизумабом;
- 2) более низкий порог (≥ 150 клеток/мкл при инициации терапии) для лечения меполизумабом больных с ранее хорошо охарактеризованной тяжелой эозинофильной БА, например, как показано в исследовании SIRIUS, для пациентов, регулярно получавших оральные ГКС, у которых ожидаемо подавление количества эозинофилов в крови, поэтому порог эозинофилии >150 клеток/мкл для них достаточно чувствителен.

Меполизумаб продемонстрировал хороший профиль безопасности в рандомизированных клинических исследованиях III фазы, частота и вид нежелательных побочных эффектов не отличались от плацебо. В исследовании MENSA была продемонстрирована одинаково хорошая переносимость как внутривенной, так и подкожной формы меполизумаба, за исключением частоты развития реакций в месте введения (меполизумаб 100 мг п/к 8% и плацебо 3%). Два открытых дополнительных исследования были разработаны с целью сбора данных для оценки долгосрочной (в течение не менее 12 месяцев) безопасности и иммуногенности меполизумаба при применении в дозе 100 мг п/к – COLUMBA и COSMOS.

В ходе ретроспективного анализа исследований DREAM и MENSA была идентифицирована положительная корреляция между исходным уровнем эозинофилов крови и величиной ответа на лечение меполизумабом

Исследование COSMOS – многоцентровое открытое дополнительное исследование по оценке длительной безопасности меполизумаба 100 мг п/к один раз в 4 неде-

Рисунок 7. Уменьшение суточной дозы оральных ГКС у пациентов, получавших меполизумаб (исследование SIRIUS [32])



ли в течение 48 недель в качестве дополнения к стандартной терапии у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, которые завершили участие в исследовании MENSA или SIRIUS [33]. Результаты показали, что частота развития обострений в течение года и ежедневная доза оральных ГКС у пациентов, ранее получавших меполизумаб, по-прежнему оставалась относительно низкой, что подтверждает длительное и устойчивое сохранение влияния меполизумаба на уменьшение частоты обострений и применения системных ГКС. Данные по безопасности и иммуногенности меполизумаба при длительном п/к введении согласовывались с результатами предыдущих исследований MENSA и SIRIUS. Не было зафиксировано случаев развития анафилаксии в связи с применением меполизумаба. Положительные результаты на наличие антител к меполизумабу встречались нечасто, их титры были, как правило, низкими и со временем уменьшались, при этом случаев выявления нейтрализующих антител не отмечалось [33].

COLUMBA – первое исследование, которое оценивало долгосрочный (до 4,5 лет) клинический ответ и фармакодинамический профиль меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой

Результаты другого длительного исследования эффективности и безопасности меполизумаба были представлены недавно [33, 34]. Исследование COLUMBA – мультицентровое открытое длительное исследование безопасности меполизумаба у пациентов с бронхиальной астмой, которые участвовали в исследовании DREAM. COLUMBA – первое исследование, которое оценивало долгосрочный (до 4,5 лет) клинический ответ и фармакодинамический профиль меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой. После прекращения лечения в исследовании DREAM у пациентов наблюдалось увеличение обострений, пока их не включили в исследование COLUMBA, при этом длительный перерыв в лечении меполизумабом не оказал отрицательного влияния на последующую эффективность при возобновлении лечения [34]. Была продемонстрирована долгосрочная эффективность меполизумаба с последовательными сокращениями числа обострений и устойчивым улучшением контроля над астмой, причем у 33% пациентов БА не обострялась в течение длительного периода наблюдения. В течение периода исследования наблюдался устойчивый фармакодинамический эффект, при этом снижение эозинофилов в крови было постоянным и сохранялось на низком уровне в течение всего длительного лечения меполизумабом [34]. Профиль безопасности и иммуногенности, оцениваемый в исследовании COLUMBA, был схож с данными, полученными в предыдущих рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, а также в 52-недельном исследовании COSMOS [35]. Не было выявлено никаких новых данных в отношении безопасности при повторном назначении меполизумаба после длительного перерыва после исследования DREAM и при

продолжительной терапии в исследовании COLUMBA. Полученные результаты демонстрируют профиль безопасности и потенциал применения меполизумаба для длительной терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой [34, 35].

Таким образом, терапия меполизумабом эффективна у больных тяжелой эозинофильной БА, причем при длительном применении его эффект не снижается, а переносимость и безопасность сохраняются.

Препарат меполизумаб зарегистрирован в РФ, США, европейских странах и внесен в федеральные и международные рекомендации по лечению БА в качестве дополнительной терапии БА на ступени 5 (рис. 1). Препарат меполизумаб (Нукала) показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии эозинофильной астмы у пациентов старше 18 лет. Рекомендуемая доза составляет 100 мг в виде подкожной инъекции один раз в 4 недели [36]. Препарат предназначен для длительного применения. Врач, имеющий опыт диагностики и терапии БА, должен оценивать необходимость продолжения терапии, по крайней мере, ежегодно на основании степени тяжести заболевания и результатов контроля обострений [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая астма не является распространенной проблемой, однако существенно снижает качество жизни пациентов и их семей, приводя к частым и тяжелым обострениям, снижению функции легких, ограничению профессиональной и социальной активности. Тяжелая БА гетерогенна и может проявляться различными фенотипами, среди которых наиболее часто встречается эозинофильный фенотип. К фенотипу тяжелой эозинофильной БА в настоящее время относят больных преимущественно с поздним началом заболевания и преобладающим эозинофильным характером воспаления (эозинофилы крови ≥ 300 клеток/мкл), частыми обострениями и неблагоприятным прогнозом течения БА. Эозинофилы – ключевые клетки в формировании воспаления при БА, а основной цитокин, способствующий запуску и поддержанию этого типа воспаления, – интерлейкин-5 (ИЛ-5), поэтому блокада его эффектов – важная цель терапии эозинофильной БА. В настоящее время два биологических препарата моноклональных антител против ИЛ-5 одобрены для клинического применения в нашей стране: меполизумаб и реслизумаб.

Терапия меполизумабом эффективна у больных тяжелой эозинофильной БА, причем при длительном применении его эффект не снижается, а переносимость и безопасность сохраняются

Меполизумаб в дозе 100 мг п/к представляет собой препарат таргетной терапии с доказанным преимуществом по сравнению с плацебо. Он значительно уменьшает частоту развития обострений, в том числе требующих госпитализации или обращений за неотложной помощью, частоту приме-

нения оральных ГКС без потери контроля над БА у пациентов, ежедневно нуждающихся в этой терапии. Меполизумаб повышает качество жизни, улучшает функцию легких, а профиль его нежелательных явлений сопоставим с плацебо. Следует помнить, что назначение биологических препаратов, в том числе меполизумаба, требует отбора паци-

ентов на основании клинических и биологических маркеров с целью достижения оптимального эффекта и рационального использования бюджета.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet L-P. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 2012, 12: 204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126: 926-38.
- Chung KF, Wenzel S, Brozek J et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014, 43: 343-373
- Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Qual Life Res*, 2015, 24: 631-9. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0801-x>.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. Электронный ресурс 10.03.2018r. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
- Hekking PP, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015 Apr, 135(4): 896-902.
- Luskin AT, Chippis BE, Rasouliyan L, Miller DP, Haselkorn T, Dorenbaum A. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(5): 544-552. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.011.
- Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119: 405-413.
- Haldar P, Pavord I, Shaw D et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 218-224.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: 315-323.
- Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 2012, 18: 716-725.
- Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nature Medicine*, 2013, 19(8): 977.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*, 2015, 12: 22-27. doi: 10.1136/thx.2010.153643. /Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV. Severe bronchial asthma: characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2015, 12: 22-27. doi: 10.1136 / thx.2010.153643.
- Ненашева Н.М., Meyers A, Sun SX, Morimoto Y, Di Bonaventura M. Характеристика больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России. Сборник трудов XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург 17-20 октября 2017 г. М.: ДизайнПресс, 2017: 21-22. / Nenasheva NM, Meyers A, Sun SX, Morimoto Y, Di Bonaventura M. Characteristics of patients with severe uncontrolled bronchial asthma in Russia. Collection of papers of the 27th National Respiratory Diseases Congress. St. Petersburg October 17-20, 2017 M. : DizainPress, 2017: 21-22
- Schleich F, Brusselle G, Louis R et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respiratory Medicine*, 2014, 108: 1723-1732.
- Shau DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Robers G, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*, 2015 Nov, 46(5): 1308-21. doi: 10.1183/13993003.00779-201.
- Buhl R, Humbert M, Bjermer L et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*, 2017. 49: 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, Michel FB. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy*, 1992 Feb, 47(1): 3-11.
- Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol*, 2009, 101: 81-121. doi: 10.1016/S0065-2776(08)01003-1.
- Humbles AA, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*, 2004, 305: 1776-1779. doi: 10.1126/science.1100283.
- Green RH, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1715-1721. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
- Duncan CJ, Lawrie A, Blaylock MG, Douglas JG, Walsh GM. Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity. *Eur Respir J*, 2003, 22: 484-90.
- Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 849-858. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
- Kurczyk M, ten Brinke A, Sterk P et al. Frequent exacerbators—a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*, 2014 Feb, 44(2): 212-21. doi: 10.1111/cea.12179.
- van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*, 2009 Sep, 124(5): 615-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.029.
- Varricchi G et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16: 186-200.
- Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*, 2000, 356: 2144-48.
- Nair P, Pizzichini M, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*, 2009, 360: 985-993.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2009, 360: 973-84.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 380: 651-9.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1198-1207.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1189-1197.
- Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Ortega HG. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multicenter, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*, 2016 Sep, 38(9): 2058-2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
- Albers FC, Ortega H, Bradford ES, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Moore W. Durability of clinical response following long-term treatment with mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: the COLUMBA study. Presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, May 18-23, 2018.
- Ortega HG, Albers FC, Bradford ES, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Leigh R, Khatri S. Long-term Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: The COLUMBA Study. Presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, May 18-23, 2018 Poster No. P892 (A1367).
- Инструкция по медицинскому применению препарата Нукала/ Patient Information Leaflet for Nucala

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ненашева Наталья Михайловна – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИ-IgE-ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

С ТЯЖЕЛОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В статье представлены результаты комплексной оценки эффективности анти-IgE-терапии у взрослых пациентов с тяжелой IgE-опосредованной неконтролируемой бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики. Добавление омализумаба к базисной противовоспалительной терапии позволило снизить частоту обострений БА, достичь стойкой положительной динамики в течении тяжелой БА и сопутствующих аллергических заболеваний, повысить степень контроля заболевания, улучшить качество жизни пациентов. Длительное применение препарата характеризуется хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, анти-IgE-терапия, омализумаб (Xolair), длительное наблюдение.

G.L. IGNATOVA, E.V. BLINOVA, O.L. MINAKINA

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

CLINICAL EFFICACY OF ANTI-IGE-THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH SEVERE UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA IN REAL CLINICAL PRACTICE

The article presents the results of comprehensive assessment of the efficacy of anti-IgE therapy in adult patients with severe IgE-mediated uncontrolled bronchial asthma in real clinical practice. Omalizumab added to the background anti-inflammatory therapy allowed to reduce the incidence of asthma exacerbations, achieve stable positive dynamics during severe asthma and associated allergic diseases, increase control of the disease, and improve the patients' quality of life. The drug has a well-characterized long-term use safety profile.

Keywords: bronchial asthma, anti-IgE-therapy, omalizumab (Xolair), long-term follow-up.

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Бронхиальная астма является широко распространенным заболеванием, которым страдают около 300 млн пациентов во всем мире [1].

В нашей стране, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослого населения составляет 6,9%, а среди детей и подростков около 10% [2]. Несмотря на очевидный прогресс, достигнутый в терапии бронхиальной астмы за последние годы, она по-прежнему остается причиной инвалидизации пациентов и смертельных исходов. БА ответственна за 1 из 250 смертей, происходящих в мире [3]. Кроме того, более чем у половины больных астмой, получающих лечение, отсутствует контроль над заболеванием, а, стало быть, имеется высокий риск развития обострений [4].

Несмотря на значительные успехи в лечении БА, достигнутые благодаря использованию ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) и их комбинаций с длительно

действующими β_2 -агонистами (ДДБА), достижение контроля заболевания остается актуальной проблемой. Внедрение современной высокоэффективной базисной терапии привело к существенному улучшению качества медицинской помощи, однако, по данным целого ряда наблюдательных исследований, у подавляющего большинства пациентов симптомы тяжелой БА не контролируются [1]. Так, в исследовании INSPIRE (International Asthma Insight Research), включившем 3415 пациентов с БА в 11 странах мира, как минимум треть пациентов с тяжелым течением не достигали контроля заболевания при использовании наиболее эффективного стандартного лечения комбинированными препаратами [2, 5]. Несмотря на проводимое лечение, 74% пациентов вынуждены ежедневно использовать препараты скорой помощи [2]. Неконтролируемое течение БА сопряжено с высоким риском обострений, госпитализаций и летального исхода [5].

Под термином «тяжелая бронхиальная астма» понимают БА, которую не удастся контролировать, несмотря на проводимую терапию высокими дозами лекарственных средств разных классов, в том числе комбинированными препаратами. Возможность достижения контроля часто осложняется не только наличием самой астмы, но и наличием ассоциированных с атопией сопутствующих

заболеваний, таких как аллергический ринит, синуситы, дерматит. Основными триггерами, не позволяющими достигать контроля заболевания, являются аллергены. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем IgE и риском развития БА. В клинических исследованиях ENFUMOSA (European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma) и TENOR (Epidemiology and Natural history of asthma: Outcomes and treatment Regimens) аллергия к различным аэроаллергенам была выявлена более чем у 50% и 90% пациентов с БА соответственно [5–7].

В нашей стране, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослого населения составляет 6,9%, а среди детей и подростков около 10%

В настоящее время ведение пациентов с БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и развитие обострений, а также разработки индивидуального плана терапии с учетом клинических и биологических фенотипов болезни.

Анти-IgE-терапия (омализумаб, Ксолар) – яркий пример фенотип-специфического лечения. Больные, относящиеся к фенотипу тяжелой атопической БА, составляют от 40 до 50% всех больных тяжелой БА [9]. У пациентов, принадлежащих к этому фенотипу тяжелой БА, наблюдается широкий спектр сенсibilизации к аллергенам, высокий уровень IgE в крови и отягощенный анамнез по БА. Именно эта бронхиальная астма является целевым фенотипом для анти-IgE-терапии в настоящее время [13]. В патогенезе бронхиальной астмы IgE отводится ключевая роль, поскольку он отвечает за инициацию аллергической реакции при контакте с аллергеном, что сопровождается выбросом ряда медиаторов, обуславливающих клинические проявления заболевания. При этом в ответ на антигенную стимуляцию В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, которые продуцируют и выбрасывают в кровотоки IgE-антитела. Циркулирующие в крови IgE-антитела связываются с высокоаффинными рецепторами (Fc-эпсилон-RI) на поверхности тучных клеток в тканях и на поверхности базофилов. При повторном контакте с причинным аллергеном его связывание с молекулами IgE индуцирует выброс медиаторов воспаления, что приводит к обострению бронхиальной астмы. Именно поэтому воздействие на данный механизм аллергии является привлекательной мишенью для терапевтических воздействий [9–11].

С этой целью с помощью гибридной технологии с последующей гуманизацией был получен оригинальный препарат анти-IgE-антител – омализумаб (Ксолар), созданный на основе каркаса человеческого IgG, в который имплантирован определяющий комплементарность участок мышинных анти-IgE-антител. Омализумаб связывается с определенным участком молекулы IgE, с тем же локусом, который взаимодействует с IgE-рецептором. При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие по размеру,

биологически инертные, не связывающие комплемент комплексы, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на поверхности эффекторных клеток. Будучи направленным на IgE, омализумаб прерывает сразу несколько ключевых звеньев воспалительного каскада. Он связывает свободно циркулирующие молекулы IgE, значительно снижает экспрессию высокоаффинных рецепторов (Fc-эпсилон-RI-рецепторов) на поверхности тучных клеток и базофилов, что сопровождается снижением активации тучных клеток, уменьшением сенсibilизации, а также сокращением притока эозинофилов. Следствием этих событий является значительное снижение выброса медиаторов, уменьшение воспаления и выраженности клинических симптомов бронхиальной астмы [10–12].

В обзоре 8 плацебо-контролируемых исследований омализумаба, включавших больных среднетяжелой и тяжелой атопической БА, отмечалось достоверное снижение частоты обострений и достижение лучшего контроля астмы у пациентов, получавших препарат, в сравнении с плацебо. Существует большое количество исследований эффективности омализумаба, проведенных в условиях реальной клинической практики, которые были выполнены в разных странах мира, в том числе и в нашей стране [14]. Во всех этих исследованиях отмечено, что омализумаб (Ксолар) является эффективным препаратом в терапии тяжелой и среднетяжелой аллергической (IgE-обусловленной) БА, не контролируемой высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с длительно действующими β₂-агонистами или другими препаратами (антилейкотриеновые препараты, длительно действующие антихолинергические препараты), у детей (с 6 лет), подростков и взрослых. Омализумаб значительно снижает частоту обострений астмы, редуцирует симптомы, уменьшает потребность в короткодействующих β₂-агонистах, системных ГКС, улучшает контроль БА и повышает качество жизни больных.

В исследовании INSPIRE (International Asthma Insight Research), включившем 3415 пациентов с БА в 11 странах мира, как минимум треть пациентов с тяжелым течением не достигали контроля заболевания при использовании наиболее эффективного стандартного лечения комбинированными препаратами

Согласно отечественным и международным рекомендациям омализумаб (Ксолар) показан для лечения тяжелой неконтролируемой БА при недостаточном эффекте терапии на 4–5 ступенях (GINA, 2018). Несмотря на то что в российской пульмонологической практике омализумаб используется с 2008 года, опыт лечения тяжелой астмы этим препаратом в нашей стране невелик, что объясняется высокой стоимостью, строгими критериями отбора на терапию, а также необходимостью организации тщательного мониторинга за состоянием здоровья пациентов, получающих омализумаб. В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопас-

ности анти-IgE-терапии атопической тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у взрослых, а также анализ влияния данной терапии на динамику функции легких.

В г. Челябинске на базе городского пульмонологического центра был создан регистр больных тяжелой бронхиальной астмой, нуждающихся в анти-IgE-терапии, в который были отобраны амбулаторными аллергологами и пульмонологами 62 пациента, 44 из них показана терапия омализумабом (Ксоларом).

В патогенезе бронхиальной астмы IgE отводится ключевая роль, поскольку он отвечает за инициацию аллергической реакции при контакте с аллергеном, что сопровождается выбросом ряда медиаторов, обуславливающих клинические проявления заболевания

Омализумаб (Ксолар) назначался в соответствии с критериями отбора пациентов для проведения анти-IgE-терапии. Критериями эффективности терапии являлись снижение частоты клинически значимых обострений бронхиальной астмы, в том числе госпитализаций по поводу обострений БА (в течение одного года лечения), улучшение показателей функции легких (каждые 3 месяца); повышение контроля над астмой по данным АСТ-теста (Asthma Control Test) и ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire) каждые 3 месяца. Безопасность терапии омализумабом оценивали по частоте развития серьезных нежелательных явлений, в том числе системных побочных реакций на препарат, а также по частоте развития местных реакций на введение препарата.

С ноября 2016 г. 35 пациентов регулярно получают терапию омализумабом – 9 мужчин (26%) и 26 женщин (74%) в возрасте от 18 до 63 лет, средний возраст составил $44,5 \pm 14,1$ года, продолжительность заболевания – $25,2 \pm 11,5$ лет. В анамнезе у всех пациентов неоднократные госпитализации по поводу тяжелой астмы. Все больные имели верифицированную атопическую бронхиальную астму с широким спектром специфической сенсибилизации к респираторным и пищевым аллергенам, в связи с чем пациенты были осмотрены аллергологом и выявлена сопутствующая аллергологическая патология: у 100% был диагностирован аллергический ринит, у 79,4% – поллиноз, у 44,1% выявлена пищевая аллергия и у 26,5% – атопический дерматит. При иммунологическом исследовании отмечалось увеличение уровня общего IgE в крови от 72 до 787 МЕ/мл (средний уровень IgE 264,11 МЕ/мл), что доказывало атопический характер заболевания: выявлена высокая сенсибилизация к бытовым (88,6%), эпидермальным (62,9%) и пыльцевым (74,3%) аллергенам.

На этапе отбора пациентов оказалось, что 19 пациентам анти-IgE-терапия не показана, основными причинами отказа явились недостаточный объем базисной терапии для контроля астмы, наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, онкопатология в анамнезе, кроме этого – период беременности и кормления.

Все больные получали базисную комбинированную терапию ИГКС и ДДБА в высоких дозах – 1000 мкг/сут по флутиказону пропионату или 640 мкг по будесониду. Кроме того, 28 (82,35%) больных дополнительно принимали системные ГКС (преднизолон 10–20 мг/сут), 19 пациентов (55,9%) антилейкотриеновые препараты (монтелукаст 10 мг/сут) и 12 (34,3%) использовали тиотропий (Спирива Респимат 5 мкг/сут) не менее года до начала лечения омализумабом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне добавления омализумаба к базисной противовоспалительной терапии частота клинически значимых обострений бронхиальной астмы снизилась на 95,8% за первые 12 месяцев лечения ($p < 0,001$). В течение всего периода лечения, который на сегодняшний день составляет 18 месяцев, тяжелых обострений БА, требующих использования системных ГКС, внеплановой госпитализации, а также вызовов скорой медицинской помощи по поводу обострений астмы, не было зарегистрировано.

Все пациенты отметили стойкую положительную динамику в течении тяжелой астмы, что выразилось в снижении частоты дневных (на 82,1%) и ночных (на 94,7%) симптомов, на 77,2% сократилась потребность в использовании бронходилататоров короткого действия для купирования клинических проявлений заболевания.

Субъективная оценка больными степени контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом была проанализирована на основании результатов АСТ-теста и опросника ACQ-7 в динамике. При анализе результатов АСТ-теста в динамике отмечалось стойкое увеличение в зависимости от продолжительности лечения: от $5,9 \pm 0,91$ баллов до начала лечения омализумабом до $20,3 \pm 2,11$ баллов через 18 месяцев терапии ($p < 0,001$). Существенно улучшилось качество жизни пациентов по данным опросника ACQ-7: суммарный балл составил $3,70 \pm 0,52$ до начала лечения и $1,51 \pm 0,66$ ($p < 0,001$) через 18 месяцев использования омализумаба.

Омализумаб значительно снижает частоту обострений астмы, редуцирует симптомы, уменьшает потребность в короткодействующих β_2 -агонистах, системных ГКС, улучшает контроль БА и повышает качество жизни больных

Анти-IgE-терапия положительно сказывалась не только на симптомах бронхиальной астмы, но и в значительной степени уменьшала выраженность сопутствующей атопии: у 71,3% пациентов наблюдалась стабилизация течения аллергического ринита, не было зарегистрировано ни одного случая проявлений пищевой аллергии.

Добавление омализумаба к базисной противовоспалительной терапии у тех пациентов, которые с целью поддержания контроля заболевания принимали системные ГКС, позволило сначала снизить дозу ГКС, а затем и отменить данные лекарственные средства.



Ксолар®
омализумаб

КСОЛАР® БОЛЬШЕ 10 ЛЕТ В РОССИИ!¹
Помогает улучшить качество жизни
пациентов с бронхиальной астмой,
снижая риск обострений и число
госпитализаций, связанных с астмой²



- Ксолар® – единственный анти-IgE препарат для терапии среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой атопической астмы^{3,4}
- Благодаря связыванию свободного IgE, Ксолар® влияет на ранний и поздний иммунный ответ при воздействии аллергена⁵
- Ксолар® продемонстрировал снижение числа обострений и благоприятный профиль безопасности в реальной клинической практике^{6,*}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®

РУ: ЛСР-000082. Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Показания: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше; лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. Способ применения и дозы. Атопическая БА: в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. Особые указания. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. Побочное действие. Атопическая БА. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность; Нечасто: фарингит, головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактоидные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопеция, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросс), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6–12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота. ХИК Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница. Новartis Фарма АГ, Швейцария

Литература

1. Дата государственной регистрации препарата Ксолар® в РФ – 29.05.2007 grfs.rosminzdrav.com (дата обращения 20.09.2017); 2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16; 3. Критерий: отсутствие зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов (МНН Омализумаб). grfs.rosminzdrav.com (дата обращения 22.11.2017) 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (УСР-000082 от 29.05.2007; 5. Palomares O, et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1328; 6. Menzella F et al. *Real-World Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 July;9(4):368–372.

*В ретроспективном наблюдательном исследовании (8 пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, период наблюдения 9 лет) отмечено снижение среднегодового числа тяжелых обострений астмы с 5 до 0,63, улучшение показателей ООБ1 (82% исходно и 85,5% через 9 лет наблюдения), качества жизни (AQLQ 5,5 исходно и 5,9 через 9 лет наблюдения). Ни у одного пациента не было зарегистрировано системных или местных нежелательных явлений. Изображения не являются изображениями реальных пациентов

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новartis Фарма», 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru

966237/Xol/05.18/X/O Реклама



NOVARTIS

Таблица. Изменение показателей функции внешнего дыхания на фоне терапии омализумабом

| Показатель функции внешнего дыхания | До лечения | Через 6 мес. терапии | Через 12 мес. терапии | Через 18 мес. терапии |
|-------------------------------------|-------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ОФВ ₁ , л | 1,94 ± 1,07 | 2,21 ± 1,14* | 2,52 ± ,04* | 2,72 ± 0,94** |
| ОФВ ₁ , % | 60,2 ± 18,3 | 77,3 ± 20,1* | 85,8 ± 19,4* | 89,6 ± 22,04** |
| ФЖЕЛ, л | 3,17 ± 2,02 | 3,42 ± 1,84* | 3,74 ± 1,67* | 3,85 ± 1,59* |
| ФЖЕЛ, % | 82,7 ± 14,3 | 88,3 ± 12,6* | 106,3 ± 16,1* | 109,4 ± 18,2* |
| ПСВ, % | 65,7 ± 11,3 | 74,9 ± 7,1* | 87,2 ± 14,8* | 96,4 ± 14,1** |

Примечание: достоверность различий по сравнению с исходными значениями: *p < 0,05, ** p < 0,001

ВЛИЯНИЕ АНТИ-IgE-ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

Уже после 16 недель терапии омализумабом отмечался статистически значимый прирост скоростных показателей бронхиальной проходимости. Показатель ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) на фоне лечения достоверно увеличился даже у тех больных, у которых явления бронхиальной обструкции в течение многих лет считались частично необратимыми, несмотря на постоянное применение противовоспалительных препаратов (табл.).

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ АНТИ-IgE-ТЕРАПИИ

Безопасность применения омализумаба оценивалась по наличию/отсутствию нежелательных явлений, связанных с введением препарата, а также местных и общих реакций. В течении всего периода применения омализумаба не зарегистрировано ни одного случая развития серьезных нежелательных явлений, таких как анафилаксия, ангионевротический отек, бронхоспазм, а также общих неблагоприятных реакций. Во время проведения анти-IgE-терапии у одной пациентки наступила беременность, с связи с чем ей временно приостановлено введение омализумаба.

Таким образом, добавление препарата Ксолар к базисной противовоспалительной терапии позволило достичь стойкой положительной динамики в течении тяжелой БА, повысить степень контроля заболевания, улучшить качество жизни и переносимость физических нагрузок. Однако, основываясь на результатах нашего исследования, считаем, что нужно строго подходить к критериям отбора больных для проведения высокоэффективного лечения. Перед началом анти-IgE-терапии необходимо провести ревизию диагноза бронхиальной астмы и наличия коморбидных состояний, которые могут повлиять на эффективность терапии, тщательно проанализировать и при необходимости скорректировать базисную терапию, оценить приверженность пациента к лечению.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 Update). <http://ginasthma.org>.
- Бронхиальная астма: Клинические рекомендации МОО «Российское респираторное общество» и МОО «Педиатрическое респираторное общество». М., 2016. /Bronchial asthma: clinical guidelines of the Russian Respiratory Society and the Paediatric Respiratory Society. M., 2016. [spulmo.ru/download/Recommendations for BA December 2016. pdf](http://spulmo.ru/download/Recommendations%20for%20BA%20December%202016.pdf) [spulmo.ru/download/Рекомендации по БА декабрь 2016.pdf](http://spulmo.ru/download/Рекомендации%20по%20БА%20декабрь%202016.pdf).
- Ferguson JE et al. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139: 438.
- Demoly P et al. *Eur Respir Rev*, 2010, 19: 150.
- Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm med*, 2006, 6: 13.
- Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFumoSA Cohort. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(4): 552–557.
- Osborne M, Deffebach M. the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment Regimens (tENoR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, 92(1): 3–4.
- Lee JH, Haselkorn T, Chipps BE et al. Gender differences in IgE-mediated allergic asthma in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment Regimens (tENoR) study. *J Asthma*, 2006, 43(3): 179–184.
- Moore WC et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: 315.
- Holgate ST, Holloway J, Wilson S et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(3): 496–506.
- Michils A, Baldassare S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J*, 2008, 31(3): 539–546.
- Soresi S, Togiias A. Mechanisms of anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Asthma Proc*, 2006, 27(2), Suppl. 1: 15–23.
- Walter S et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2: CD003559.
- Чучалин А.Г. и соавт. *Пульмонология*, 2009, 3: 75. /Chuchalin AG, et al. *Pulmonologiya*, 2009, 375.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

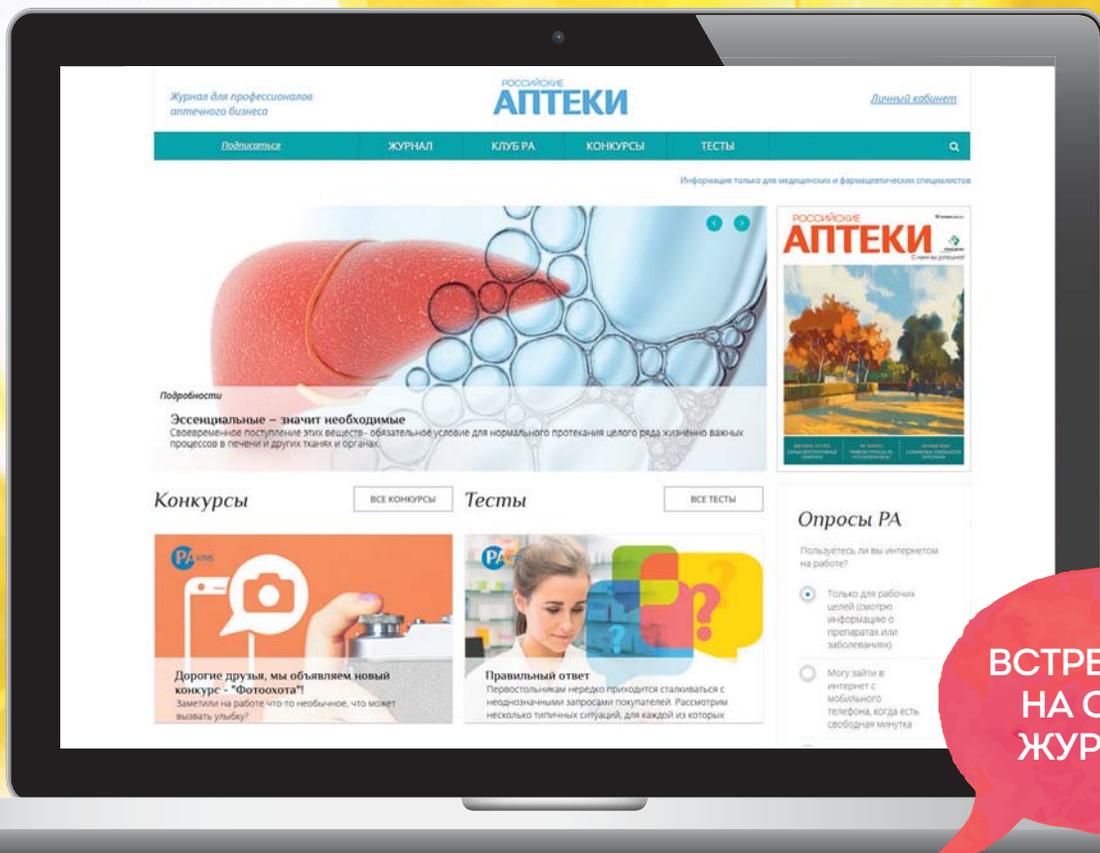
Игнатова Галина Львовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Блинова Елена Владимировна – к.м.н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Минакина Ольга Леонидовна – к.м.н., ассистент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

«Российские аптеки» online

Самая актуальная информация
для профессионалов
аптечного бизнеса



rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
 - Фармкласс • По закону • Анатомия успеха
 - За стеклом • Подробности
- Вступайте в **Клуб РА**: участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы и ежемесячно выигрывайте отличные призы
- Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**



Присоединяйтесь.
С нами интересно!

А.С. БЕЛЕВСКИЙ¹, А.А. ЗАЙЦЕВ²¹ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва² ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», Москва

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ:

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

В Российской Федерации, по данным официальной статистики, БА страдает более 1,5 млн человек. Прямые затраты, связанные с лечением БА, в РФ составляют 8,5 млрд руб. Социально-экономическое бремя, наносимое БА обществу, наряду с временной и стойкой потерей трудоспособности, обусловлено не только прямыми, но и косвенными расходами, а также затратами, связанными с выплатами по временной утрате работоспособности, что обуславливает снижение ВВП и ВРП (внутренний валовой продукт региона). Проведенное фармакоэкономическое сравнение двух альтернативных лекарственных технологий в исследуемых группах представляет обоснованную возможность перевода пациентов на отечественные аналоги, подтвердив, что затраты на единицу эффективности при использовании препаратов Формисонид-натив и Салтиказон-натив ниже, чем иностранных лекарственных препаратов Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фармакоэкономический анализ, будесонид, формотерол, салметерол, флутиказон, Формисонид-натив, Салтиказон-натив.

A.S. BELEVSKY¹, A.A. ZAITSEV²¹Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health of Russia, Moscow²Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russia, Moscow

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF BRONCHIAL ASTHMA THERAPY: REAL CLINICAL PRACTICE

According to official statistics, over 1.5 million people have BA in the Russian Federation. Direct costs associated with the treatment of BA in the Russian Federation amount to 8.5 billion rubles. The socioeconomic burden of BA put on society, along with temporary and permanent disability, is caused by not only direct, but also indirect costs, as well as costs associated with payments for temporary disability, which leads to a decrease in GDP and GRP (internal gross regional product). The pharmacoeconomic comparison of two alternative drug technologies in the studied groups showed a reasonable opportunity to transfer patients to the drugs that have alternatives produced within the country, confirming that the cost per efficiency unit in using Formisonide-Native and Salticasone-Native is lower than that of drugs produced by a foreign pharmaceutical company (Symbicort Turbuhaler and Seretide Multidisk).

Keywords: bronchial asthma, pharmacoeconomic analysis, budesonide, formoterol, salmeterol, fluticasone, Formisonide-Native, Salticasone-Native.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое неинфекционное заболевание, для которого характерно воспаление и сужение дыхательных путей. В мире около 235 тыс. человек страдает этим заболеванием, и, по данным ВОЗ, в 2015 г. 380 тыс. смертей было связано с БА [1].

В Российской Федерации, по данным официальной статистики, БА страдает более 1,5 млн человек. На практике, с учетом недостаточности диагностического звена на уровне амбулаторных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и существующих проблем в организации здравоохранения в целом, эта цифра может отличаться в несколько раз (отдельные источники указывают на реальные масштабы заболевания, равняющиеся 5,9 млн человек) [2].

Для БА характерны периодически повторяющиеся приступы удушья и свистящего дыхания. Такой характер течения заболевания часто приводит к бессоннице, дневной усталости, понижению активности, пропуску учебных занятий или невыходу на работу. Именно поэтому БА – заболевание, которое значительно ухудшает качество жизни пациентов. Недостаточное качество своевременной диагностики, оказания надлежащей медицинской

помощи и лечения создают значительное бремя не только для пациента, но и для членов его семьи и общества в целом [1].

Прямые затраты, связанные с лечением БА, в РФ составляют 8,5 млрд руб. [3]. Социально-экономическое бремя, наносимое БА обществу, наряду с временной и стойкой потерей трудоспособности, обусловлено не только прямыми расходами здравоохранения на бесплатное медикаментозное обеспечение всех пациентов с БА, но и косвенными расходами, а также затратами, связанными с выплатами по временной утрате работоспособности, что обуславливает снижение ВВП и ВРП (внутренний валовой продукт региона) [4].

На данный момент БА – неизлечимое заболевание, но качественное ведение больных может существенно улучшить их жизнь и позволит добиться длительного безрецидивного течения [1]. Целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания. Лекарственные препараты (ЛП) для лечения БА делят на препараты, контролирующие течение заболевания (поддерживающая терапия), и препараты неотложной помощи (терапия профилактики и/или купирования приступов) [5].

Для терапии профилактики и/или купирования приступов при БА используют лекарственные препараты краткосрочного действия (КДБА). Пациенты с устойчивыми симптомами обязаны, согласно российским клиническим рекомендациям, получать ежедневно комбинированные ЛП для контроля воспаления и бронходилатации. При тяжелых формах БА рекомендованы ингаляционные комбинированные ЛП в более высоких дозировках, приоритетно в виде фиксированных комбинаций (формотерол + будесонид и др.), с режимами терапии: поддерживающая и профилактика (купирование) приступов [14].

Создание комбинированных препаратов, обладающим выраженным противовоспалительным и длительным бронхолитическим действием, было принципиально новым шагом в современной фармакотерапии БА. Речь идет о комбинации ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов. Сегодня в Европе и в России используют два основных комбинированных препарата: флутиказон с салметеролом и комбинацию будесонида с формотеролом. Данные клинических исследований показали, что одновременное применение ИГКС и пролонгированного β_2 -агониста не только облегчает течение астмы, но и существенно улучшает функциональные показатели (ОФВ₁, ПСВ и др.), снижает потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), эффективнее предупреждает обострения астмы по сравнению с терапией только ИГКС [6, 14, 15].

В соответствии с Глобальным планом действий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по инфекционным заболеваниям на 2013–2020 гг., для уменьшения бремени астмы необходимо повысить для всех пациентов доступность недорогостоящих базовых технологий и основных лекарственных средств [16, 17]. Согласно данным ВОЗ, успешность контроля над БА напрямую зависит от доступа пациента к ЛП и к услугам медицинской помощи [1, 14].

Проблема лечение и контроля БА усугубляется тем, что пациенты с БА нуждаются в продолжительной медицинской помощи и пожизненном приеме ЛП (АТС: R 03 – Препараты для лечения заболеваний респираторной системы), что связано со значительными экономическими затратами. В развитых странах на ведение больных с БА тратится около 2% бюджета здравоохранения [9].

Учитывая высокую распространенность бронхиальной астмы, социально-экономическое бремя для системы здравоохранения страны при ограниченности бюджета, становится жизненно необходимым поиск наиболее выгодных медицинских технологий как с экономической точки зрения, так и с клинической стороны [18].

Использование двух вышеуказанных комбинированных препаратов (будесонид + формотерол, флутиказон + салметерол, порошки для ингаляций) в Российской Федерации ранее было возможно только в виде единственных ЛП зарубежных фармацевтических производителей. Ситуация изменилась в последние два года, когда в России появились первые и единственные отечественные аналоги данных лекарственных препаратов: Формисонид-натив (будесонид + формотерол, порошок для ингаляций)

и Салтиказон-натив (флутиказон + салметерол, порошок для ингаляций), выпускаемые российской фармацевтической компанией Натива. В связи с этим целью нашей работы является фармакоэкономическая оценка применения альтернативных лекарственных препаратов для терапии БА в реальной клинической практике. В анализ включены две группы препаратов, в каждой из которой сравнивались иностранные ЛП и отечественные воспроизведенные ЛП.

В группе «будесонид + формотерол» сравнивался препарат Симбикорт Турбухалер с воспроизведенным препаратом Формисонид-натив.

В группе «салметерол + флутиказон» сравнивался препарат Серетид Мультидиск с воспроизведенным препаратом Салтиказон-натив.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе информационного поиска были проанализированы опубликованные исследования, цель которых состояла в сравнительной оценке клинической эффективности, безопасности и переносимости лекарственных препаратов Формисонид-натив с Симбикорт Турбухалер и Салтиказон-натив с Серетид Мультидиск [10, 11].

В 2017 г. профессор Л.В. Лусс с соавт. (ГНЦ Иммунологии ФМБА России) представили результаты открытого сравнительного рандомизированного многоцентрового клинического исследования применения препаратов Формисонид-натив и Симбикорт Турбухалер (Astra Zeneca, Швеция) у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой персистирующей БА. В исследование было включено 100 пациентов, которые были рандомизированы на две равные группы, одна из которых получала Формисонид-натив, а вторая – Симбикорт Турбухалер в течение трех месяцев. Все пациенты завершили исследование. По таким критериям эффективности, как динамика показателей ОФВ₁, динамика показателя ФЖЕЛ, а также динамика прироста ПСВ, анализируемые препараты продемонстрировали эквивалентные показатели. Использование валидизированных опросников ACT и ACQ также не выявило клинических различий между двумя исследуемыми группами. По опроснику AQLQ(S) в группе, принимавшей Формисонид-натив, был достигнут даже несколько более высокий конечный показатель. С точки зрения оценки безопасности сравниваемые препараты также не показали значимых различий в количестве обострений БА, количестве и тяжести нежелательных явлений и во времени до первого обострения. Основные показатели по критериям эффективности, безопасности и качества жизни представлены в *таблице 1*. В ходе исследования были получены убедительные данные, подтверждающие, что клиническая эффективность и профиль безопасности препарата Формисонид-натив сопоставимы с таковыми у препарата Симбикорт Турбухалер [10, 12].

В 2014 г. профессор Ильина Н.И. (ГНЦ Иммунологии ФМБА России) и соавт. опубликовали результаты открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности препарата Салтиказон-натив и препарата Серетид Мультидиск (GSK, Великобритания). В исследование было

включено 60 пациентов с неконтролируемой персистирующей БА, которые были рандомизированы на 2 группы: одна группа получала Салтиказон-натив, вторая – Серетид Мультидиск. Курс терапии составлял 3 месяца. По основному показателю эффективности – ОФВ₁ была доказана меньшая эффективность препарата Салтиказон-натив в сравнении с Серетид Мультидиск. По показателю ПСВ сравниваемые препараты также достоверно не различались. По результатам опросника АСТ, доля пациентов,

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических параметров по эффективности, безопасности и качеству жизни

| Показатель | Формисонид-натив | Симбикорт Турбухалер |
|-----------------------|------------------|----------------------|
| ΔОФВ ₁ , % | 18,5356 | 15,4396 |
| ΔФЖЕЛ, % | 17,91 | 15,59 |
| ΔПСВ, % | 21,03 | 19,65 |
| ΔАСТ | 7,0208 | 6,1458 |
| АСQ | 2,4573→1,0377 | 2,3085→1,47 |
| AQLQ (S) | 4,1135→5,6954 | 4,2181→5,1721 |
| НЯ | 4 случая | 4 случая |
| Частота обострений | 2 случая | 3 случая |

ΔОФВ₁ – изменение показателя «объем форсированного выдоха за 1 секунду» в %; ΔФЖЕЛ – изменение показателя «форсированная жизненная емкость легких» в %; ΔПСВ – пиковая скорость выдоха (%); ΔАСТ – изменение показателя теста Asthma Control Test (баллы); АСQ – показатель по опроснику Asthma Control Questionnaire; AQLQ (S) – показатель по опроснику The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; НЯ – нежелательные явления.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических параметров по эффективности, безопасности и качеству жизни

| Показатель | Салтиказон-натив | Серетид Мультидиск |
|---|------------------|--------------------|
| ΔОФВ ₁ , % | 11,9767 | 12,36 |
| ΔФЖЕЛ, % | 10,5 | 8,4234 |
| ΔПСВ, % | 23,9183 | 20,0561 |
| ΔАСТ | 7,8333 | 6,0333 |
| АСQ | 2,6010→1,0383 | 2,1623→0,9047 |
| AQLQ (S) | 4,1547→6,1047 | 4,9417→6,1970 |
| НЯ, связанные с ЛТ | 3 случая | 3 случая |
| Частота обострения БА (средней и тяжелой степени тяжести) | 1 случай | 1 случай |

ΔОФВ₁ – изменение показателя «объем форсированного выдоха за 1 секунду» в %; ΔФЖЕЛ – изменение показателя «форсированная жизненная емкость легких» в %; ΔПСВ – пиковая скорость выдоха (%); ΔАСТ – изменение показателя теста Asthma Control Test (баллы); АСQ – показатель по опроснику Asthma Control Questionnaire; AQLQ (S) – показатель по опроснику The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; НЯ – нежелательные явления; ЛТ – лекарственная терапия анализируемыми препаратами.

достигших АСТ больше 20 в группе препарата Салтиказон-натив, соответствовала аналогичному показателю у пациентов в группе препарата Серетид Мультидиск. Изучение индивидуальных дневников также не показало весомых отличий по потребности в короткодействующих агонистах b2-адренорецепторов и частоте развития нежелательных реакций. Основные показатели по критериям эффективности, безопасности и качества жизни представлены в *таблице 2*. В целом результаты данного исследования подтвердили, что Салтиказон-натив и Серетид Мультидиск обладают сходными профилями клинической эффективности и безопасности [11, 23].

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Учитывая, что сравниваемые препараты в обеих группах показали схожую клиническую эффективность, безопасность, влияние на качество жизни пациентов с бронхиальной астмой, а также частоту нежелательных явлений, обострений БА и потребности в короткодействующих агонистах b2-адренорецепторов, было сделано первое математическое допущение, что прямые медицинские затраты – затраты, связанные с купированием обострений, госпитализацией, вызовами СМП, у сравниваемых препаратов будут равными. А значит, данными затратами возможно математически пренебречь в конечных расчетах, сконцентрировав внимание на прямых медицинских затратах, связанных с анализируемыми лекарственными препаратами. Косвенные затраты (период временной нетрудоспособности, преждевременная смерть и т.п.) также были приняты равными и были исключены из основных расчетов.

В расчетах были использованы данные Государственного реестра предельных отпускных цен [13]. Вначале был произведен расчет стоимости одной дозы каждого из сравниваемых препаратов. Далее, исходя из размера разовой дозы приема лекарственного препарата и кратности приема доз, была рассчитана стоимость одного дня терапии анализируемыми препаратами. После этого был произведен расчет 3-месячного курса терапии БА у одного пациента.

При сравнении двух альтернативных лекарственных технологий с равной эффективностью был применен анализ минимизации затрат (CMR) и анализ упущенных возможностей (Q). Также был произведен анализ «затраты – эффективность» (CER), используя основные клинические параметры эффективности из исследований профессора Ильиной Н.И. и профессора Лусс Л.В. [10–12], по итогам которого был проведен однофакторный анализ чувствительности, показывающий стабильность полученных расчетов. Изменениям подвергся показатель стоимости ЛП, при котором стоимость более фармакоэкономически выигрышного ЛП теоретически повышалась, а альтернативной технологии понижалась.

Анализ минимизации затрат и коэффициент «упущенных возможностей»: результаты исследования были представлены в виде показателя разницы затрат (CMR – cost-minimization ratio) и коэффициента «упущенных возможностей» (Q), которые рассчитывались по *формулам*:

Таблица 3. Анализируемые лекарственные препараты

| МНН | Будесонид + формотерол фумарат | | Салметерол + флутиказона пропионат | | |
|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------|
| | ТН | Формисонид-натив (ФН) | Симбикорт Турбухалер (СТ) | Салтиказон-натив (СН) | Серетид Мультидиск (СМ) |
| Производитель (страна) | Натива (RUS) | АстраЗенека АБ (SWE) | Натива (RUS) | Гласко Оперэйшенс Великобритания Лимитед (GBR) Гласко Вэллок Продакшен (FRA) | |
| Лекарственная форма | Порошок для ингаляций дозированный | |
| Форма выпуска | 160+4,5 / 320+9 мкг/доза | 160+4,5 / 320+9 мкг/доза | 50+250 / 50+500 мкг/доза | 50+250 / 50+500 мкг/доза | |

$$CMR = DC_1 - DC_2,$$

где CMR – показатель разницы затрат;

DC_1 – прямые затраты при применении более затратной медицинской технологии;

DC_2 – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии.

$$Q = CMR/DC_2,$$

где Q – показатель упущенных возможностей;

CMR – показатель разницы затрат;

DC_2 – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии.

Анализ «затраты – эффективность»: используя метод «затраты – эффективность», можно оценить стоимость достижения терапевтического эффекта для каждой из сравниваемых альтернатив и в результате выбрать ту, при которой расходуется наименьшее количество ресурсов бюджета на единицу эффективности. Коэффициент «затраты – эффективность» рассчитывался по формуле:

$$CER = DC/Ef,$$

где CER (cost-effectiveness ratio) – коэффициент «затраты – эффективность», показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности;

DC (direct costs) – прямые затраты (стоимость лекарственных препаратов);

Ef (effectiveness) – эффективность лечения (процент изменения ОФВ₁, ФЖЭЛ и ПСВ).

Более приемлемой экономически с точки зрения организации здравоохранения является та схема лечения больных с БА, которая характеризуется меньшими затратами, приходящимися на одну единицу эффективности, при сохранении клинического эффекта. В дополнение к вышеуказанным методам анализа для наглядности был произведен расчет затрат на популяцию из 100 и 1000 пациентов с указанием возможностей экономии бюджета любого региона Российской Федерации при переходе на эквивалентную с медицинской точки зрения и при этом более фармакоэкономически выгодную лекарственную технологию в терапии БА.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках данной работы проведено фармакоэкономическое сравнение двух альтернативных лекарственных технологий в двух исследуемых группах. В первой группе

сравнивались комбинированные препараты будесонид + формотерол: сравнение Симбикорт Турбухалер и Формисонид-натив. Во второй группе проводилось сравнение комбинированных препаратов салметерол + флутиказон: Серетид Мультидиск и Салтиказон-натив (табл. 3).

Цены анализируемых лекарственных препаратов представлены в таблице 4.

Представленные данные по стоимости упаковок, в зависимости от дозировки и количества, в среднем на 25% дороже у иностранных препаратов по сравнению со сравниваемыми отечественными препаратами.

Далее была рассчитана стоимость одной дозы и стоимость одного дня терапии при применении каждого из сравниваемых препаратов в зависимости от дозировки и схемы лечения (табл. 5, 6).

По полученным данным был произведен расчет затрат на трехмесячный курс терапии одного пациента (табл. 7).

Таблица 4. Стоимость упаковки ЛП (руб.)

| ТН | ФН | СТ | СН | СМ |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------|
| 160 + 4,5 мкг/доза №60 | 864,6 Р | 1176,5 Р | | |
| 160 + 4,5 мкг/доза №120 | 1729,2 Р | 2198,4 Р | | |
| 320 + 9 мкг/доза №60 | 1658,4 Р | 2182,1 Р | | |
| 250 + 50 мкг/доза №60 | | | 963,6 Р | 1204,9 Р |
| 500 + 50 мкг/доза №60 | | | 1289,4 Р | 1611,3 Р |

ФН – Формисонид-натив; СТ – Симбикорт Турбухалер; СН – Салтиказон-натив; СМ – Серетид Мультидиск.

Таблица 5. Стоимость 1-й дозы ЛП (руб.)

| ТН | ФН | СТ | СН | СМ |
|-------------------------|---------|---------|---------|---------|
| 160 + 4,5 мкг/доза №60 | 14,41 Р | 19,61 Р | | |
| 160 + 4,5 мкг/доза №120 | 14,41 Р | 18,32 Р | | |
| 320 + 9 мкг/доза №60 | 27,64 Р | 36,37 Р | | |
| 250 + 50 мкг/доза №60 | | | 16,06 Р | 20,08 Р |
| 500 + 50 мкг/доза №60 | | | 21,49 Р | 26,86 Р |

ФН – Формисонид-натив; СТ – Симбикорт Турбухалер; СН – Салтиказон-натив; СМ – Серетид Мультидиск.

Таблица 6. Стоимость 1-го дня терапии на примере схемы «1/2/4 дозы x 2 раза в день» (руб.)

| ТН (схема лечения) | ФН _{1/2/4} | СТ _{1/2/4} | СН ₁ | СМ ₁ |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| 160 + 4,5 мкг/доза №60 | 28,8 Р / 57,6 Р / 115,3 Р | 39,2 Р / 78,4 Р / 156,9 Р | | |
| 160 + 4,5 мкг/доза №120 | 28,8 Р / 57,6 Р / 115,3 Р | 39,2 Р / 73,3 Р / 146,6 Р | | |
| 320 + 9 мкг/доза №60 | 55,3 Р | 72,7 Р | | |
| 250 + 50 мкг/доза №60 | | | 32,1 Р | 40,2 Р |
| 500 + 50 мкг/доза №60 | | | 43,0 Р | 53,7 Р |

ФН – Формисонид-натив; СТ – Симбикорт Турбухалер; СН – Салтиказон-натив; СМ – Серетид Мультидиск; 1/2/4 – схемы лечения: 1 доза x 2 р.в.д. / 2 дозы x 2 р.в.д. / 4 дозы x 2 р.в.д. соответственно.

Таблица 7. Стоимость 3-месячного курса терапии на примере схемы «1/2/4 дозы x 2 раза в день» (руб.)

| ТН (схема лечения) | ФН _{1/2/4} | СТ _{1/2/4} | СН ₁ | СМ ₁ |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|
| 160 + 4,5 мкг/доза №60 | 2 421 Р / 4 842 Р / 9 684 Р | 3 294 Р / 6 588 Р / 13 177 Р | | |
| 160 + 4,5 мкг/доза №120 | 2 421 Р / 4 842 Р / 9 684 Р | 3 078 Р / 6 156 Р / 12 311 Р | | |
| 320 + 9 мкг/доза №60 | 4 644 Р | 6 110 Р | | |
| 250 + 50 мкг/доза №60 | | | 2 698 Р | 3 374 Р |
| 500 + 50 мкг/доза №60 | | | 3 610 Р | 4 512 Р |

ФН – Формисонид-натив; СТ – Симбикорт Турбухалер; СН – Салтиказон-натив; СМ – Серетид Мультидиск; 1/2/4 – схемы лечения: 1 доза x 2 р.в.д. / 2 дозы x 2 р.в.д. / 4 дозы x 2 р.в.д. соответственно.

Как видно из *таблицы 7*, затраты на 3-месячный курс фармакотерапии с применением воспроизведенных препаратов Формисонид-натив и Салтиказон-натив® ниже, чем на оригинальные препараты Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск соответственно.

Турбухалер, либо в сравнении с Симбикорт Турбухалер сократить затраты бюджета на лечение пациентов с бронхиальной астмой на 20–26%.

При сравнении лекарственных препаратов Серетид Мультидиск с Салтиказон-натив показатель «упущенных

АНАЛИЗ МИНИМИЗАЦИИ ЗАТРАТ

Экономия денежных средств при применении препаратов на фоне использования препаратов Формисонид-натив и Салтиказон-натив представлена в *таблице 8*.

Как видно из представленных расчетов, применение препарата Формисонид-натив в дозе 160/4,5 мг и кратности 1/2/4 дозы 2 раза в день и 320/9 мг при кратности 1 дозы 2 раза в день, в сравнении с аналогичными схемами препарата Симбикорт Турбухалер, позволит сэкономить от 657 до 3493 руб. при 3-месячном курсе лечения одного пациента с БА в зависимости от дозировки и кратности приема. При этом коэффициент «упущенных возможностей» (Q), показывающий, скольким пациентам можно дополнительно назначить 12-недельный курс фармакотерапии БА в рамках того же бюджета, демонстрирует, что применение лекарственного средства Формисонид-натив позволит дополнительно пролечить от 25 до 36 пациентов с БА в рамках бюджета, достаточного для лечения 100 больных, получающих Симбикорт

Таблица 8. Анализ минимизации затрат и «упущенных возможностей»

| МНН | Форма выпуска | ТН (схема лечения) | Стоимость 3-месячного курса | CMR (показатель минимизации затрат) | Q (коэффициент «упущенных возможностей») |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------------|--|
| Будесонид + формотерол фумарат | 160 + 4,5 мкг/доза №60 | ФН _{1/2/4} | 2 421 Р / 4 842 Р / 9 684 Р | 873 Р / 1 747 Р / 3 493 Р | 36% |
| | | СТ _{1/2/4} | 3 294 Р / 6 588 Р / 13 177 Р | | |
| | 160 + 4,5 мкг/доза №120 | ФН _{1/2/4} | 2 421 Р / 4 842 Р / 9 684 Р | 657 Р / 1 314 Р / 2 628 Р | 27% |
| | | СТ _{1/2/4} | 3 078 Р / 6 156 Р / 12 311 Р | | |
| | 320 + 9 мкг/доза №60 | ФН ₁ | 4 644 Р | 1 466 Р | 32% |
| | | СТ ₁ | 6 110 Р | | |
| Салметерол + флутиказон | 250 + 50 мкг/доза №60 | ФН ₁ | 2 698 Р | 676 Р | 25% |
| | | СТ ₁ | 3 374 Р | | |
| | 500 + 50 мкг/доза №60 | ФН ₁ | 3 610 Р | 901 Р | 25% |
| | | СТ ₁ | 4 512 Р | | |

ФН – Формисонид-натив; СТ – Симбикорт Турбухалер; СН – Салтиказон-натив; СМ – Серетид Мультидиск; 1/2/4 – схемы лечения: 1 доза x 2 р.в.д. / 2 дозы x 2 р.в.д. / 4 дозы x 2 р.в.д. соответственно.

Таблица 9. Анализ «затраты – эффективность»

| ФВ | ТН | Стоимость 3-месячного курса | Δ ОФВ ₁ | CER, Р/% | Δ ФЖЕЛ | CER, Р/% | Δ ПСВ | CER, Р/% |
|-----------------|----|-----------------------------|---------------------------|----------|---------------|----------|--------------|----------|
| 320+9 мкг/доза | ФН | 4 644 Р | 18,5 | 251 | 17,9 | 259 | 21,0 | 221 |
| | СТ | 6 110 Р | 15,4 | 396 | 15,6 | 392 | 19,7 | 311 |
| 250+50 мкг/доза | СН | 2 698 Р | 12,0 | 225 | 10,5 | 257 | 23,9 | 113 |
| | СМ | 3 374 Р | 12,4 | 273 | 8,4 | 401 | 20,1 | 168 |

ФН – Формисонид-натив; СТ – Симбикорт Турбухалер; СН – Салтиказон-натив; СМ – Серетид Мультидиск; Δ ОФВ₁ – изменение показателя «объем форсированного выдоха за 1 секунду» в %; Δ ФЖЕЛ – изменение показателя «форсированная жизненная емкость легких» в %; Δ ПСВ – пиковая скорость выдоха (%); CER (cost-effectiveness ratio) – коэффициент «затраты – эффективность».

возможностей» (Q) при использовании более затратного препарата Серетид Мультидиск составил 25%. Таким образом, выбирая для базисной терапии пациентов с бронхиальной астмой Салтиказон-натив, возможно обеспечить лечение дополнительно 25% пациентов, что оптимально оптимизирует расходы финансовых средств региональных органов здравоохранения и/или самих пациентов. Переход в лечении пациентов с бронхиальной астмой с иностранного ЛП на Салтиказон-натив позволяет сэкономить от 676 до 901 руб. на 1 пациента в течение трехмесячного курса (табл. 8).

АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ»

Расчет показателя «затраты – эффективность» проводился по трем критериям эффективности данных видов терапии (табл. 9).

- ОФВ₁ – изменение показателя «объем форсированного выдоха за 1 секунду» в %;
- ФЖЕЛ – изменение показателя «форсированная жизненная емкость легких» в %;
- ПСВ – изменение пиковой скорости выдоха (%).

Сравнение коэффициента CER показало, что CER Формисонид-натив в 1,57, 1,51 и 1,41 раза ниже, чем у препарата Симбикорт Турбухалер (по показателям Δ ОФВ₁, Δ ФЖЕЛ и Δ ПСВ соответственно). По тем же параметрам в группе Салтиказон-натив/Серетид Мультидиск показатель CER у первого препарата в 1,21, 1,56 и 1,49 раза ниже, чем у препарата Серетид Мультидиск.

Таким образом, согласно проведенным расчетам показатель «затраты – эффективность» наименьший у препаратов Формисонид-натив и Салтиказон-натив. Это позволяет сделать вывод, что именно эти комбинированные препараты для лечения бронхиальной астмы являются наиболее экономически выгодными и доминантными лекарственными технологиями в терапии БА.

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

С целью определения устойчивости полученных результатов к изменению цен на бронходилатирующие комбинированные препараты был проведен однофакторный анализ чувствительности. При этом было оценено,

как должна измениться стоимость изучаемых ЛС, чтобы повлиять на результаты исследования. Установлено, что даже при увеличении стоимости препаратов Формисонид-натив и Салтиказон-натив на 10% и одновременном уменьшении стоимости препаратов Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск на 10% лекарственные препараты компании Натива сохраняют свое фармакоэкономическое преимущество (табл. 10). Таким образом, в ходе проведенного фармакоэкономического исследования получены устойчивые к изменению цен результаты с выводом о предпочтительном варианте терапии пациентов с бронхиальной астмой отечественными препаратами Формисонид-натив и Салтиказон-натив.

Таблица 10. Анализ чувствительности

| | | ±5% | | ±10% | |
|-----------|---|---------|---------|---------|---------|
| | | ФН | СТ | ФН | СТ |
| 320+9 №60 | СТОИМОСТЬ 3-месячного курса | 4 876 Р | 5 804 Р | 5 108 Р | 5 499 Р |
| | CMR | 929 Р | | 391 Р | |
| | Q | 19% | | 8% | |
| | CER _{ΔОФВ₁} | 264 Р/% | 377 Р/% | 276 Р/% | 357 Р/% |
| | CER _{ΔФЖЕЛ} | 272 Р/% | 372 Р/% | 285 Р/% | 352 Р/% |
| | CER _{ΔПСВ} | 232 Р/% | 295 Р/% | 243 Р/% | 279 Р/% |

| | | ±5% | | ±10% | |
|------------|---|---------|---------|---------|---------|
| | | СН | СМ | СН | СМ |
| 250+50 №60 | СТОИМОСТЬ 3-месячного курса | 2 833 Р | 3 205 Р | 2 968 Р | 3 036 Р |
| | CMR | 372 Р | | 69 Р | |
| | Q | 13% | | 2% | |
| | CER _{ΔОФВ₁} | 236 Р/% | 258 Р/% | 247 Р/% | 245 Р/% |
| | CER _{ΔФЖЕЛ} | 270 Р/% | 382 Р/% | 283 Р/% | 361 Р/% |
| | CER _{ΔПСВ} | 119 Р/% | 159 Р/% | 124 Р/% | 151 Р/% |

Таблица 11. Экономия бюджета на годовой курс терапии для 1, 100 и 1000 пациентов

| | | | на 1 пациента | | на 100 пациентов | | на 1000 пациентов | |
|-------------------------|--------------|----|------------------|----------|------------------|-----------|-------------------|-------------|
| | | | Стоимость 1 года | Экономия | Стоимость 1 года | Экономия | Стоимость 1 года | Экономия |
| Будесонид + формотерол | 160+4,5 №60 | ФН | 10 519 ₽ | 3 795 ₽ | 1 051 930 ₽ | 379 478 ₽ | 10 519 300 ₽ | 3 794 783 ₽ |
| | | СТ | 14 314 ₽ | | 1 431 408 ₽ | | 14 314 083 ₽ | |
| | 160+4,5 №120 | ФН | 10 519 ₽ | 2 854 ₽ | 1 051 930 ₽ | 285 430 ₽ | 10 519 300 ₽ | 2 854 300 ₽ |
| | | СТ | 13 374 ₽ | | 1 337 360 ₽ | | 13 373 600 ₽ | |
| | 320+9 №60 | ФН | 20 177 ₽ | 6 372 ₽ | 2 017 720 ₽ | 637 168 ₽ | 20 177 200 ₽ | 6 371 683 ₽ |
| | | СТ | 26 549 ₽ | | 2 654 888 ₽ | | 26 548 883 ₽ | |
| Салметерол + флутиказон | 250 + 50 №60 | СН | 11 724 ₽ | 2 936 ₽ | 1 172 380 ₽ | 293 618 ₽ | 11 723 800 ₽ | 2 936 182 ₽ |
| | | СМ | 14 660 ₽ | | 1 465 998 ₽ | | 14 659 982 ₽ | |
| | 500 + 50 №60 | СН | 15 688 ₽ | 3 917 ₽ | 1 568 770 ₽ | 391 669 ₽ | 15 687 700 ₽ | 3 916 693 ₽ |
| | | СМ | 19 604 ₽ | | 1 960 439 ₽ | | 19 604 393 ₽ | |

ФН – Формисонид-натив; СТ – Симбикорт Турбухалер; СН – Салтиказон-натив; СМ – Серетид Мультидиск

Для наглядности был произведен расчет затрат на один год терапии БА на 1, 100 и 1000 пациентов. Данные по затратам и экономии денежных средств представлены в *таблице 11*.

Из таблицы наглядно видно, что переход пациентов с бронхиальной астмой с терапии препаратом Симбикорт Турбухалер на терапию препаратом Формисонид-натив позволяет сэкономить от 2,8 до 6,3 млн рублей в год на каждую 1000 пациентов. А замена препарата Серетид Мультидиск для терапии бронхиальной астмы на Салтиказон-натив позволит региональному бюджету сэкономить от 2,9 до 3,9 млн рублей.

Результаты данного анализа позволяют руководителям региональных органов здравоохранения планировать и оптимизировать расходы денежных средств, направляемых на финансирование социально значимого заболевания, – бронхиальная астма, а также корректировать имеющиеся формулярные списки и региональные стандарты терапии БА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемая нозология – бронхиальная астма – хронический патологический процесс, характеризуется ухудшением качества жизни больного и членов его семьи. Помимо медицинской и социальной нагрузки, БА несет в себе значимую экономическую нагрузку на систему государственного финансирования в системе здравоохранения РФ.

Важным аспектом экономического бремени БА на систему здравоохранения является то, что 66,6% всех затрат на БА приходится на затраты, связанные с госпитализацией и вызовами СМП [2, 3]. Это косвенно свидетельствует о том, что больные с БА не получают (недополучают) в нужном объеме необходимую терапию комбинированными препаратами, подменяя ее КДБА. В свою очередь, это приводит к частым обострениям, потере контро-

ля течения БА и в конечном счете к необходимости вызовов скорой медицинской помощи и госпитализации.

С целью ремоделирования данного порочного круга необходим поиск и последующее внедрение в практику новых схем фармакотерапии с использованием современных комбинированных ЛП, позволяющих повысить контроль течения БА, с одной стороны, и оптимально расходовать бюджет здравоохранения с другой. Это является одной из главных задач в рамках оказания государственными региональными органами здравоохранения медицинской помощи населению в РФ [19–22]. Президентом РФ определены задачи долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации и совершенствования государственной политики в сфере здравоохранения с достижением конкретных целевых показателей, в т. ч. по снижению смертности, улучшению системы льготного лекарственного обеспечения и улучшению качества жизни пациентов, особенно с социально-значимыми заболеваниями.

Проведенный анализ «затраты – эффективность» дополнил перечень преимуществ перехода на отечественные аналоги, подтвердив, что затраты на единицу эффективности при использовании препарата Формисонид-натив и Салтиказон-натив ниже, чем у альтернативных иностранных препаратов (Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск).

Анализ чувствительности показал «предел прочности» полученных результатов, закрепив границы дисконтирования на рубеже $\pm 10\%$ (одновременное повышение цены отечественного препарата на +10% с одновременным снижением стоимости иностранного препарата -10%), что может говорить о надежности полученных расчетов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного исследования получены фармакоэкономические доказательства возможностей улуч-



Надежный контроль бронхиальной астмы



РУ: ЛП-003744



РУ: ЛП-003359



РУ: ЛП-002166



РУ: ЛП-002051



РУ: ЛП-003125



РУ: P N002275/02



РУ: ЛП-003400



РУ: ЛП-003487



РУ: ЛП-003180



РУ: P N002275/02



РУ: P N000442/02



РУ: ЛП-004222



РУ: ЛП-002943



РУ: ЛП-003139

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Компания «Натива» является исполнителем государственных контрактов Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»
Информация предназначена только для специалистов здравоохранения
Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «Натива» по адресу: 143402, Московская область, Красногорский район, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, тел.: (495) 608-33-80, (495) 644-37-67, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro

шения лекарственного обеспечения пациентов с бронхиальной астмой, что обеспечит положительный мультипликативный эффект для регионального здравоохранения: при схожей клинической эффективности, безопасности и влиянии на качество жизни, переход на отечественные препараты Формисонид-натив и Салтиказон-натив без потери в качестве терапии приводит к снижению прямых медицинских затрат.

Переход пациентов с БА на терапию препаратами Формисонид-натив и Салтиказон-натив фармакоэкономически является обоснованной и доминантной альтернативой по сравнению с препаратами Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Астма. 31 августа 2017 года. /World Health Organization. Newsletters. Asthma. August 31, 2017. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
2. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. *Consilium Medicum (Экстрывыпуск)*, 2010: 11-12. /Chuchalin AG. Achievements in the treatment of asthma in Russia in the first decade of the new millennium. *Consilium Medicum (Extras)*, 2010: 11-12.
3. Экспертный совет по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. М., 2010. 15 с. / Expert Council on Health Care, at the Social Policy Committee of the Federation Council. Socio-economic burden of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. М., 2010. 15 p.
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». /Decree of the Government of the Russian Federation No. 890 "On state support for the development of the medical industry and improving the provision of population and health care facilities with medicinal products and medical devices" of July 30, 1994
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Перевод с английского. Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. /Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (2011 revision). Translation from English. Under the editorship of Belevsky AS. М.: Russian Respiratory Society, 2012.
6. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М. Современная терапия бронхиальной астмы. *Лечащий врач*, 2002, 04. /Goryachkina LA, Nenasheva NM. Modern therapy of bronchial asthma. *Lechashchiy Vrach*, 2002, 04.
7. Lalloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild to moderate asthma. *Chest*, 2003, 123(5): 1480-7.
8. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(3 Pt 1): 996-1001.
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Global initiative for asthma. Пересмотр 2006 г. Под редакцией Чучалина А.Г. М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. 104 с. / Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global initiative for asthma. 2006 revision. Edited by Chuchalin A. M.: Atmosphere Publishing House, 2007. 104 p.
10. Лусс Л.В. и соавт. Новые возможности в лечении бронхиальной астмы. Пульмонология и оториноларингология. *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 1: 12-17. /Luss LV, et al. New opportunities in the treatment of bronchial asthma. *Pulmonology and otorhinolaryngology. Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2017, 1: 12-17.
11. Ильина Н.И., Шартанова Н.В., Латышева Е.А., Денисов М.А. Новые возможности терапии неконтролируемой бронхиальной астмы для российского врача. *Российский аллергологический журнал*, 2014, 5: 51-54. /Ilyina NI, Shartanova NV, Latysheva EA, Denisov MA. New Russian practitioners' opportunities in the treatment of uncontrolled asthma. *Russian Journal of Allergy*, 2014, 5: 51-54.
12. Device assessment, reference: PMINH 1350. 04.07.2017. Pharmaceuticals Ltd. England.
13. Государственный реестр предельных отпускных цен. / State register of maximum selling prices. <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Москва, 2016. / Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Moscow 2016
15. GINA 2018. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
16. Информационный бюллетень ВОЗ №307 Май 2011 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/ru/> /WHO Newsletter N°307 May 2011 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/ru/>
17. Добавления 3 к Глобальному плану действий ВОЗ по НИЗ на 2013-2020 гг. /Appendices 3 to the WHO Global NCD Action Plan 2013-2020. <http://who.int/ncds/governance/discussion-paper-updating-appendix3-25july2016-RU.pdf>
18. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Серия исследований Европейской Обсерватории по системам и политике здравоохранения, выпуск 14. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/128525/e91922R.pdf /Evaluation of medical technologies and formation of health policies in Europe. European Observatory Series on Health Systems and Policies, Issue 14. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/128525/e91922R.pdf
19. Министерство здравоохранения Российской Федерации: Стандарты медицинской помощи <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983> /Ministry of Health of the Russian Federation: Standards of medical care <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983>
20. Указ Президента РФ от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения». / Presidential Decree N° 598 "On the improvement of the state policy in the field of health care" of May 7, 2012
21. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.2013 № 66 (ред. от 07.04.2016) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». /Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 66 "On approval of the Strategy of drug supply in the Russian Federation for the period till 2025 and plan for its implementation" of February 13, 2013 (as amended on April 07, 2016)
22. Распоряжение Правительства РФ от 17.11.2008 № 1662-п (ред. от 08.08.2009) «О концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года» /Order of the Government of the Russian Federation No. 1662-p "On the concept of the long-term social and economic development of the Russian Federation for the period up to 2020" of November 17, 2008 (as amended on 08.08.2009).
23. Device assessment, reference: PMINH 1350. 14.07.2017. Pharmaceuticals Ltd. England.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белевский Андрей Станиславович – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист пульмонолог Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Зайцев Андрей Алексеевич – д.м.н., профессор, главный пульмонолог Министерства обороны РФ, начальник пульмонологического отделения ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», Москва

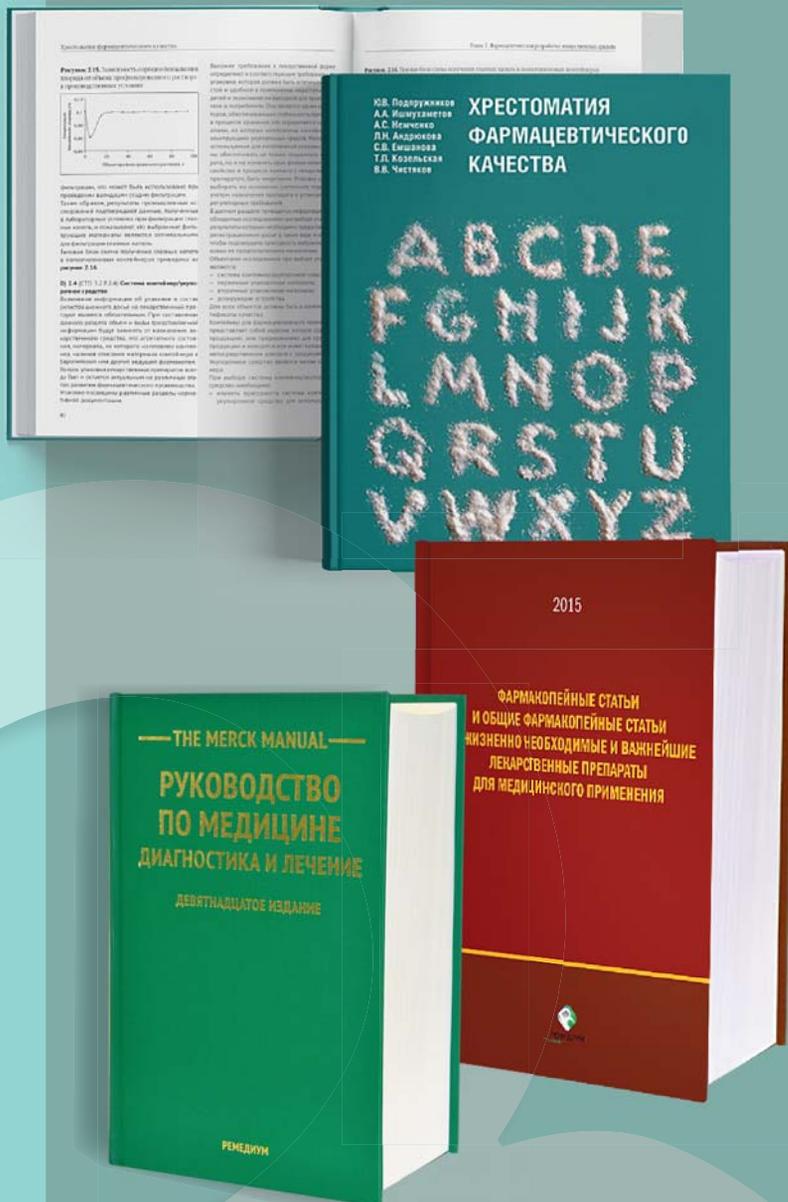
В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

ТЯЖЕЛАЯ ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА:

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ РЕСЛИЗУМАБА

В обзоре рассматриваются проблемы, связанные с лечением больных с тяжелой резистентной к терапии бронхиальной астмой: распространенность, социально-экономический ущерб, влияние на качество жизни. Детально обсуждается фенотип бронхиальной астмы с эозинофильным воспалением, частота встречаемости, клинические особенности и современные подходы к терапии, включая применение препарата моноклональных антител против интерлейкина-5 реслизумаба.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, эозинофильное воспаление, интерлейкин-5, реслизумаб.

R.S. FASSAKHOV, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University
SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA: THERAPEUTIC POTENTIAL OF RESLIZUMAB

The review discusses the problems associated with the treatment of patients with severe resistant to therapy asthma: prevalence, socio-economic burden, impact on quality of life. The phenotype of bronchial asthma with eosinophilic inflammation, frequency of occurrence, clinical features, and modern approaches to therapy are discussed in detail, including the use of a drug of monoclonal antibodies against interleukin 5-reslizumab.

Keywords: severe bronchial asthma; eosinophilic inflammation; interleukin 5; reslizumab.

Общепринятая на сегодня фармакотерапия бронхиальной астмы (БА) в соответствии с последними международным и национальным рекомендациям заключается в назначении оптимальных дозировок противовоспалительных препаратов, прежде всего ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), а также антилейкотриеновых препаратов, как правило, в комбинации с бронхолитиками – чаще всего с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), реже – теофиллином, дозировки которых подбираются в зависимости от уровня контроля и выраженности симптомов БА, с последующей корректировкой в сторону повышения дозы при неэффективности терапии и, соответственно, снижения – при достижении и поддержании контроля в течении достаточно длительного (не менее 3 месяцев) времени (так называемый ступенчатый подход) [1, 2].

Такой подход при условии правильной оценки врачом состояния пациента и выполнения больным предписанных врачебных назначений должен приводить к достижению контроля у подавляющего количества больных. Однако реальная клиническая практика показывает, что, несмотря на проводимую терапию, не удается добиться удовлетворительного уровня контроля заболевания практически у половины страдающих БА [3–5].

Среди наиболее частых причин неудовлетворительного контроля БА – недостаточная приверженность пациентов, ошибки в использовании ингаляторов, а также некоторые сопутствующие заболевания (в том числе ринит, ГЭРБ и др.), курение, ухудшающие как течение БА, так и ответ на терапию. Эти факторы, как правило, достаточно легко выявляются и корректируются, что приводит к улучшению контроля БА.

Однако даже после выявления и устранения упомянутых выше факторов у относительно небольшой (по разным данным, от 3 до 5%) доли больных БА остается неконтролируемой.

Такую БА принято называть трудной, резистентной к терапии.

Больные с тяжелой резистентной к стандартной терапии БА требуют персонализированного подхода к терапии с учетом фенотипов заболевания.

Фенотипы БА представляют собой внешние проявления (клиническую картину), обусловленные проявлением активности генов под влиянием окружающей среды. Фенотип оказывает существенное влияние на определение диагностических подходов, выбор адекватной тактики лечения, а также прогноз заболевания.

При выделении фенотипов БА используют 2 подхода: по ведущему признаку [6] и так называемый кластерный анализ [7].

Среди наиболее частых причин неудовлетворительного контроля БА – недостаточная приверженность пациентов, ошибки в использовании ингаляторов, а также некоторые сопутствующие заболевания

Однако следует отметить, что до настоящего времени даже среди ведущих экспертов единой точки зрения на критерии выделения фенотипов нет, что связано прежде всего с отсутствием для большинства из них четко подтвержденных биомаркеров. Практически единственная объективно подтверждаемая отличительная характеристика фенотипов на сегодня – это наличие или отсутствие эозинофилии, в связи с чем наибольший прогресс в разработке новых подходов к терапии БА, основывающийся на выделении фенотипов, достигнут у больных с так называемым эозинофильным типом БА. Под эозинофильной БА понимают фенотип заболевания, при котором выявляют повышенное содержание эозинофилов (Эф) в биоптатах ДП, мокроте или периферической

крови. У больных БА, не получавших ИГКС, признаком эозинофильной астмы является присутствие Эф, превышающее 2% от количества лейкоцитов в индуцированной мокроте [8].

Однако получение индуцированной мокроты – трудоемкий и недоступный в рутинной практике процесс, в связи с чем для идентификации эозинофильного фенотипа используют определение содержания Эф в периферической крови. При этом важным моментом является определение порогового содержания Эф. По опубликованным в 2014 г. данным, эозинофильная природа заболевания подтверждается у больных с неконтролируемой, несмотря на получаемую терапию, БА при содержании Эф в лейкоформуле более чем 300 клеток в мкл [9].

По мнению R. Buhl с соавт. [10], на тяжелую эозинофильную БА указывает наличие следующих диагностических критериев (табл.).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ БА

Повышенное число Эф (в мокроте или слизистой бронхов) ассоциируется с неадекватным контролем симптомов БА: у больных с эозинофилией кашель, одышка, ночные симптомы, свистящее дыхание и заложенность в грудной клетке отмечались примерно в 2 раза чаще [9]. Выявлена обратная корреляция количества эозинофилов в мокроте с показателями ОФВ1 и РС₂₀ метахолина [11]. У больных с эозинофильной БА отмечен высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO 77 ppb (37–122 ppb), а также выраженная гиперреактивности к маннитолу по сравнению с нейтрофильным, панцигранулопетическим и смешанным фенотипами [12].

Важная прогностическая роль содержания Эф в периферической крови в отношении обострений БА была показана в опубликованных в 2015 г. результатах исследования более чем 130 000 больных БА в Великобритании. Оказалось, что среди пациентов с содержанием Эф в ПК более 400 кл/мкл значительно чаще развивались тяжелые обострения БА, а показатели контроля заболевания (применение препаратов скорой помощи, частота посещений врача и госпитализаций в связи с заболеванием) были значительно хуже, чем у больных с содержанием Эф ниже 400 кл/мкл [13]. Эти данные были подтверждены и в последующих исследованиях [14, 15].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ ТЯЖЕЛОЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ БА

Больные с тяжелой БА, требующие для достижения контроля назначения высоких доз ИГКС в сочетании с ДДБА, а иногда и системных ГКС, составляют от 5 до 10% среди всех страдающих заболеванием [16]. Среди них не менее 20% остаются неконтролируемыми даже несмотря на получаемую адекватную терапию, что приводит к раз-

витию тяжелых, в том числе жизнеугрожающих, обострений, госпитализациям и существенному влиянию на качество жизни, а также значительному потреблению ресурсов здравоохранения.[17].

Фенотипы БА представляют собой внешние проявления (клиническую картину), обусловленные проявлением активности генов под влиянием окружающей среды

В настоящее время накапливаются данные и о частоте встречаемости эозинофильного фенотипа БА.

В проведенном в Англии когортном исследовании оценивали анонимные данные медицинской записей с декабря 1989 г. по июнь 2015 г. из баз данных больных, страдающих БА во время исследования (кроме диагностического кода заболевания, требовалась обязательная выписка одного или более противоастматического препарата в исследуемом году) в возрасте 5 лет и старше, без сопутствующей ХОБЛ, у которых имелись данные о количестве эозинофилов в периферической крови [18]. Тяжелую эозинофильную БА определяли при наличии двух или более приступов астмы в течение года, при содержании эозинофилов в периферической крови $\geq 0,3 \pm 10^9/\text{л}$ у пациентов, получающих высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА.

Содержание Эф было повышено у 43% из 363 558 включенных в исследование, у 7% из них отмечено более 2 обострений за предыдущий год, 10% получали высокие дозы ИГКС/ДДБА. Критериям тяжелой эозинофильной БА соответствовало 2940 больных, что составило 0,81% (0,78–0,84% с доверительным интервалом (ДИ) 95%) от общего числа включенных в исследование. Общие расходы системы здравоохранения на лечение таких больных превышали аналогичный показатель у «среднего» больного БА практически в 4 раза (3,9, от 3,7 до 4,1 при 95% ДИ).

Таблица. Возможные диагностические критерии идентификации фенотипа ТЭА

| Большие критерии ТЭА | Малые критерии ТЭА |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Подтвержденный диагноз тяжелой БА 2. Персистирующая эозинофилия крови (≥ 300 клеток/мкл) и/или мокроты, выявленная в ≥ 2 эпизодах исследования 3. Частые обострения БА (≥ 2 эпизода за 12 месяцев) 4. Зависимость (продолжающаяся или эпизодическая) от применения СКС для достижения лучшего контроля над астмой | <ol style="list-style-type: none"> 1. Позднее начало БА 2. Наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы часто в сочетании с назальными полипами) 3. Повышенный уровень других биомаркеров эозинофильного воспаления (FeNO >50 ppb, периостин, ДПП-4) 4. Фиксированная бронхиальная обструкция 5. Воздушные ловушки и наличие слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи |
| <p>FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4-го типа.</p> | |

Большее потребление ресурсов здравоохранения у больных с тяжелой эозинофильной БА было выявлено и при ретроспективном анализе базы данных IMS Evidence 360 EMR с 2010 по 2014 г. в Канаде (провинция Онтарио). 212 больных старше 12 лет с тяжелой БА (получавших терапию высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА/либо антагонистами ЛТ/теофиллином, или омализумаб, или системные ГКС) были вынуждены обращаться за врачебной помощью по поводу астмы в среднем 6,5 раза в год, причем 9% требовалась помощь специалиста-пульмонолога. Полный анализ крови был проведен у 56 больных (26%), у 23 из них (41%) количество Эф было выше 300 клеток/мкл. У этих больных необходимость в консультации специалистов в области респираторных заболеваний требовалась чаще по сравнению с остальными (17% против 12%) [19].

В проведенном в США ретроспективном исследовании из базы данных EMRClaims + (eMAX Health, White Plains NY) с января 2004 г. по июль 2011 г. были извлечены пациенты с тяжелой БА (оцениваемой по уровню получаемой противоастматической терапии, соответствующей 4–5 ступеням GINA), которых затем разделили на 2 группы: с нормальным (<400 клеток/мкл) и повышенным (≥ 400 клеток/мкл) количеством Эф в периферической крови для последующей оценки вклада уровня Эф в использования ресурсов здравоохранения и затрат с использованием непараметрических тестов и многомерного моделирования [20].

Среди 1144 больных с указанием степени тяжести 179 (16%) пациентов соответствовали критериям тяжелой БА, у 20% ($n = 35$) из них отмечено повышение количества Эф. 17% пациентов с повышенным содержанием эозинофилов были госпитализированы в течение периода наблюдения по сравнению с 12% среди больных с нормальным уровнем Эф ($p = 0,011$). В целом, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Эф ($n = 1734$), пациенты с повышенным содержанием ($n = 430$) госпитализировались значительно чаще (0,51 против 0,21/год, $p = 0,006$), что, соответственно, приводило к увеличению расходов на стационарное лечение (2536 против 1091 долл., $p = 0,011$). Логистический регрессивный анализ показал, что повышенный уровень Эф ассоциировался с увеличением вероятности госпитализации в целом в 5,14 раза (95% ДИ: 1,76–1,99, $p = 0,003$), а госпитализаций по поводу БА – в 4,07 (95% ДИ: 1,26–13,12, $p = 0,019$).

Под эозинофильной БА понимают фенотип заболевания, при котором выявляют повышенное содержание эозинофилов в биоптатах ДП, мокроте или периферической крови

В исследовании, проведенном на юго-востоке Финляндии, были включены больные БА старше 18 лет, которым хотя бы один раз за период с 2003 по 2013 г. оценивалось количество Эф в периферической крови

[21]. Из 4357 подобранных пациентов (средний возраст 60 лет, женщины 68%) у 1927 (44%) количество Эф превышало 300 кл/мкл крови. Пациенты с содержанием Эф ≤ 300 и ≥ 300 кл/мкл имели сходные клинические характеристики, включая возраст, функцию легких и индекс массы тела. Однако коморбидные состояния (пневмония, синусит и полипоз носа) встречались чаще у больных с эозинофилией. Больные с содержанием Эф ≥ 300 клеток/мкл госпитализировались и обращались за амбулаторной помощью по поводу обострений БА достоверно чаще по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Эф в крови.

Фенотип тяжелой эозинофильной БА занимает существенную долю среди больных с трудной астмой, характеризуясь более тяжелым течением, повышенной частотой обострений и резистентностью к стандартной противовоспалительной терапии

Другая группа скандинавских исследователей провела анализ распространенности тяжелой БА и долю пациентов, подходящих для антиИЛ5-терапии (получающих средние или высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА, с 2 и более обострениями в прошлом году, с эозинофилией периферической крови (≥ 300 клеток/мкл) и/или FeNO ≥ 50 ppb) в рамках Seinäjoki Adult Asthma Study (SAAS) – 12 летнего наблюдения за 203 больными с вновь развившейся БА [22].

Результаты исследования показали:

- что обе группы представляют собой высокую нагрузку на здравоохранение,
- распространенность тяжелой БА, определяемая в соответствии с критериями ERS/ATS, составила 5,9%,
- 2% больных соответствовали критериям для назначения им антиИЛ5-терапии.

Таким образом, фенотип тяжелой эозинофильной БА занимает существенную долю среди больных с трудной астмой, характеризуясь более тяжелым течением, повышенной частотой обострений и резистентностью к стандартной противовоспалительной терапии.

В связи с этим закономерно предположить, что у больных БА с преобладанием эозинофильного воспаления ДП перспективным для направленной патогенетической терапии является подавление активности Эф.

ИЛ5 и эозинофилы. В дифференцировке и активации Эф принимают участие многие цитокины – ИЛ3, 5, GM-CSF, эотаксин, но среди них наиболее многогранными эффектами обладает ИЛ5 [23–25], который:

- принимает участие в терминальной дифференцировке Эф, в том при их активации непосредственно в воспаленных тканях;
- способствует хемотаксису Эф в очаг аллергического или неаллергического воспаления;
- участвует в процессах активации и высвобождения Эф катионных белков, оказывающих повреждающее действие на легочную ткань;

■ угнетая процессы апоптоза Эф, способствует увеличению выживаемости клеток в тканях, приводя к персистенции воспаления.

В связи с этим именно ИЛ5 был выбран в качестве наиболее перспективной «мишени» для разработки новых средств фенотип-ориентированной терапии БА. В настоящее время в РФ зарегистрировано три препарата моноклональных антител, направленных на снижение активности ИЛ5: два – против собственно ИЛ5 (реслизумаб и меролизумаб), которые, связываясь с цитокином, препятствуют его взаимодействию с альфа-цепью расположенных на поверхности Эф рецепторов для ИЛ5, и один – против альфа-субъединицы рецептора для ИЛ5 (бенрализумаб).

РЕСЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ БА.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело против IL-5, разработанное для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа [26].

В доклинических исследованиях было показано, что Реслизумаб высокоаффинно связывается с IL-5 и способен подавлять в очень низких концентрациях как пролиферацию эозинофилов, так и их миграцию в легкие [27].

Программа BREATH с включением больных плохо контролируемой, несмотря на лечение умеренными или высокими дозами ИГКС (флутиказона пропионат ≥ 440 мкг/сут или его эквивалент), среднетяжелой и тяжелой БА ($ACQ \geq 1,5$) с повышенным числом эозинофилов в периферической крови (≥ 400 клеток/мкл), 1085 из которых получали реслизумаб и 679 – плацебо, включая четыре плацебо-контролируемых и одно открытое ($n=1051$) исследования в открытой фазе с участием 1051 больного, – представила результаты, убедительно показывающие эффективность и безопасность реслизумаба при лечении тяжелой эозинофильной БА [28–31].

Залог успеха терапии плохо контролируемой применением высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА и/или другими препаратами тяжелой БА после решения вопросов приверженности, коррекции сопутствующих заболеваний заключается в правильном подборе современных средств иммунобиологической терапии

Применение реслизумаба у больных с трудной эозинофильной (количество Эф ≥ 400 кл/мкл) БА приводило к:

1. Значительному снижению выраженности симптомов заболевания (доля пациентов, достигших снижения по шкале ACQ-7 на $\geq 0,5$ балла, была выше в группах приема препарата реслизумаб в сравнении с плацебо (76 против 63% в исследовании 3082, $p = 0,0002$ и 77 против 61% в исследовании 3083, $p = 0,0002$)) [28].
2. Снижению частоты обострений (до 59%) и частоты тяжелых обострений, требующих применения СКС (на 57%), а также увеличению периода времени до перво-

го обострения БА [28]; более чем у 2/3 больных обострения в период терапии не развивались вообще.

3. Достоверному (на 120 и более мл) улучшению уже на 4 неделе терапии ОФВ1, сохраняющемуся на протяжении всего периода наблюдения (52 нед.).
4. Улучшению качества жизни: по данным вопросника AQLQ, улучшение показателей качества жизни наблюдалось с момента первой оценки после начала лечения (неделя 16), данный эффект был долгосрочным и сохранялся вплоть до конца исследования (до недели 52) [28].
5. Все описанные выше клинические эффекты наблюдались на фоне раннего (через 2–3 дня от введения 1-й дозы) и стабильного (вплоть до окончания исследования – до 52-й недели) снижения уровня эозинофилов крови (на 92% от исходного), а также эозинофилов мокроты (на 95,4% от исходного значения) [29].

В настоящее время в РФ зарегистрировано три препарата моноклональных антител, направленных на снижение активности ИЛ5: два – против собственно ИЛ5 (реслизумаб и меролизумаб)

В рамках двухлетнего исследования открытой фазы у пациентов, получавших реслизумаб ($n=571$), наблюдалось длительное улучшение ОФВ1 и контроля симптомов на протяжении всего лечебного периода [30].

Ретроспективный анализ двух исследований фазы III показал, что реслизумаб оказался более эффективным у больных с поздним (старше 40 лет) фенотипом тяжелой БА, среди которых больных с атопической формой заболевания было меньше, чем среди пациентов, заболевших БА в детском и юношеском возрасте (фенотип с ранним началом): - 41 и 69% соответственно [32, 33].

Долгосрочное наблюдение за пациентами, лечившимися реслизумабом, расширило доступные данные по безопасности на период до 2 лет, продемонстрировав, что препарат реслизумаб переносится хорошо, а распределение нежелательных явлений (НЯ) по системно-органным классам соответствовало ожидаемому для пациентов с БА средней или тяжелой степени преимущественно в возрасте ≥ 18 лет.

Ни у одного из пациентов не наблюдалось развитие иммунной реакции в виде образования антител на реслизумаб [28].

В целом исследования III фазы продемонстрировали, что общий профиль безопасности и переносимости препарата реслизумаб сопоставим с группами пациентов, получавших плацебо в данных исследованиях [28, 34].

ПОДБОР БОЛЬНЫХ И ВЫБОР ТАРГЕТНОЙ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ ТЯЖЕЛОЙ БА

Залог успеха терапии плохо контролируемой применением высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА и/или

другими препаратами тяжелой БА после решения вопросов приверженности, коррекции сопутствующих заболеваний заключается в правильном подборе современных средств иммунобиологической терапии.

Совместный экспертный совет Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов предложил алгоритм ведения таких больных [35], который сводится к выполнению следующих шагов и рекомендаций.

Шаг 1. Лечащему врачу следует убедиться в корректности диагноза астмы, адекватности назначенной терапии и отсутствии других причин, препятствующих контролю над заболеванием.

Шаг 2. Осуществить комиссионную экспертную оценку конкретного клинического случая с целью повторного уточнения диагноза, определения наличия потенциальных факторов риска неконтролируемой астмы, достаточности объема проводимой базисной терапии и проведения необходимой коррекции лечения.

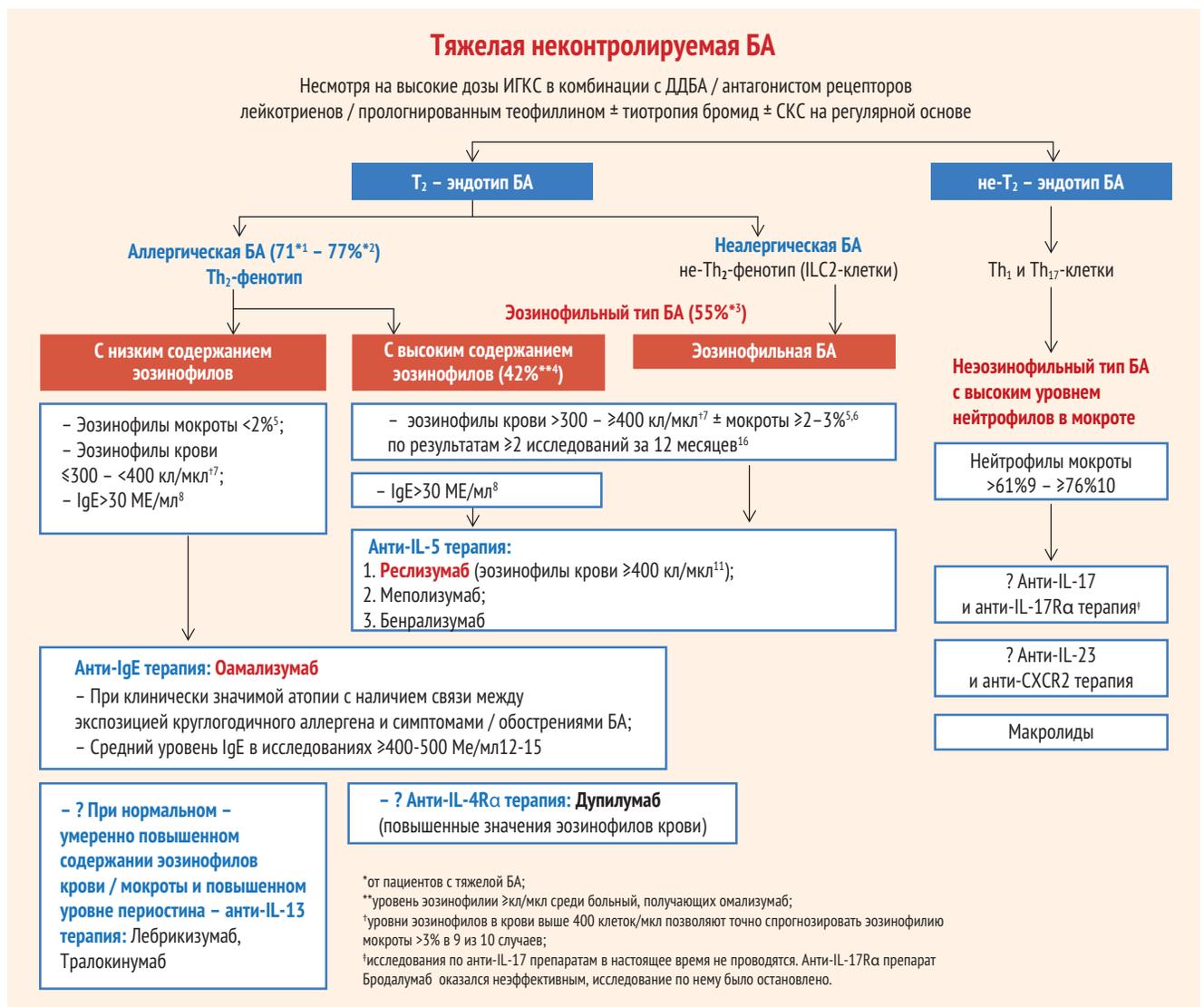
Шаг 3. Биофенотипирование астмы, выбор и назначение иммунобиологического препарата таргетной терапии (рис.).

Исходя из этого, потенциальными критериями выбора антиIL5-терапии для препарата реслизумаб являются:

- Фенотип тяжелой, резистентной к терапии БА с эозинофильным типом воспаления без клинически значимой аллергии, ассоциированной с развитием симптомов/обострений БА, без выраженного повышения IgE (<400–500 МЕ/мл).
- Персистирующая эозинофилия крови (≥ 400 клеток/мкл).
- Позднее начало БА, наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы часто в сочетании с назальными полипами), наличие фиксированной бронхиальной обструкции, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Рисунок. Алгоритм подбора таргетной биотерапии больным с тяжелой БА [34].



ЛИТЕРАТУРА

- Global Initiative for Asthma, <https://ginasthma.org>.
- Национальные клинические рекомендации «Бронхиальная астма», М., 2017. /National clinical guidelines for the management of bronchial asthma, М., 2017.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательно-исследования НИКА. *Пульмонология*, 2011, (6): 87-93. /Arkhipov VV, Grigorieva EV, Gavrishina EV. Asthma control in Russia: the results of the multicenter observational NIKA study. *Pulmonologiya*, 2011, (6): 87-93
- Braido F, Brusselle G, Guastalla D, et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respiratory Research*, 2016, 17: 51.
- Price D, Fletcher M, and van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPI Prim Care Respir Med*, 2014, 24: 14009. doi: 10.1038/npijpcrm.2014.9.
- Lockey R. Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. *J Allergy Clin Immunol In Practice*, 2014, 2(6): 682-685.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: 315-323.
- de Groot J, Storm H, Amelink M, et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Research*, 2016, 2: 00100-2015. doi: 10.1183/23120541.00100-2015.
- Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(1): 101-108.
- Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*, 2017, 49: 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017.
- Woodruff P, Khashayar R, Lazarus S et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. 2001, 108(5): 753-758.
- Porsbjerg C, Lund T, Pedersen L, Backer V. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J Asthma*, 2009, 46(6): 606-612.
- Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 849-58.
- Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195: 302-13.
- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, et al. Identifying risk of future asthma attacks using UK medical record data: a respiratory effectiveness group initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5: 1015-24.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014, 43(2): 343-73.
- Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med*, 2006, 100(7): 1139-51.
- Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*, 2018, 73(2): 116-124.
- Husereau D, Goodfield J, Leigh Ri, et al. Severe, eosinophilic asthma in primary care in Canada: a longitudinal study of the clinical burden and economic impact based on linked electronic medical record data. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14: 15.
- Casciano J, Krishnan J, Small M, et al. Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels. *BMC Pulmonary Medicine*, 2016, 16: 100. doi: 10.1186/s12890-016-0263-8.
- Mäkelä M, Christensen HN, Karlsson A, et al. Health care resource utilization and characteristics of patients with eosinophilic asthma in secondary health care in Finland. *Eur Clin Respir J*, 2018, 5(1): 1458560. doi: 10.1080/20018525.2018.1458560.
- Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, et al. Prevalence of patients eligible for anti-IL-5 treatment in a cohort of adult-onset asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018, doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.032.
- Lambrech BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*, 2015, 16: 45-56.
- Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 879783.
- Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*, 2013, 19: 977-979.
- Walsh GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics*, 2013, 7: 7-11.
- Egan RW, Athwal D, Bodmer MW, et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49: 779-790.
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 355-366.
- Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184: 1125-1132.
- Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference, 15-20 May 2015.
- Denver, CO, USA. Poster #1025, Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. A randomized Phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma. Presented at the European Respiratory Society (ERS) International Congress, 6-10 September 2014, Munich, Germany. Oral 4673.
- Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. A randomized Phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. Presented at the European Respiratory Society (ERS) International Congress, 6-10 September 2014, Munich, Germany. Poster P4375.
- Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 Study. *Chest*, 2016, 150(4): 789-798.
- Cazzola M, Matera M, Levi-Schaffer F, Rogliani P. Safety of monoclonal antibodies against IL-5 in asthma: focus on reslizumab. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2018. doi: 10.1080/14740338.2018.1446940.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Фассахов Рустем Салахович – д.м.н., профессор, кафедра фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета

УЧЕННЫЕ ВЕРНУЛИ НАДЕЖДУ НА ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИБИОТИКОВ

Бактерия *Listeria*, которую считали резистентной к воздействию самых мощных антибиотиков, все же чувствительна к лечению. Исследователи из Соединенного Королевства продемонстрировали, что устойчивая к воздействию антибиотиков бактерия *Listeria*, вызывающая пищевую токсикоинфекцию, реагирует на антибиотик, несмотря на то что бактерия носит гены, которые делают ее высокоустойчивой. Ученые отмечают, что антибиотик фосфомидин может быть рассмотрен в качестве метода лечения данной опасной для жизни инфекции. Ранние лабораторные тесты показали,

что фосфомидин не способен уничтожить *Listeria*, поскольку бактерия носит ген, который позволяет ей разрушать препарат. Однако дальнейшие исследования продемонстрировали, что препарат эффективно уничтожал *Listeria* в инфицированных клетках в лаборатории и у мышей. Гены, которые активируются только тогда, когда бактерия инфицирует организм, нейтрализуют воздействие разрушающего препарата гена. Авторы исследования отмечают, что, несмотря на то что они обратили внимание лишь на бактерию *Listeria*, их открытие может быть релевантным и для других бактерий. Исследователи полагают, что возможность переориентировать существующие препараты дает надежду в борьбе с устойчивостью бактерий к лечению антибиотиками.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: МЕСТО «ЗАЩИЩЕННЫХ» АМИНОПЕНИЦИЛЛИНОВ

Публикация посвящена роли «защищенных» аминопенициллинов в терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. Приводятся данные об актуальности ИНДП, этиологии ВП и инфекционного обострения ХОБЛ, фармакологические характеристики амоксициллина/клавуланата, позволяющие ему занимать лидирующие позиции в режимах антибиотикотерапии данных заболеваний. Представлены современные представления о направлениях антимикробной терапии ВП и ее осложнений (абсцесс легкого, эмпиема плевры). Рассмотрены показания к антибактериальной терапии обострений хронического бронхита/ХОБЛ, представлены режимы лечения с учетом современных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких, антибактериальная терапия, «защищенные» аминопенициллины.

A.A. ZAITSEV, Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow
EPIDEMIOLOGY AND PHARMACOTHERAPY OF LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS: ROLE OF INHIBITOR-PROTECTED AMINOPENICILLINS

The article is devoted to the role of inhibitor-protected aminopenicillins in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract. Data are provided on the relevance of LRTIs, the aetiology of CAP and infectious exacerbations of COPD, the pharmacological characteristics of amoxicillin /clavulanate, which allowed it to occupy a leading role in the antibiotic therapy regimens of these diseases. The paper presented modern ideas about the directions of antimicrobial therapy of CAP and its complications (lung abscess, pleural empyema). It considered the antibacterial therapy indications for exacerbations of chronic bronchitis /COPD, and presented the treatment regimens with due account for the current clinical guidelines.

Keywords: community-acquired pneumonia, exacerbation of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease, antibacterial therapy, inhibitor-protected aminopenicillins.

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека и до настоящего времени занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Согласно данным отчета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ряду основных причин смерти мужчин и женщин в странах со средним уровнем дохода респираторные инфекции занимают 3-е место, уступая только ишемической болезни сердца и cerebro-vasкулярным заболеваниям [1]. А среди всех инфекционных процессов ИНДП и грипп являются самой частой причиной летальных исходов.

Помимо всего прочего, современное общество несет огромные затраты в связи с внебольничными ИДП [2]. Например, только в США ежегодный экономический ущерб (включая стоимость лечения и годы жизни, утраченные в результате инвалидности: общее количество лет потенциальной жизни, потерянных в результате преждевременной смерти, и лет, утраченных в результате инвалидности, потерю рабочих дней) составляет более 110 млрд. долларов США, в Великобритании ущерб только от ВП в стационарах достигает 500 млн фунтов стерлингов [2, 3].

Среди внебольничных инфекций нижних дыхательных путей доминируют инфекционные обострения хро-

нического бронхита/хронической обструктивной болезни легких – только в США ежегодно от 20 до 30 млн пациентов обращаются к врачам по этому поводу [4]. Что же касается внебольничной пневмонии, то, например, в тех же США каждый год диагностируется 4–5 млн случаев заболевания, из которых от 600 000 до 1 000 000 пациентов требуют госпитализации, а в 45 000–60 000 случаев констатируется смерть непосредственно от пневмонии или ее осложнений [5]. Доступные данные по заболеваемости ВП в странах Евросоюза свидетельствуют о том, что ежегодно общее число взрослых больных ВП в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек. В России официальная статистика учитывает 400–500 тыс. больных ВП в год. Например, в 2015 г. уровень заболеваемости ВП в Российской Федерации составил 337,77 на 100 000 населения, а в 2016 г. – 418,18, у детей до 17 лет в 2015 г. – 600,08 на 100 000 населения, в 2016 г. – 688,81. В то же время результаты отдельных эпидемиологических исследований и расчетные данные позволяют предположить, что реальная заболеваемость ВП в России составляет 14–15%, а общее число больных ежегодно превышает 1 500 000 человек [6]. И конечно, стоит упомянуть, что в отдельных группах (организованные коллективы) заболеваемость ВП более высокая. Так, по доступным данным

известно, что заболеваемость пневмонией среди военнослужащих по призыву Минобороны составляет 30–40%, а военнослужащих по контракту 4–5% [7, 8].

Основными возбудителями внебольничных ИНДП являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, атипичные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), а также *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и в редких случаях *Pseudomonas aeruginosa*. Пневмококк до настоящего времени остается одним из наиболее актуальных микроорганизмов (30–50% случаев ВП). Роль гемофильной палочки и энтеробактерий возрастает у больных с сопутствующими заболеваниями, пациентов старших возрастных групп [6–8].

С учетом вышеперечисленных микроорганизмов в лечении внебольничных ИНДП применяются бета-лактамы, макролиды и «респираторные» фторхинолоны, и у каждой из перечисленных групп антимикробных препаратов есть свои достоинства и недостатки [9]. В последние годы актуальной проблемой является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к β-лактамам антибиотикам и значительный рост устойчивости к макролидам [10]. Согласно российским данным, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину, цефалоспорином III поколения и эритромицину в 2011–2012 гг. составил 3,8%, 2,8%, и 15,4% соответственно [19]. В другом исследовании частота выявления штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к амоксициллину, азитромицину и кларитромицину, составила 8,1%, 43,2% и 43,2%, соответственно [11].

В случае гемофильной палочки *H. influenzae* основные опасения связаны с ростом устойчивости к аминопенициллинам вследствие продукции β-лактамаз, гидролизующих данные препараты. В России уровень устойчивости к аминопенициллинам составляет 10% нечувствительных изолятов, тогда как к амоксициллину/клавуланату чувствительны 99,1% изолятов [6].

Статистика потребления антимикробных препаратов при ИНДП, например в странах Европы, свидетельствует о преимущественном применении именно «защищенных» аминопенициллинов как в амбулаторной, так и стационарной практике

В данном контексте необходимо отметить, что статистика потребления антимикробных препаратов при ИНДП, например в странах Европы, свидетельствует о преимущественном применении именно «защищенных» аминопенициллинов как в амбулаторной, так и стационарной практике [12]. Напротив, РФ по данным фармакоэпидемиологических исследований в стационарах наблюдается иная ситуация, свидетельствующая о широком применении цефалоспоринов 3-го поколения [13, 14], тогда как доля «защищенных» аминопенициллинов не превышает 5–10%. Безусловно, что столь незначительное применение «защищенных» аминопенициллинов в стационарной практике лечения ИДП в РФ связан с

рядом экономических проблем: огромное количество недорогих генерических препаратов цефалоспоринового ряда на российском фармацевтическом рынке, которым отдается приоритет при закупках антимикробных препаратов лечебными учреждениями; нередко сложившаяся практика преимущественно внутримышечного, а не внутривенного применения антибиотиков и мн. др. [2, 13].

Согласно результатам многочисленных клинических исследований нежелательные явления при применении «защищенных» аминопенициллинов развиваются относительно редко (в 8–14% случаев), в большинстве случаев являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены препарата

Однако в практической деятельности существует целый ряд клинических ситуаций, требующих приоритетного назначения именно «защищенных» пенициллинов [15]. Касаясь важного момента, свидетельствующего о ренессансе бета-лактамов, вследствие появления «ингибиторзащищенных» аминопенициллинов, позволяющих успешно преодолевать некоторые механизмы резистентности микроорганизмов, стоит упомянуть исторические аспекты данной проблемы. Так, еще до начала клинического применения пенициллина медицина столкнулась с проблемой устойчивости к нему микроорганизмов. И первое сообщение об обнаружении штамма *Escherichia coli*, резистентного к пенициллину, вообще датируется 1940 г., то есть еще до начала клинического применения препарата [16]. Было установлено, что причиной устойчивости явилось способность бактерии образовывать ферменты, разрушающие структуру антибиотика. Впоследствии эти ферменты были отнесены к большому классу β-лактамаз, гидролизующих антибактериальные препараты, имеющие в своей структуре β-лактамное кольцо. К настоящему времени известно более 350 β-лактамаз, которые классифицированы на 4 молекулярных класса [17]. Идея о том, что β-лактамные структуры могут ингибировать продуцируемые микроорганизмами β-лактамазы, воплотилась в жизнь в начале 70-х годов прошлого века, когда был получен первый ингибитор β-лактамаз – клавулановая кислота. Все ингибиторы имеют в своей структуре β-лактамное кольцо, что обуславливает возможность образования стабильного комплекса между ингибитором и β-лактамазой бактерий, что приводит к необратимому подавлению активности фермента и тем самым предотвращает инактивацию антибиотика.

В результате сочетания с клавулановой кислотой аминопенициллины восстановили свою природную активность в отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, стафилококков, гонококков, неспорообразующих анаэробов [15]. Помимо этого, спектр антимикробной активности амоксициллина /клавуланата расширился за счет действия на ряд грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella* spp. и др.).

Популярность амоксициллина/клавуланата в лечении ИНДП обусловлена его бактерицидной активностью в

Таблица 1. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов

| Группа | Режим терапии |
|--|--|
| Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП ≥2 дней | Амоксициллин внутрь или Макролид внутрь ^{1,2} |
| Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП ≥2 дней | Амоксициллин/клавуланат внутрь или Респираторный фторхинолон ³ внутрь или Цефдиторен внутрь |

¹ Макролиды являются препаратами выбора при непереносимости β-лактамов, при доказанной «атипичной» этиологии ВП (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) или подозрении на нее. Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин).

² В районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения альтернативных режимов терапии (респираторные фторхинолоны).

³ Левофлоксацин, моксифлоксацин.

отношении типичных возбудителей ВП (*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*), однако как и все β-лактамы препарат не обладает какой-либо активностью в отношении «атипичных» микроорганизмов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*).

Важным свойством «защищенных» аминопенициллинов является хороший профиль безопасности. Так, согласно результатам многочисленных клинических исследований нежелательные явления при применении антибиотика развиваются относительно редко (в 8–14% случаев), в большинстве случаев являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены препарата [18]. Среди них чаще всего фигурируют диарея, тошнота, кожная сыпь и транзиторное повышение трансаминаз. В настоящее время имеются данные об отсутствии неблагоприятного действия амоксициллина/клавуланата на плод, вследствие чего препарат возможно применять в период беременности [19].

Наличие лекарственных форм для приема внутрь и внутривенного введения позволяет с успехом использовать амоксициллин/клавуланат для ступенчатой терапии¹.

В настоящее время практическому врачу доступны лекарственные формы амоксициллина/клавуланата с повышенным содержанием амоксициллина и сниженным содержанием клавулановой кислоты (875/125 мг и 1000/62,5 мг), что обеспечивает высокую антипневмококковую активность препарата и лучшую переносимость лечения. Кроме этого, указанные формы позволяют принимать антибиотик 2 раза в сутки, что существенно повышает комплаентность терапии [20].

¹ Ступенчатая антибиотикотерапия предполагает 2-этапное применение антибиотиков: начало лечения с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная ее идея заключается в уменьшении длительности парентеральной терапии, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности [14].

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Амоксициллину/клавуланату отведено значительное место в современных схемах антибиотикотерапии ВП у взрослых [6–8, 15]. Безусловно, что приоритетной ситуацией, оправдывающей назначение «защищенных» аминопенициллинов, служит предполагаемое участие в этиологии заболевания возбудителей, способных к продукции β-лактамаз [15]. Если речь идет о нетяжелой ВП, то роль в этиологической структуре заболевания *H. influenzae*, *S. aureus* и грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе штаммов продуцирующих β-лактамазы, возрастает у пациентов старших возрастных групп в случае наличия сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, заболевания печени, дистрофия) [6–8, 15]. Именно у такого рода пациентов препаратами выбора являются «ингибиторозащищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) для перорального применения (табл. 1).

Парентеральное применение «защищенных» аминопенициллинов, наряду с цефалоспорином III поколения, бензилпенициллином и ампициллином, рекомендовано у пациентов со среднетяжелым течением ВП, госпитализированных в отделения общего профиля (терапевтическое, пульмонологическое) (табл. 2) [6–8, 15]. При стабилизации состояния пациента² возможен переход на таблетированные формы препарата (ступенчатая терапия). В этом отношении применение амоксициллина/клавуланата является наиболее оптимальным вариантом (наличие двух лекарственных форм), обеспечивающим необходимую преемственность лечения.

Таблица 2. Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре

| Группа | Антибактериальная терапия |
|--|--|
| Пациенты с ВП нетяжелого течения (лечение в условиях терапевтического/пульмонологического отделения) | Амоксициллин/клавуланат в/в Цефтриаксон в/в, в/м Цефотаксим в/в, в/м Ампициллин в/в, в/м или «Респираторный» фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в (в режиме ступенчатой терапии) |

В случае тяжелой пневмонии (лечение в условиях ОРИТ) у больных без факторов риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*, предполагаемой аспирации в стартовом режиме используются ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), цефепим, цефтаролин или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для

² нормальная температура тела (<37,5°C) при двух измерениях с интервалом 8 ч; уменьшение одышки; положительная динамика других симптомов заболевания; отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте; согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение.

Таблица 3. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП [6]

| Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹ и аспирации |
|--|
| Амоксициллин/клавуланат, цефтаролин, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + ванкомицин в/в или линезолид в/в ² |
| Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹ |
| Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в ³ или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ³ в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ⁴ в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в |
| Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией |
| Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в |
| При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться осельтамивир ⁵ внутрь или занамивир ингаляционно |

¹ длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП

² при микробиологических и клинико-рентгенологических указаниях на *S. aureus*

³ левофлоксацин назначается в дозе 500 мг/2 раза в сутки

⁴ могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P. aeruginosa*

⁵ у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру

внутривенного введения (табл. 3) [6–8]. Альтернативным режимом эмпирической антибиотикотерапии тяжелой ВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

При развитии ВП у пациентов с гриппом наиболее предпочтительны именно «ингибиторозащищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) или цефтаролин в силу их более высокой антистафилококковой активности [21].

И в целом ряде иных клинических ситуаций назначение «защищенных» аминопенициллинов является наиболее оправданным. Так, у больных, страдающих алкоголизмом в развитии заболевания, большое значение имеют грамотрицательные микроорганизмы (*K. pneumoniae*), что предполагает назначение амоксициллина/клавуланата [15]. Развитие аспирационной пневмонии у пожилых на фоне дисфагии или дисмоторики ЖКТ также предполагает приоритетное назначение «защищенных» аминопенициллинов. Амоксициллин/клавуланат применяется для лечения пневмонии у лиц, проживающих в домах престарелых [15]. У молодых лиц, имеющих факторы риска [22], включая

дефицит массы тела, предшествующий прием антимикробных препаратов, использование «защищенных» аминопенициллинов также является приоритетным.

АБСЦЕСС ЛЕГКОГО

Более чем в половине случаев возникновение абсцесса легкого обусловлено анаэробными микроорганизмами – *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., в остальных случаях выделяют ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов (в первую очередь *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*, существенно меньшее значение имеют *S. aureus*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* (табл. 4).

В качестве препаратов выбора для стартовой эмпирической терапии абсцесса легкого рекомендуют «ингибиторозащищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) либо цефоперазон/сульбактам (табл. 5) [15, 23]. Альтернативой является использование карбапенемов, других ингибиторозащищенных пенициллинов (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) либо комбинации клиндамицина с аминогликозидами. Длительность терапии при абсцессе легкого определяется индивидуально, но, как правило, составляет не менее 3–4 недели.

ЭМПИЕМА ПЛЕВРЫ

За возникновение острой, постпневмонической эмпиемы плевры ответственны: *S. aureus* (от 7 до 15% случаев заболевания), *S. pneumoniae* выделяется у 5–7% больных, несколько реже встречается *H. influenzae*. Напротив, в этиологии подострой/хронической эмпиемы плевры ведущую роль занимают грамотрицательные бактерии (15–32%) и анаэробы (5–19%). Нередки случаи обнаружения (20–25%) микробных ассоциаций, прежде всего, анаэробов и аэробов, представленных грамотрицательными бактериями. В стартовой терапии эмпиемы плевры используются «защищенные» b-лактамы, цефалоспорины

Таблица 4. Этиология абсцесса легкого

| Абсцесс легкого: этиология | |
|--|--|
| ~ 50% Анаэробы <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp. (редко <i>Bacteroides fragilis</i>) | ~ 50% Анаэробы + аэробы <i>Klebsiella</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> |

Таблица 5. Антибактериальная терапия абсцесса легкого [27]

| Препараты выбора | Альтернатива |
|--|--|
| Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам Цефоперазон/сульбактам | Карбапенемы Тикарциллин/клавуланат Пиперациллин/тазобактам Клиндамицин + Амингликозид |

Таблица 6. Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и направления антибактериальной терапии [2]

| Тяжесть течения ХОБЛ | ОФВ ₁ | Наиболее частые микроорганизмы | Выбор антибактериальных препаратов |
|---|------------------|---|--|
| ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска | > 50% | <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефиксим |
| ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска* | > 50% | <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> пенициллин-резистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин) |
| ХОБЛ тяжелого течения | 30–50% | <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> пенициллин-резистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i> Энтеробактерии, грам- | |
| ХОБЛ крайне тяжелого течения | <30% | <i>Haemophilus influenzae</i> пенициллин-резистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i> , энтеробактерии, грам- <i>P.aeruginosa</i> ** | Левифлоксацин, ципрофлоксацин и др. препараты с антисинегной активностью |

* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год)

** Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год), ОФВ₁ < 30%, выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели), бронхоэктазы

III поколения в комбинации с клиндамицином, карбапенемы и пр. [6, 8, 15].

В случае острой парапневмонической эмпиемы плевры целесообразна стартовая терапия с использованием амоксициллина/клавуланата, цефалоспоринов III-IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим). Альтернативой является применение цефоперазона/сульбактама, пиперациллина/тазобактама, эртрапенема или «респираторных» фторхинолонов [6, 8, 15]. При подостром/хроническом течении эмпиемы препаратами выбора также являются «защищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам), эртрапенем, альтернативная терапия – цефалоспорины III-IV поколений в комбинации с метронидазолом или клиндамицином (или линкомицином), а также применение карбапенемов (имипенем, меропенем) [6, 8, 15].

Как правило, без хирургического вмешательства невозможно добиться излечения пациента, и в большинстве случаев требуется торакотомическое дренирование, реже применяется торакоскопия и декортикация.

ОБОСТРЕНИЕ ХБ/ХОБЛ

Классическими признаками, характеризующими обострение ХБ/ХОБЛ, являются: появление или усиление

одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гноистости мокроты [24]. Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них – как II тип, одного – как III тип обострения заболевания. Очевидно, назначение антибактериальных препаратов оправданно у пациентов с I типом обострения ХБ/ХОБЛ, так как в данном случае наиболее вероятна инфекционная природа обострения. Кроме того, показаниями к назначению антимикробной терапии является II тип обострения ХБ/ХОБЛ (при наличии гнойной мокроты), а также тяжелое обострение заболевания, требующее госпитализации.

В настоящее время весьма перспективным является внедрение в клиническую практику (в том числе на амбулаторном этапе) определения концентрации в крови биологических маркеров воспалительного ответа [25]. Например, повышение уровня С-реактивного белка более 30 мг/л при обострении ХБ/ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции и требует назначения антибиотика. При выборе антибактериального препарата следует руководствоваться подходом, основанным на рубрикации пациентов, переносящих инфекционное обострение заболевания, на группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антимикробной терапии (табл. 2) [26]. Так, следует выделять больных с наличием факторов риска выявления микроорганизмов, обладающих механизмами резистентности³ и без таковых, кроме того, отдельную группу составляют пациенты с крайне тяжелым течением заболевания (ОФВ₁ < 30%), имеющие факторы риска синегнойной инфекции.

Антибиотиками выбора у пациентов без факторов риска являются амоксициллин, «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефиксим (табл. б).

Повышение уровня С-реактивного белка более 30 мг/л при обострении ХБ/ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции и требует назначения антибиотика

У больных с обострением ХБ/ХОБЛ при наличии факторов риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ≥ 2 в год), а также у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ менее 50% от должного) рекомендуется применение «ингибиторозащищенных» аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат) или «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) [26]. Данный подход основывается на результатах ряда исследований, показавших перспективность применения амоксициллина/клавуланата и «респираторных» фторхинолонов, по сравнению с макролидами по влиянию как на время регресса симптомов обострения ХБ/ХОБЛ, так и на продолжительность безрецидивного периода.

³ Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год)

Таким образом, «защищенные» аминопенициллины на сегодняшний день занимают существенное место в режимах антибиотикотерапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей и являются одними из наиболее широко применяемых антимикробных препаратов как в амбулаторной практике, так и в стационаре. В целом

ряде клинических ситуаций при ИНДП, включая пожилой возраст, сопутствующие заболевания и пр., их применение является приоритетным.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization. Geneva, Switzerland.
- Зайцев А.А., Клочков О.И., Синопальников А.И. Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара (фармакоэкономический анализ). *Клиницист*, 2007, 4: 22-28. /Zaitsev AA, Klochkov OI, Sinopalnikov AI. Treatment of community-acquired pneumonia in military personnel in hospital environment (pharmacoeconomic analysis). *Klinitsist*, 2007, 4: 22-28
- Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. Treatment cost of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther*, 1999, 21: 576-591.
- Anzueto A. Acute exacerbation of chronic bronchitis. *J Crit Illness*, 1999, 14(Suppl): S27-S33.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: S27-72.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у взрослых. Проект, 2018. Доступно на: [http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2775/Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults](http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2775/Clinical%20guidelines%20for%20the%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20community-acquired%20pneumonia%20in%20adults). Project, 2018. Available at: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2775>.
- Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И., Крюков Е.В., Харитонов М.Ю., Чернов С.А., Макаревич А.М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. *Военно-медицинский журнал*, 2016, 337(3): 4-14. /Ovchinnikov YuV, Zaitsev AA, Sinopalnikov AI, Kryukov EV, Kharitonov MYu, Chernov SA, Makarevich AM. Community-acquired pneumonia in military personnel: strategies for management and antimicrobial therapy. *Voенно-Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, 337 (3): 4-14.
- Кучмин А.Н., Акимкин В.Г., Синопальников А.И., Зайцев А.А., Жоголев С.Д., Черкашин Д.В. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ. Методические указания. Москва, 2010. /Kuchmin AN, Akimkin VG, Sinopalnikov AI, Zaitsev AA, Zhogolev SD, Cherkashin DV. Diagnosis, treatment and prevention of community-acquired pneumonia in the military personnel of the Ministry of Defense of the Russian Federation. Methodical instructions. Moscow, 2010.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека*, 2006, 16: 11. /Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Clinical efficacy and safety of step-down monotherapy with azithromycin in patients with community-acquired pneumonia in the hospital environment. *Pharmateca*, 2006, 16: 11.
- Отчет по проекту ЦЕРБЕРУС. Смоленск: НИИАХ, 2014. /Report on the CERBERUS project. Smolensk: NIIAH, 2014
- Biedenbach D, Badal R, Huang M, et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infect Dis Ther*, 2016, 5(3): 405.
- Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(2): 408-12.
- Зайцев А.А., Чуднова Е.В., Клочков О.И. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в военных лечебно-профилактических учреждениях. *Военно-медицинский журнал*, 2007, 328(8): 29-35. /Zaitsev AA, Chudnova EV, Klochkov OI. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in the military medical institutions. *Voенно-Meditsinskiy Zhurnal*, 2007, 328 (8): 29-35.
- Рачина С.А., Зайцев А.А. Фармакоэпидемиологические исследования антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Руководство для врачей «Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение». М., 2008: 254-271. /Rachina SA, Zaitsev AA. Pharmaco-epidemiological studies of antibacterial drugs for community-acquired respiratory infections. A guide for practitioners "Community-acquired respiratory tract infections: diagnosis and treatment." M., 2008: 254-271.
- Зайцев А.А., Колобанова Е.В., Синопальников А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: место «защищенных» аминопенициллинов. *Лечащий врач*, 2008, 5: 75-79. /Zaitsev AA, Kolobanova EV, Sinopalnikov AI. Community-acquired respiratory tract infections: a role of inhibitor-protected aminopenicillins. *Lechashchiy Vrach*, 2008, 5: 75-79.
- Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 1940, 373: 837.
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ренессанса бета-лактамов. *РМЖ*, 2007, 15: 24. /Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. Inhibitor-protected aminopenicillins: the Renaissance era of beta-lactams. *RMJ*, 2007, 15:24
- Neu HC, Wilson, APR. Gruneberg RN. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J Chemother*, 1993, 5: 67-93.
- Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R. Et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58(3): 298-302.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2008, 10(1): 50-59. /Sinopalnikov, AI, Zaitsev AA. Compliance of patients with respiratory tract infections. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2008, 10 (1): 50-59.
- Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(H1N1/09): практические рекомендации. *Военно-медицинский журнал*, 2016, 337(3): 39-46. /Zaitsev AA, Schegolev AV. Diagnosis and treatment of severe influenza A (H1N1/09) virus-induced lung injury: practical guidelines. *Voенно-Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, 337 (3): 39-46.
- Теницкий А.Ф., Скипин М.В., Зайцев А.А. Внебольничная пневмония у лиц с повышенным риском возникновения заболевания. *Военно-медицинский журнал*, 2004, 6: 61. /Tenitsky AF, Skipin MV, Zaitsev AA. Community-acquired pneumonia in individuals with an increased risk of disease. *Voенно-Meditsinskiy Zhurnal*, 2004, 6: 61.
- Зайцев А.А., Миронов М.Б., Макаревич А.В., Синопальников А.И. Абсцесс легкого. *Лечащий врач*, 2008, 8: 14-18. /Zaitsev AA, Mironov MB, Makarevich AV, Sinopalnikov AI. Lung abscess. *Lechashchiy Vrach*, 2008, 8: 14-18.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 1987, 106: 196-204.
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*, 2014, 16(11): 36-41. /Zaitsev AA, Ovchinnikov YuV, Kondratieva TV. Biological inflammatory markers in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*, 2014, 16 (11): 36-41.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*, 2009, 10: 45-49. /Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Modern views of the pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchiy Vrach*, 2009, 10: 45-49.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Зайцев Андрей Алексеевич – д.м.н., профессор, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва

Н.В. ОРЛОВА¹, Т.Г. СУРАНОВА²¹ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России² ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются массовыми болезнями, имеют большое социальное значение. Диагноз ОРЗ подразумевает поражение дыхательной системы широким спектром возбудителей. Среди возбудителей ОРЗ выделяют вирусы группы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая грипп, а также грибковые и бактериальные возбудители, в т. ч. внутриклеточные бактерии: микоплазмы и хламидии. Лечение заболеваний, обусловленных внутриклеточными возбудителями, проводится антибактериальными препаратами, легко проникающими внутрь клетки и способными создавать там высокую концентрацию.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, вирусные и бактериальные возбудители, медикаментозная терапия, макролиды, рокситромицин.

N.V. ORLOVA¹, T.G. SURANOVA²¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health of Russia² Institute for Advanced Training of FMBA of Russia

ACUTE RESPIRATORY DISEASES: PROGRESSION FEATURES, PHARMACEUTICAL THERAPY

Acute respiratory diseases (ARD) are widespread diseases and are of great social importance. Diagnosis of acute respiratory infections implies the damage to the respiratory system caused by a wide range of pathogens. Among the pathogens of acute respiratory infections are viruses of acute respiratory viral infection (ARVI) group, including influenza, as well as fungal and bacterial pathogens, which include intracellular bacteria: mycoplasma and chlamydia. Diseases caused by intracellular pathogens are treated by antibacterial drugs that can easily penetrate the cells and create there high concentrations.

Keywords: acute respiratory diseases, viral and bacterial pathogens, pharmaceutical therapy, macrolides, roxithromycin.

В структуре всей инфекционной заболеваемости доля респираторных инфекций занимает до 90%. В период эпидемии заболевает до 20% населения страны. В 2017 г. зарегистрировано почти 32 млн случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ), включая грипп, что составило 35 на 100 тыс. населения России. Ущерб от респираторных инфекций составляет 85% от всего экономического ущерба, наносимого 35 наиболее распространенными инфекционными болезнями. ОРЗ являются основной причиной временной потери нетрудоспособности. При пандемиях, когда происходят резкие изменения свойств вируса гриппа, заболевает каждый второй человек. От вирус-ассоциированных осложнений ежегодно в мире умирают от 250 тыс. до 500 тыс. человек.

Инфекционный процесс при ОРЗ локализуется преимущественно в слизистой верхних дыхательных путей, но может распространяться и в нижние отделы, поражать бронхи, бронхиолы и легочную ткань. Бронхиты и бронхолиты могут являться самостоятельными заболеваниями, а могут быть следствием осложнения респираторных заболеваний верхних дыхательных путей. Пневмония не относится к ОРЗ (даже на фоне поражения верхних дыхательных путей).

Диагноз ОРЗ подразумевает поражение дыхательной системы широким спектром возбудителей. Среди возбудителей ОРЗ выделяют вирусы группы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая грипп, а также грибковые и бактериальные возбудители, в т. ч. внутриклеточные бактерии: микоплазмы и хламидии. Диагноз ОРВИ подразумевает исключительно вирусный характер заболевания, как правило, выставляется в период эпидемического подъема или с подтвержденным серологическим методом возбудителем. В 85–90% случаев ОРЗ обусловлено возбудителями вирусной этиологии [3]. Поскольку лечение вирусных и бактериальных заболеваний имеет принципиальное различие, большое значение приобретает их дифференциальная диагностика на ранних этапах, включающая анализ эпидемиологических особенностей, клинических проявлений и лабораторной диагностики.

Наиболее распространенным, тяжелым по течению, с высоким риском развития осложнений и летального исхода является грипп. Заболевание имеет инкубационный период от нескольких часов до 2–3 дней и характеризуется выраженной интоксикацией – отмечаются высокая температура, озноб, сильная головная боль, слезотечение, боль при движении глазных яблок, ломота в мышцах и суставах. На 2–3-й день присоединяются катаральные симптомы: першение в горле, насморк, сухой надсадный кашель. Грипп может проявляться и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнотой, рвотой, жидким стулом. Учитывая разнообразие симптомов гриппа, даже в эпидемию, для установления правильного диагноза необходимо обратиться к врачу. Выраженная интоксикация, бред, галлюцинации, потеря сознания, судороги, повторная рвота являются симптомами тяжелого течения гриппа и требуют немедленного обращения за медицинской помощью. Осложнения гриппа включают поражение

Осложнения гриппа включают поражение

нервной, сердечно-сосудистой и других систем. Наиболее часто развиваются осложнения со стороны дыхательной системы: бронхит (20–30%), первичная вирусная пневмония (2–5%). Вирус гриппа подавляет двигательную активность мерцательного эпителия, угнетает клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым нарушая неспецифическую резистентность организма. Это может осложняться присоединением бактериальной инфекции и развитием вторичной бактериальной пневмонии (4%), бронхита, бактериального поражения верхних дыхательных путей (гнойный фарингит, ринит, гайморит, тонзиллит), орбитальными осложнениями (флегмоны орбиты, периостит), отитами, внутричерепными осложнениями.

Воздействие вируса гриппа может приводить к жизнеугрожающим осложнениям: инфекционно-токсическому шоку, геморрагическому шоку, рабдомиолизу. У многих пациентов, переболевших ОРВИ, сохраняется синдром поствирусной астении, который может развиваться у 65% больных и продолжаться в течение 1–2 мес. после выздоровления. Кроме того, грипп способен обострять течение других сопутствующих заболеваний, что чрезвычайно опасно для людей с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, эндокринной системы, центральной нервной системы и др. Особенно опасен грипп для людей пожилого возраста, новорожденных и беременных. В группу риска по тяжелому течению гриппа входят больные с сахарным диабетом, артериальной гипертонией, ожирением.

Возбудителей респираторных заболеваний вирусной природы насчитывается более 200. К наиболее распространенным ОРВИ относятся: грипп, парагрипп, риновирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус). В структуре тяжелых острых респираторных

инфекций (ТОРИ) преобладают вирусы гриппа, аденовирус, РС-вирус, идентификация возбудителя не превышает 40–45% случаев.

Лабораторное обследование необходимо при госпитализации больного по поводу острой инфекции верхних и нижних дыхательных путей (тяжелые и необычные формы заболевания); при заболевании лиц с высоким риском неблагоприятного исхода (детей до 1 года, беременных, лиц с хроническими заболеваниями сердца, легких, метаболическим синдромом и др.); при регистрации очагов ОРВИ в организованных коллективах детей и взрослых с числом пострадавших 5 и более человек в один инкубационный период, а также при заболевании лиц в организациях с круглосуточным пребыванием [4, 5].

Среди возбудителей ОРЗ выделяют вирусы группы острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, а также грибковые и бактериальные возбудители, в т. ч. внутриклеточные бактерии: микоплазмы и хламидии

Каждое заболевание имеет характерные клинические проявления и эпидемиологические особенности (табл. 1).

Респираторные вирусы, ослабляя иммунную защиту, могут приводить к различным осложнениям, которые имеют особенности в зависимости от вида возбудителя (табл. 2).

Терапия гриппа и других ОРВИ должна быть комплексной, адекватной этиологии и тяжести течения заболевания. Все противогриппозные препараты условно разделяют на противовирусные и симптоматические средства.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ОРВИ

| Показатель | Грипп | Парагрипп | Аденовирус | РС-вирус | Риновирус |
|---------------------------------|---|---------------------------|---|--------------------------------|--------------------------|
| Подъем заболеваемости | Зима | Осень, зима | Осень, зима, весна | Зима, весна | Осень, весна |
| Начало заболевания | Внезапное, интоксикация, лихорадка | Постепенное | Острое | Чаще острое | Острое |
| Температура | Более 38,0 °С | Более 38,0 °С | Более 38,0 °С | Менее 37,5 °С | Менее 37,5 °С |
| Интоксикация | Выраженная | Умеренная | Умеренная или выраженная | Умеренная | Слабая |
| Поражение респираторного тракта | Трахеит | Ларингит | Фаринготрахеит | Бронхит, бронхолит, пневмония | Ринит |
| Кашель | Сухой, надсадный | Сухой, лающий, хриплый | Влажный | Сухой с приступами удушья | Редко |
| Гиперемия глотки | Яркая | Слабая | Яркая, увеличение миндалин | Слабая | Слабая |
| Лимфаденит | Отсутствует | Отсутствует | Полиаденит | Редко, шейный, подчелюстной | Отсутствует |
| Особенности клиники | Сильная головная боль, миалгии, артралгия | Возможна осиплость голоса | Возможен конъюнктивит. Могут быть диарея, увеличение печени | Возможен астматический синдром | Резко выраженная ринорея |

Таблица 2. Осложнения гриппоподобных заболеваний

| Возбудитель | Осложнения |
|-----------------------|---|
| Вирус парагриппа | Стенозирующий ларинготрахеит, гипоксия; асфиксия, нарушение метаболизма, угроза отека мозга; бронхит, пневмония |
| РС-вирус | Ларингит, трахеит, бронхит, бронхолит, пневмония, дыхательная недостаточность, апноэ, круп, гепатоспленомегалия, отит |
| Аденовирус | Фарингит, тонзиллит, бронхит, стенозирующий ларинготрахеит, пневмония |
| Риновирус | Ринит, фарингит, обострение хронических легочных заболеваний, отит, синусит |
| Коронавирусы человека | Ринофарингит, бронхит |
| Коронавирус ТОРС | Бронхит, бронхолит, респираторный дистресс-синдром |

Особые требования должны предъявляться к этиотропным и патогенетическим средствам для лечения гриппа и ОРВИ (табл. 3).

К возбудителям ОРЗ бактериальной природы относятся микоплазмы, хламидии, пневмококки, гемофильная палочка, стрептококки, реже – грамотрицательная флора. Нередко на фоне вирусного поражения респираторного тракта, сопряженного с иммунодефицитом, а также при наличии факторов риска (переохлаждение, большие физические нагрузки, эмоциональное напряжение и др.) происходят активация собственной условно-патогенной флоры и, как следствие, развитие осложнений в виде бронхитов и пневмоний. В 80–90% случаев развиваются пневмонии. В этиологии пневмоний доминирует пневмококковая флора.

Нередко на фоне вирусного поражения респираторного тракта, сопряженного с иммунодефицитом, а также при наличии факторов риска происходят активация собственной условно-патогенной флоры и, как следствие, развитие осложнений в виде бронхитов и пневмоний

Признаками развившегося осложнения являются: отсутствие положительной динамики в течении заболевания, лихорадка более 5 дней без тенденции к снижению, вторая волна лихорадки, длительно сохраняющиеся или нарастающие симптомы интоксикации, присоединение потливости, изменение характера кашля, возвращение респираторных симптомов, присоединение новых симптомов, характерных для риносинусита, бронхита, пневмонии и других заболеваний [6] (табл. 4).

В 25% случаев острого бронхита и в 20% случаев пневмонии этиологическим фактором являются хламидии и микоплазмы. Эти возбудители – частая причина развития синуситов, фарингита, отита у детей, особенно младшей возрастной группы.

Хламидии и микоплазмы являются внутриклеточными паразитами и по своим свойствам относятся к грамотрицательным кокковидным бактериям, не чувствительным к основному спектру антибактериальных препаратов. Особенности инфекционного процесса при поражении хламидиями и микоплазмами являются затяжное течение заболевания, длительная персистенция возбудителей.

Возбудителем хламидийной инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, ОРЗ, бронхитов и пневмоний является *Chlamydiae pneumoniae*. В последние годы активно изучается роль данных хламидий в патогенезе развития бронхиальной астмы.

Хламидии могут длительно персистировать в организме без каких-либо клинических проявлений. Это обусловлено сохраняющейся жизнеспособностью клеток хозяина при инфицированности их хламидиями. В клиническом течении хламидиоза может превалировать длительно сохраняющийся сухой кашель, при этом другие клинические проявления инфекционного процесса могут отсутствовать. Возможно развитие лимфоаденопатий. При проведении микроскопического исследования мазков из носоглотки выявляются внутрислизистые включения полукруглой формы. Определение наличия инфицированности хламидиями также проводится методами ИФА, ПЦР и серотипированием на наличие специфических антител классов IgM, IgA, IgG. В лабораторных показателях отмечаются лейкоцитоз, относительный нейтро-

Таблица 3. Противовирусные препараты, рекомендованные Министерством здравоохранения Российской Федерации для лечения ОРВИ, включая грипп

| Группа противовирусных препаратов | Препарат (МНН) | Торговое название |
|-----------------------------------|--|------------------------------------|
| Ингибиторы нейраминидазы | Занамивир | Реленза |
| | Осельтамивир | Тамифлю |
| Прочие противовирусные препараты | Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты | Ингавирин |
| | Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксидроминол карбоновой кислоты этиловый эфир | Арбидол |
| | Кагоцел | Кагоцел |
| Интерфероны | Интерферон альфа | Альфарон, Гриппферон |
| | Интерферон гамма | Ингарон |
| Другие иммуностимуляторы | Меглюмина акридонацетат | Циклоферон |
| | Тилорон | Амиксин, Лавомакс |
| | Анаферон | Анаферон |
| Блокатор М 2 канала | Реантадин | Мидантан Неомидантан ПК-Мерц |

филез со сдвигом формулы влево, лейкомоидная реакция миелоидного типа, ускорение СОЭ, возможные лейкопения и эозинофилия. Рентгенологически хламидийная пневмония характеризуется двухсторонним процессом по типу инфильтративных изменений интерстициальной ткани легких. Отмечается медленный регресс рентгенологических изменений.

Среди бактериальных возбудителей ОРЗ часто встречается *Mycoplasma pneumoniae*, обуславливающая поражение верхних и нижних дыхательных путей. При ОРЗ под действием микоплазм происходит поражение верхних дыхательных путей, а затем процесс распространяется на бронхи, преимущественно мелкого калибра, и легочную ткань. Развивается перибронхиальная, периваскулярная и интерстициальная инфильтрация, при кото-

рой в процесс вовлекаются лимфатическая и кровеносная система бронхов, межальвеолярные и междольковые перегородки, отмечается экссудация в альвеолы. В настоящее время высокое распространение микоплазменного возбудителя пневмоний, а также наличие микстинфекций, включающих наряду с другими возбудителями и микоплазмы, предполагает использование в терапии пневмоний комбинированного антибактериального лечения с применением макролидов. Для клиники респираторного микоплазмоза характерны выраженная интоксикация, лихорадка от 38 °С до 40 °С в течение 3–5 дней. Однако также возможно течение без подъема температуры, с выраженной слабостью и профузными потами. Кашель, как правило, сухой или малопродуктивный. Аускультативно определяются рассеянные сухие или мел-

Таблица 4. Клиника бактериальных ОРЗ, антибактериальная терапия на амбулаторном этапе

| Заболевание | Основные симптомы | Наиболее частые возбудители | Антибиотики |
|---------------------|--|---|--|
| Риносинусит | Заложенность носа, снижение обоняния, чихание, выделения из носа слизисто-гнойные (или желто-зеленого цвета). При риноскопии обнаруживаются гиперемия, отечность слизистой оболочки полости носа, наличие серозного, слизистого или слизисто-гнойного отделяемого в носовых ходах | Пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, золотистый стафилококк, кишечная палочка, клебсиелла | Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2 поколения, цефалоспорины 2 поколения + аминогликозиды, линкозамини, метронидазол, дифлюкан, макролиды |
| Острый средний отит | Постоянная боль в ухе, стреляющая, отдающая в зубы, висок, нижнюю челюсть, ухудшение слуха, шум в ушах, гнойные выделения из уха. При отоскопии барабанная перепонка гиперемирована, контуры сглажены, гноетечение | Пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, золотистый стафилококк, микоплазмы | Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, макролиды, цефалоспорины 2 или 3 поколения |
| Фарингит | Сухость в горле, першение и боли различной интенсивности в горле, усиливающиеся при глотании, покашливание или сухой кашель – «горловой». При фарингоскопии выявляются гиперемия слизистой оболочки задней и боковой стенок глотки, слизистое или слизисто-гнойное отделяемое по задней стенке глотки, гиперплазия или гипертрофия миндалин. Типичны гиперемия, зернистость и инъекцированность сосудов слизистой мягкого неба | Микоплазмы, хламидии, стрептококки группы А | Пенициллин, амоксициллин, цефалоспорины, макролиды, клиндамицин |
| Тонзиллит | Боль в горле, увеличение и воспаление, миндалин, интоксикация, выраженная головная боль, увеличение лимфоузлов | Стрептококки группы А, стафилококки, пневмококк, гемофильная палочка, микоплазмы, хламидии | Пенициллин, амоксициллин, цефалоспорины 1–2 поколения, амоксициллин/клавуланат, аминогликозиды, линкозамини, макролиды, цефуроским аксетил |
| Ларингит | Осиплость голоса, першение в горле, иногда афония, грубый, «лающий» кашель и боль в горле. При ларингоскопии выявляются разлитая гиперемия слизистой оболочки гортани, гиперемия и инфильтрация голосовых связок, неполное смыкание голосовых связок при фонации, наличие вязкой слизи в гортани | Пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, золотистый стафилококк, клебсиелла, микоплазмы | Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2 поколения, цефуроским аксетил, оксациллин + аминогликозиды, макролиды |
| Трахеит | Саднение, жжение и боли за грудиной, усиливающиеся при кашле. Кашель мучительный, преимущественно сухой, затем присоединяется мокрота. При аускультации жесткое дыхание, могут выслушиваться хрипы, которые быстро исчезают при откашливании мокроты | Пневмококк, гемофильная палочка, стрептококки, хламидии, микоплазмы | Пенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, аминогликозиды, цефалоспорины 1–2 поколения, линкозамини, макролиды, цефуроским аксетил |
| Бронхит | Кашель сухой или с наличием слизистой или слизисто-гнойной мокроты, сухие хрипы. При аускультации жесткое дыхание, сухие или крупнопузырчатые хрипы | Пневмококк, микоплазмы, хламидии, гемофильная палочка, моракселла | Амоксициллин/клавуланат, макролиды, тетрациклин |
| Бронхиолит | Кашель различной интенсивности, хрипы разных калибров | Микоплазмы, хламидии | Макролиды |
| Пневмония | Озноб, боль в груди, сильный кашель (поначалу сухой, затем переходящий в кашель с мокротой, потливость. Рентгенологически инфильтративные изменения | Пневмококк, гемофильная палочка, микоплазмы, хламидии, моракселла, золотистый стафилококк, легионелла | Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2–3 поколения, макролиды |

копузырчатые хрипы. Для диагностики микоплазмозов используют выделение непосредственно возбудителя из мокроты, крови, мазки из ротоглотки и носа с применением бактериологического исследования, серологические методы, включая РНГА, РСКА, РН, ИФА. В общем анализе крови определяется незначительное повышение содержания лейкоцитов, присутствует лимфоцитоз, СОЭ ускорено. Возможно течение микоплазмоза с лейкопенией. Наличие микоплазменной пневмонии подтверждается рентгенологически при наличии неоднородных инфильтративных изменений по типу «снежной бури». Определяется усиление легочного рисунка, отмечается медленный регресс рентгенологических изменений.

Лечение заболеваний, обусловленных внутриклеточными возбудителями, проводится антибактериальными препаратами, легко проникающими внутрь клетки и способными создавать там высокую концентрацию. Антибактериальными препаратами первого ряда, применяемыми при респираторной хламидийной и микоплазменной инфекции, являются макролиды

Микоплазменную инфекцию характеризует затяжное течение заболевания. Осложненное течение характерно для микст-инфекции – микоплазмоза в сочетании с вирусным возбудителем. Среди осложнений респираторного микоплазмоза выделяют экссудативный плеврит, миокардит, арахноидит.

При ОРЗ бактериальной этиологии широко используется местная антибактериальная терапия. Лекарственный препарат в виде спрея вводится локально в нос или зев. При этом минимизируется системное воздействие, включая риски побочных реакций, подавление нормальной микрофлоры, развитие антибиотикорезистентности. Примеры местных антибактериальных препаратов: биопарокс и гексорал, назальный спрей изофра.

Показанием для проведения системной антибактериальной терапии при ОРЗ являются: острый стрептококковый тонзиллит, гнойный риносинусит, гнойный средний отит, ларингит с явлениями стеноза гортани 3 степени, острый гнойный бронхит, бактериальная пневмония, паратонзиллярный абсцесс (табл. 4).

Перед началом антибактериальной терапии необходим бактериологический анализ для определения возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. В антибактериальной терапии ОРЗ применяют аминопенициллины, феноксиметилпенициллины, защищенные пенициллины, цефалоспорины. Антибактериальная терапия назначается при поражении дыхательной системы микоплазмой и хламидией, сохраняющейся свыше 38 °С температуре более 3 дней, лейкоцитозе более 15×10^9 , асимметрии хрипов в грудной клетке.

В детской практике существуют ограничения в отношении применения ряда антибактериальных препаратов, обусловленные их токсичностью, воздействием антибио-

тиков на формирование хрящевой ткани и зубов, влиянием на слух, функцию почек, синтез ферментов. Это в первую очередь фторхинолоны, аминогликозиды и антибиотики тетрациклинового ряда.

Лечение заболеваний, обусловленных внутриклеточными возбудителями, проводится антибактериальными препаратами, легко проникающими внутрь клетки и способными создавать там высокую концентрацию. Антибактериальными препаратами первого ряда, применяемыми при респираторной хламидийной и микоплазменной инфекции, являются макролиды.

Макролиды включают препараты 3-х поколений:

1 – эритромицин и олеандомицин;

2 – спирамицин, рокситромицин, медирамицин, кларитромицин, джозамицин;

3 – азитромицин.

Макролиды характеризуются способностью создавать высокие бактерицидные внутриклеточные концентрации антибиотика. Обладают низкой токсичностью, что имеет большое значение, особенно при применении в детской практике. К макролидам чувствительны бактерии, продуцирующие бета-лактамазы (стрептококки, включая пневмококк), группы *внутриклеточных возбудителей* (хламидии, микоплазмы, легионеллы – возбудители так называемых атипичных инфекций), листерий, токсоплазм, возбудителей лепры. Макролиды обладают противовоспалительными эффектами: усиливают продукцию противовоспалительных интерлейкинов, снижают содержание провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления. Воздействие макролидов на бронхиальное дерево характеризуется усилением мукоцилиарного клиренса, снижением бронхиальной секреции, бронхоконстрикции.

Существуют различные схемы применения макролидов, в зависимости от препарата и возбудителя: короткие курсы (3–5 дней), длительное применение. Лечение заболеваний, связанных с хламидиями, имеет свои особенности. Как правило, это комплексное лечение, включающее препараты, повышающие иммунитет, и применение антибактериальных препаратов циклами. Это связано с жизненным циклом хламидий, уязвимых к воздействию антибактериальной терапии в определенный цикл.

Рокситромицин – полусинтетический антибиотик из группы макролидов, разработанный фармацевтической компанией Hoechst Uclaf (Германия). Препарат эффективен в отношении внутриклеточных возбудителей *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*. *In vitro* к препарату чувствительны: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus ducreyi*. Таким образом, рокситромицин активен в отношении внутриклеточных возбудителей, воздействует на широкий спектр бактериальных возбудителей ОРЗ.

Помимо прямого антибактериального воздействия на внутриклеточные бактерии хламидии, микоплазмы рок-

ситромицин способен снижать вирулентность микроорганизмов, в т. ч. стрептококков, моракселл, пневмококков. В проведенных исследованиях выявлена эффективность рокситромицина, сопоставимая с применением при ОРЗ амоксициллина/клавуланата, цефалора и макролидов (азитромицина, кларитромицина) [7–9]. Рокситромицин относится к 14-членным макролидам и по спектру антибактериальной активности сходен с эритромицином. Однако модификация структуры препарата расширила его активность в отношении грамотрицательной флоры – *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, увеличила период полувыведения и возможность создавать более высокие внутриклеточные концентрации. В сравнении с эритромицином рокситромицин в меньшей мере угнетает цитохром Р 450, что позволяет расширить спектр препаратов, применяемых у полиморбидных пациентов. Препарат не взаимодействует с варфарином, карбамазепином, оральными контрацептивами и др. В сравнении с другими макролидами рокситромицин более устойчив к соляной кислоте, поэтому менее зависим от приема пищи пациентами, с успехом может применяться в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Вирулентность и персистенция микоплазмы во многом зависят от способности микроорганизмов формировать биопленки. Исследования выявляют, что большинство штаммов микоплазмы образуют биопленки *in vitro*. Эти биопленки могут способствовать персистенции

микроорганизмов и хронизации воспаления. В исследовании *in vitro* выявлена способность рокситромицина препятствовать образованию биопленок, а также уменьшать уже имеющиеся биопленки. Выявленные эффекты рокситромицина повышают его роль в профилактике осложненных и хронизации заболеваний, обусловленных микоплазменной инфекцией [10].

В отличие от бета-лактамов антибиотиков рокситромицин способен создавать высокую внутриклеточную концентрацию, что позволяет с успехом применять препарат при внутриклеточной инфекции

При сравнении эффективности рокситромицина в комбинации с амоксициллином/клавуланатом и монотерапии моксифлоксацином в лечении пневмонии полученная эффективность была сопоставима в обеих схемах. При лечении ОРЗ (тонзиллит, риносинусит, фарингит, отит) рокситромицином и амоксициллин/клавуланатом полученные результаты свидетельствовали в пользу макролида: эффективность рокситромицина – 82%, амоксициллин/клавуланата – 78%. В отличие от бета-лактамов антибиотиков рокситромицин способен создавать высокую внутриклеточную концентрацию, что позволяет с успехом применять препарат при внутриклеточной инфекции [11]. При применении рокситромицина его

ЭСПАРОКСИ®

Реклама



Антибиотик оптимального действия



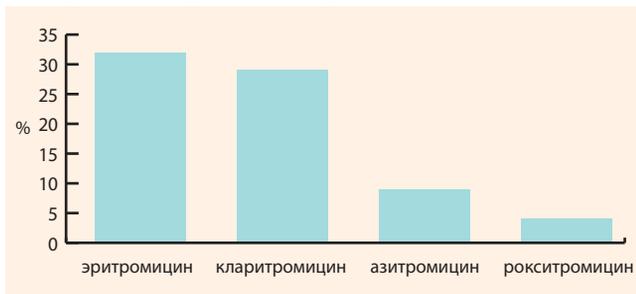
- ✦ Широкий спектр действия
- ✦ Высокие и стабильные концентрации в крови и в тканях
- ✦ Удобный однократный режим дозирования
- ✦ Высокий профиль безопасности

Представительство «Эспарма ГмБХ» в России
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306, тел.: +7 (499) 579-33-70
www.esparma.ru

esparma®

Сделано в Германии

Рисунок. Сравнительная оценка нежелательных лекарственных реакций макролидов



высокие концентрации определяются в тканях верхних дыхательных путей, среднем ухе, околоносовых пазухах, бронхах, легочной ткани, а также в тканях половых органов. При этом среди макролидов рокситромицин обладает наилучшим профилем безопасности, что имеет большое значение, особенно при использовании препарата в педиатрической практике (рис.).

Препарат преимущественно (50%) выводится через кишечник, но при этом не отмечено его выраженного влияния на кишечную микрофлору. В сравнении с другими макролидами в сыворотке крови создается более высокая концентрация действием рокситромицина [12].

На фармацевтическом рынке России присутствует препарат рокситромицина (Эспарокси®), производителем которого является фармацевтическая компания «Эспарма ГмБХ» (Германия).

Основными показаниями для применения Эспарокси® являются ОРЗ, обусловленные микрофлорой, чувствительной к рокситромицину. Стандартная доза составляет 150 мг 2 р/сут, с интервалом 12 ч или 300 мг однократно (только для взрослых и детей с массой тела более 40 кг). Результаты проведенных исследований не выявили зависимости эффективности препарата от кратности его приема. При однократном и двукратном приеме рокситромицин показывал сопоставимую высокую эффективность. В то же время схема однократного приема, безусловно, способствует большей комплаентности пациентов. Длительность приема рокситромицина зависит от показаний к применению, вида микроорганизма, вызвавшего инфекцию, и тяжести инфекционного процесса. У взрослых обычная продолжительность курса лечения – 5–10 дней.

Эспарокси® наряду с высокой эффективностью в отношении возбудителей, чувствительных к макролидам, и высокой степенью безопасности отличается выгодной ценой. Препарат может с успехом применяться в отоларингологической и терапевтической практике при лечении ОРЗ и их осложнений, обусловленных бактериальной флорой широкого спектра.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинический протокол диагностики и лечения ОРВИ и ГРИПП у взрослых (ПМСП). Утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РФ от 19 сентября 2013 г. № 18. / Clinical protocol for diagnosis and treatment of acute respiratory viral infections and flu in adults (primary health care). Approved by the minutes of the meeting of the Expert Commission on Health Development of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 18 of September 19, 2013.
2. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых: клинические рекомендации. Рассмотрены и рекомендованы к утверждению профильной комиссией Минздрава России по специальности «инфекционные болезни» на заседании 25 марта 2014 г. и 8 октября 2014 г. 69 с. / Acute respiratory viral infections in adults: clinical guidelines. Considered and recommended for approval by the relevant commission of the Ministry of Health of Russia specializing in «infectious diseases» at meetings on March 25, 2014 and October 8, 2014. 69 p.
3. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Суранова Т.Г. и др. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Метод. рекомендации. М.: Спецкнига, 2018. 24 с. / Nikiforov VV, Kolobukhina LV, Suranova TG et al. Influenza and acute respiratory viral infections: modern rational etiotropic and pathogenetic therapy. Algorithms for rendering medical care to patients. Method. recommendations. M.: Spetskniga, 2018. 24 p.
4. Васин А.В., Сологуб Т.В. Грипп у взрослых: диагностика, лечение, способы и методы неспецифической профилактики. Методические рекомендации. СПб., 2016. 82 с. / Vasin AV, Sologub TV. Influenza in adults: diagnosis, treatment, techniques and methods of nonspecific prevention. Methodical recommendations. SPb., 2016. 82 p.
5. Грипп у взрослых. Рекомендации МЗ РФ 2017 г. Подготовлены Некоммерческой корпоративной организацией «Международная ассоциация специалистов в области инфекций» (МАСОИ), /Influenza in adults. Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2017. Prepared by the International Association of Specialists in Infectious Diseases (IASI), a non-profit organization.
6. Simon HB. Bacterial infections of the upper respiratory tract. ACP Medicine. 2010.
7. Carbon C, Hotton JM, Pepin LF et al. Economic analysis of antibiotic regimens used in the treatment pharyngitis: a prospective comparison of azithromycin versus roxithromycin. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37(suppl. C): 151–161.
8. Chatzimanolis E, Marsan N, Lefatzis D et al. Comparison of roxithromycin with co-amoxiclav in patients with sinusitis. *J Antimicrob Chemother*, 1998, 41(suppl. B): 81–84.
9. DeCampora E, Camaioni A, Leonardi M et al. Comparative efficacy and safety of roxithromycin and clarithromycin in upper respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1992, 15(suppl. 4): 119S–1122S.
10. Nagino K, Kobayashi H. Influence of macrolidase mucoid alginate biosynthetic enzyme from. *Clin Microbiol Infect*, 1997, 3: 432–39.
11. De Vlieger A, Duart M, Puttemans M. Roxithromycin versus doxycycline in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1992, 15(suppl. 4): 123S–127S.
12. Веселов А.В. Клинико-фармакологические аспекты практического применения рокситромицина. *Фарматека*, 2006, 1: 34–36. / Veselov AV. Clinico-pharmacological aspects of using of roxithromycin in practice. *Pharmateca*, 2006, 1: 34–36.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Орлова Наталья Васильевна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Суранова Татьяна Григорьевна – к.м.н., профессор кафедры гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»

ГК «Ремедиум» уже 20 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

КЛИФАР-ГОСЗАКУПКИ



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Поиск более чем по 80 информационным показателям
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- ▶ Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- ▶ Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- ▶ Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- ▶ Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- ▶ Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



Реклама



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»
+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРГОФЕРОНА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп относят к наиболее распространенным заболеваниям среди детей и взрослых. Несмотря на широкий выбор средств для лечения данной патологии, актуальным остается поиск препаратов, сочетающих в себе универсальную противовирусную активность, доказанную эффективность и безопасность, обеспечивающую возможность применения у пациентов из групп риска, в т. ч. при аллергических заболеваниях.

Фармакологическая активность релиз-активного лекарственного препарата Эргоферон обусловлена комплексным действием его компонентов на противовирусный иммунный ответ и вирус-индуцированное воспаление респираторного тракта. Каждый компонент при этом оказывает на свою мишень модулирующее действие, которое является общим отличительным свойством релиз-активных форм антител.

В статье представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций, обобщивший результаты доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности применения Эргоферона для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа у пациентов разных возрастных групп.

Ключевые слова: Эргоферон, релиз-активный препарат, грипп, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

O.V. FESENKO, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia
ACTUAL ASPECTS OF USE OF ERGOFERON IN OUTPATIENT POLYCLINIC PRACTICE

Acute respiratory infections (ARI) and influenza are referred to the most common diseases among children and adults. Despite a wide choice of medications for this pathology, we still need ones that combine a multipurpose antiviral activity, have proven effectiveness and safety and enable application in patients from risk groups, including allergic diseases. The pharmacological activity of a release-active drug Ergoferon is determined by the complex action of its components on antiviral immune response and virus-induced inflammation in the respiratory tract. Each component at the same time has its own target modulating action, which is a distinctive property of release-active antibodies forms. The article presents an overview of Russian and foreign publications, summarizing the results of preclinical and clinical studies effectiveness and safety of the Ergoferon use for treatment and prevention of acute respiratory infections and influenza in patients of different age groups.

Keywords: Ergoferon, release-active drug, influenza, acute respiratory infections (ARI).

Острые респираторные вирусные инфекции (парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, реовирусная, коронавирусная инфекция и еще более 200 возбудителей) характеризуются коротким инкубационным периодом, непродолжительной лихорадкой, интоксикацией и поражением различных отделов респираторного тракта [1]. Это самые массовые и распространенные болезни человека, они составляют более 90% всей инфекционной заболеваемости в детской и взрослой популяциях. В среднем за год ребенок болеет от 4 до 10 раз, взрослый – от 2 до 4 раз. Пик заболеваемости приходится на ранний детский возраст [2].

Грипп занимает особое место. Это обусловлено способностью вируса к антигенной изменчивости, что определяет высокую восприимчивость населения. По данным ВОЗ, каждый год во время вспышек гриппа в мире заболевает до 15% населения (от 3 до 5 млн человек) и 250–500 тыс. из них умирают [3, 4]. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами гриппа, заканчивающимися выздоровлением, у части больных возникают осложнения, приводящие к летальному исходу [4]. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией органов дыхания в период эпидемии гриппа смертность в

50–100 раз выше, чем в группе здоровых людей. Частое развитие осложнений и затяжное течение характерно для пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями [5, 6].

Вместе с тем осложнения после гриппа возникают не только у лиц, входящих в группы риска, но и у молодых пациентов без сопутствующих нарушений здоровья. Каждая вспышка гриппа наносит существенный ущерб здоровью населения и экономике соответствующего региона и страны. Так, в нашей стране в 2016–2017 гг. зарегистрировано более 50 тыс. случаев заболевания гриппом, из которых 35,5 тыс. случаев лабораторно подтверждены. Зарегистрировано 40 случаев смерти от гриппа [4].

В условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики определение типа возбудителя (ОРВИ, грипп) и его чувствительности к терапии в большинстве случаев затруднительно [5, 6]. Вместе с тем в настоящее время отмечается рост числа штаммов вируса гриппа, резистентных к традиционной этиотропной терапии (ингибиторам нейраминидазы), в т. ч. при использовании в высоких дозах [7, 8]. Не менее важными критериями выбора лекарственного средства является доказанная безопасность и возможность применения у детей и пациентов из групп риска [9]. Таким образом, перспективный вариант терапии ОРВИ

и гриппа должен быть представлен таким лекарственным средством, которое бы отличалось благоприятным соотношением эффективности и безопасности, фармакоэкономическими преимуществами и способностью препятствовать формированию вирусной резистентности.

В настоящее время отмечается рост числа штаммов вируса гриппа, резистентных к традиционной этиотропной терапии (ингибиторам нейраминидазы), в т. ч. при использовании в высоких дозах

В 2011 г. отечественной фармацевтической научно-производственной компанией ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» был выпущен комбинированный противовирусный препарат Эргоферон (Ergoferon), содержащий релиз-активные аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма человека (РА АТ к ИФН- γ), гистамину (РА АТ к гистамину) и CD4-корцептору (РА АТ к CD4). Получение релиз-активных форм антител осуществляется с применением принципиально новой технологии (US Patent 8,535,664 B2, 2013), обеспечивающей наличие у таких форм общего отличительного свойства – способности оказывать модифицирующее действие на исходное вещество (или структурно схожие биологические молекулы) посредством изменения его пространственной структуры, что, в свою очередь, приводит к изменению его физических, химических и биологических свойств [10]. Эргоферон обладает комплексным действием: противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным [11–12].

Усиленное противовирусное действие Эргоферона реализуется за счет влияния РА АТ к ИФН- γ и РА АТ к CD4 на систему интерферонов (ИФН) в сочетании с активацией процессов презентации антигена при участии CD4-корцептора. Экспериментально и клинически доказано, что РА АТ к ИФН- γ повышают эффективность связывания молекулы интерферона со своим рецептором, повышают вирус-индуцированную продукцию ИФН- γ и ИФН- α и сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), восстанавливают цитокиновый статус. РА АТ к ИФН- γ также способствуют активации фагоцитоза и естественных киллеров, регуляции баланса Т-хелперной (1 и 2 типов) активности иммунного ответа и В-лимфоцитов с повышением продукции защитных антител – IgG и IgA, включая способствующий усилению местного иммунитета секреторный IgA, и торможением выработки аллергических антител – IgE [13–16].

РА АТ к CD4, входящие в состав Эргоферона, регулируют функциональную активность CD4-рецептора [17], представленного на антигенпрезентирующих клетках (макрофагах, дендритных клетках) и Т-хелперах 1 и 2 типов. Это, вероятно, приводит к повышению функциональной активности CD4+Т-лимфоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, а также субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток.

Противовирусная активность Эргоферона дополняется эффектами РА АТ к гистамину. Благодаря модифициру-

ющему действию на гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов, РА АТ к гистамину способствуют уменьшению проницаемости сосудов и снижению агрегации тромбоцитов при контакте с аллергеном, подавляя высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, оптимизируют продукцию лейкотриенов, а также, за счет антагонистического воздействия на H4-рецептор гистамина, снижают образование аллергенспецифических антител. Как следствие этих процессов, снижается тонус гладкой мускулатуры бронхов и выраженность сопутствующих инфекционному процессу аллергических реакций. Клинически это приводит к сокращению длительности и выраженности ринореи, отека слизистой оболочки носа, кашля и чихания [18].

Высокая противовирусная активность одного из компонентов Эргоферона – РА АТ к ИФН- γ – была продемонстрирована в серии экспериментальных исследований. Так, был доказан сходный с осельтамивиром противовирусный эффект РА АТ к ИФН- γ в отношении возбудителя пандемического гриппа А (H1N1) 2009, что проявлялось подавлением репликации вируса в легочной ткани, увеличением продолжительности жизни и снижением показателей летальности лабораторных животных [19]. Результаты другой экспериментальной работы показали, что Эргоферон обладает аналогичным осельтамивиру эффектом в отношении вируса гриппа А (H3N2). Оба препарата достоверно снижали репликацию вируса в легких животных более чем в 10 раз как через 2, так и через 4 суток [20].

На модели респираторно-синцитиальной инфекции *in vitro* было продемонстрировано, что Эргоферон ингибирует репликацию респираторно-синцитиального вируса, статистически значимо снижая вирусную нагрузку на клетки линии HeLa, и не обладает токсичностью [21].

Кроме того, было показано, что препарат снижает способность респираторно-синцитиального вируса инфицировать клетки после совместной предварительной инкубации вируса и препарата [22].

В 2011 г. был выпущен комбинированный противовирусный препарат Эргоферон (Ergoferon), содержащий релиз-активные аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма человека (РА АТ к ИФН- γ), гистамину (РА АТ к гистамину) и CD4-корцептору (РА АТ к CD4)

Полученные результаты позволили сделать вывод о противовирусной активности Эргоферона в отношении респираторно-синцитиальной инфекции и возможности его применения в составе комплексной терапии и профилактики данного заболевания.

Эффективность Эргоферона в отношении риновирусной инфекции изучалась на модели осложнений бронхиальной астмы у мышей, где применение препарата способствовало статистически значимому увеличению экспрессии генов ИФН- β и ИФН- γ , а также снижению инфильтрации клеток воспаления (лимфоциты, нейтрофилы) в легкие [23].

Таким образом, трехкомпонентный состав Эргоферона позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра без риска развития резистентности, что доказывается результатами доклинических и клинических исследований применения Эргоферона для лечения ОРВИ и гриппа. Клинические исследования эффективности и безопасности применения Эргоферона [6, 24–35] проводились в соответствии с действующими стандартами исследования лекарственных препаратов и принципами доказательной медицины и включают рандомизированные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования [26, 27].

Так, многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, которое проводилось в 8 медицинских центрах РФ, показало, что применение Эргоферона обеспечивает эффективную противовирусную защиту, сокращает длительность лихорадочного периода и способствует более быстрому купированию клинических симптомов ОРВИ [26]. Аналогичные результаты были получены и в других рандомизированных клинических исследованиях, посвященных оценке препарата при лечении ОРВИ и гриппа [24–35]. Терапевтический эффект Эргоферона, проявляющийся быстрым купированием симптомов гриппа и ОРВИ, обусловлен в т. ч. ускорением элиминации возбудителя. В двухцентровом проспективном открытом клиническом рандомизированном исследовании было показано, что лечение ОРВИ Эргофероном способствовало увеличению доли «вируснегативных» пациентов до 76% к 3-му дню лечения [6].

Трехкомпонентный состав Эргоферона позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра без риска развития резистентности

Как правило, у пациентов с аллергической патологией частота возникновения ОРВИ выше, а само заболевание характеризуется затяжным течением, сниженной или замедленной реакцией на существующие схемы лечения и частым развитием осложнений [9]. Имеются данные о неэффективности осельтамивира при лечении гриппа у детей с бронхиальной астмой [36]. Наличие у Эргоферона противовоспалительного и антигистаминного действия в совокупности с благоприятным профилем безопасности и возможностью сочетания с другими лекарственными средствами объясняет его выбор в качестве средства для лечения ОРВИ и гриппа у пациентов с аллергическими заболеваниями. Эффективность и безопасность Эргоферона в лечении ОРВИ была доказана у пациентов с хронической обструктивной патологией легких, в т. ч. и с бронхиальной астмой. У больных, получавших Эргоферон, основные клинические проявления ОРВИ (катаральные симптомы,

интоксикация) купировались на 1–2-е сутки заболевания, в 78% случаев не потребовалось назначение антибактериальной терапии [33].

Внебольничная пневмония является одним из частых и серьезных осложнений ОРВИ и гриппа. Эффективность и безопасность Эргоферона в лечении пневмонии была продемонстрирована в ходе рандомизированного исследования с участием 132 пациентов старше 18 лет. Включение препарата в комплексную терапию внебольничной пневмонии, осложнившей течение ОРВИ, статистически значительно уменьшило продолжительность основных симптомов заболевания (в среднем в 1,5 раза) и сроки проведения антибактериальной терапии (на 2,2 дня), сократило сроки стационарного лечения и в результате позволило увеличить число пациентов с полным клиническим выздоровлением в 1,5 раза. Безопасность Эргоферона в данном исследовании была подтверждена отсутствием нежелательных явлений [34].

Золотым стандартом этиотропной терапии при гриппе признаны ингибиторы нейраминидазы. Клинические доказательства противовирусной эффективности Эргоферона требовали проведения сравнительных исследований с осельтамивиром – препаратом, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения в качестве лекарственного средства 1-го порядка в лечении гриппа и включенным в публикуемый организацией Перечень основных лекарственных средств [37].

С февраля 2011 г. по апрель 2014 г. на базе 12 медицинских учреждений Российской Федерации было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое испытание по оценке эффективности и безопасности Эргоферона в сравнении с осельтамивиром в амбулаторном лечении сезонной вирусной инфекции гриппа у взрослых пациентов [24]. Важно отметить, что исследование проводилось после появления в 2009 г. пандемического штамма вируса гриппа А/Н1N1 (pdm09). Были включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет, обратившиеся в медицинское учреждение в течение первых 24 ч после проявления симптомов гриппа, n = 161. Подтверждение диагноза гриппа (по возбудителям А и В) осуществляли посредством экспресс-метода QuickVue Influenza A+B (Quidel Corporation, г. Сан-Диего, Калифорния, США). Полученные результаты показали, что терапевтическое действие Эргоферона сопоставимо с эффектом осельтамивира. На фоне лечения Эргофероном к 3-му дню наблюдений выраженность интоксикационного синдрома (головная, мышечная и суставная боль) сокращалась вдвое. Средняя продолжительность симптомов гриппа в целом составила около 2 дней и была сопоставима с эффектом осельтамивира. Кроме того, статистический анализ указывал на сопоставимость показателей частоты приема жаропонижающих препаратов в исследуемых группах. Помимо этого, среди пациентов исследования не было выявлено ни одного случая усугубления течения заболевания или развития осложнений. Улучшение качества жизни пациентов, получавших Эргоферон, подтверждалось значимой положительной динамикой суммарных баллов опросника EQ5D

и шкалы субъективной оценки состояния здоровья. Данное исследование показало, что Эргоферон и осельтамивир в равной степени эффективны и безопасны при лечении сезонного гриппа у взрослых пациентов.

Включение Эргоферона в комплексную терапию внебольничной пневмонии, осложнившую течение ОРВИ, статистически значимо уменьшило продолжительность основных симптомов заболевания (в среднем в 1,5 раза) и сроки проведения антибактериальной терапии (на 2,2 дня)

Многочисленные исследования подтверждают эффективность Эргоферона в детской популяции [6, 11, 25, 27, 28].

Открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование среди детей 3–7 лет, страдающих бронхиальной астмой, выявило, что профилактический прием Эргоферона в течение месяца позволяет значимо снизить частоту эпизодов ОРВИ и обострений бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Клиническая эффективность лечебно-профилактической схемы проявлялась также тенденцией к более легкому течению ОРВИ при ее возникновении, что сочеталось с хорошей переносимостью и отсутствием аллергических реакций на препарат [27].

Безопасность и клиническая эффективность Эргоферона (жидкой лекарственной формы) в лечении ОРВИ у детей оценивалась и в ходе регистрационного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (РКИ №18 (16.01.2013)) [25, 38]. Оно проводилось в 13 центрах РФ с участием 162 амбулаторных пациентов в возрасте от 3 до 17 лет. Они были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, степени тяжести и выраженности клинических симптомов ОРВИ. В течение 5 дней пациенты 1-й группы принимали Эргоферон, пациенты 2-й группы – плацебо по схеме приема Эргоферона. Статистический анализ результатов с высокой достоверностью подтвердил превосходящую терапевтическую эффективность Эргоферона и свидетельствовал о том, что включение в терапию ОРВИ Эргоферона приводит к укорочению лихорадочного периода и способствует более быстрому выздоровлению. Эргоферон продемонстрировал хорошую совместимость с препаратами симптоматической терапии ОРВИ, разрешенными для применения в педиатрии (экспекторантами, деконгестантами, антипиретиками, ингаляционными кортикостероидами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, бета-2-агонистами короткого действия и местными антисептиками). На фоне применения Эргоферона не зарегистрировано случаев развития бактериальных осложнений, ухудшения течения респираторной инфекции, а также нежелательных изменений биохимических и общеклинических лабораторных показателей. Результаты исследования доказали не только хорошую переносимость препарата, но и высокую приверженность к терапии пациентов детского возраста, что было продемонстрировано в ходе оценки комплаентности.

В 2017 г. опубликованы результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «Эрми-таж». Целью данной программы явилось изучение практики применения Эргоферона в амбулаторных условиях, в т. ч. при позднем начале лечения, а также у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом. Включались данные детей и взрослых пациентов, наблюдавшихся амбулаторно с диагнозом «грипп/ОРВИ», для лечения которых применялся Эргоферон. Продолжительность и схема терапии определялись непосредственно врачом, результаты оценивались ретроспективно. Данная программа проводилась с участием врачей общей практики из Азербайджана, Армении, Грузии, Казахстана, Киргизии, Монголии, Таджикистана и Узбекистана. Период проведения включал эпидемиологический сезон 2016–2017 гг. Были обработаны данные 8 411 человек, в т. ч. 6 005 детей. У 706 пациентов отмечались проявления аллергии в виде аллергического ринита/риносинусита, атопического дерматита/экземы, бронхиальной астмы [39]. Значительная часть пациентов (22,5% среди детей и 26,85 среди взрослых) обратились за медицинской помощью и начали лечение на поздних сроках заболевания (на 3-й день и позже).

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о высоком профиле безопасности и доказанной эффективности Эргоферона в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа

Противовирусное действие препарата Эргоферон, усиленное за счет одновременного воздействия на систему ИФН и CD4+-рецепторы, обеспечивало выраженный клинический эффект даже при позднем начале терапии. Результаты наблюдательной программы показали, что продолжительность лихорадки на фоне терапии препаратом Эргоферон составила в среднем $1,99 \pm 0,87$ дня, при этом у трети пациентов (29,3%) лихорадка отсутствовала уже по окончании первого дня терапии. Доля больных с нормальной температурой тела через 2 дня лечения составила 78,4%, через 3 и 4 дня – 95,0 и 98,7% соответственно. Продолжительность симптомов интоксикации при лечении Эргофероном в среднем составила $2,33 \pm 1,0$ дня. Комбинированный состав препарата Эргоферон способствовал быстрому купированию катаральных проявлений, средняя продолжительность которых составила $2,9 \pm 1,23$ дня. Количество пациентов с жалобами на выделения из носа, боли и першение в горле уменьшалось начиная с 1-го дня терапии. В последующие дни отмечалось дальнейшее нарастание положительной динамики, и через 5 дней терапии катаральные проявления со стороны носа и горла были полностью купированы у 97,6 и 96,9% пациентов соответственно. В целом средняя продолжительность разрешения всех симптомов заболевания от начала лечения Эргофероном составила в среднем $4,84 \pm 1,53$ дня, у пациентов с гриппом – $4,73 \pm 0,06$ дня. Согласно литературным данным, сроки выздоровления пациентов при ОРВИ и гриппе в популяции в среднем не

превышают 7 дней и значительно сокращаются на фоне применения противовирусной терапии. По данным Кохрейновского обзора с использованием 20 рандомизированных клинических исследований, влияние ингибиторов нейраминидазы на течение гриппа проявлялось в сокращении сроков лечения с 7 до 6,3 дня для осельтамивира и с 6,6 до 6,0 дня для занамивира у взрослых пациентов [40]. Препарат Эргоферон продемонстрировал в наблюдательной программе существенное влияние на течение ОРВИ и гриппа, не уступающее другим противовирусным средствам, но в отличие от них эффективность терапии Эргофероном не зависит от этиологии ОРВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют

о высоком профиле безопасности и доказанной эффективности Эргоферона в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа. Терапевтическое действие Эргоферона, обладающего комбинированным противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным действием, проявляется в быстром купировании симптомов ОРВИ и гриппа на любых сроках начала терапии независимо от возраста больного, в т. ч. у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Использование препарата Эргоферон в амбулаторно-поликлинической практике позволяет эффективно и безопасно лечить ОРВИ любой этиологии и грипп, что сопровождается уменьшением частоты бактериальных осложнений, сокращает лекарственную нагрузку на пациента.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21: 716-747.
- Nichols WG. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21: 274-290.
- Грипп у детей в современных условиях (методические рекомендации для врачей всех специальностей). СПб.: СпецЛит, 2017, 49 с. / Influenza in children in the modern environment (methodical recommendations for doctors of all specialties). SPb.: SpecLit, 2017, 49 p.
- Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Методические рекомендации. М.: Федеральное медико-биологическое агентство, 2018, 23 с. / Influenza and acute respiratory viral infections: modern rational etiotropic and pathogenetic therapy. Algorithms for rendering medical care to patients. Methodical recommendations. Moscow: Federal Medical Biological Agency, 2018, 23 p.
- Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. акад. РАМН О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. М.: ООО «Издательство «МИА», 2012, 496 с. Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Under the editorship of Acad. of RAMS Kiseleva OI, Tsybalova LM, Pokrovsky VI. M.: Izdatelstvo MIA LLC, 2012, 496 p.
- Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Бурцева Е.И., Грибанова О.А., Пирожкова Н.И., Мингалимова Г.А., Тюленева И.О., Трушакова С.В., Мукашева Е.А. Многоплановая оценка схем терапии острых респираторных инфекций в условиях рутинной педиатрической практики. *Антибиотики и химиотерапия*, 2016, 61(5-6): 8-20. / Zaplatnikov AL, Kondyurina EG, Elkina TN, Burtseva EI, Gribanova OA, Pirozhkova NI, Mingalimova GA, Tyuleneva IO, Trushakova SV, Mukasheva EA. Multidimensional assessment of the therapy regimens for acute respiratory infections in routine pediatric practice. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2016, 61 (5-6): 8-20.
- Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Yamayoshi S et al. Emergence of Oseltamivir-Resistant H7N9 Influenza Viruses in Immunosuppressed Cynomolgus Macaques. *J Infect. Dis*. 2017, 216 (5): 582-93.
- Gubareva LV, Sleeman K, Guo Z, et al. Drug Susceptibility Evaluation and Influenza A(H7N9) Virus by Analyzing Recombinant Neuraminidase Proteins. *J Infect Dis*, 2017, 216(4): 566-74.
- Косьяков С.Я. Острые респираторные инфекции в практике оториноларинголога. *Медицинский совет*, 2013, 7: 26-31. / Kosyakov SYa. Acute respiratory infections in the otorhinolaryngological practice. *Meditsinsky Sovet*, 2013, 7: 26-31.
- Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*, 2018, 10(4): 103. doi: 10.3390/sym10040103.
- Николаева И.В. Эргоферон в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Детские инфекции*, 2014: 45-50. / Nikolaeva IV. Ergoferon in the treatment of acute respiratory viral infections in children. *Detskie Infektsii*, 2014: 45-50.
- Инструкция к лекарственному препарату Эргоферон. / Patient Information Leaflet for Ergoferon <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
- Don E, Farafanova O, Pokhil S, Barykina D, Nikiforova M, et al. Use of Piezoelectric Immunosensors for Detection of Interferon-Gamma Interaction with Specific Antibodies in the Presence of Released-Active Forms of Antibodies to Interferon-Gamma. *Sensors*, 2016, 16: s16010096.
- Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*, 2013, 4(3): 54-76. / Epstein OI. The phenomenon of release activity and the spatial homeostasis hypothesis. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, 2013, 4 (3): 54-76.
- Эпштейн О.И., Шерстобоев Е.Ю., Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Дыгай А.М. Дозозависимость эффектов и специфичность действия сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2004, 137(5): 527-529. / Epshtein OI, Sherstoboev EYu, Martyushev-Poklad AV, Dugina YuL, Sergeeva SA, Dygay AM. The dose-dependent effects and the specificity of activity of ultra-low doses of antibodies to endogenous regulators. *Byulleten Experimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2004, 137 (5): 527-529.
- Эпштейн О.И. Экспериментальное исследование фармакологических эффектов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. *Бюл. exper. биол. и мед.*, 2008, Прил. 2: 82-88. / Epshtein OI. Experimental study of pharmacological effects of ultra-low doses of antibodies to endogenous regulators of functions. *Byul. Exper. Biol. i Med.*, 2008, App. 2: 82-88.
- Емельянова А.Г., Греченко В.В., Петрова Н.В., Шиловский И.П., Горбунов Е.А., Тарасов С.А., Хаитов М.Р., Морозов С.Г., Эпштейн О.И. Влияние релиз-активных антител к рецептору CD4 на уровень Ick-киназы в культуре мононуклеарных клеток периферической крови человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2016, 162(9): 304-307. / Emelyanova AG, Grechenko VV, Petrova NV, Shilovskiy IP, Gorbunov EA, Tarasov SA, Khaitev MR, Morozov SG, Epstein OI. Effects of release-active antibodies to the CD4 receptor on the level of Ick-kinase in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Byulleten Experimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2016, 162 (9): 304-307.
- Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л. Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*, 2014, 1: 4-43. / Zhavbert ES, Dugina YuL, Epstein OI. Anti-inflammatory and antiallergic properties of antibodies to histamine in

- release-active form: a review of experimental and clinical studies. *Detskie Infektsii*, 2014, 1: 4-43
19. Tarasov SA et al. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. *Antiviral Res*, 2012, 93(2): 219-224.
 20. Skarnovich MA, Emelyanova AG, Petrova NV, Borshcheva AA, Gorbunov EA, Mazurkov OY, Skarnovich MO, Tarasov SA, Shishkina LN, Epstein OI. Activity of ergoferon against lethal influenza A (H3N2) virus infection in mice. *Antiviral Therapy*, 2017, 22(4): 345-351. doi: 10.3851/IMP3115.
 21. Шиловский И.П., Корнилаев Г.В., Хаитов М.Р. Новые возможности в терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: данные доклинического исследования препарата «Эргоферон». *Иммунология*, 2012, 33(3): 144-148. / Shilovskiy IP, Kornilayev GV, Khaïtov MR. New possibilities in the therapy for respiratory syncytial viral infection: data of pre-clinical study of Ergoferon. *Immunologiya*, 2012, 33 (3): 144-148.
 22. Шиловский И.П., Прозорова М.С., Хаитов М.Р. Способность препарата эргоферон подавлять инфицирующую активность респираторно-синцитиального вируса in vitro. *Иммунология*, 2015, 36(4): 216-219. / Shilovskiy IP, Prozorova MS, Khaïtov MR. The ability of ergoferon to suppress the infecting activity of the respiratory syncytial virus in vitro. *Immunologiya*, 2015, 36 (4): 216-219.
 23. Petrova NV, Emelyanova AG, Gorbunov EA, Edwards MR, Walton RP, Bartlett NW, Aniszenko J, Gogsadze L, Bakhsoliani E, Khaïtov MR, Johnston SL, Tarasov SA, Epstein OI. Efficacy of novel antibody-based drugs against rhinovirus infection: In vitro and in vivo results. *Antiviral Research*, 2017, 142: 185-192.
 24. Rafalsky V, Averyanov A, Bart B, Minina E, Putilovskiy M, Andrianova E, Epstein O. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *International Journal of Infectious Diseases*, 2016, 51: 47-55.
 25. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н., Пак Т.Е., Бальцерович Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалэко С.Л., Мельникова И.М., Перминова О.А., Сабитов А.У. Жидкая лекарственная форма эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*, 2014, 59(5-6): 6-14. / Geppe NA, Kondyurina EG, Galustyan AN, Pak TE, Balcerovich NB, Zhiglinskaya OV, Kamaev AV, Lazareva SG, Laleco SL, Melnikova IM, Perminova OA, Sabitov AU. The liquid dosage form of ergoferon as an effective and safe treatment for acute respiratory infections in children. Interim results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2014, 59 (5-6): 6-14
 26. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Инфекционные болезни*, 2011, 9(4): 29-34. /Kostinov MP. A new drug for the treatment of influenza and acute respiratory viral infections. *Infektsionnye Bolezni*, 2011, 9 (4): 29-34.
 27. Кондюрина Е.Г., Тюленева И.О., Бурцева Е.И., Трушакова С.В., Мукашева Е.А., Виноградова А.А., Елкина Т.Н., Зеленская В.В. Динамика клинической картины острого обструктивного бронхита у детей на фоне противовирусной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*, 2016, 61(9-10): 32-42. / Kondyurina EG, Tyuleneva IO, Burtseva EI, Trushakova SV, Mukasheva EA, Vinogradova AA, Elkina TN, Zelenskaya VV. Clinical picture dynamics in acute obstructive bronchitis in children against the background of antiviral therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2016, 61 (9-10): 32-42.
 28. Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Грибанова О.А., Пирожкова Н.И., Мингалимова Г.А., Тюленева И.О. Применение различных схем противовирусной терапии ОРВИ у детей. *Детские инфекции*, 2015, 3: 34-42. / Zaplatnikov AL, Kondyurina YeG, Elkina TN, Gribanova OA, Pirozhkova NI, Mingalimova GA, Tyuleneva IO. Use of various antiviral therapy regimens for children with acute respiratory viral infection. *Detskie Infektsii*, 2015, 3: 34-42.
 29. Мордык А.В., Иванова О.Г., Антропова В.В., Ситникова С.В., Нагибина Л.А. Лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций у больных туберкулезом органов дыхания в условиях противотуберкулезного стационара. *Справочник поликлинического врача*, 2017, 1: 14-19. / Mordyk AV, Ivanova OG, Antropova VV, Sitnikova SV, Nagibina LA. Treatment and prevention of acute respiratory viral infections in patients with respiratory tuberculosis in an anti-tuberculosis hospital environment. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2017, 1: 14-19.
 30. Степанищева Л.А. Эргоферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Результаты рандомизированного клинического исследования. *Доктор.ру*, 2012, Специальный выпуск: 31-38. / Stepanishcheva LA. Ergoferon in the treatment of acute respiratory viral infections in adults. Results of a randomized clinical trial. *Doktor.ru*, 2012, Special Issue: 31-38.
 31. Гаврюченков Д.В. Новый противовирусный препарат Эргоферон в лечении респираторных инфекций. *Поликлиника*, 2011, 1: 78-81. / Gavryuchenkov DV. New antiviral drug Ergoferon in the treatment of respiratory infections. *Polyklinika*, 2011, 1: 78-81.
 32. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андропова Н.В. и соавт. Эффективность применения Эргоферона для лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Практ. медицина*, 2014, 1(77): 179-184. / Tikhonova EP, Kuzmina TYu., Andronova NV, et al. Efficacy of Ergoferon for the treatment of acute respiratory viral infections. *Prak. Meditsina*, 2014, 1 (77): 179-184.
 33. Княжеская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П., Белевский А.С. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2012, 3(46): 37-40. / Knyazheskaya NP, Baranova IA, Fabrika MP, Belevskiy AS. New possibilities of treatment and prevention of ARVI in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya*, 2012, 3 (46): 37-40.
 34. Шестакова Н.В., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Минакова Е.Ю., и соавт. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Доктор.ру*, 2012, 8(76): 44-47. / Shestakova NV, Zagoskina NV, Samoilenko EV, Minakova EYu, et al. Efficacy and safety of the use of Ergoferon in the complex therapy for community-acquired pneumonia. *Doktor.ru*, 2012, 8 (76): 44-47.
 35. Вревщиков В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона. *Антиб. и химиотер.*, 2011, 56(9): 23-26. / Vereshchikov VK, Borzunov VM, Shemyakina EK. Optimization of etiopathogenetic therapy of influenza and acute respiratory viral infection in adults by using ergoferon. *Antib. i Khimioter.*, 2011, 56 (9): 23-26.
 36. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*, 2014, 348: g25.
 37. World Health Organization. WHO List of Essential Medicines. Geneva: WHO. Available at: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf. (accessed July 4, 2016).
 38. Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов. <http://grls.ros-minzdrav.ru/> Доступ свободный. /The register of clinical trial authorizations <http://grls.ros-minzdrav.ru/> Access is free.
 39. Геппе Н.А., Валиева С.Т., Фараджева Н.А., Оганян М.Р., Мырзабекова Г.Т., Жанузак М.А., Катарбаев А.К., Скучалина Л.Н., Айткулуев Н.С., Кабаева Д.Д., Раупов Ф.О., Ибадова Г.А., Шамсиев Ф.С., Наврузова Ш.И., Хусинова Ш.А., Нурмухамедова Р.А., Абдрахманова С.Т. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ». *Терапия*, 2017, 8(18): 63-78. / Geppe NA, Valieva ST, Faradzheva NA, Oganyan MR, Myrzabekova GT, Zhanuzakov MA, Katarbaev AK, Skuchalina LN, Aitkuluev NS, Kabaeva DD, Raupov FO, Ibadova GA, Shamsiev FS, Navruzova ShI, Khusinova ShA, Nurmukhamedova RA, Abdrakhmanova ST. Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in outpatient clinics: the results of the international observational non-interventional HERMITAGE program. *Terapiya*, 2017, 8 (18): 63-78.
 40. Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1: CD008965.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Фесенко Оксана Вадимовна – д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ БРОНХОДИЛАТАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ:

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся прогрессирующим со временем и не обратимым полностью ограничением воздушного потока, что наряду с выраженностью клинических симптомов и частотой повторно переносимых обострений относится к числу его ключевых характеристик [1, 2]. Основным «инструментом» в достижении терапевтических целей согласно современным рекомендациям – GOLD [1], GesEPOC [3], NICE [4], PPO [5] и др. – являются бронходилататоры. Фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ обеспечивают оптимальную бронходилатацию и играют первостепенную роль в предотвращении обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ, вилантерол/умеклидиний.

A.I. SINOPALNIKOV, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

FIXED-DOSE COMBINATIONS OF BRONCHODILATORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COPD: PROBLEM OF CHOICE

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease characterized by air flow limitation that progresses over time and is not fully reversible, which, along with the severity of clinical symptoms and the frequency of relapses, is one of its key characteristics [1, 2]. The main “tool” in achieving therapeutic goals in accordance with current guidelines GOLD [1], GesEPOC [3], NICE [4], PPO [5], etc. - are bronchodilators. Fixed-dose combinations of long acting beta-2 agonists/long acting anticholinergic agents provide optimal bronchodilation and play a primary role in preventing exacerbations of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, fixed-dose combinations of LABA/LAAC, vilanterol/umeclidinium.

Современные подходы к фармакотерапии ХОБЛ предполагают достижение двух основных целей: а) уменьшение влияния болезни на повседневную активность пациента, а именно: достижение симптоматического контроля, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества жизни; б) снижение риска развития таких событий, как обострения заболевания, прогрессирующее падение легочной функции и смерть больного. И основным «инструментом» в достижении этих целей согласно современным рекомендациям: GOLD, GesEPOC, NICE, PPO и др. – являются бронходилататоры [1, 3–5]. Так, в частности, на страницах рекомендаций GOLD роль и место бронходилататоров в терапии ХОБЛ определяется следующим образом: «Стартовая» терапия больных ХОБЛ предполагает назначение бронходилататоров или их комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами, но не применение последних (в рамках монотерапии)» [1].

Бронходилатация достигается применением двух основных фармакологических стратегий: прямой, осуществляемой через стимуляцию бета₂-адренорецепторов (бета2-агонисты), и непрямой – посредством ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы (антихолинергические препараты) [6]. Выбор бронходилататоров в качестве терапии первой линии у больных ХОБЛ аргументируется их многочисленными саногенетическими эффектами (табл. 1).

При этом в последние годы особый интерес привлекают фиксированные комбинации длительно действующих бета2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих холиноблокаторов (ДДХБ) (табл. 2), которые, по мнению экспертов программы GOLD, следует рассматривать как препараты первой линии у большинства больных с симптоматическим течением ХОБЛ и практически у каждого, кто нуждается в регулярной поддерживающей терапии [1]. Более точное определение места фиксированным комбинациям ДДБА/ДДХБ мы находим на страницах испанских рекомендаций – их назначение является приоритетным у всякого больного высокого риска независимо от клинического фенотипа, что определяется тяжелой/крайне тяжелой бронхиальной обструкцией либо выраженной одышкой (mMRC ≥ 2) или по крайней мере двумя эпизодами нетяжелого обострения или потребовавшим госпитализации одним эпизодом тяжелого обострения за истекший год, а также комбинацией указанных факторов [3].

Фармакологическая основа кооперативного взаимодействия между бета2-агонистами и холиноблокаторами очень сильна. Действительно, бета2-агонисты вызывают бронходилатацию посредством релаксации гладкомышечных клеток бронхов независимо от характера констриктивных стимулов, т. е. выступают в качестве функциональных антагонистов бронхоконстрикции. В противоположность этому холиноблокаторы ингибируют бронхо-

Таблица 1. Фармакологические и клинические эффекты бронходилататоров у больных ХОБЛ

| Фармакологические эффекты |
|--|
| А. Релаксация гладкомышечных клеток бронхов <ul style="list-style-type: none"> • бронходилатация (↑ ОФВ₁) • ↓ «воздушные ловушки», ↓ гиперинфляция |
| Б. Небронходилатирующие эффекты <ul style="list-style-type: none"> • бета2-агонисты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов из эпителиальных клеток, мастоцитов, эозинофилов, нейтрофилов [7]; цитопротекция слизистой бронхов [8]; стимуляция мукоцилиарного транспорта [9] и др.; • антихолинергические препараты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов (ERK1/2-зависимое высвобождение лейкотриена В4) – антинейтрофильный эффект [10] |
| Клинические эффекты |
| <ul style="list-style-type: none"> • ↓ одышка (↓ сопротивление дыхательных путей; ↓ статическая гиперинфляция) • ↑ толерантность к физической нагрузке (↑ динамическая гиперинфляция) • ↑ качество сна (↓ ночной бронхоспазм) • ↑ качество жизни • ↓ частота обострений заболевания |
| Примечание. ERK 1/2 – внеклеточные сигнал-регулируемые киназы. |

констрикторные эффекты ацетилхолина, вступают с ним в конкурентный антагонизм за взаимодействие с эффекторными мускариновыми рецепторами, дополняя и потенцируя функциональный антагонизм бета2-агонистов [11].

К настоящему времени накоплен огромный фактический материал по оценке эффективности и безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, полученный в рамках плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем (ДДБА, ДДХБ и ИГКС/ДДБА¹) [12, 13]. Так, в частности, согласно выводам недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа, включавших 23 исследования (20 185 больных), фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ в ходе рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью ≥ 12 нед. превосходят холиноблокаторы и ИГКС/ДДБА по величине прироста «наименьшего» (предбронхолитического) ОФВ₁², причем в большинстве случаев прирост этого показателя превышал минимальные клинически значимые величины (>100 мл). Достоверным было превосходство комбинированной терапии и во влиянии на выраженность одышки (транзиторный индекс одышки), формализованные критерии качества жизни (вопросник SGRQ³), частоту ситуационного применения бронходилататоров короткого действия. Важнейшим с клинической точки зрения явилось достоверное преимущество ДДБА/ДДХБ над ИГКС/ДДБА во влиянии на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (ОШ⁴ 0,82; 95% ДИ⁵: [0,75–0,91]) [14]. Более привлекательным пред-

ставлялся и профиль безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, характеризующийся по сравнению с ИГКС/ДДБА меньшим риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) – (ОШ 0,94; 95% ДИ: [0,89–0,99]), в т. ч. и ятрогенной пневмонии (ОШ 0,59; 95% ДИ: [0,43–0,81]), а также минимальной (в сравнении с ДДХБ) вероятностью прекращения терапии ввиду ее неэффективности (ОШ 0,66; 95% ДИ: [0,51–0,87]) или (в сравнении с ИГКС/ДДБА) ввиду развития НЛР (ОШ 0,83; 95% ДИ: [0,69–0,99]) [14].

В последние годы особый интерес привлекают фиксированные комбинации длительно действующих бета2-агонистов и длительно действующих холиноблокаторов, которые следует рассматривать как препараты первой линии у большинства больных с симптоматическим течением ХОБЛ и практически у каждого, кто нуждается в регулярной поддерживающей терапии

Сходными оказались и выводы кохрейновского обзора 11 рандомизированных контролируемых исследований (9 839 больных), подготовленного N. Horita и соавт. [15]. Авторами было показано, что в ходе длительного приема (≤52 нед.) больными ХОБЛ фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ (по сравнению с ИГКС/ДДБА) наблюдаются достоверное снижение частоты обострений заболевания (ОШ 0,82; 95% ДИ: [0,70–0,96]), уменьшение риска развития пневмонии (ОШ 0,57; 95% ДИ: [0,42–0,79]) и улучшение качества жизни, а именно увеличение числа больных с изменением на 4 балла (минимальное клинически значимое различие) и более

Таблица 2. Фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ в лечении больных ХОБЛ

| ДДБА/ДДХБ | Средство доставки |
|---|--|
| Индакатерол/гликопирроний*, 110/50 мкг·1 р/сут В США зарегистрирован другой режим дозирования – 27,5/15,6 мкг·2 р/сут | Однодозовый порошковый ингалятор Breezhaler |
| Вилантерол/умеклидиний**, 25/62,5 мкг·1 р/сут | Многодозовый порошковый ингалятор Ellipta |
| Олодатерол/тиотропиум***, 2,5/2,5 мкг·1 р/сут | Многодозовый ингалятор, поддерживающий технологию «soft-mist» («мягкий туман»), RespiMat |
| Формотерол/аклидиний****, 400/12 мкг·2 р/сут | Многодозовый порошковый ингалятор Genuair |
| Формотерол фумарат/гликопирроний****, 4,8/9 мкг·2 р/сут | Дозированный аэрозольный ингалятор Aerosphere |
| Примечание. ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; в Российской Федерации препараты зарегистрированы под следующими торговыми названиями: * Ультибро Бризхалер. – ** Аноро Эллипта. – *** Спипло Респимат. – **** Дуаклир Дженуэйр. – ***** Не зарегистрирован. | |

¹ Ингаляционные глюкокортикостероиды

² Объем форсированного выдоха за первую секунду

³ St George's Respiratory Questionnaire (вопросник госпиталя Св.Георга)

⁴ Отношение шансов

⁵ Доверительный интервал

суммарного индекса вопросника SGRQ (ОШ 1,25 95% ДИ: [1,09–1,44]).

Таким образом, фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ превосходят по эффективности монокомпонентную терапию и комбинацию ИГКС/ДДБА, характеризуясь меньшим риском развития ятрогенной пневмонии по сравнению с лечебной программой, включающей ИГКС. Назначение последних становится оправданным лишь в случаях повторных обострений ХОБЛ, несмотря на продолжающийся прием ДДБА/ДДХБ, а также у отдельных категорий больных, воспалительный профиль заболевания которых предполагает «ответ» на ИГКС (рис. 1).

Как уже говорилось выше, в настоящее время доступны 5 фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, четыре из которых зарегистрированы в нашей стране (табл. 2). И в этой связи возникает закономерный вопрос: являются ли продемонстрированные в ходе контролируемых исследований, систематических обзоров и метаанализов эффекты различных фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ в равной степени характерными для каждого из представителей этого класса лекарственных средств, а если нет, то какое клиническое значение могут иметь существующие между ними различия?

Однозначно ответить на этот вопрос сегодня не представляется возможным. Во-первых, большинство из проведенных ранее исследований, где оценивалась эффективность и безопасность фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, отличались между собой характеристиками пациентов, длительностью самих исследований, выбором препаратов активного контроля и «конечных точек» оценки эффективности. Во-вторых, до недавнего време-

ни отсутствовали исследования прямого сравнения («head-to-head») отдельных представителей класса ДДБА/ДДХБ между собой.

Бета2-агонисты вызывают бронходилатацию посредством релаксации гладкомышечных клеток бронхов независимо от характера констриктивных стимулов, т. е. выступают в качестве функциональных антагонистов бронхоконстрикции

Очевидно, первым подобным опытом прямого сравнения явилось рандомизированное перекрестное открытое исследование G.J. Feldman и соавт. [17], в ходе которого сравнивались вилантерол/умеклидиний (25/62,5 мкг·1 р/сут) и олодатерол/тиотропий (5/5 мкг·1 р/сут) в группе симптоматических больных ХОБЛ (mMRC ≥ 2) 40 лет и старше ($n = 236$), со среднетяжелой бронхиальной обструкцией ($70\% \geq \text{ОФВ}_1 \geq 50\%$), не получавших ИГКС (рис. 2). Авторами было показано, что эффективность вилантерола/умеклидиния при оценке степени повышения конечного («наименьшего» или предбронхолитического) ОФВ_1 к исходу 8-недельного лечебного периода (первичная «конечная точка») превосходила таковую олодатерола/тиотропия на 41% – 180 и 128 мл соответственно ($P < 0,01$), при этом различие в приросте у пациентов, ранее не получавших базисной терапии («наивные» пациенты), было еще большим и составляло 51% ($P < 0,01$) в пользу комбинации «вилантерол/умеклидиний» [20].

Рисунок 1. Лечебный алгоритм больных ХОБЛ [16]

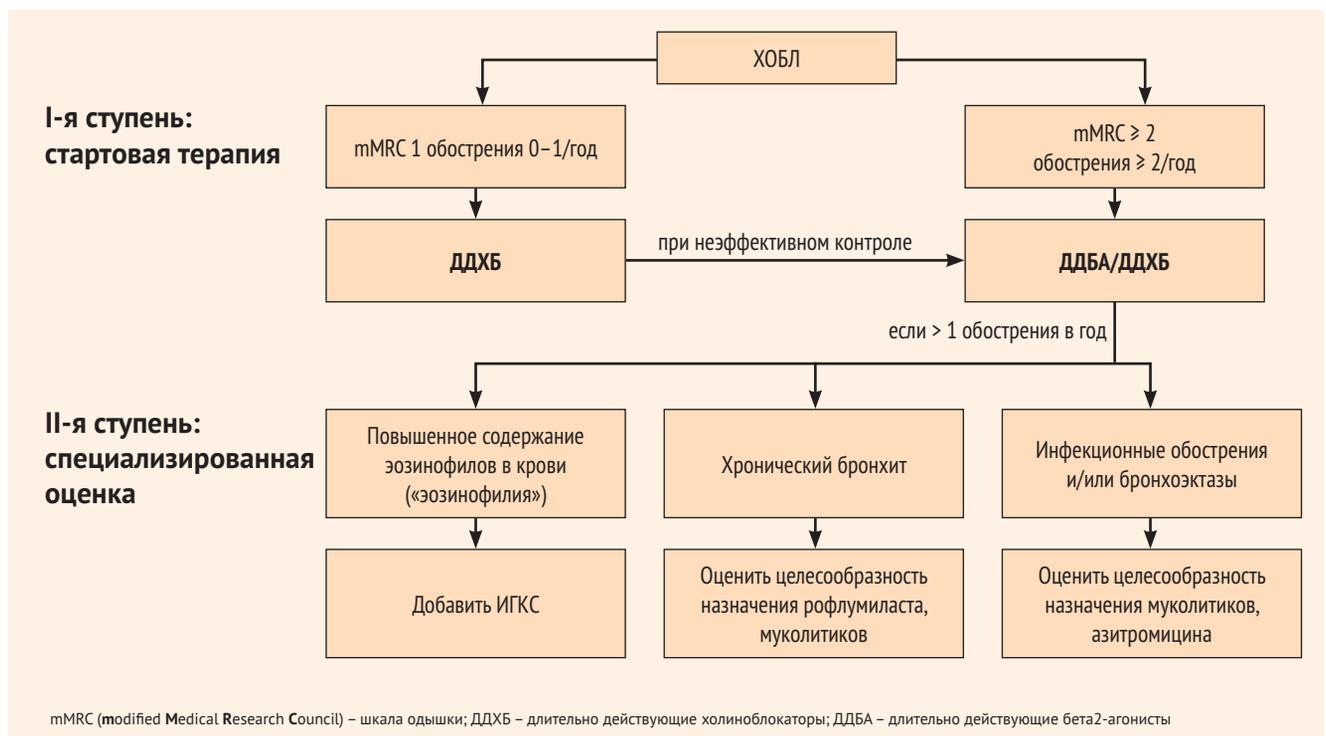
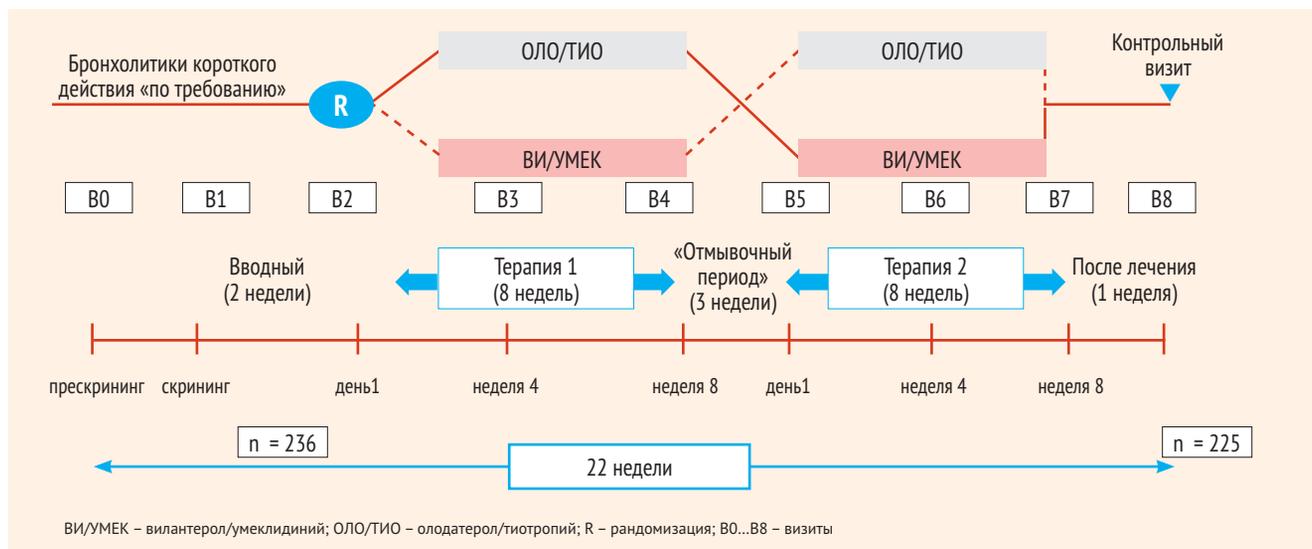


Рисунок 2. Дизайн исследования [17]



Как через 4, так и через 8 нед. применение вилантерола/умеклидиния в сравнении с олодатеролом/тиотропием сопровождалось более чем двукратным увеличением шансов минимального клинически значимого увеличения $ОФV_1$ (≥ 100 мл) – ОШ 2,09 и 2,05 ($P < 0,001$) соответственно. Подобные различия в динамике сурrogатного показателя бронхиальной проходимости коррелировали с бóльшим в случае приема вилантерола/умеклидиния приростом емкости вдоха (+39%), более демонстративным регрессом клинических симптомов и меньшей потребностью ситуационного применения бронходилататоров короткого действия: -0,94/сут и -0,68/сут ($P < 0,001$).

Показано, что в ходе длительного приема (≤ 52 нед.) больными ХОБЛ фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ (по сравнению с ИГКС/ДДБА) наблюдаются достоверное снижение частоты обострений заболевания

Очевидно, что результаты данного исследования следует принимать с известными оговорками ввиду отсутствия плацебо-контроля, относительно небольшой продолжительности лечебного периода (8 нед.), открытого дизайна исследования и ряда других ограничений. Однако при этом вывод авторов о существовании некоего «градиента эффективности» в ряду фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ представляется вполне аргументированным и совпадает с выводами ранее проведенных не прямых сравнительных исследований [18].

Несколько позже были опубликованы результаты еще двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований с перекрестным дизайном и двойным маскированием (A2349 и A2350), цель которых состояла в оценке эффективности и безопасности индакатерола/гликопиррония и вилантерола/умеклидиния у

симптоматических больных ХОБЛ ($mMRC \geq 2$) со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной обструкцией [19]. В отличие в исследования G.J. Feldman и соавт. [17] допускалось включение больных, ранее получавших ИГКС, которые продолжали их прием на протяжении всего 24-недельного лечебного периода. Первичной «конечной точкой» обоих исследований была меньшая эффективность гликопиррония/индакатерола в сравнении с вилантеролом/умеклидинием в отношении влияния на площадь под кривой $ОФV_1$ в течение 24 часов через 12 недель терапии ($ОФV_1 AUC_{0-24}$). Разница в величине изменения исходной площади под кривой $ОФV_1$ была больше на 11,5 мл и на 18,2 мл в группе вилантерола/умеклидиния, т. е. меньшая эффективность гликопиррония/индакатерола в сравнении с вилантеролом/умеклидинием подтверждена не была. Впрочем попытка сформулировать глобальные выводы данного исследования оказалась серьезно затруднена тем обстоятельством, что оно проводилось в США, и, естественно, дозировка применявшегося индакатерола/гликопиррония была специфичной для этой страны (27,5/15,6 мкг·2 р/сут).

Фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ превосходят по эффективности монокомпонентную терапию и комбинацию ИГКС/ДДБА, характеризуюсь меньшим риском развития ятрогенной пневмонии

В настоящее время завершилось еще одно прямое сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности формотерола фумарата/гликопирролата (9,6/18 мкг·2 р/сут) и вилантерола/умеклидиния (25/62,5 мкг·1 р/сут) у больных ХОБЛ со среднетяжелой – крайне тяжелой бронхиальной обструкцией [21]. Первичной «конечной точкой» в этом исследовании была

также меньшая эффективность по минимальному и пиковому значениям ОФВ₁. В этом прямом сравнении, проводимом в параллельных группах в течение 24 нед., также не удалось достичь заявленной «конечной точки» при сравнении формотерола фумарата/гликопирролата (9,6/18 мкг·2 р/сут) с комбинацией «вилантерол/умеклидиний».

Применение вилантерола/умеклидиния в сравнении с олодатеролом/тиотропиумом сопровождалось более чем двукратным увеличением шансов минимального клинически значимого увеличения ОФВ₁

Таким образом, сегодня мы располагаем многочисленными свидетельствами того, что фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ обеспечивают оптимальную бронходилатацию и играют первостепенную роль в предотвращении обострений ХОБЛ. Превосходя плацебо и активный контроль (ДДБА, ДДХБ, ИГКС/ДДБА), комбини-

рованные бронходилататоры могут отличаться по своему терапевтическому потенциалу, хотя имеющаяся доказательная база (неравнозначная по числу, масштабу и дизайну исследований), в т. ч. и единичные прямые сравнительные исследования, не позволяет сделать в каждом конкретном случае однозначный выбор в пользу той или иной фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ. Между тем интересным представляется то обстоятельство, что в проведенных прямых сравнительных исследованиях «двойных» комбинаций в качестве первичной «конечной точки» использовался ОФВ₁, а в качестве препарата сравнения – комбинация «вилантерол/умеклидиний» в ингаляторе Эллипта. Очевидно, накопление в ближайшей и среднесрочной перспективе данных из реальной клинической практики, дополненных результатами большего числа прямых сравнительных исследований, облегчат врачу выбор «правильного препарата» для «правильного пациента» ХОБЛ.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2018. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2018-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
- Lopez-Campos JL. Treatment strategies in chronic obstructive pulmonary disease: a proposal for standardization. *Arch Bronconeumol*, 2010, 46: 617-620.
- Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017: pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53: 324-335.
- COPD: NICE guideline DRAFT (July 2018). Available from: <http://www.nice.org.uk>.
- Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J COPD*, 2018, 13: 183-187.
- Williams DM, Rubin BK. Clinical pharmacology of bronchodilator medications. *Respir Care*, 2018, 63: 641-654.
- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest*, 2001, 120: 258-270.
- Hanania NA, Moore RH. Anti-inflammatory activities of beta2-agonists. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2004, 3: 271-277.
- Bennett WD, Almond MA, Zeman KL, et al. Effect of salmeterol on mucociliary and cough clearance in chronic bronchitis. *Pulm Pharmacol Ther*, 2006, 19: 96-100.
- Profita M, Giorgi RD, Sala A, et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy*, 2005, 60: 1361-1369.
- Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta-2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23: 257-267.
- Miravittles M, Baek S, Vithlani V, Lad R. Optimal bronchodilation for COPD patients: are all long-acting beta2-agonist/long-acting muscarinic antagonists the same? *Tuberc Respir Dis*, 2018, 81: 198-215.
- Price D, Østrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes – a review. *Int J COPD*, 2017, 12: 141-168.
- Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J COPD*, 2017, 12: 07-922.
- Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2: CD012066.
- Miravittles M, Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. *Eur Respir J*, 2017, 49: 1602200.
- Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther*, 2017, 34: 2518-2533.
- Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*, 2016, 149: 1181-1196.
- Kerwin E, Ferguson GT, Sanjar S, et al. Dual bronchodilation with indacaterol maleate/glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: results from two randomized, controlled, cross-over studies. *Lung*, 2017, 195: 739-747.
- Navarrete BA et al. Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium/Olodaterol in Maintenance-Naïve Patients with Moderate Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Post Hoc Analysis. *Pulm Ther*, 2018, June 20.
- <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2018/astrazeneca-provides-update-on-aeristo-phase-iiib-trial-for-bevespi-aerosphere-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease23082018.html>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Синопальников Александр Игоревич – д.м.н., профессор, завкафедрой пульмонологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

ТОЛЬКО АНОРО



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

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

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

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

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 37А, корпус 4 либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, по электронной почте ru.safety@gsk.com. На правах рекламы. RU/UCV/0006/18a 30.07.2018



Г.Л. ИГНАТОВА¹, В.Н. АНТОНОВ¹, М.П. КОСТИНОВ², А.Д. ПРОТАСОВ³¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва³ Самарский государственный медицинский университет

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЗАЩИТА И ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ – ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ МЕДАЛИ

Результаты исследований серотипового состава пневмококков в различных странах свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных заболеваний вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [3]. Основным путем снижения заболеваемости пневмококковыми инфекциями, как инвазивными, так и неинвазивными, является вакцинация населения. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, ВОЗ и ЮНИСЕФ считают необходимым включить эти вакцины для детей в национальные программы иммунизации во всех странах мира.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцинация, полисахаридные вакцины.

G.L. IGNATOVA¹, V.N. ANTONOV¹, M.P. KOSTINOV², A.D. PROTASOV³¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia² Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Moscow, Russia³ Samara State Medical University, Russia

INDIVIDUAL PROTECTION AND POPULATION EFFECT - TWO SIDES OF ONE MEDAL

The studies of the serotype composition of pneumococci in various countries indicate that over 80% of the most severe invasive diseases are caused by 20 serotypes, and 13 serotypes cause 70–75% of diseases globally [3]. The vaccination of the population is the main way to reduce the incidence of both invasive and non-invasive pneumococcal infections. With evidence of the safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines, WHO and UNCF consider it necessary to include these vaccines for children in the national immunization programs around the world.

Keywords: pneumococcal infection, vaccination, polysaccharide vaccines.

История изучения клинической значимости *Streptococcus pneumoniae* берет свое начало с конца XIX в. с описания Э. Клебсом (1875), Луи Пастером (1881) и Дж. Стернбергом (1881) данного микроорганизма при развитии различных заболеваний. В 1886 г. А. Френкель обосновал его роль в этиологии пневмонии и дал название пневмококк [1]. В 1920 г. пневмококк получил название *Diplococcus pneumoniae*, что соответствовало морфологии при микроскопии, а современное название *Streptococcus pneumoniae* стало официальным с 1974 г. [1]. В начале XX в. немецкий бактериолог Фред Нейфельд впервые разделил пневмококки на серотипы с помощью типоспецифических антисывороток. Это наблюдение заложило основу для последующих исследований, нацеленных на борьбу с пневмококковой инфекцией, включая открытие природы типоспецифических капсульных антигенов пневмококка, которые относятся к полисахаридам, и создание эффективных пневмококковых поливалентных полисахаридных вакцин [2]. Согласно международной диагностической схеме, разработанной в Дании (Statens Serum Institut), сформировано 46 групп антигенно-родственных серотипов с номерами от 1 до 48 (номера 26 и 30 в данной классификации не используются). Серотипы обозначаются цифрами и буквами и объединяются в одну серогруппу. Все серотипы распределяются между 21 серогруппой, каждая из которых представлена 2–5 серотипа-

ми, близкими по антигенной структуре, и 25 серологически однородными капсульными типами [2]. К настоящему времени в соответствии с особенностями капсульных полисахаридов описано более 90 серотипов пневмококка. Вирулентность, распространенность и медицинское значение серотипов пневмококков существенно различаются. Пневмококки 1-, 2, 3, 5, 7, 14, 16, 25, 28, 36, 43, 46 и 47-й серогрупп обладают более высокой вирулентностью (выделяются преимущественно при инвазивных инфекциях), серогруппы 6, 18, 19 и 23 изолируются преимущественно от носителей (*рис.*).

Результаты исследований серотипового состава пневмококков в различных странах свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных заболеваний вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [3]. Установленные различия в строении полисахаридной капсулы пневмококка могут быть использованы в дальнейшем для прогнозирования процесса замещения серотипов пневмококка в ходе распространения массовой иммунизации и усовершенствования дальнейших генераций вакцин [4]. Основными общепризнанными клиническими формами пневмококковой инфекции у детей чаще всего являются средние отиты, синуситы, менингиты [5]. У взрослых среди форм пневмококковой инфекции преобладают пневмония с и без бактериемии [6]. При

этом в РФ удельный вес внебольничных пневмоний среди причин смерти (инфекционные заболевания) в 2017 г. составил у взрослых 53%, а у детей – 36% [7]. К тому же следует отметить, что среди взрослых в РФ пневмококк является лидером среди бактериальных менингитов. При этом показатели заболеваемости лабораторно-расшифрованными случаями составил 0,18–0,22 на 100 тыс. населения для пневмококковых менингитов, в сравнении с 0,11–0,03 для менингококковых менингитов и 0,01 для гемофильных менингитов. Среди возрастной когорты 25 лет и старше летальность при пневмококковых менингитах составила 25–29% [8].

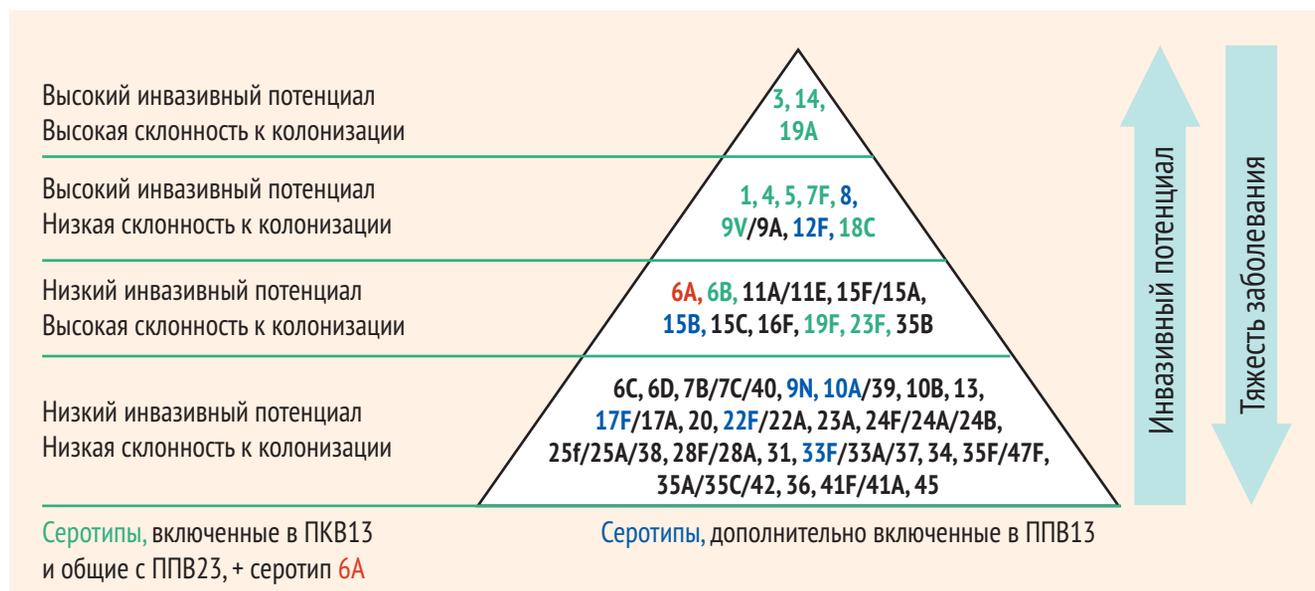
Основным путем снижения заболеваемости пневмококковыми инфекциями, как инвазивными, так и неинвазивными, является вакцинация населения. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, ВОЗ и ЮНИСЕФ считают необходимым включить эти вакцины для детей в национальные программы иммунизации во всех странах мира. При этом следует обратить внимание, что максимальный защитный эффект достигается при рутинной вакцинации всех детей первых двух лет жизни, а не только пациентов групп риска. Данный факт подчеркивается в позиции ВОЗ 2012 г., основных законодательных и рекомендательных документах в большинстве стран мира, в т. ч. и в нашей стране [9].

Важным моментом является не только понимание необходимости вакцинации, но и практическое выполнение поставленных задач. Если следовать правильному и поступательному формированию популяционной защиты, то, прежде всего, необходимо определиться с рядом моментов. Во-первых, это контингент потенциальных реципиентов. Во-вторых, это сроки начала и соблюдение схем вакцинации. И в-третьих, это целевые уровни охвата вакцинацией. Проведение иммунопрофилактики, в т. ч. у взрослых, в РФ регламентируются федеральным законом от 17 сентября 1998 г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилакти-

ке инфекционных болезней» и Календарем профилактических прививок РФ, утвержденным Приказом МЗ РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям» [10]. Федеральные клинические рекомендации 2015 г. «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции» особо подчеркивают необходимость и значимость вакцинопрофилактики с самого раннего возраста [6]. Нормативные показатели оценки полноты охвата прививками постоянно повышаются, но, как правило, охват прививками должен быть не ниже 95% для детей до трех лет и 97–98% в более старших возрастных группах.

Охват прививками косвенно отражает состояние иммунной прослойки населения при вакциноуправляемых инфекциях. Опыт борьбы с различными инфекционными болезнями показал, что охват прививками на уровне 80–90% недостаточен для эффективного управления инфекцией и может привести к вспышкам и эпидемиям [11]. По данным ВОЗ, ниже 60% – считается очень низким охватом вакцинации против пневмококковой инфекции [12]. В докладе Immunization Services Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC, опубликованном в ноябре 2017 г., высказывается озабоченность снижением охватом вакцинацией детей 19–35 месяцев в США всего на 1–2 процентных пункта в 2016 г. по сравнению с 2015 г. При этом популяционный охват вакцинацией детей в США за весь период массовой иммунизации детей (с 2000 г.) не регистрировался ниже 91,9% [13]. По данным главного внештатного эпидемиолога МЗ РФ академика Н.И. Брико, на конец 2017 г. против пневмококковой инфекции привиты 1 108 054 взрослых, т. е. 1% взрослого населения. Против пневмококковой инфекции, в соответствии с графиком национального календаря профилактических прививок, на первом году жизни привито 75% детей 2016 года рождения, и лишь 41% детей, рожденных

Рисунок. Распределение серотипов *S. pneumoniae* по инвазивному потенциалу и склонности к колонизации [адапт. из 38–43]



в 2015 г., своевременно получили законченный курс вакцинации (ревакцинацию на 2-м году жизни в 2016 г.) В 33 регионах РФ охват детей вакцинацией против пневмококковой инфекции (ПИ) меньше среднего по стране [14].

Таким образом, показатели охвата вакцинацией детского населения в РФ более чем в два раза отстают от рекомендованных ВОЗ.

В проекте Плана мероприятий по сокращению смертности от болезней органов дыхания в 2015 г. в РФ был определен целевой уровень лиц вакцинированных против ПИ из групп риска 10% [15]. По официальной статистике ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Форма 5, за 2017 г. данный уровень составил 0,94% [14]. Причем по некоторым регионам этот показатель составляет 0%.

При реализации программ вакцинопрофилактики большое значение имеет осведомленность врачей первичного звена и самих пациентов о возможностях применяемых вакцин. На кафедре терапии ИДПО ЮУГМУ МЗ РФ под руководством профессора Игнатовой Г.Л. разработана анкета, цель которой выяснить знания врачей об актуальности вакцинации, существующих схемах, показаниях, противопоказаниях. Опрошено 392 врача различных специальностей в городах РФ и Республике Казахстан. Анкетирование проводилось анонимно, что повышает объективность данных. По результатам анкетирования выяснилось, что более 90% терапевтов и врачей общей практики не знают общих сведений о пневмококковой инфекции, в частности 70% уверены, что существует всего 23 серотипа пневмококка, 24% думают, что их 13 видов. 86% опрошенных говорят о том, что полисахаридные вакцины имеют преимущества перед конъюгированными за счет охвата большего числа серотипов. 82% начинают вакцинацию с полисахаридной вакцины (ППСВ23) и не знакомы с позицией ВОЗ в данном вопросе об оптимальном начале вакцинации с конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ). 71% респондентов знают только об одной схеме вакцинации: или только ППСВ23, или только конъюгированная вакцина ПКВ13. Данные проведенного анкетирования свидетельствуют о недостаточных знаниях врачей первичного звена в области вакцинопрофилактики и их недостаточной вовлеченности в реализацию программ вакцинации для взрослых. Все это может создать значительные затруднения в достижении оптимального охвата населения вакцинацией.

Также интересны результаты анкетирования, проведенного среди врачей-педиатров Московской области в 2017 г. [16]. Опрос 105 врачей показал, что только 72,7% педиатров выделяют роль *S. pneumoniae* в развитии менингитов; 79,2 и 63,6% – в развитии острых средних отитов и синуситов. Присутствует путаница в выборе схемы вакцинации для ребенка младше 6 мес.: 41,6% педиатров считают необходимым прививать любого ребенка трехкратно, что не запрещено инструкцией, но противоречит Национальному календарю профилактических прививок (НКПП). Также нет четкого понимания разницы между двумя разновидностями вакцин для профилактики ПИ (конъюгированных и полисахаридных): 36,2%

врачей считают возможным использование ППСВ23 для детей первого года жизни, что невозможно как по инструкции (возрастные показания использования с 2 лет жизни), так и нецелесообразно с точки зрения иммунного ответа.

Информированное добровольное согласие населения на проведения профилактических мероприятий также имеет немаловажное значение при проведении массовой иммунизации и расширении НКПП.

Опрос родителей детей первого года жизни показал, что информацию о предстоящих прививках родители получают в первую очередь от своего врача-педиатра, а часть, полностью доверяя врачу, даже не вникает в вопросы вакцинации. О расширении НКПП осведомлены больше половины опрошенных, и 73,5% выражают положительное отношение к внедрению вакцинации против ПИ. Стоит отметить наличие некоторых сомнений родителей в вопросе обращения за назначением вакцинации против ПИ, которые основываются на недостаточном уровне знаний родителей, от каких заболеваний защищает данная вакцинация, а также стремлении отложить новую обязательную прививку на более поздний возраст [16].

Поствакцинальная популяционная защита – уменьшение циркуляции вакцин-специфичных серотипов пневмококка и снижение за счет этого риска заражения и заболеваемости невакцинированных когорт – возможна только при систематическом и планомерном проведении вакцинопрофилактики, начиная с самого раннего возраста. Причем этот эффект можно достигнуть только с использованием конъюгированных вакцин, учитывая особенности формирования иммунного ответа. Обоснованность данного утверждения приводят Jackson L.A., Janoff E.N., формулируя в 2008 г. новые парадигмы вакцинальной защиты [17]. Пневмококковая полисахаридная вакцина (ППСВ23) была лицензирована для использования в Соединенных Штатах более 30 лет назад, за это время две трети пожилого населения получили эту вакцину. Обсервационные исследования продемонстрировали, что пневмококковая полисахаридная вакцина снижает риск инвазивной пневмококковой инфекции, но ни обсервационные исследования, ни клинические испытания не продемонстрировали убедительных доказательств снижения частоты пневмонии у вакцинированных пожилых пациентов. Внедрение массовой вакцинации детей раннего возраста пневмококковой конъюгированной вакциной в популяции вакцинированных детей до 5 лет привело к значительному снижению инвазивных пневмококковых инфекций (до 85–100%), пневмоний (до 42%) и отитов, вызываемых вакцин-специфичными серотипами [18, 19]. Также отмечен дополнительный эффект в популяции непривитых (herd protection) – снижение инвазивных пневмококковых заболеваний, вызванных вакцин-специфичными серотипами среди пожилых людей, на 45–88% [20, 21].

Высокая эффективность пневмококковой конъюгированной вакцины у детей вызвала большой интерес к оценке возможности применения ее для профилактики инвазивных пневмококковых заболеваний и пневмонии у взрослых. 19 сентября 2014 г. CDC опубликовала рекомендации Консультативного комитета по иммунизационной

практике (ACIP) о рутинном использовании ПКВ13 как стартовой вакцины у взрослых в возрасте ≥ 65 лет с последующей вакцинацией ППСВ23. Это заменило предыдущую рекомендацию о том, что взрослые в возрасте ≥ 65 лет должны быть вакцинированы одной дозой ППСВ23 [22].

В мае 2018 г. опубликованы первые данные крупного наблюдательного проспективного исследования случай-контроль с отрицательным контролем по эффективности вакцинации ПКВ13 в реальной клинической практике (Луисвилл, шт. Кентукки, США) [23]. Выбранный дизайн исследования считается надежным типом наблюдательного исследования для оценки эффективности вакцины в реальной практике. Цель этого исследования состояла в том, чтобы определить эффективность ПКВ13 в реальных условиях жизни среди взрослых в возрасте 65 лет и старше после введения вакцинации ПКВ13 в США (с октября 2014 г.). В исследование включены взрослые в возрасте 65 лет и старше, госпитализированные по поводу внебольничной пневмонии в период с 1 апреля 2015 г. по 30 апреля 2016 г. с подтвержденной историей пневмококковой вакцинации ($n = 2034$). У большинства участников (88%) был один фактор риска заболевания и более, причем наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у госпитализированных пациентов были: хроническая обструктивная болезнь легких (52,6%), ишемическая болезнь сердца (35,4%), хроническая сердечная недостаточность (31,9%) и сахарный диабет (32,2%). 46% от общей численности пациентов считалось иммунокомпromетированными, т. е. имеющими наибольший риск развития пневмонии. В исследовании показано, что у вакцинированных ПКВ13 риск госпитализаций по поводу ВП на 73% (95% ДИ: 12,8–91,5%) ниже по сравнению с невакцинированными. Важно отметить, что эффективность Превенара 13 (ПКВ13) доказана в реальных условиях, когда пациенты получали вакцинацию против пневмококковой инфекции по рекомендациям лечащих врачей.

Regev-Yochay G., Katzir M. (2017) приводят факты, доказывающие влияние ранней и последовательной вакцинации ПКВ13 на примере формирования популяционного эффекта в Израиле. Массовая вакцинация детей первых лет жизни пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) почти ликвидировала инвазивные формы пневмококковых инфекций (ИПИ) у детей и оказала косвенное влияние на заболеваемость взрослых. В течение 6 лет заболеваемость снизилась с 6,15 до 1,81 (71%). Приблизительно половина всех пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Авторы делают вывод, что значительное снижение уровня ИПИ у взрослых в течение шести лет после внедрения ПКВ13 подчеркивает важность косвенной защиты для достижения общего воздействия на общественное здоровье, что следует учитывать при обсуждении потенциальных дополнительных преимуществ прямой вакцинации взрослых [24].

Tsaban G., Ben-Shimol S. (2017) при проведении метаанализа исследований по изучению эффективности вакцинации у детей и взрослых за 2000–2006 гг. делают вывод, что инвазивные пневмококковые заболевания и показатели пневмонии среди взрослого населения уменьшились в

большинстве стран после введения ПКВ в национальные календари прививок. Этот косвенный эффект для пожилых людей, по-видимому, зависит от уровня охвата ПКВ и времени внедрения вакцинации. Больше всех от внедрения ПКВ выигрывают взрослые старше 65 лет [25].

Данные эффекты по снижению заболеваемости и смертности от пневмококковых инфекций связаны с эффектом замещения серотипов пневмококка. Haas C., Vermees Q. (2017) опубликовали данные 5-летнего наблюдения за пациентами с различными формами пневмококковой инфекции. Цель исследования состояла в том, чтобы описать эволюцию серотипов и восприимчивость к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных как у взрослых, так и у детей из той же популяции с ИПИ или острым средним отитом (ОСО), через 5 лет после введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. С 2009 по 2015 г. было собрано 839 штаммов *S. pneumoniae* (481 взрослый и 358 детей). Проводили серотипирование с помощью латексной антисыворотки и молекулярных методов. Была протестирована антимикробная восприимчивость. По сравнению с 2009 г. общее количество штаммов, выделенных в 2015 г., уменьшилось у детей (263 против 53 соответственно) и у взрослых (220 против 131 соответственно). В период с 2009 по 2015 г. наблюдалось значительное уменьшение числа вакцин-специфичных штаммов *S. pneumoniae*, выделенных как у детей, так и у взрослых. Серотиповое покрытие ПКВ13 для ИПИ значительно снизилось: у взрослых с 67,7% (149/220) до 25,2% (33/131), а у детей с 75,1% (61/81) до 18,5% (5/27). Практически не регистрировались ИПИ у детей, вызванные серотипами 1, 7F и 19A, значительно уменьшилось количество ИПИ у взрослых, вызываемых серотипами 7F и 19A [26].

Важными моментами являются определение и понимание, в какой период после начала массовой вакцинации детей можно ожидать популяционный эффект и при каких схемах массовой вакцинации, достаточно ли будет популяционного эффекта для контроля над заболеваемостью взрослых (ИПИ и пневмонии). Был проведен систематический обзор и метаанализ, включающий данные 242 исследований из 27 развитых стран и 7 развивающихся. Цель работы: получить понимание полного эффекта от внедрения детских программ вакцинации ПКВ13 и выработки политики по использованию ПКВ13 и ППСВ23 у взрослых для ускорения элиминации заболеваний, вызываемых вакцин-специфичными серотипами пневмококка. Результаты систематического обзора и метаанализа подтвердили снижение заболеваемости ИПИ, вызванных вакцин-специфичными серотипами ПКВ13, в разных возрастных группах, при этом снижение заболеваемости носило выраженный и устойчивый характер. Также в разных возрастных группах подтверждено снижение заболеваемости ИПИ, вызванных 6 дополнительными вакцин-специфичными серотипами ПКВ13. Математическое моделирование позволило утверждать, что потребуется от 8 до 30 лет для достижения 90%-ного снижения заболеваемости ИПИ, вызванных серотипами 3, 19F, 19A, 7F и 6A среди групп непривитых [27]. При этом стоит помнить, что серотип 3

является лидером среди серотипов *S. pneumoniae*, ставших причиной тяжелых пневмоний у взрослых, в т. ч. и в РФ [28]. Серотип 19А имеет высокую антибиотикорезистентность, является лидером среди серотипов, вызывающих инвазивные пневмококковые инфекции (ИПИ). По данным исследования 2015–2016 гг. (США), среди невакцинированных пациентов 65 лет и старше, поступивших в стационары по поводу ВП (с определением этиологического возбудителя *S. pneumoniae*), чаще всего выделяли серотип 3 (38,5%), 19А (18,5%), 6А (3,8%), несмотря на самую длительную (более 16 лет) и успешную историю массовой иммунизации детей против ПИ и более чем 13-летнюю историю вакцинации ППСВ23 взрослых старше 65 лет [23].

Пациенты с ХОБЛ и сочетанной патологией, особенно сердечно-сосудистой, чаще всего переносят пневмонию, в т. ч. с летальным исходом. Соответственно, эти пациенты относятся к группе высокого риска развития тяжелой пневмонии и преждевременной смертности и нуждаются в первоочередном применении профилактических программ. В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире применяются вакцины двух типов: полисахаридные неконъюгированные (ППСВ) и ППСВ23 полисахаридные конъюгированные (ПКВ).

В основе действия полисахаридных вакцин лежит Т-независимый иммунный ответ. Полисахаридные вакцины содержат высокоочищенные капсульные полисахариды (в дозе по 25 мкг каждого) в качестве антигенов, которые активируют В-лимфоцит, запуская клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию ими антител класса IgM и в меньшей степени – IgG. При таком механизме иммунного ответа специфическая защита к пневмококковым антигенам недолговременна и не способствует развитию иммунной памяти. Существенным недостатком полисахаридных вакцин является их неэффективность у детей до двух лет, т. к. В-зависимые антигены трудно распознаемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей.

В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой, по сравнению с простыми полисахаридными вакцинами, иммунный ответ – он становится Т-зависимым. Антиген-презентирующая клетка распознает полисахаридный антиген, захватывая белок-носитель, одновременно обрабатывая и презентуя его Т-клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т-клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител преимущественно с IgM- на IgG-типы, связанные с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки; а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг (выработка клеток иммунной памяти) для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной [29].

Во врачебной среде бытует устоявшееся ошибочное мнение о преимуществе ППСВ23 по сравнению с ПКВ13, основывающееся на том факте, что ППСВ23 содержит боль-

ше капсульных полисахаридов пневмококка, чем ПКВ13, создает иммунитет против большего числа серотипов пневмококка, а значит, является более эффективной. Однако такая логика рассуждений ошибочна, т. к. не учитывает особенности иммунного ответа при применении ППСВ23 и ПКВ13, которые лежат в основе отмечающихся клинических эффектов и обосновывают неоспоримые преимущества конъюгированной пневмококковой вакцины.

В работе профессора Костинова М.П., Протасова А.Д., профессора Жесткова А.В. (2016) продемонстрировано формирование «клеток памяти» при использовании ПКВ13 на основе определения коэффициента сенсibilизации при использовании CD45-теста. Свидетельством о наличии клеток памяти является КС 0,2 и выше. У пациентов с ХОБЛ из группы ПКВ13 исходно (до вакцинации) КС составлял 0,1 при инкубации крови с препаратами ПКВ13 и ППСВ23, что свидетельствует об исходном отсутствии иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae*. Через 12 месяцев в данной группе КС составил 0,4 при инкубации крови с вакциной ПКВ13 ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением) и 0 при инкубации крови с вакциной ППСВ23 ($p > 0,05$). Это свидетельствует о формировании иммунной памяти к антигенам *S. pneumoniae*, входящим в состав 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины, у пациентов с ХОБЛ при вакцинации с использованием ПКВ13 [30]. Кроме того, в дальнейших работах этих же авторов показано сохранение иммунологической эффективности на протяжении 4 лет (срок наблюдения) [31].

Важно отметить влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на элиминацию *S. pneumoniae* из мокроты у больных ХОБЛ. Показано, что исследуемые схемы вакцинации (ПКВ13, ППСВ23, ППСВ23/ПКВ13 и ПКВ13/ППСВ23), кроме ППСВ23, способствовали статистически значимому снижению частоты высева *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ через 1 год после вакцинации. При этом наибольший процент снижения наблюдался в группе ПКВ13/ППСВ23 (100%). Через 4 года после вакцинации ни в одной из групп не отмечалось значимого снижения частоты высева пневмококка по сравнению с показателем до вакцинации ($p > 0,05$) [32].

Следующим важным моментом является клиническая эффективность вакцинации. В пятилетнем проспективном наблюдении 394 пациентов, выполненном в городском пульмонологическом центре г. Челябинска, изучалась сравнительная эффективность ПКВ13, ППСВ23. Основными конечными точками явились: динамика баллов по mMRC, ОФВ1, количество обострений, госпитализаций, число пневмоний [33]. Были сделаны основные выводы: включение вакцинопрофилактики ПКВ13 в план ведения пациентов позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. К этому следует отметить положительные результаты, полученные в Самаре и Москве, где доказано, что с уменьшением количества обострений основного заболевания сокращается в 2 раза количество курсов антибиотикотерапии у пациентов с ХОБЛ (наблюдение в течение 4 лет после

вакцинации ПКВ13), а при последовательной вакцинации ПКВ13, далее – ППСВ23 не было зарегистрировано случаев назначений системных антибиотиков [34, 35].

Следовательно, вакцинацию ПКВ13 можно рассматривать как базисную терапию наряду с бронходилатационной. Этот факт подтверждается новыми данными исследования, полученными в РФ, где показан не только специфический, но и выраженный неспецифический иммунный ответ с активацией субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, гуморального звена иммунитета и фагоцитоза, косвенно подтверждающимися транзитным антивирусным и антибактериальным неспецифическим иммунным ответом, аналогичным применению различных иммуномодуляторов и иммунокорректоров [33, 35, 36]. Этим можно объяснить значительное снижение количества обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций (в 4,5 раза по сравнению с довакцинальным периодом), число развития пневмоний сокращается в 8 раз. Подобные эффекты сохраняются как минимум на протяжении 5 лет наблюдения. Вакцинопрофилактика Превенаром 13 позволяет уменьшить риск неблагоприятных событий при ХОБЛ и увеличит выживаемость пациентов [34].

При этом следует отметить, что при использовании всех возможных схем иммунизации с использованием различных типов пневмококковых вакцин также показано преимущество моновалентной вакцинации с использованием конъюгированной вакцины, и особенно последовательной вакцинации ПКВ13, затем через 1 год ППСВ23, на качество жизни больных ХОБЛ. Через 1 год после вакцинации пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции во всех анализируемых группах отмечалось статистически значимое улучшение показателей влияния ХОБЛ на жизнь пациентов, оцененных с помощью САТ-теста (без учета степени тяжести), однако наибольшее снижение среднего балла отмечалось в группе ПКВ13/ППСВ23 (снижение на 12,4 балла). Через 4 года только в группе ПКВ13/ППСВ23 отмечалось значимое улучшение данного показателя (без учета степени тяжести заболевания), с 23,4 до 19 баллов ($p < 0,001$) [33]. При анализе показателей качества жизни по опроснику SGRQ установлено, что через 1 год после вакцинации происходят изменения КЖ по всем шкалам опросника. Так, у пациентов в группе ПКВ13 значение шкалы общего показателя КЖ снизилось на 5,83 балла (ДИ 4,20–7,45; $p < 0,05$). При анализе изменения КЖ по отдельным шкалам выявлено, что значение шкалы «симптомы» достоверно уменьшилось на 12,51 балла (ДИ 11,42–13,59; $p < 0,05$). Изменение субъективной оценки ограничения активности составило 4,06 балла (ДИ 3,06–5,07; $p < 0,05$). Уровень КЖ по шкале «влияние болезни» достоверно снизился на 6,52 балла (ДИ 5,15–7,89; $p < 0,05$). Через 3 года наблюдения тенденция к клинически и статистически значимому снижению показателей КЖ сохраняется. Общий показатель снизился на 5,16 балла (ДИ 3,52–6,67; $p < 0,05$), по шкале «симптомы» – на 12,34 балла (ДИ 11,23–13,45; $p < 0,05$), по шкале «активность» на 3,17 балла (без значимой клинической значимости, но с достоверной статистической ДИ 2,25–4,09; $p < 0,05$), по шкале «влияние» – на 5,54 (ДИ 4,13–6,94; $p < 0,05$) [38].

Немаловажным фактором является влияние вакцинации на долгосрочный прогноз у пациентов. Одним из таких показателей является прогностический оценочный индекс BODE, который имеет большую предсказательную точность, чем ОФВ1. На основании показателя данного индекса можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. Градации риска: низкий – 0–3 балла, средний – 4–6 баллов и высокий – 7–10 баллов. У пациентов, вакцинированных ПКВ13, имеется достоверное снижение прогностического индекса до 2,41 в первый год, к 5-му году этот показатель отмечается на уровне 2,54, т. е. сохраняется низкий риск неблагоприятных исходов по причине ХОБЛ. Это отличается от групп невакцинированных пациентов и вакцинированных ППСВ23, когда к 5-му году происходит увеличение данного индекса до средних уровней риска неблагоприятных исходов [38].

На основании полученных данных о частоте обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и числа госпитализаций оценена экономическая эффективность применения вакцинации ППСВ23 и ПКВ13. В результате анализа эффективности профилактики обострений ХОБЛ установлено, что применение ППСВ23 эффективно в целом в течение первых двух лет после вакцинации, статистически значимо сокращая число госпитализаций и амбулаторных обращений по причине ХОБЛ. Аналогичные результаты были получены для схемы профилактики, включающей ПКВ13, при этом, несмотря на то, что эффект был более выражен, чем при вакцинации ППСВ23, статистически значимого преимущества не достигнуто. В то же время на третьем году после вакцинации отмечается потеря эффекта от вакцинации с применением ППСВ23 – число госпитализаций по причине ХОБЛ ($RR = 0,84$ (95% ДИ: 0,68–1,03)) и число пневмоний ($RR = 1,71$ (95% ДИ: 0,86–3,38)) значимо не отличалось от отсутствия вакцинации. На четвертый год после профилактики в группе пациентов, вакцинированных ППСВ23, в сравнении с отсутствием вакцинации, нет отличий с точки зрения эпизодов обострения ХОБЛ ($RR = 0,95$ (95% ДИ: 0,86–1,04)), но значимо повышается число обращений по причине пневмонии ($RR = 2,01$ (95% ДИ: 1,24–3,27)). Данные, полученные на пятый год наблюдения, демонстрируют, что в группе пациентов, вакцинированных с использованием ППСВ23, также отмечается статистически значимое увеличение числа госпитализаций по причине пневмонии ($RR = 2,50$ (95% ДИ: 1,61–3,89)). В свою очередь, вакцинация с применением ПКВ13 сохраняла эффект на протяжении всех пяти лет наблюдения, значимо сокращая число обращений по причине как ХОБЛ, так и пневмонии, достоверно превосходя ППСВ23 начиная с третьего года после вакцинации.

С учетом различий в клинической эффективности по предотвращению обострений ХОБЛ и заболеваемости пневмонией для каждой группы пациентов рассчитаны прямые затраты, связанные с издержками на вакцинацию, госпитализации и амбулаторные обращения к врачу. Расчеты проводились согласно тарифному соглашению территориального отделения обязательного медицинского страхования Челябинской области, стоимость одного законченного случая стационарного лечения ХОБЛ состав-

ляет 16 500 руб., аналогичная стоимость законченного случая лечения пневмонии достигает 22 000 руб. Стоимость законченного случая амбулаторного лечения ХОБЛ или пневмонии составляет 450 руб. Стоимость вакцин была определена согласно результатам конкурсных торгов в Челябинской области, составив 1400 и 1550 руб. за дозу ППСВ23 и ПКВ13 соответственно. В первый год вакцинация позволяет сократить издержки системы здравоохранения в среднем на 11 420 руб. (68–72%) для каждого больного ХОБЛ, без значимых различий между вакцинами. Схожие результаты получены при анализе прямых затрат системы здравоохранения во второй год после вакцинации – экономия в сравнении с отсутствием профилактики достигала 11 596 руб. (65%) в случае применения ППСВ23 до 15 510 руб. (87%) – для ПКВ13. Однако на 3-й год после вакцинации на фоне потери эффекта от профилактики с применением ППСВ23 расходы для данной альтернативы не отличались от отсутствия профилактики (18 031 и 18 063 руб. соответственно), в то время как ПКВ13 сохраняет эффект и позволяет достигнуть экономии до 14 352 руб. (79%) в год на одного пациента. Применение ППСВ23 было связано с ростом расходов системы здравоохранения, достигавших 23 123 руб. в четвертый год, что на 13% выше, чем при отсутствии профилактики, и на 8 022 руб. (37,5%) – в пятый год после вакцинации. Данные дополнительные расходы в первую очередь связаны с большим числом госпитализаций по причине пневмонии, в то время как профилактика с применением ПКВ13 позволяла сэкономить до 17 126 руб. (80%) в год.

В конечном итоге, учитывая число зарегистрированных больных ХОБЛ в Челябинской области (около 27 600 пациентов в год), установлено, что профилактика с применением вакцин ППСВ23 и ПКВ13 в пятилетнем гори-

зонте позволит значительно сократить текущие издержки системы здравоохранения на 13,5 и 78,9% соответственно. При этом максимальная экономия бюджетных средств отмечается на фоне вакцинации с применением ПКВ13 за счет большей эффективности в предотвращении эпизодов обострений ХОБЛ и максимального сокращения числа госпитализаций без «ускользания» эффекта. Данная альтернатива позволит сократить издержки системы здравоохранения Челябинской области на 2 049,9 млн руб. в течение 5 лет, или в среднем на 409,9 млн руб. в год [33].

Таким образом, вышеперечисленные данные позволяют с достаточной степенью уверенности констатировать тот факт, что, рекомендуя и применяя конъюгированную пневмококковую вакцину в самом раннем возрасте, мы закладываем фундамент формирования здоровья на долгие годы, формируя в первую очередь индивидуальный иммунитет. Массовая вакцинация детей ПКВ с высоким уровнем охвата (не менее 95%) приносит дополнительную выгоду для здравоохранения – снижение ИПИ среди непривитого контингента. Вместе с тем практика показывает, что для кардинального решения вопроса снижения пневмоний и смертности от пневмоний требуется индивидуальная защита (вакцинация) лиц групп риска. Выполняя рекомендации ВОЗ, национальных и региональных программ вакцинопрофилактики, основанных на результатах многочисленных клинических, иммунологических и фармакоэкономических исследований, мы даем шанс нашим пациентам избежать серьезных последствий, а системе здравоохранения – в целом добиться серьезной экономии бюджета.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С. Пневмококки: взгляд сквозь призму истории. Руководство для врачей. 2010, 9: 39-40./ Kozlov RS. Pneumococci: a view through the prism of history. A guide for doctors. 2010, 9: 39-40.
2. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2014, 7-8: 83-85./ Mayanskiy NA, Alyabyeva NM, Lazareva AV, Katosova LK. Serotype variety and resistance of pneumococci. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2014, 7-8: 83-85.
3. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций /Baranov AA, Briko NI, Namazova-Baranova LS. Modern clinical and epidemiological characteristics of pneumococcal infections. <https://www.lvragh.ru/2012/04/15435406/>.
4. Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемкина Д.С. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Ледиатрическая фармакология*, 2018, 15(1): 58–74. doi: 10.15690/pf.v15i1.1844./ Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, Selimzyanova LR, Chemakina DS. Theoretical foundations and real results: review of materials on vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in the world. *Pediatricskaya Farmakologiya*, 2018, 15(1): 58-74. doi: 10.15690 / pf.v15i1.1844.
5. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов, инициированного Союзом педиатров России, на тему: «Бремя пневмококковых заболеваний в России» (Москва, 3 февраля 2009 г.). *Вопросы современной педиатрии*, 2009, 8(2): 104-108. /Recommendations of the expanded meeting of the Council of Experts initiated by the Union of Pediatricians of Russia on the topic: «The burden of pneumococcal diseases in Russia» (Moscow, February 3, 2009). *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2009, 8 (2): 104-108.
6. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2015. 24 с. /Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection. Federal clinical guidelines. Moscow, 2015. 24 p.
7. <http://rosprotrebnadzor.ru>.
8. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2016 год». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами. М., 2017./ Informational and analytical review "Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation, 2016". Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Federal Budgetary Research Institution "Central Research Institute of Epidemiology", Russian Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis. M., 2017.
9. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год. /Pneumococcal vaccines: WHO position paper, 2012. http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf.
10. <http://base.garant.ru/70647158/>.
11. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. *Лечащий врач*, 2012, 10: 57./Briko NI. Evaluation of the quality and effectiveness of immunoprophylaxis. *Lechashchiy Vrach*, 2012, 10: 57.
12. <http://view-hub.org/viz?YXbWwWQ9MSZpbmRpY2F0b3JpZD01NSZvdmVybGF5aWwQ9NA>.
13. Hill HA, Flam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, Kang Y. Vaccination Coverage Among Children Aged 19-35 Months. United States, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29095807>.
14. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/23/stranitsa-967/v-minzdrave-rossii-sostoyalos-videselektornoe-soveshanie-s-sub-ektami-rossiyskoy-federatsii-po-voprosam-organizatsii-vepidemicheskoy-sezone-2017-2018-gggcie.ru/>.
15. <http://regulation.gov.ru/project/22676.html>.

16. Филатов Н.Н., Костинов М.П., Елагина Т.Н., Локтионова М.Н., Лисичина Е.В., Новикова Ю.Б. Факторы, влияющие на охват вакцинацией против пневмококковой инфекции детей первого года жизни на начальных этапах вакцинации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2017, 3(94): 78-83. /Filatov NN, Kostinov MP, Elagina TN, Loktionova MN, Lisicina EV, Novikova YuB. Factors affecting the coverage of infants with vaccination against pneumococcal infection at the initial stages of vaccination. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*, 2017, 3 (94): 78-83.
17. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844484>.
18. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*, 2013 Dec 16, 31(52): 6232-8.
19. Rinta-Kokko et al. Comparison of different study designs of the estimation of PCV10 effectiveness against invasive pneumococcal disease (IPD) during national vaccination programme (NVP) in Finland. E-poster, 26-30th June, ISPPD 2016.
20. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, Suppli CH, Konradsen HB, Valentiner-Branth P. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*, 2014 Oct 15, 59(8): 1066-73.
21. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2015 May, 15(5): 535-43.
22. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Стырт Е.А. Пневмококковая вакцина у взрослых снижает риск инфекций, вызванных стрептококком пневмонияе. *Клиническая медицина*, 2016, 94(1): 61-66. /Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Styrta EA. Pneumococcal vaccine in adults reduces the risk of infections caused by streptococcus pneumoniae. *Clinicheskaya Meditsina*, 2016, 94 (1): 61-66.
23. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy312/5000157> (Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design JM McLaughlin, Q Jiang, RE Isturiz, HL Sings, DL Swerdlow, BD Gessner, RM Carrico, P Peyrani, TL Wiemken, WA Mattingly, JA Ramirez and L Jodar. *Clinical Infectious Diseases*).
24. Regev-Yochay G, Katzir M. The herd effects of infant PCV7/PCV13 sequential implementation on adult invasive pneumococcal disease, six years post implementation, a nationwide study in Israel. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342668>.
25. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsaban+G.%2C+Ben-Shimol+S>.
26. Hays C, Vermeë Q, et al. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hays+C%2C+Vermeë+Q>.
27. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, McCarthy ND, Petrou S. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2017 Jan, 5(1): e51-e59.
28. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. с соавт. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии*, 2013, 5(4): 35-41. /Lobzin YuV, Sidorenko SV, Kharit SM et al. Serotypes of Streptococcus pneumoniae, causing leading nosological forms of pneumococcal infections. *Zhurnal Infektologii*, 2013, 5 (4): 35-41.
29. Федосеев М.В., Галицкая М.Г., Намазова Л.С. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения. *Педагогическая фармакология*, 2008, 5(6): 8-14. /Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Namazova LS. The era of conjugated vaccines: the international experience of successful application. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2008, 5 (6): 8-14.
30. Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*, 2016, 88(5): 62-69. /Protasov AD, Kostinov MP, Zhestkov AV. Choice of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease through immunological and clinical prism. *Terapevticheskij Arkhiv*, 2016, 88 (5): 62-69.
31. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. [и др.] Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*, 2017, 12(2): 165-174. <http://dx.doi.org/10.17116/terarkh20178912165-174>. / Protasov AD, Zhestkov AV, Kostinov M.P. [et al]. Analysis of long-term efficacy results and the formation of adaptive immunity in the use of different drugs and vaccination schemes against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskij Arkhiv*, 2017, 12 (2): 165-174. <http://dx.doi.org/10.17116/terarkh20178912165-174>.
32. Protasov A, Kostinov M, Zhestkov A. Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. Paper presented at: 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases, June 26th – 30th, 2016, Glasgow, UK.
33. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекцией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пulьмонологи*, 2018, 28(2): 185-192. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192>. /Ignatova GL, Antonov VN. Five-year analysis of the effectiveness of vaccination of pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologi*, 2018, 28 (2): 185-192. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192>.
34. Протасов А.Д., Костинов М.П. Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, Патент РФ на изобретение №2600838/27.10.2016. Бюл. №30. /Protasov AD, Kostinov MP. The method of activation of antiviral protection factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Patent of the Russian Federation for invention No. 2600838 / 27.10.2016. Бул. № 30.
35. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей. Под ред. Костинова М.П. М.: Созвездие, 2013. 112 с. / Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology: A guide for doctors. Ed. by Kostinov MP. M.: Sozvezdie, 2013. 112 p.
36. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пulьмонология*, 2016, 4: 473-480. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-473-480. / Ignatova GL, Antonov VN. The impact of vaccine prophylaxis on quality of life and prognostic indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2016, 4: 473-480. doi: 10.18093 / 0869-0189-2016-26-4-473-480.
37. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations, and Antibiotic Resistance. *J Korean Med Sci*, 2013, 28: 4–15.
38. Yildirim I, Hanage WP, Lipsitch M, Shea KM, Stevenson A, et al. Serotype specific invasive capacity and persistent reduction in invasive pneumococcal disease. *Vaccine*, 2010, 29: 283–288.
39. Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, et al. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of Streptococcus pneumoniae in a population of children. *J Infect Dis*, 2006, 194: 682–688.
40. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. Site-specific disease potential of individual Streptococcus pneumoniae serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25: 602–607.
41. Kronenberg A, Zucs P, Droz S, Muhlemann K. Distribution and invasiveness of Streptococcus pneumoniae serotypes in Switzerland, a country with low antibiotic selection pressure, from 2001 to 2004. *J Clin Microbiol*, 2006, 44: 2032–2038.
42. Cho EY, Kang HM, Lee J, Kang JH, Choi EH, et al. Changes in Serotype Distribution and Antibiotic Resistance of Nasopharyngeal Isolates of Streptococcus pneumoniae from Children in Korea, after Optional Use of the 7-Valent Conjugate Vaccine. *J Korean Med Sci*, 2012, 27: 716–722.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., профессор, завкафедрой терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Антонов Владимир Николаевич – к.м.н., доцент кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Костинов Михаил Петрович – д.м.н., доктор медицинских наук, профессор, завлабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. Мечникова

Протасов Андрей Дмитриевич – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО САМГМУ

ОТХАРКИВАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА:

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА И ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ФИТОТЕРАПИИ

Фитотерапия занимает особую нишу в лечении острых респираторных инфекций. В статье рассматриваются причины и механизмы кашля, а также возможности его терапии с помощью препаратов растительного происхождения. Представлено многоцелевое воздействие фитопрепаратов на все звенья патогенеза кашля: облегчение откашливания мокроты, улучшение дренажной функции бронхов, а также противомикробный эффект, что является неотъемлемой частью лечения. Отмечена совместимость фитопрепаратов с другими лекарственными средствами для лечения респираторной патологии.

Ключевые слова: фитотерапия, острые респираторные инфекции, отхаркивающие лекарственные средства, Эвкабал®.

N.B. LAZAREVA, V.A. ERMAKOVA

Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia

EXPECTORANTS: PRINCIPLES OF CHOICE AND POSSIBILITIES OF MODERN HERBAL THERAPY

Herbal therapy occupies a special niche in the treatment of acute respiratory infections. The article discusses the causes and mechanisms of cough, as well as the possibility of its therapy with herbal drugs. It presents the multipurpose effect of phytopreparations on all components of the cough pathogenesis: they facilitate expectoration, improve the bronchial drainage, as well as the antimicrobial effect, which is an integral part of the treatment. The authors highlighted the compatibility of phytopreparations with other drugs for the treatment of respiratory pathology.

Keywords: phytotherapy, acute respiratory infections, expectorants, Eucabal®

Заболевания верхних (ОРВИ, фарингиты, ларингиты, трахеиты) и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) составляют треть всех амбулаторных обращений к врачам общей практики. Кашель является самым частым симптомом при бронхолегочной патологии. Он может быть сухим или сопровождаться отделением мокроты. Кашель является защитным механизмом, цель которого – выведение из дыхательных путей чужеродных частиц, микроорганизмов или патологического бронхиального секрета, очищение и восстановление проходимости дыхательных путей.

Кашель возникает при раздражении рецепторов блуждающего нерва в рефлексогенных зонах, расположенных на задней поверхности надгортанника, в гортани, в области голосовых связок и подсвязочного пространства, в бифуркации трахеи и местах ответвления основных бронхов, на плевре. Существенно, что функция мерцательного эпителия нарушается при ряде вирусных инфекций; хронических воспалительных процессах; воздействии различных токсических веществ и дымов, которые обычно являются причиной хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких. Однако защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты (вязкость, эластичность, адгезивность). Мокрота может быть жидкой, и тогда она легко смещается по бронхиальному дереву, достигает кашлевых рецепторов, вызывает кашель – и легко откашливается.

При развитии инфекционно-воспалительного процесса дыхательной системы происходит изменение характе-

ра кашля в виде увеличения его частоты, интенсивности и продолжительности, а также нарушения способности к откашливанию мокроты. В начале острой респираторной инфекции обычно отмечается сухой или малопродуктивный влажный кашель со скудным количеством мокроты. При воспалении слизистой оболочки дыхательных путей вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса кашель становится защитной реакцией, направленной на улучшение дренажной функции бронхов. Неэффективность кашля может быть обусловлена значительной вязкостью мокроты, недостаточно выраженным кашлевым рефлексом, недостаточно глубоким дыханием, нарушением бронхиальной проходимости. При острых респираторных заболеваниях развивается секреторная гиперреактивность, сопровождающаяся повышенным образованием густого вязкого секрета, а нарушения мукоцилиарного клиренса приводят к ухудшению экспекторации секрета и способствуют чрезмерному его скоплению в дыхательных путях. Вязкая мокрота плохо смещается их дистальных отделов воздухоносных путей, она может фиксироваться на слизистой бронхов, и требуются значительные усилия или многократный кашель для ее отделения.

Характеристика кашля также может помочь установить причину его возникновения, для чего важно установить его продолжительность. По длительности существования выделяют острый кашель (до 3 нед.), затяжной (подострый) (от 3 до 8 нед.) и хронический (более 8 нед.) (табл. 1).

Подобное деление в значительной степени условно. Так, развившийся при респираторной инфекции кашель (первоначально определяемый как острый) в части случа-

ев продолжается значительно дольше 2–3 нед. в связи с тем, что вирусная инфекция может вызывать генерализованное воспаление слизистой оболочки бронхов, проявляющееся выраженной гиперреактивностью и гиперпродукцией бронхиальной слизи. Постинфекционный кашель может продолжаться беспокоить больного в течение длительного времени [2].

При отсутствии корректного своевременного лечения кашля прогрессирование воспалительного процесса, десквамация реснитчатого эпителия могут способствовать присоединению бактериальной флоры и развитию осложнений. В качестве симптоматического лечения используются препараты, влияющие на частоту, интенсивность и характер кашля [3]. В зависимости от фармакодинамики среди них выделяют **муколитические, противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства.**

Муколитические препараты влияют на физические и химические свойства мокроты посредством расщепления сложных муцинов, что ведет к ее разжижению. Показаниями для применения препаратов этой группы являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой (хронические бронхолегочные воспалительные процессы). Сильное разжижение мокроты при нарушенном ее оттоке может привести к переполнению бронхов секретом, поэтому при приеме муколитиков должен быть обеспечен адекватный дренаж бронхов (постуральный дренаж, вибромассаж грудной клетки). В случае выраженного муколитического эффекта суточную дозу препаратов уменьшают.

Выделяют три группы *муколитических препаратов*:

1. *Протеолитические ферменты* (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.) разжижают мокроту за счет разрыва пептидных связей белка геля мокроты, что облегчает ее отделение.
2. *Аминокислоты с SH-группой* разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи. К этой группе относятся ацетилцистеин, карбоцистеин, месна.
3. *Мукорегуляторы* представляют собой генерацию препаратов, производных визицина. Эти препараты оказывают муколитическое и отхаркивающее действие, что

обусловлено деполимеризацией и разрушением мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Кроме того, они стимулируют регенерацию реснитчатых клеток мерцательного эпителия и повышают его активность. Представителями этой группы являются бромгексин и амброксол, которые могут применяться при респираторных инфекциях, сопровождающихся кашлем с затрудненным отхождением мокроты [4]. Следует отметить, что муколитические препараты нельзя комбинировать с противокашлевыми средствами, так как накопление в бронхах большого количества «жидкой» мокроты при угнетенном кашлевом рефлексе создает предпосылки для нарушения мукоцилиарного клиренса.

Противокашлевые средства – лекарственные препараты, угнетающие кашлевой рефлекс. Данный эффект может быть достигнут за счет снижения чувствительности рецепторов эфферентных окончаний блуждающего нерва, представленных в органах дыхания, или в результате угнетения кашлевого центра продолговатого мозга. Показаниями к применению противокашлевых лекарственных средств являются те клинические состояния, при которых отмечается сухой, частый кашель, приводящий к рвоте, нарушению сна и аппетита (мучительный, истощающий кашель). При гриппе, остром ларингите, трахеите, бронхите и других заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся истощающим непродуктивным кашлем, применение противокашлевых препаратов может быть признано целесообразным. Частый болезненный кашель при сухом плеврите также является показанием для назначения данных лекарственных средств [5]. Противокашлевые препараты противопоказаны при влажном кашле, легочных кровотечениях, нарушениях функции мерцательного эпителия.

Среди противокашлевых ЛС выделяют:

1. *Противокашлевые средства центрального действия* оказывают прямое угнетающее влияние на кашлевой центр; кроме того, обладают анальгетическим действием. К ним относятся препараты с наркотическим эффектом и препараты, оказывающие ненаркотическое противокашлевое действие в сочетании с обезболивающим, успокаивающим эффектом. Наркотические препараты используются крайне редко, в основном в условиях стационара, из-за возможного одно-

Таблица 1. Основные причины острого и хронического кашля [1]

| Острый кашель (до 3 нед.) | Хронический кашель (8 нед. и более) | Затяжной (подострый) кашель (более 3 нед.) |
|--|--|---|
| <i>Сухой (непродуктивный)</i> | | Постинфекционный кашель (до 8 нед.), кашель как единственный или превалирующий симптом тяжелого соматического заболевания |
| ОРВИ, риниты и синуситы (аллергические и неаллергические), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), сердечная астма, сухой плеврит, наружный отит, перикардит, пневмоторакс, аспирация инородного тела, коклюш | Бронхиальная астма (кашлевой вариант), хронические воспаления носоглотки, интерстициальные болезни легких, прием ингибиторов АПФ, объемные процессы в средостении, невротический (психогенный) | |
| <i>Продуктивный (влажный)</i> | | |
| Острый бронхит, пневмония | Хронический бронхит, бронхоэктазии, бронхиальная астма (классический вариант), рак бронхов, муковисцидоз, застойная левожелудочковая недостаточность | |

временного угнетения дыхательного центра и уменьшения дыхательного объема. Кроме того, они способны вызывать наркотическую зависимость. Препараты ненаркотического действия используются шире. Показанием к их назначению является необходимость в подавлении кашля, что, в частности, в педиатрической практике встречается редко. У детей раннего возраста она возникает при коклюше, сухом плеврите и в случаях очень интенсивного продуктивного кашля при излишне обильном и жидком бронхиальном секрете (бронхорея), когда появляется угроза аспирации.

2. *Противокашлевые средства периферического действия* (например, преноксдиазина гидрохлорид) угнетают чувствительные нервные окончания слизистой оболочки дыхательных путей, то есть блокируют периферическое (афферентное) звено кашлевого рефлекса. Эффективным противокашлевым средством периферического действия является увлажнение слизистых (аэрозоли и паровые ингаляции).

Отхаркивающие лекарственные средства показаны, если кашель не сопровождается наличием густой, вязкой мокроты, но отделение ее затруднено. Отхаркивающие лекарственные средства в подавляющем большинстве случаев представлены препаратами растительного происхождения рефлекторного и резорбтивного действия. Отхаркивающие препараты рефлекторного действия – это препараты, содержащие алкалоиды или сапонины (настой трав термопсиса, корня ипекакуаны, отвар корня истода, настой корня алтея и др.). При приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что рефлекторно возбуждает в продолговатом мозге центр блуждающего нерва. Это увеличивает секрецию слизистых желез бронхов, разжижает бронхиальный секрет, увеличивает перистальтическое сокращение бронхиальной мускулатуры. Препараты резорбтивного действия (йодиды, настой травы чабреца, плодов аниса, эвкалиптовое масло и т. д.) всасываются в желудочно-кишечном тракте, затем выделяются слизистой оболочкой бронхов, разжижая при этом бронхиальный секрет и увеличивая его количество. В клинической практике используются в основном отхаркивающие средства растительного происхождения, имеющие в своем составе алкалоиды или сапонины, которые стимулируют секрецию бронхиальных желез и продвижение мокроты из нижних отделов респираторного тракта, а также оказывают бактерицидный эффект [6]. Эфирные масла как компонент фитопрепарата обеспечивают муколитическое, противомикробное, а также спазмолитическое (на гладкую мускулатуру бронхов) действие. Антиоксидантная активность в растительных средствах обеспечивается флавоноидами. Реже используются синтетические и комбинированные, а также отхаркивающие препараты резорбтивного действия – гидрокарбонат натрия и йодиды, которые, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, выделяются слизистой оболочкой бронхов, разжижая при этом секрет и увеличивая его количество. Использование отхаркивающих препаратов рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях при наличии

сухого малопродуктивного кашля. Однако эти препараты не рекомендуется сочетать с антигистаминными и седативными средствами, а также с осторожностью применять у пациентов с аллергическими болезнями.

Показаниями для назначения отхаркивающих лекарственных препаратов являются острые и хронические воспалительные заболевания органов дыхания, в случае если кашель не сопровождается наличием густой, вязкой, трудноотделимой мокроты. Таким образом, перечень лекарств, применяемых для лечения кашля у пациента, довольно велик. Правильный выбор и рациональное применение лекарственного средства в зависимости от причины и клинических проявлений кашля могут существенно повысить эффективность основного лечения [7].

Использование растительных лекарственных средств для лечения и профилактики различных заболеваний (фитотерапия) имеет давнюю традицию во всем мире. В последние годы популярность фитотерапии, несмотря на большие успехи в создании химических лекарств, возрастает. Интерес к природным целительным веществам и препаратам, создаваемым на их основе, увеличивается благодаря как уникальным свойствам фитопрепаратов, так и стремительно развивающимся технологиям исследований в биологии, медицине и производстве лекарственных препаратов [8]. Однако, несмотря на широкую распространенность растительных препаратов, многие из них не обладают достаточной доказательной базой в отношении эффективности и безопасности. Тем не менее стандартизованные фитопрепараты, созданные при помощи современных технологий, имеют необходимый уровень безопасности, а возможность их длительного применения без побочных явлений с сохранением терапевтической эффективности делает фитотерапию незаменимой при лечении различных заболеваний. Существует большое количество средств растительного происхождения, оказывающих противокашлевое и отхаркивающее действие [9]. Отличительной чертой растительных средств является более мягкое действие, особенно при длительном кашле. Имеются данные об использовании целебных свойств растений древнейшими народами мира. Еще во времена Галена возникло стремление к удалению из растений балластных веществ, не оказывающих терапевтического действия. Дальнейшее развитие научных знаний привело к выделению из растений чистых действующих веществ, обладающих выраженным эффектом и поддающихся более точной дозировке [10].

При приеме фитопрепаратов побочные эффекты, случаи непереносимости, проявления лекарственной болезни наблюдаются сравнительно редко [11]. Так, побочные реакции от применения фитопрепаратов встречаются в 5 раз реже, чем при использовании других лекарственных средств. Фитопрепараты обладают сравнительно низкой токсичностью. Благодаря этим качествам натуральные препараты относительно безопасны. Вместе с тем фитопрепараты высокоэффективны, так как обладают высокой биологической активностью. Также фитопрепараты обладают хорошей совместимостью с синтетическими препаратами, позволяя, при их разумном сочетании, существенно повышать терапевтический эффект лечения. Благодаря особенностям свое-

го действия фитопрепараты используются для лечения детей младшего возраста, женщин в период беременности и грудного вскармливания [12]. Эти же качества фитопрепаратов делают возможным их продолжительное применение, особенно при лечении хронических заболеваний.

Фитопрепараты наиболее результативны при острых инфекционных заболеваниях респираторного тракта, когда нет необратимых изменений реснитчатого эпителия и бокаловидных клеток. Средства на растительной основе с отхаркивающим эффектом могут быть многокомпонентными (с экстрактом корня солодки голой, корневища имбиря, плодов аниса обыкновенного, листьев подорожника и алтея лекарственного) и поликомпонентными (та же составляющая с включением других ингредиентов, обладающих противовоспалительным, спазмолитическим, болеутоляющим или антиоксидантным действием) [13].

Одним из фитопрепаратов, широко используемых при кашле, является Эвкабал®, обладающий отхаркивающим и противовоспалительным действием. Разрешен к медицинскому применению в составе комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей (трахеит, бронхит, трахеобронхит), сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой, а также спастическим кашлем. Препарат представлен в лекарственной форме сиропа, содержащей в качестве действующих веществ комбинацию экстрактов подорожника и тимьяна. Входящий в состав сиропа экстракт подорожника, наравне с обволакивающим и смягчающим действием, повышает активность мерцательного эпителия, оказывает выраженный противовоспалительный, антигипоксический, иммуномодулирующий (стимулирует интерферогенез) и противомикробный эффект. Фитонциды и фенолы подорожника способствуют уменьшению выраженности катаральных явлений в дыхательных путях, а также оказывают противомикробное действие [14]. В связи с тем, что сухой кашель, как правило, наблюдается в первые дни респираторной вирусной инфекции, это свойство растения является особенно актуальным. Листья подорожника ланцетовидного содержат полисахариды растительного происхождения. Растительные слизи образуют тонкий слой и механически защищают слизистую оболочку дыхательных путей от раздражающих агентов, которые провоцируют кашлевой рефлекс, и, таким образом, успокаивают сухой, раздражающий кашель. Подорожник усиливает секрецию желез эпителия дыхательной системы, что облегчает удаление слизи из бронхов; модифицирует сухой мучительный кашель, возникающий в ранние сроки респираторной инфекции, в продуктивный. Кроме этого, активные компоненты растения стимулируют процессы регенерации в коже и на слизистых оболочках, способствуют восстановлению мукоцилиарного клиренса [15].

Фармакологические свойства биологически активных веществ подорожника ланцетовидного используются в традиционной медицине по всему миру при широком спектре заболеваний, поэтому фармакологами исследовались возможности применения препаратов на самых разных моделях (табл. 2). Большинство экспериментов были проведены с суммарными извлечениями (экстрактами).



Эвкабал — ЧТОБЫ КАШЕЛЬ ПРОПАЛ!

Эвкабал сироп и Эвкабал Бальзам С —
дуэт немецких препаратов
от кашля на растительной основе
для детей и взрослых.

Комплексный подход к лечению кашля.
Используйте Эвкабал сироп **внутри**
и Эвкабал Бальзам С **наружно**.

esparma®

Сделано в Германии

Рег. уд. № П № 003014/01 от 26.07.2010
Рег. уд. № П № 016297/01 от 07.06.2010
Представительство «Эспарма ГМОХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70
www.esparma.ru

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 2. Фармакологические свойства биологически активных веществ подорожника ланцетовидного [16]

| Компоненты: биологически активные вещества (БАВ) | Биологическая активность | Источник |
|--|--|----------|
| Полисахариды | Высокая антикомплиментарная активность | [17] |
| | Противоязвенная, противовоспалительная активность (биологическая модель: формалиновый, декстрановый отеки) | [18] |
| | Отсутствие токсичности при длительном приеме | [19] |
| | Активация системы комплемента, индукция фактора некроза опухоли (TNF- α) моноцитов человека | [20] |
| | Мембраностабилизирующая, комплементарная активность | [21] |
| | Антибактериальная активность | [22] |
| Липиды | Выраженная ранозаживляющая активность | [23] |
| Эфиры кофейной кислоты (плантамайозид, актеозид) | Противовоспалительная активность | [24] |
| | Антиоксидантная активность | [25] |
| | Антибактериальная активность | [26] |
| | Анальгетическая активность | [27] |
| Иридоиды (аукубин) | Противовоспалительное действие | [28] |
| | Спазмолитическое действие | [29] |

Тимьян ползучий (или чабрец) содержит до 2,5% эфирного масла, тимол и карвакрол – до 64%; кроме того, в растении содержатся флавоноиды. Тимьян обладает отхаркивающим и возбуждающим секрецию слизи в бронхах действием. Доказан и его спазмолитический эффект, обусловленный неконкурентным неспецифическим подавлением реакции веществ, способствующих спазму гладкой мускулатуры (ацетилхолин, гистамин, L-норадреналин и др.). Эфирное масло тимьяна и тимол наделены антибактериальным и противогрибковым свойством. К активным компонентам тимьяна чувствительны такие возбудители, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, а также множество других бактерий. Противогрибковый эффект тимьяна проявляется в отношении многих грибов, в том числе *Aspergillus*, *Saprolegnia*, *Zygorhynchus*, *Cryptococcus*. Антибактериальный эффект тимола в 25 раз выше по сравнению с фенолом, однако тимол несравнимо менее токсичен. Действие левоментола (от *lat. Mentha* – мята) обеспечивает местноанестезирующий, анальгезирующий и противовоспалительный результат. Кроме того, левоментол за счет коагуляции белков микробных клеток оказывает *in vitro* бактерицидное и противогрибковое действие [30].

В качестве комплексного подхода к терапии инфекционных заболеваний дыхательных с целью усиления отхаркивающего действия возможно сочетанное применение

сиропа (Эвкабал) и наружного средства (Эвкабал® Бальзам С), представленного в лекарственной форме эмульсии для паровых ингаляций и наружного применения, содержащей масло листьев эвкалипта и хвои сосны обыкновенной. Эвкалиптовое масло, в состав которого входят компоненты с противомикробным, иммуномодулирующим и смягчающим действием, имеет длительную историю применения при ОРВИ, гриппе, ринитах и синуситах. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что эвкалиптовое масло и его основное активное вещество – 1,8-цинеол повышают фагоцитарную активность, значительно ингибируют выделение многих противовоспалительных медиаторов и секрецию муцина эпителием трахеи и бронхов [31]. Противовоспалительный эффект 1,8-цинеола был подтвержден в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с бронхиальной астмой, у которых на фоне улучшения параметров внешнего дыхания удалось существенно снизить дозы противоастматических препаратов [32]. В ряде исследований показано противомикробное действие эвкалиптового масла. Так, в одном из них высокочувствительными к нему оказались все тестируемые грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* и *Bacillus subtilis*) [33]. Масло хвои сосны также обладает противомикробным эффектом, способностью значительно улучшать микроциркуляцию. Эмульсия может быть использована для растирания, ванн, паровых ингаляций. При растирании активные компоненты проникают через кожу в межклеточную жидкость, кровь [34]. Током крови они разносятся по органам и тканям, в том числе в легкие, где частично выделяются за счет перспирации. При применении эмульсии в форме паровых ингаляций эфирные масла непосредственно влияют на слизистую оболочку дыхательных путей, бронхиальную мускулатуру и нервные рецепторы. Это вызывает разжижение и растворение бронхиального секрета, усиленное его выведение мерцательным эпителием, уменьшение выраженности бронхоспазма и воспаления в респираторных путях. Вышеперечисленное способствует облегчению дыхания и уменьшению кашля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбор эффективного препарата в лечении кашля остается актуальной проблемой в педиатрической практике. Большую роль в симптоматической терапии острых респираторных инфекций, сопровождающихся кашлем, играют лекарственные средства растительного происхождения с хорошо известным составом и механизмом действия, которые прошли и проходят серьезные исследования эффективности и безопасности. Тщательно подобранные компоненты официальных фитопрепаратов в виде сиропа на основе натуральных растительных экстрактов оказывают эффективное действие при кашле.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Respiratory Medicine (ERS/Handbook). Ed. P. Palange, A. Simonds. Printed in the UK by Latimer Trend & Co. Ltd. 2010. 462 с.
2. Braman SS. Postinfectious cough ACCP Evidence-Based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006, 129: 138–146.
3. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. М.: Алтус, 1999. 70 с. /Delyagin VM, Bystrova NYu. Antibacterial and mucoactive drugs. M.: Altus, 1999. 70 p.
4. Черников В.В. Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2012, 9(6): 105–109. /Chernikov VV. The use of herbal drugs for the treatment of cough in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2012, 9 (6): 105–109.
5. Петровская М.И., Куличенко Т.В. Фитопрепараты в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Педиатрическая фармакология*, 2012, 9(1): 105–108. /Petrovskaya MI, Kulichenko TV. Phytoreparations in the treatment of inflammatory upper respiratory tract diseases. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2012, 9 (1): 105–108.
6. Данилюк О.А. Фитотерапия кашля у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2008, 7(4): 120–125. /Danilyuk OA. Phytotherapy of cough in children. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2008, 7 (4): 120–125.
7. Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М. и соавт. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*, 2016, 2: 22–27. /Malakhov AB, Shakhnazarova MD, Farber IM, et al. Modern herbal remedies in the complex treatment of respiratory diseases in children. *Lechebnoe Delo*, 2016, 2: 22–27.
8. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П. и др. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2017, 15(2): 56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63. /Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolsky VP, et al. Prospects for the use of herbal remedies in modern pharmacology. *Obzory po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarstvennoy Terapii*, 2017, 15 (2): 56–63. doi: 10.17816 / RCF15256-63.
9. Баранов А.А., Намазова Л.С. Эффективность методов альтернативной терапии у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2007, 4(1): 37–41. /Baranov AA, Namazova LS. The effectiveness of alternative therapies in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2007, 4 (1): 37–41.
10. Петровская М.И., Куличенко Т.В. Фитопрепараты в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Педиатрическая фармакология*, 2012, 9(1): 104–108. /Petrovskaya MI, Kulichenko TV. Phytoreparations in the treatment of inflammatory upper respiratory tract diseases. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2012, 9 (1): 104–108.
11. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н., Виноградов В.М., Мартынов В.К. Практическая фитотерапия. М., СПб.: Нева, Олма-Пресс, Валери СПД, 1998. 640 с. /Vinogradova TA, Gazhev BN, Vinogradov VM, Martynov VK. Prakticheskaja fitoterapija. Moscow, Saint Petersburg: Neva, Olma-Press, Valeri SPD, 1998. 640 p.
12. Яременко К.В. Адаптогены в фитотерапии. 1-й Российский фитотерапевтический съезд: сб. науч. тр. М., 2008: 363–364. /Jaremenko KV. Adaptogeny v fitoterapii. (Conference proceedings) 1 Rossijskij fitoterapevticheskij s'ezd: sbornik nauchnykh trudov. Moscow, 2008: 363–364.
13. Николаева И.Г. Разработка и стандартизация средств растительного происхождения, обладающих адаптогенной активностью: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. Улан-Удэ, 2012. 48 с. /Nikolaeva IG. Development and standardization of herbal medicines with adaptogenic activity: extended abstract of PhD (Pharm.) Dissertation. Ulan-Ude, 2012. 48 p.
14. Котлуков В.К., Казюкова Т.В., Антипова Н.В. Фитотерапия кашля при респираторных инфекциях у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 1: 50–54. /Kotlukov VK, Kazjukova TV, Antipova NV. Phytotherapy of cough in respiratory tract infections in children. *Pediatriya. Supplement to the journal Consilium Medicum*, 2014, 1: 50–54.
15. Селимзянова Л.Р., Промышлова Е.А., Вишнева Е.А. Фитотерапия кашля у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2013, 10(4): 128–130. /Selimzyanova LR, Promyslova YeA, Vishneva YeA. Phytotherapy of cough in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2013, 10 (4): 128–130.
16. Оленников Д.Н., Самуelsen А.В., Танхаева Л.М. Подорожник большой (PLANTAGO MAJOR L.). Химический состав и применение. *Химия растительного сырья*, 2007, 2: 37–50. /Olennikov DN, Samuelsen AV, Tankhaeva LM. Plantain large (PLANTAGO MAJOR L.). Chemical composition and use. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2007, 2: 37–50.
17. Samuelsen AB, Lung I, Djahromi JM, Paulsen BS, Wold JK, Knutsen SH. Structural Features and Anticomplementary Activity of Some Heteroxylan Polysaccharide Fractions from the Seeds of Plantago major L. *Carbohydrates Polymers*, 1999, 38: 133–143.
18. Горин А.Г., Максютин Н.П., Колесников Д.Г. Плантаглюцид – новый антиязвенный препарат из листьев подорожника большого. *Медицинская промышленность СССР*, 1964, 2: 52–56. /Gorin AG, Maksyutina NP, Kolesnikov DG. Plantaglucidum: a new anti-ulcer drug made from the leaves of the plantain large. *Meditsinskaya Promyshlennost SSSR*, 1964, 2: 52–56.
19. Оболенцева Г.И., Хаджай Ю.И. Фармакологическое исследование плантаглюцида, используемого для лечения гастритов с повышенной кислотностью и пептических язв. *Фармакология и токсикология*, 1966, 29: 469–472. /Obolentseva GI, Khadzhai YuI. Pharmacological study of plantaglucidum used to treat gastritis with high acidity and peptic ulcers. *Farmakologiya i Toksikologiya*, 1966, 29: 469–472.
20. Samuelsen AB, Paulsen BS, Wold JK, Otsuka H, Yamada H, Espevik T. Isolation and Partition Characterization of Biologically Active Polysaccharides from Plantago major L. *Phytoterapy Research*, 1995, 9: 211–218.
21. Michaelsen TE, Gilje A, Samuelsen AB, Högåsen K, Pauelsen BS. Interaction Between Human Complement and Pectine Type Polysaccharide Fraction, PMII, from Leaves of Plantago major L. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2000, 52: 483–490.
22. Hetland G, Samuelsen AB, Lavik M, Pauelsen BS, Aaberge IS, Groeng E-G, Michaelsen TE. Protective Effect of Plantago major L. Pectine Polysaccharide Against Systemic Streptococcus pneumoniae Infection in Mice. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2000, 52: 348–355.
23. Миронов В.А., Васильев Г.С., Матросов В.С., Филиппова Т.М., Замуреев В.А., Мищенко В.В., Майрановский В.Г., Фельдштейн М.А. Физиологически активные спирты подорожника большого. *Химикофармацевтический журнал*, 1983, 11: 1321–1325. /Mironov VA, Vasilyev GS, Matrosov VS, Filippova TM, Zamureenkov VA, Mishchenko VV, Mayranovsky VG, Feldstein MA. Physiologically active alcohols of plantain large. *Khimikofarmatsevticheskij Zhurnal*, 1983, 11: 1321–1325.
24. Michaelsen TE, Gilje A, Samuelsen AB, Högåsen K, Pauelsen BS. Interaction Between Human Complement and Pectine Type Polysaccharide Fraction, PMII, from Leaves of Plantago major L. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2000, 52: 483–490.
25. Skari KP, Malterud KE, Haugli T. Radical Scavengers and Ingibitors of Enzymatic Lipids Peroxydation from Plantago major, a Medicinal Plant. In: Proceeding of the 2nd International Conference on Natural Antioxidants and Anticarcinogens in Nutrition, Health and Disease. Cambridge, 1999: 200–202.
26. Shoyama Y, Matsumoto M, Nishioka I. Phenolic Glycosides from Diseased Roots of Rheumata glutinosa var. purpurea. *Phytochemistry*, 1987, 26: 983–986.
27. Andary C, Wyld R, Laffite C, Privat G, Winternitz F. Structures of Verbascoside and Orobanchoside, Caffeic Acid Sugar Esters from Orobanchaceae. *Phytochemistry*, 1982, 21: 1123–1127.
28. Recio MC, Giner RM, Rios JL. Structural Considerations on the Iridoids as Anti-inflammatory Agents. *Planta Medica*, 1994, 60: 232–234.
29. Oritz de Urbina AV, Martin ML, Fernandez B, San Roman L, Cubillo L. In vitro Antispasmodic Activity of Peracetylated Penstemonoside, Aucubine and Catalpol. *Planta Medica*, 1994, 60: 512–515.
30. Килина А.В., Колесникова М.Б. Эффективность применения эфирных масел в профилактике острых респираторных заболеваний у дошкольников в организованных коллективах. *Вестник оториноларингологии*, 2011, 5: 51–54. /Kilina AV, Kolesnikova MB. The effectiveness of the use of essential oils in the prevention of acute respiratory diseases in preschoolers in the organized groups. *Vestnik Otorinolaryngologii*, 2011, 5: 51–54.
31. Sadlon AE, Lamson DW. Immune-modifying and antimicrobial effects of eucalyptus oil and simple inhalation devices. *Altern Med Rev*, 2010 Apr, 15(1): 33–47.
32. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Regges R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med*, 2003 Mar, 97(3): 250–6.
33. Ashour HM. Antibacterial, antifungal, and anticancer activities of volatile oils and extracts from stems, leaves, and flowers of Eucalyptus sideroxylen and Eucalyptus torquata. *Cancer Biol Ther*, 2008 Mar, 7(3): 399–403.
34. Montauk SL. Appropriate use of common OTC analgesics and cough and cold medications. *Am Fam Physician*, 2007 Feb 15, 75(4): 515–520.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лазарева Наталья Борисовна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Ермакова Валентина Алексеевна – д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтического естествознания, ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИКА И ХОЛИНО- БЛОКАТОРА 12-ЧАСОВОГО ДЕЙСТВИЯ В НОВОМ УСТРОЙСТВЕ ДОСТАВКИ:

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Представлен аналитический обзор применения аклидиния, формотерола и сочетания «формотерол/аклидиний» при ХОБЛ при доставке фиксированной комбинации посредством дозирующего порошкового ингалятора Дженоуэйр®. Отмечено, что двойная бронходилатация с 12-часовым эффектом имеет свои преимущества, состоящие в быстрой элиминации препаратов с минимальными системными эффектами, значительным влиянием на одышку и скоростные показатели выдоха, в рентабельности применения данного препарата. Доказано, что Дженоуэйр® является новым удобным, простым в использовании в любом возрасте порошковым ингалятором с информативным механизмом обратной связи. Все это делает новую фиксированную комбинацию бронхолитиков в инновационном устройстве перспективным средством базисной терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, двойная бронходилатация, аклидиния бромид, формотерол, Дженоуэйр.

A.A. VIZEL, I.Yu. VIZEL

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

12-HOUR FIXED-DOSE COMBINATION OF ANDRENERGIC AGONIST AND CHOLINERGIC ANTAGONIST IN A NEW ADMINISTRATION DEVICE: ANALYTICAL REVIEW

The article presents an analytical review of the use of aclidinium, formoterol, and combination of aclidinium and formoterol to treat chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using a metered-dose dry powder inhaler Genuair® to administer a fixed-dose combination. It is noted that twelve hours' double bronchodilating effect has some advantages including the rapid elimination of drugs having minimal systemic effects, significant effect on dyspnoea and exhalation rates, profitability of using this drug. It is proven that Genuair® is a new, patient-friendly, easy to administer at any age powder inhaler with an informative feedback mechanism. All this makes it possible to consider a new fixed-dose combination of bronchodilators in the innovative device to be a promising basic therapy for COPD.

Keywords: COPD, double bronchodilation, aclidinium, formoterol, Genuair.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается заболеванием, полный контроль над которым не достигнут. В настоящее время глобальная инициатива по ХОБЛ GOLD позиционирует двойную бронходилатацию длительного действия как одну из основных стратегий базисной терапии [1]. Эта позиция включена в национальные клинические рекомендации [2]. В 2016 г. итальянские исследователи отмечали, что современные руководства по ХОБЛ рекомендуют широкое использование бронхолитиков, включая длительно действующие β_2 -адреномиметики (ДДБА) и длительно действующие антихолинергики (ДДАХ), тогда как ИГКС рекомендованы только при тяжелом течении болезни и частых обострениях. ДДБА-/ДДАХ-комбинации показаны, если один бронхолитик недостаточен для достижения контроля над ХОБЛ. Существующие комбинации ДДБА/ДДАХ делятся по частоте применения на однократные и двукратные на основании 12-часовой или 24-часовой длительности действия: 2 раза в день – аклидиний/формотерол, 1 или 2 раза в день – гликопирроний/инда-

катерол, 1 раз в день – умеклидиний/вилантерол и тиотропий/олодатерол. Фиксированная комбинация «аклидиний/формотерол (А/Ф)», представленная компанией «Алмиралл», была одобрена Европейским медицинским агентством в 2014 году. Она включает в себя новый ДДАХ – аклидиния бромид, который обладает высокой селективностью к M_3 -мускариновым рецепторам и быстрым началом действия, и хорошо известный ДДБА – формотерол. Оба препарата рекомендованы к применению два раза в день. Фиксированная комбинация «аклидиний 400 мкг/формотерол 12 мкг» в 11 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), проведенных в 29 странах, приводила к быстрой и устойчивой бронходилатации, которая была более выражена, чем при терапии монокомпонентами. Фиксированная комбинация обеспечивала достоверное уменьшение одышки и улучшение состояния здоровья в сравнении с плацебо, а также снижение частоты использования препаратов по требованию. Частота нежелательных реакций была низкой и сопоставимой с плацебо. Полученные данные

позволили считать фиксированную комбинацию А/Ф новым вариантом лечения больных ХОБЛ. Необходимость ингалировать препарат 2 раза в день можно было бы рассматривать как недостаток в сравнении с однократным применением ДДБА/ДДАХ, но явным преимуществом этой комбинации явилось достоверное уменьшение одышки за счет быстрого начала действия. Простота применения и удовлетворенность от использования ингалятора Джэнуэйр® способствовала высокой приверженности этому виду терапии [3].

Целью данного обзора был анализ работ, посвященных данной фиксированной комбинации бронхолитиков длительного действия. Прежде всего остановимся на каждом из компонентов.

Формотерол был запатентован в 1972 г. Yamanouchi Pharmaceutical Co (Япония), первые публикации об этом бронхолитике в PubMed относятся к 1980–1981 гг. (Япония). Достаточно давно было доказано, что формотерол обладает столь же сильным и быстрым бронходилатационным действием, как β_2 -адреномиметики короткого действия. Результаты сравнительного исследования, проведенного в Канаде более четверти века тому назад, показали, что острый бронхолитический эффект альбутерола (сальбутамола) и формотерола на 15-й мин (+21 и +18% соответственно) и через час (+20 и +18% соответственно) не различался, тогда как длительность бронходилатации у альбутерола была $3,0 \pm 1,7$ часа, а у формотерола – $8,0 \pm 3,4$ часа ($p = 0,0001$) [4]. В настоящее время этот селективный β_2 -адреномиметик 12-часового действия представлен в клинической практике как в виде монопрепарата с доставкой через ДАИ и ДПИ, так и в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами: будесонидом, беклометазоном, мометазоном. В комбинации с антихолинергическими бронхолитиками формотерол представлен в комбинациях с аклиднием и гликопирронием.

Аклидиния бромид – относительно новый антихолинергический препарат 12-часового действия, был одобрен для использования в странах Евросоюза в июле 2012 г., в Германии он появился в клинической практике в октябре 2012 г., а в Италии – в мае 2013-го. РКИ первой и второй фазы были опубликованы в 2007 г., в 2009 г. вышла работа, посвященная разработке и созданию аклидиния [5], и первая важная работа, в которой были описаны предклинические стадии изучения препарата [6]. Более 6 000 больных ХОБЛ были включены в проведенные РКИ аклидиния при ХОБЛ (ACCORD COPD I, ACCORD COPD II, ATTAIN и LAS40 – эффективность и безопасность в сравнении с плацебо, LAS39 – в сравнении с тиотропием). В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании IIIb фазы был изучен 24-часовой бронхолитический эффект 400 мкг аклидиния бромида 2 р/сут, 18 мкг тиотропия 1 р/сут утром и плацебо в течение 6 недель. Первичной контрольной точкой была площадь под кривой отклонения ОФВ₁ от исходной точки в течение 24 часов после ингаляции (площадь под кривой ОФВ₁ AUC₀₋₂₄) на 6-й неделе. Было рандомизировано 414 больных (ОФВ₁ 1,63 л, 55,8% от должного). В сравнении с плацебо ОФВ₁ AUC₀₋₂₄ и ОФВ₁ AUC₁₂₋₂₄ на 6-й

неделе к достоверному улучшению относительно исходной точки приводили как аклидиний ($\Delta = 150$ и 160 мл соответственно; $p < 0,0001$), так и тиотропий ($\Delta = 140$ и 123 мл соответственно; $p < 0,0001$). На 6-й неделе влияние на количество баллов вопросника респираторных симптомов E-RS было выше у аклидиния ($p < 0,0001$), чем у тиотропия ($p < 0,05$), в сравнении с плацебо. Только аклидиний достоверно уменьшал тяжесть кашля, возникающего рано утром, свисты в легких, одышку и отхождение мокроты при сопоставлении с плацебо ($p < 0,05$). Частота нежелательных явлений (28%) была сходной при обоих режимах терапии. Частота антихолинергических нежелательных явлений – всего (<1,5%) или серьезных по значимости (<3%) – встретилась с равной частотой в обеих группах. Был сделан вывод о том, что аклидиний обеспечивает достоверную 24-часовую бронходилатацию в сравнении с плацебо начиная с первого дня лечения, сопоставимую с эффектом тиотропия спустя 6 недель. Влияние на симптомы ХОБЛ у аклидиния было сильнее, чем у тиотропия. Переносимость аклидиния бромида была хорошей [7]. В объединенный анализ пяти РКИ III фазы, длившихся 3–6 месяцев, в которых проводилась оценка влияния аклидиния бромида на обострения ХОБЛ, был включен 2521 больной, который получал либо аклидиний 400 мкг 2 раза в сутки, либо плацебо. Пациенты были стратифицированы по группам А, В, С, D согласно GOLD-2011. Среди получавших аклидиний доля больных с одним и более обострением в году уменьшилась по сравнению с плацебо на 12,5% среди всех и на 10,9% – при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, отношение шансов развития обострения при лечении аклиднием достоверно снижалось (ОШ = 0,78, $p = 0,039$). Более того, аклидиний снижал частоту обострений в сравнении с плацебо (при любой тяжести ОШ = 0,79, $p = 0,026$). Время до следующего обострения вне зависимости от тяжести снижалось в сравнении с плацебо (отношение рисков = 0,79, $p = 0,026$). Влияние аклидиния на обострения в сравнении с плацебо было сильнее у больных в группах GOLD В и D, но остальные больные (А и С) составляли только 10,7%. Проведенный анализ показал, что ингаляции аклидиния в дозе 400 мкг 2 раза в сутки снижали частоту обострений у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо, и этот эффект был более выражен у больных с большими симптомами [8].

Проведенный анализ показал, что ингаляции аклидиния в дозе 400 мкг 2 раза в сутки снижали частоту обострений у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо, и этот эффект был более выражен у больных с большими симптомами

Весьма информативно сравнение *in vitro* фармакологического профиля имеющихся в клинической практике антихолинергических бронхолитиков длительного действия (тиотропия, умеклидиния, аклидиния и гликопиррония) и их сопоставление с ипратропием при едином экспериментальном подходе. В работе было использовано

560 человеческих бронхиальных колец для оценки силы этих антагонистов, начала и продолжительности действия по подавлению контрактного ответа на электрическую стимуляцию. Была также оценена сила антагонистов по их кумулятивной кривой «концентрация – сокращение» в ответ на ацетилхолин и карбахолин. Начало и продолжительность действия холиноблокаторов были зависимыми от дозы. Субмаксимальные, равные по силе действия концентрации, начало действия этих антагонистов имели равный порядок величин. Однако длительность действия отличалась значительно. После отмывки ингибирующая активность ипратропия быстро снижалась (в пределах 30–90 мин). В отличие от ипратропия, все ДДАХ вели себя как непреодолимые антагонисты и приводили к подавлению максимального ответа как на ацетилхолин, так и на карбахолин. Выявленные различия в фармакологическом профиле действия ДДАХ на бронхи человека *in vitro* обосновывали рациональность различных рекомендаций в отношении суточной дозы и кратности применения для каждой из молекул [9]. Недавно был опубликован обзор, наиболее полно отражающий путь создания аклидиния и доказательную базу его применения. Аклидиния бромид был представлен как терапевтическая альтернатива тиотропия бромида с сопоставимой эффективностью и безопасностью. Аклидиний проявил высокую аффинность к M_3 -рецепторам и ограниченный, но достоверный антагонизм к M_2 -рецепторам. Его преимуществом был быстрый метаболизм, снижающий вероятность развития системных антихолинергических эффектов [10].

Таким образом, аклидиний имеет достаточную доказательную базу своей эффективности и безопасности, что стало предпосылкой для его последующего применения в сочетании с формотеролом, хорошо проверенным не только в РКИ, но и в условиях реальной клинической практики.

Аклидиний имеет достаточную доказательную базу своей эффективности и безопасности, что стало предпосылкой для его последующего применения в сочетании с формотеролом, хорошо проверенным не только в РКИ, но и в условиях реальной клинической практики

Сравнение А/Ф с монотерапией компонентами проводилось в объединенных анализах результатов РКИ ACLIFORM и AUGMENT, которые включали в себя данные 3 394 больных ХОБЛ (средний возраст 63,5 года, 60,5% мужчин) и были 24-недельными, рандомизированными, двойными слепыми исследованиями III фазы, в которых оценивали применение А/Ф 2 раза в день. На 24-й неделе наблюдения А/Ф через час после ингаляции улучшал ОФВ₁ достоверно сильнее плацебо ($p < 0,001$) и сильнее, чем формотерол и аклидиний по отдельности ($p < 0,05$). А/Ф улучшал конечные значения (измеренные перед следующей ингаляцией) ОФВ₁ в сравнении с плацебо ($p < 0,05$) и с формотеролом ($p < 0,05$); и это улучшение относительно исходных величин было более выраженным у больных с наличием симптомов и достоверным в сравнении с

аклидинием ($p < 0,05$). А/Ф уменьшал одышку, ранние утренние симптомы и ограничение физической активности в сравнении с плацебо у больных как с небольшими, так и с выраженными симптомами ($p < 0,001$). У пациентов с более выраженными симптомами А/Ф улучшал также баллы вопросника респираторных симптомов E-RS и уменьшал тяжесть ночных симптомов относительно исходного уровня в сравнении с плацебо и с терапией монокомпонентами ($p < 0,05$). А/Ф уменьшал частоту среднетяжелых и тяжелых обострений в сравнении с плацебо у больных с выраженными симптомами. Эта фиксированная комбинация также достоверно снижала индекс транзиторной одышки в сравнении как с плацебо, так и монотерапией каждым из препаратов [11, 12]. Оценка рентабельности применения этой комбинации в сравнении с монотерапией аклидинием в дозе 400 мкг была также основана на РКИ ACLIFORM и AUGMENT. Вероятность того, что эта комбинация рентабельнее монотерапии аклидинием, составляла 79%. Был сделан вывод о том, что фиксированная комбинация «аклидиний/формотерол 400/12 мкг» может считаться рентабельным вариантом лечения в сравнении с монотерапией аклидинием у больных ХОБЛ среднетяжелого течения [13]. Еще один объединенный анализ результатов РКИ ACLIFORM и AUGMENT был направлен на «клинически значимое ухудшение» (КЗУ) – композитную конечную точку, оценивающую ухудшение ключевых клинических признаков ХОБЛ, прежде всего функции легких, исходов, сообщаемых пациентом, и обострений. Был проведен объединенный анализ влияния этой комбинации на клинически значимое ухудшение у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ в сравнении с плацебо и монотерапией. Первое КЗУ определяли как появление среднетяжелого/тяжелого обострения или ухудшение от исходного состояния по одному или более критериям: снижение конечного ОФВ₁ на 100 мл или более, транзиторного индекса одышки на 1 единицу и более или рост на 4 балла и более по респираторному вопроснику Святого Георгия. «Постоянное» КЗУ определяли как ухудшение, сохранявшееся на всех последующих визитах – от начала до 24-й недели, или развитие среднетяжелого/тяжелого обострения в любое время. Ухудшение оценивали на трех визитах (4, 12 и 24-я неделя), а конечный ОФВ₁ – на 1-й и 18-й неделе. Анализ показал, что А/Ф 400/12 мкг снижал риск первого клинически значимого ухудшения на 45% в сравнении с плацебо (ОР 0,55, $p < 0,001$), на 18% в сравнении с формотеролом 12 мкг (ОР 0,82, $p < 0,01$) и на 15% в сравнении с аклидинием 400 мкг. Аналогично А/Ф уменьшал риск постоянного клинически значимого ухудшения на 48% по сравнению с плацебо и на 22% по сравнению с формотеролом 12 мкг. А/Ф 400/12 мкг снижал риск первого или постоянного ухудшения для всех четырех компонентов в сравнении с плацебо. Был сделан вывод о том, что А/Ф 200/12 мкг может обеспечивать большую стабильность состояния дыхательных путей и меньше обострений или ухудшений функции легких, состояния здоровья или одышки в сравнении с плацебо или монотерапией компонентами [14].

В Италии был проведен метаанализ результатов исследований из базы данных сайта ClinicalTrials.gov, посвященных оценке безопасности применения ДДБА/ДДАХ в сравнении с монокомпонентами в отношении нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных ХОБЛ. В целом фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХ не увеличивали риска развития нежелательных явлений со стороны ССС у больных ХОБЛ в сравнении с монокомпонентами. Однако сетевой метаанализ показал, что аклидий/формотерол 400/12 мкг и тиотропий/олодатерол 5/5 мкг были самыми безопасными, за которыми следовал умеклидиний/вилантерол 62,5/25 мкг. Ни одна из комбинаций бронхолитиков не влияла негативно на смертность. В целом метаанализ показал высокую безопасность всех фиксированных комбинаций бронхолитиков в отношении событий со стороны ССС у больных ХОБЛ. Более точные данные в отношении риска влияния на ССС могут быть получены в наблюдательных постмаркетинговых исследованиях [15].

Сравнение с ДДБА/ДДАХ проводилось в ограниченном числе исследований. В Испании было проведено исследование рентабельности двух фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ: аклидиния/формотерола 400/12 мкг и тиотропия/олодатерола 5/5 мкг у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Оба варианта лечения имели сходные клинические исходы в течение 5-летнего периода, однако применение аклидиния/формотерола было дешевле на 332 € в сравнении с тиотропием/олодатеролом [16].

Сравнение с ИГКС/ДДБА было проведено в 24-недельном исследовании AFFIRM COPD (Acclidinium and Formoterol Findings in Respiratory Medicine COPD). В этом двойном слепом активно контролируемом исследовании были изучены рандомизированные (1:1) больные ХОБЛ, которые получали аклидиний/формотерол 400/12 мкг 2 раза в день через ДПИ Джэнуэйр® или салметерол/флутиказон в дозе 50/500 мкг 2 раза в день через ДПИ Аккухалер®. В исследование было включено 933 больных (средний возраст 63,4 года, 65,1% мужчин). А/Ф был сильнее салметерола/флутиказона в отношении пикового значения ОФВ₁ и не хуже в отношении транзитного индекса одышки. Состояние здоровья и снижение риска обострений были сходными в обеих группах. Оба вида лечения хорошо переносились, однако пневмония развивалась реже у получавших А/Ф. Был сделан вывод о том, что комбинация «аклидиний/формотерол» обладала достоверно большим бронхолитическим эффектом, чем «салметерол/флутиказон», при равной степени влияния на симптомы и снижение риска обострений. Оба типа лечения больные ХОБЛ переносили хорошо, но связанные с лечением нежелательные явления были реже у получавших двойной бронхолитик [17].

РКИ, оценивавшие аклидиний/формотерол, на начальной и последующих стадиях. Систематический анализ литературы по состоянию на март 2014 г. показал, что А/Ф по влиянию на ОФВ₁ был более активен, чем тиотропий, при среднем различии изменений от исходных в 143 мл для пиковых значений и в 26 мл для конечных значений. Тот же

обзор показал, что А/Ф можно считать более эффективным в отношении транзитного индекса одышки. По влиянию на качество жизни на основании данных вопросника госпиталя Святого Георгия препараты имели сопоставимый профиль безопасности [18]. Исследование IV фазы ACTIVATE было 8-недельным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым (NCT02424344); в нем была проведена оценка влияния ингаляций аклидиния/формотерола 400/12 мкг (А/Ф) два раза в день на легочную гиперинфляцию, физическую работоспособность и активность у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Больные получали А/Ф (n = 134) или плацебо (n = 133) (1:1) через ДПИ Джэнуэйр® (Genuair™/Pressair®) в течение 8 недель.

Сетевой метаанализ показал, что аклидий/формотерол 400/12 мкг и тиотропий/олодатерол 5/5 мкг были самыми безопасными, за которыми следовал умеклидиний/вилантерол 62,5/25 мкг

В период с 5-й по 8-ю неделю ко всем больным было применено поведенческое вмешательство – ежедневный контроль над достижением целевой физической активности (должное число шагов, ежедневная и еженедельная связь с пациентом). Первичной конечной точкой исследования было конечное (trough, измеренное перед очередной ингаляцией препарата) значение функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких на 4-й неделе. Время выносливости при физической нагрузке и физической активности оценивали на 4-й неделе (только фармакотерапия) и на 8-й неделе (8 недель фармакотерапии и 4 недели физической активности). Другие конечные точки включали в себя ФОЕ после дозирования препарата, остаточный объем (ОО), емкость вдоха (ЕВ) в покое и во время нагрузки. Через 4 недели конечная ФОЕ улучшилась после А/Ф в сравнении с плацебо, но не достигла достоверности (125 мл; p = 0,0690). В то же время ФОЕ после дозы, ОО и ЕВ в покое улучшились достоверно в сравнении с плацебо (во всех случаях p < 0,0001). А/Ф достоверно улучшил время выносливости и ЕВ во время нагрузки в сравнении с плацебо на 4-й неделе (p < 0,01 и p < 0,0001 соответственно) и на 8-й неделе (p < 0,05 и p < 0,0001 соответственно). А/Ф позволил достичь большего числа шагов в день (p < 0,01) при меньшем количестве неактивных пациентов (p < 0,0001) на 4-й неделе в сравнении с плацебо. После поведенческого вмешательства А/Ф поддерживала улучшение физической активности на 8-й неделе, и это улучшение было незначимо в сравнении с плацебо. Иначе говоря, в группе плацебо увеличение физической активности улучшало количество шагов, проходимых больным в сутки, а сочетание фармакотерапии и поведенческого вмешательства у получавших в первые 4 месяца А/Ф не давало дополнительного эффекта: повышенное фармакотерапией число шагов сохранялось. Исследование ACTIVATE показало, что фиксированная комбинация «аклидиний/формотерол», доставляемая через ДПИ Джэнуэйр®, при сравнении с

плацебо уменьшала легочную гиперинфляцию, повышала способность выполнять физическую нагрузку и физическую активность [19].

В последние годы особое место в ингаляционной терапии отводится средствам доставки. В связи с этим особое внимание мы уделили исследованиям свойств нового ДПИ.

Фиксированная комбинация аклидиния и формотерола при применении 2 раза в сутки обеспечивает устойчивую бронходилатацию и улучшение качества жизни, является рентабельным способом лечения больных ХОБЛ, а устройство Джонуэйр® является новым удобным, простым в использовании в любом возрасте порошковым ингалятором с информативным механизмом обратной связи

Особенности ДПИ Джонуэйр®. Для доставки А/Ф был выбран ДПИ нового поколения, который хорошо зарекомендовал себя при монотерапии аклидинием. Джонуэйр® был разработан в Испании (Genuair®, Almirall SA, Spain) как активируемое вдохом многодозное устройство для достижения надежной и эффективной доставки сухого порошка ингалируемых препаратов [20]. Устройство было всесторонне изучено и одобрено в ряде стран Европы. В Германии было проведено исследование, целью которого была оценка характеристик инспираторного потока, проходящего через Джонуэйр®, у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Был использован перекрестный дизайн с тремя периодами, в котором 48 больных были рандомизированы и вдыхали порошок плацебо через Джонуэйр®, ХандиХалер® А (медленный глубокий вдох, как указано в инструкции производителя) или ХандиХалер® Б (быстрая сильная ингаляция). Для каждого метода ингаляций проводилось по три измерения пикового инспираторного потока (ПИП). Наибольший пиковый и средний ПИП из трех попыток был достигнут при их генерации через Джонуэйр®. Более того, 97% ингаляций через Джонуэйр® были успешными (активировали триггер внутреннего механизма) или оптимальными (пиковый поток ≥ 45 л/мин). Наибольший и средний ПИП, сгенерированные через ДПИ ХандиХалер® А и ХандиХалер® Б, были достоверно ниже, чем сгенерированные через ДПИ Джонуэйр®. Авторы сделали вывод о том, что больные со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ были способны генерировать достаточный инспираторный поток воздуха при использовании ДПИ Джонуэйр® для получения полной дозы и переключения механизма ингалятора [21]. В исследовании, представленном на Европейском респираторном конгрессе (Мюнхен-2014), оценили сопротивление устройств и его вариабельность у представленных в медицинской практике ДПИ для лечения ХОБЛ и БА. Падение давления и соответствующую объемную скорость измеряли при определенном давлении или при постоянной скорости потока (0–100 л/мин) с помощью тест-системы, включавшей рас-

ходомер (флоуметр), датчик перепада давления, подсоединенной к трубке для отбора проб, клапан контроля потока и вакуумный насос. Авторы отметили низкую вариабельность аэродинамических характеристик и среднее сопротивление инспираторному потоку ДПИ Джонуэйр®, постоянство и эффективность образования мелких частиц и снижение потерь дозы, оседающей в верхних дыхательных путях [22].

В Великобритании было проведено исследование легочной депозиции и региональное распределение аклидиния, доставленного в легкие с помощью ДПИ Джонуэйр®, у здоровых людей. Одна доза (200 мкг) аклидиния бромид, меченого изотопом (^{99m}Tc), была ингалирована из ДПИ при заданной пиковой инспираторной объемной скорости в 90 л/мин 12 здоровым мужчинам (18–63 года). Для количественной оценки распределения меченого препарата применяли гамма-сцинтиграфию. Во время ингаляций средняя инспираторная объемная скорость вдоха составляла 79 л/мин, 30% препарата достигали легких. Депозиция препарата была доказана во всех 6 изученных зонах легких, но наибольшая была в центральной зоне [23].

В Италии был проведен опрос среди пожилых больных для оценки пригодности у них использования устройства Джонуэйр® и их субъективной точки зрения на это устройство. Из 526 респондентов полностью ответили 438. После первой пробы использования этого ДПИ 90% пациентов посчитали устройство практичным и удобным, а 89% – простым в использовании. После второго теста, в котором больным была продемонстрирована правильная техника ингаляций, первый параметр увеличился до 93%, а второй остался на том же уровне, при этом не было различий в результатах между группами по возрасту, уровню образования, опыту применения ингаляторов и наличию артрита/артроза. Среднее время на объяснение техники ингаляции составило в среднем 1 мин 38 с, 70% респондентов было достаточно менее 2 мин, при этом не было различий в результатах между группами по возрасту, уровню образования, опыту применения ингаляторов и наличию артрита/артроза. Был сделан вывод о том, что ДПИ Джонуэйр® хорошо воспринимался и был прост в использовании в репрезентативной итальянской популяции в возрасте ≥ 65 лет [24].

В Испании 96 пульмонологов – экспертов по ХОБЛ в двух раундах Дельфийского исследования заполняли интернет-вопросник для оценки степени важности характеристик ингаляторов при их выборе для лечения больных ХОБЛ. Более 85% экспертов сошлись на том, что устройство обеспечивало высокую легочную депозицию препарата, возможность его применения при низких инспираторных потоках, отсутствие необходимости координации между вдохом и нажатием на устройство, создание точной и воспроизводимой дозы, легкость в обучении, обеспечение ощущения правильно проведенной ингаляции, наличие интуитивно используемого механизма и механизма безопасности, который бы предупреждал передозировку и обеспечивал бы снижение орофарингеальной депозиции (высокий уровень согласия). Ни одно из 16 сопоставлен-

ных устройств не обладало идеальными характеристиками. Преимуществами ДПИ Джениуэйр® эксперты назвали отсутствие необходимости в дополнительной координации при ингаляции, наличие счетчика доз и уверенность больного в том, что ингаляция проведена правильно [25].

В Канаде было проведено изучение техники ингаляций для устройств ХандиХалер®, Бризхалер®, Джениуэйр® и Респимат®, а также предпочтения больных в отношении трех последних недавно созданных устройств. Среди 98 больных, завершивших исследование, 57,1% правильно применяли ХандиХалер®. Не было различий в доле больных с адекватными ингаляциями из ДПИ Бризхалер® и Джениуэйр®, но частота правильного применения Респимата была на 62% ниже, чем при использовании Джениуэйра®. При начальной оценке устройств больные с равной частотой отдавали свои предпочтения каждому из новых ингаляторов, и не было взаимосвязи между предпочтениями больных и адекватной ингаляционной техникой. Авторы отметили, что появление новых ингаляторов предрасполагает к переоценке техники ингаляций и предпочтений больных [26].

Международное исследование REAL (The Real-life Experience and Accuracy of inhaLer use) состояло в опросе с помощью компьютеров и телефона, включавшем 23 вопроса по информации из реальной практики относительно правильного использования ингаляторов, техники ингаляций, компонентов устройств, приверженности, точности дозирования, обучения, правильного использования устройств, простоты исследования и факторов, влияющих на приверженность больных лечению при использовании применяющихся в клинической практике ингаляторов для лечения ХОБЛ. Все результаты были основаны на данных, полученных от пациентов. Опрос был проведен в январе-феврале 2016 г. Среди 764 опрошенных больных ХОБЛ от среднего до крайне тяжелого течения 186 использовали Бризхалер®, 191 – Эллипту®, 194 – Джениуэйр®, 201 – Респимат®, возраст составил $56,0 \pm 9,8$ года. Исследование выявило важные для клинической практики факторы. Так, контроль за приверженностью к лечению должен быть строже у молодых пациентов, тогда как старшие имеют более высокое терапевтическое сотрудничество. Парадоксально, что все попытки улучшить технику ингаляций с помощью видеоматериалов, иллюстративных брошюр были менее эффективны, чем личное обучение медработником пациента (83% против 58%).

Джениуэйр® был разработан в Испании (Genuair®, Almirall SA, Spain) как активируемое вдохом многодозное устройство для достижения надежной и эффективной доставки сухого порошка ингалируемых препаратов

Важным фактором эффективности и безопасности ингаляционной терапии является уверенность больного в том, что он получил отмеренную дозу препарата. При применении ДПИ Джениуэйр® 84% больных были уверены, что ингаляция прошла успешно. Важность этого момента

состоит в том, что если больной не уверен в успешном вдохе вещества, то он начинает делать повторные ингаляции и допускает передозировку. Авторы работы сделали вывод о том, что модифицируемыми факторами, на которые могут воздействовать работники здравоохранения, являются обучение правильному использованию ингаляторов, выбор метода обучения, контроль техники ингаляций на последующих визитах и выбор устройства [27].

В Германии было проведено симуляционное изучение свойств 4 различных ингаляторов, применяемых при лечении ХОБЛ, по степени оседания вещества во рту и глотке по данным каскадного импактора и расчетной динамики потоков. В соответствии с идеализированной моделью гортани Альберта было смоделировано применение Респимата®, Бризхалера®, Джениуэйра® и Эллипты®. Смоделированная достигающая легких доза (СДЛД) была собрана с помощью фильтров или импактора следующего поколения в идеализированной модели гортани Альберта, и использован идеализированный паттерн дыхания больных ХОБЛ, соответствующий больным среднетяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. СДЛД для дыхательного паттерна, соответствующего среднетяжелой ХОБЛ, и для крайне тяжелой ХОБЛ для ДПИ Джениуэйр® была 32 и 42% [28]. Устройство Джениуэйр® включает в себя такие инновационные технологии, как активное создания отмеренной дозы при нажатии на клавишу, с невозможностью передозировки, чувствительный счетчик доз, циклонный дезагрегатор частиц, оптимизированный для доставки полной дозы во время ингаляции первых 2 л воздуха, наличие звукового контроля (щелчок) и цветового контроля (смена цвета окна с зеленого на красный), обеспечивающего уверенность больного в том, что отмеренная доза доставлена. После ингаляции последней дозы устройство блокируется, что исключает вдыхание из устройства без ингаляции активного вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы показал, что фиксированная комбинация аклидиния и формотерола при применении 2 раза в сутки обеспечивает устойчивую бронходилатацию и улучшение качества жизни, является рентабельным способом лечения больных ХОБЛ, а устройство Джениуэйр® является новым удобным, простым в использовании в любом возрасте порошковым ингалятором с информативным механизмом обратной связи. Показаниями к назначению фиксированной комбинации аклидиния и формотерола (Дуаклир Джениуэйр®) являются вновь выявленные случаи ХОБЛ с частыми обострениями и наличием жалоб (то есть когда изначально показана двойная бронходилатация) либо ХОБЛ, при которой монотерапия бронхолитиками длительного действия не обеспечивает контроля над заболеванием. Все это делает новую фиксированную комбинацию бронхолитиков в инновационном устройстве перспективным средством базисной терапии ХОБЛ. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): 2018 report, 2018: 123 p. www.coldcopd.org.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2014, 24(3): 15–36./ Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2014, 24 (3): 15–36
- Incorvaia C, Montagni M, Makri E, Ridolo E. New combinations in the treatment of COPD: rationale for acclidinium-formoterol. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 209–215.
- Malo JL, Cartier A, Trudeau C, Ghezze H, Gontovnick L. Formoterol, a new inhaled beta-2 adrenergic agonist, has a longer blocking effect than albuterol on hyperventilation-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142(5): 1147–1152.
- Prat M, Fernández D, Buil MA et al. Discovery of novel quaternary ammonium derivatives of (3R)-quinuclidinol esters as potent and long-acting muscarinic antagonists with potential for minimal systemic exposure after inhaled administration: identification of (3R)-3-[[hydroxy(bi-2-thienyl)ace. *J Med Chem*, 2009, 52(16): 5076–5092.
- Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I et al. Characterization of acclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(2): 740–751.
- Beier J, Kirsten AM, Mrúz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of acclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIIb Study. *COPD*, 2013, 10(4): 511–522.
- Wedzicha JA, Agusti A, Donaldson G, Chuecos F, Lamarca R, Garcia Gil E. Effect of acclidinium bromide on exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: A pooled analysis of five phase iii, randomized, placebo-controlled studies. *COPD*, 2016, 13(6): 669–676.
- Naline E, Grassin Delyle S, Salvator H, Brollo M, Faisy C, Victoni T, Abrial C, Devillier P. Comparison of the in vitro pharmacological profiles of long-acting muscarinic antagonists in human bronchus. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 49: 46–53.
- Malerba M, Radaeli A, Santini G, Morjaria J, Mores N, Mondino C, Macis G, Montuschi P. The discovery and development of acclidinium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Discov*, 2018 Apr 4: 1–15. doi: 10.1080/17460441.2018.1455661.
- Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, Gil EG. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res*, 2015, 16: 92. doi: 10.1186/s12931-015-0250-2.
- Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, Ribera A, Gil EG. The efficacy of acclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2041–2053.
- Ramos M, Haughney J, Henry N, Lindner L, Lamotte M. Cost versus utility of acclidinium bromide 400 µg plus formoterol fumarate dihydrate 12 µg compared to acclidinium bromide 400 µg alone in the management of moderate-to-severe COPD. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2016, 8: 445–456.
- Singh D, D'Urzo AD, Chuecos F, Muñoz A, Garcia Gil E. Reduction in clinically important deterioration in chronic obstructive pulmonary disease with acclidinium/formoterol. *Respir Res*, 2017, 18(1): 106.
- Rogliani P, Matera MG, Ora J, Cazzola M, Calzetta L. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 3469–3485.
- Capel M, Mareque M, Álvarez CJ, Lindner L, Oyagüez I. Cost-Effectiveness of fixed-dose combinations therapies for chronic obstructive pulmonary disease treatment. *Clin Drug Investig*, 2018 Apr 13. doi: 10.1007/s40261-018-0646-0. [Epub ahead of print]
- Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, Beier J, Seoane B, Segarra RM, Leselbaum A. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J*, 2016, 48(4): 1030–1039.
- Medic G, Lindner L, van der Weijden M, Karabis A. Efficacy and safety of Acclidinium/Formoterol versus Tiotropium in COPD: Results of an indirect treatment comparison. *Adv Ther*, 2016, 33(3): 379–399.
- Watz H, Troosters T, Beeh KM, Garcia-Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, Notari M, Zapata A, Jarreta D, Garcia Gil E. ACTIVATE: the effect of acclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 2545–2558.
- der Palen Jv. Genuair® in chronic obstructive pulmonary disease: a novel, user-friendly, multidose, dry-powder inhaler. *Ther Deliv*, 2014, 5(7): 795–806.
- Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, Macht S, Greguletz R, Falques M, Jarreta D, Garcia Gil E. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med*, 2009, 103(12): 1832–1837.
- Krüger P, Ehrlein B, Zier M, Greguletz R. Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI). *European Respiratory Journal*, 2014, 44: 4635.
- Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G. Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration*, 2009, 78(3): 322–328.
- Blasi F, Canonica GW, Centanni S, Mereu C, Bernabei R, Paolisso G, Incalzi RA, Corsico A, Di Marco F, Milanese M, Pagano F, Santus P, Scichilone N, Sumberesi M, Braidò F, Baiardini I. Genuair® usability test: Results of a national public survey of the elderly. *COPD*, 2016, 13(3): 367–371.
- García-Río F, Soler-Cataluña JJ, Alcazar B, Viejo JL, Miravittles M. Requirements, strengths and weaknesses of inhaler devices for COPD patients from the expert prescribers' point of view: results of the EPOCA Delphi consensus. *COPD*, 2017, 14(6): 573–580.
- Bournival R, Coutu R, Goettel N, Yang CD, Cantin-Lafleur A, Lemieux C, Lévesque AM, Patenaude-Monette JF, Roy FO, Blais L, Arbour F, Fillion A, Beauchesne MF. Preferences and inhalation techniques for inhaler devices used by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2017 Dec 5. doi: 10.1089/jamp.2017.1409.
- Price D, Keininger DL, Viswanad B, Gasser M, Walda S, Gutzwiller FS. Factors associated with appropriate inhaler use in patients with COPD – lessons from the REAL survey *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 695–702.
- Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1565–1577.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Визель Александр Андреевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
Визель Ирина Юрьевна – д.м.н., доцент кафедры физиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

ХРОНИЧЕСКОЕ КУРЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ ОКАЗЫВАЕТ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛЕГКИЕ

Ученые оценили воздействие хронического курения электронных сигарет на мерцательный эпителий. В исследовании приняли участие здоровые некурящие люди, курильщики сигарет и те, кто курит электронные сигареты. Всем участникам была проведена бронхоскопия, а также были получены образцы бронхиальной браш-биопсии и лаважа.

Исследователи выявили, что дыхательные пути тех, кто курит электронные сигареты, являются рыхлыми и эритематозными. Около 300 белков экспрессируются иначе в эпителиальных клетках в образцах биопсии, полученных в дыхательных путях курильщиков табачных сигарет и электронных сигарет. При этом только 78 белков были изменены в обеих группах и 113 белков имели уникальные изменения у курильщиков электронных сигарет. У последних были повышены уровни муцина 5 AC (MUC5AC) и MUC4, а также цитохрома P450. Распыленные пропиленгликоль и растительный глицерин значительно повышают уровень белка MUC5AC в культурах эпителия дыхательных путей человека и мышей. Жидкости для электронных сигарет быстро проникают в клетки, и пропиленгликоль и растительный глицерин снижают мембранную текучесть и нарушают диффузию белков.





Простая ингаляция в два щелчка³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бретарис® Дженуэйр®

Регистрационный номер: ЛП-003216.

Торговое наименование: Бретарис® Дженуэйр®.

Международное непатентованное наименование: Аклидиния бромид

Состав: Действующее вещество: аклидиния бромид микронизированный - 0,400 мг. Вспомогательное вещество: α-лактозы моногидрат - 12,60 мг. * В одной дозе содержится 400 мкг аклидиния бромид, что эквивалентно 343 мкг аклидиния. Это соответствует доставленной дозе 375 мкг аклидиния бромид, что эквивалентно 322 мкг аклидиния.

Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Препарат Бретарис® Дженуэйр® предназначен для поддерживающей бронходилатирующей терапии с целью облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к аклидинию бромиду, атропину и его производным (ипратропий, окситропий, или тiotропий) или к лактозе. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена). Непереносимость галактозы, дефицит

лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность: нет клинических данных по применению аклидиния бромид у беременных женщин. Период кормления грудью: неизвестно, проникает ли аклидиния бромид и/или его метаболиты в грудное молоко у женщин. Фертильность: считается маловероятным, что аклидиния бромид, назначенный в рекомендуемой дозе, воздействует на фертильность у человека.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для ингаляционного применения. Рекомендуемая доза составляет 322 мкг аклидиния (одна ингаляция) два раза в день. Пациенты должны быть обучены правильному использованию ингалятора Дженуэйр®. Особые группы пациентов: У пожилых пациентов с ХОБЛ коррекция дозы не требуется. У пациентов с ХОБЛ и нарушениями функции почек корректировать дозу не требуется. Пациентам с ХОБЛ и нарушениями функции печени корректировать дозу не требуется¹

¹ – Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто встречающимися побочными действиями при применении препарата Бретарис® Дженуэйр® являются головная боль (6,6%) и назофарингит (5,5%). Частота побочных действий определена следующим образом: очень

часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000); и частота неизвестна (побочные действия, частота возникновения которых неизвестна, т.е. частоту нельзя оценить, исходя из имеющихся данных): часто: синусит, назофарингит, головная боль; кашель; диарея; нечасто: головокружение, нечеткость зрения, тахикардия, ощущение сердцебиения, дисфония, сухость слизистой оболочки полости рта, стоматит, сыпь, кожный зуд, задержка мочи; редко: реакции гиперчувствительности; частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилактическая реакция².

² – Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции

Имеются противопоказания. Перед применением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению!

Дальнейшая информация предоставляется по требованию:

000 «АстраЗенка Фармасьютикалз»,
Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1.
Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

Дата утверждения – 09.11.2017

ВРЕ_RU-3484_18/12/2017 РЕКЛАМА

1. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study, Eur Respir J. 2012; 40(4):830-6. (Джонс П.В., Синг Д., Бейтман Э.Д. и соавторы. –Эффективность и безопасность применения аклидиния бромид два раза в сутки у пациентов с ХОБЛ: исследование ATTAIN-1. Журнал – European Respiratory Journal – 2012; т. 40(4):830-6.)
2. Kevin EM, D'Urso AD, Galb AF, et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD II), COPD, 2012;9(2):90-101. (Кервин Э.М., Д'Урзо Э.Д., Гальб А.Ф. и соавторы. –Эффективность и безопасность 12-недельного лечения аклидиния бромидом два раза в сутки у пациентов с ХОБЛ (исследование ACCORD COPD II). – Журнал «Chronic Obstructive Pulmonary Diseases», 2012 г. 9(2):90-101.)
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бретарис® Дженуэйр® (порошок для ингаляций дозированный, 322 мкг/доза) с учетом изменений №1,2,3. Регистрационное удостоверение ЛП 003216 от 23.09.2015, дата переформулирования 13.06.2017.

КОРОТКИЕ КУРСЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ

ЛУЧШЕ МЕНЬШЕ, ДА ЛУЧШЕ

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, терапии и профилактике инфекций дыхательных путей, внебольничная пневмония (ВП) остается достаточно распространенным заболеванием [1–3], сохраняя статус ведущей инфекционной причины смерти современного человека и унося ежегодно больше жизней, чем туберкулез, менингит, СПИД и инфекционный эндокардит вместе взятые [4]. При этом, очевидно, наиболее действенным инструментом в достижении лучшего исхода ВП являются клинические рекомендации, декларирующие в т. ч. и подходы к рациональной эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) заболевания [5–8]. Однако вопрос об определении оптимальной продолжительности АБТ остается предметом оживленных дискуссий (табл. 1). Здесь важно отметить, что в большинстве случаев клинической стабильности больных ВП удается добиться уже в первые 3–5 дней эмпирической АБТ, и редко когда возникает необходимость в продолжительном назначении антибиотиков [12].

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотикотерапия, короткие курсы.

A.I. SINOPALNIKOV, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia

SHORT ANTIBIOTIC COURSES IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ADULTS: LESS IS BETTER

Despite considerable progress that has been made in the diagnosis, treatment and prevention of respiratory tract infections, community-acquired pneumonia (CAP) remains a fairly common disease [1-3] that continues to have the status of the leading infectious cause of death in modern humans and claims more lives each year than tuberculosis, meningitis, AIDS and infective endocarditis taken all together [4]. In this case, it is evident that clinical guidelines stating, among other things, approaches to the rational empirical antibacterial therapy (ABT) of the disease are the most effective measures in achieving better outcomes of CAP [5–8]. However, the issue of determining the optimal duration of ABT remains a subject of lively discussions (Table. 1). It is important to note here that the clinical stability of patients with EP can be achieved in most cases during the first 3–5 days of empirical ABT, and it is a rare occasion when the need for long-term prescription of antibiotics arises [12].

Keywords: community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, short courses.

ОБОСНОВАНИЕ КОРОТКИХ КУРСОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Накопленные к настоящему времени свидетельства сопоставимой терапевтической эффективности коротких и длительных («традиционных») курсов АБТ бактериальных инфекций, в т. ч. и ВП [13, 14], позволяют утверждать, что сокращение сроков приема антибиотика коррелирует с уменьшением риска нежелательных лекарственных реакций, снижением вероятности селекции лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей, повышением приверженности больного врачебным рекомендациям, делая лечение более экономичным [15–17]. Так, D. Guillemont и соавт. [18] показали, что длительный (5 дней и более) прием малых доз антибиотиков сопровождается 3,5–6-кратным повышением вероятности назофарингеального носительства пенициллиноустойчивых штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Приверженность пациентов врачебным рекомендациям резко уменьшается через 5 дней после начала лечения или наметившегося клинического улучшения [19, 20].

Обоснование коротких курсов АБТ должно аргументироваться соответствующими фармакодинамическими и

фармакокинетическими данными. Прежде всего, это способность антибиотиков, обладающих адекватной тканевой пенетрацией, создавать высокие концентрации в очаге инфекции в течение достаточно продолжительного времени. С позиции фармакодинамических свойств все антибиотики могут быть разделены на 3 группы: антибиотики, демонстрирующие зависимый от концентрации киллинг с продолжительным постантибиотическим эффектом (ключевой параметр эффективности – отношение максимальной концентрации к минимальной подавляющей концентрации ($C_{max}/MПК$)); антибиотики, демонстрирующие зависимый от концентрации и времени киллинг при умеренной продолжительности постантибиотического эффекта (ключевой параметр эффективности – отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК ($AUC_{0-24}/MПК$)); антибиотики, эффективность которых определяется временем, в течение которого формируемые ими концентрации превосходят МПК при отсутствии постантибиотического эффекта. Знание фармакодинамического профиля антибиотика позволяет выбрать оптимальный препарат, применяемую дозу, интервал между его последовательными приемами и длительность курса лечения [21, 22].

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ ОПЫТ КОРОТКИХ КУРСОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

На заре антибиотической эры продолжительность курсовой терапии менее 7–14 дней представлялась стандартной (общепринятой). Так, например, на страницах руководства «Textbook of Medicine» (ред. R.L. Cecil, W. McDermott), вышедшего в свет в 1948 г., мы находим следующие рекомендации по лечению пневмонии: пенициллин по 15 000–20 000 ЕД внутримышечно каждые 3 ч в течение 5–7 дней [23]. Дважды десятилетиями позже Т. Harrison и соавт. [24] рекомендовали применение пенициллина по 60 000–600 000 ЕД каждые 6 ч до достижения стойкой апиреksии в течение 2–3 дней. Сходной точки зрения придерживались и другие авторы [25].

Используя температуру тела пациента как своеобразный барометр, указывающий на достижение клинической стабильности/улучшения, врачи и исследователи в тот период полагали, что у большинства больных пневмонией вполне достаточной может оказаться 5-дневная АБТ. В этом плане показательны результаты проспективного многоцентрового когортного исследования с включением 686 госпитализированных пациентов, указывающие, что медиана времени достижения апиреksии составляет 2–3 дня [26]. Естественно предположить, что если по достижении стойкой нормализации температуры тела больной пневмонией продолжает принимать антибиотик еще в течение 3 дней, то общая продолжительность лечения составит 5–6 дней.

Одним из немногих исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности коротких курсов АБТ у больных ВП, проведенных до 2000 г., явилось исследование, включавшее 73 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет, наблюдавшихся в университетском госпи-

тале в Нигерии [27]. Во всех случаях диагноз пневмонии был документирован рентгенологически, а большинство больных получали монотерапию бензилпенициллином. Лечение продолжалась в течение 24 ч после достижения апиреksии ($\leq 37,2$ °C). Возбудители пневмонии (преимущественно *S. pneumoniae*) были выделены в 42 случаях: в 38 – из мокроты и в 19 – из крови. Продолжительность АБТ по группе в целом составила 2,54 дня. В среднем через 4 дня больных выписывали из госпиталя, а проведенное в последующем контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки подтвердило полное разрешение пневмонической инфильтрации через 14–56 дней (в среднем через 25,6 дней).

КОРОТКИЕ КУРСЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: ПОИСК ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

За последние 20 лет были опубликованы многочисленные оригинальные исследования (табл. 2) и систематические обзоры/метаанализы, свидетельствующие о сопоставимой клинической эффективности коротких и традиционных курсов АБТ. Причем если поначалу акцент делался в основном на больных с нетяжелой ВП, получавших лечение в амбулаторных условиях, то позднее речь шла уже и о госпитализируемых пациентах, в т. ч. и с тяжелым течением заболевания [12, 28, 29]. Учитывая тот факт, что эти исследования проводились с конкретными представителями различных классов антибиотиков, отличающимися по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, целесообразно обсуждать полученные результаты для каждого из них в отдельности.

Таблица 1. Рекомендации по определению длительности АБТ больных ВП

| Рекомендации | Длительность АБТ | Степень/уровень доказательности |
|------------------------|--|---|
| IDSA/ATS (2007) [9] | Больные ВП должны лечиться как минимум в течение 5 дней (Уровень I*) при условии стойкой апиреksии 48–72 ч и ≤ 1 признака клинической нестабильности** (Уровень II*). Более продолжительная АБТ необходима в случаях, если назначенные антибиотики оказались неактивными в отношении выделенных возбудителей или течение ВП сопровождается такими внелегочными осложнениями, как менингит или эндокардит (Уровень III*) | Уровень I: высокий Уровень II: средний Уровень III: низкий |
| ERS/ESCMID (2011) [10] | Длительность АБТ у больных ВП, «ответивших» на лечение, в большинстве случаев не должна превышать 8 дней [C2]. Биомаркеры (ПКТ и др.) могут использоваться в качестве дополнительного индикатора прекращения приема антибиотиков | C2: недостаточная степень доказательности; отсутствие систематического обзора или метаанализа |
| BTS (2009) [11] | Амбулаторным больным ВП и большинству госпитализированных пациентов с нетяжелым и неосложненным течением заболевания рекомендуется 7-дневная АБТ. Больным с тяжелым течением ВП и неустановленной этиологией заболевания – 8–10-дневная терапия. В случаях предполагаемой или установленной этиологии ВП, вызванной <i>Staphylococcus aureus</i> или <i>Enterobacteriaceae</i> , соотносясь с особенностями клинического течения, терапия может быть продлена до 14–21 дня [C] | C: согласительное мнение экспертов |

Примечание. IDSA/ATS – Infectious Diseases Society of America/American thoracic Society; ERS/ESCMID – European Respiratory Society/European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; BTS – British Thoracic Society.

* Уровень I – доказательства, полученные при проведении хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований; уровень II – доказательства, полученные при проведении хорошо организованных контролируемых нерандомизированных исследований (включая когортные исследования, серии пациентов, исследования «случай – контроль»); уровень III – исследования реальной практики или экспертное мнение. – ** Признаки клинической нестабильности: а) температура тела $> 37,8$ °C; б) частота сердечных сокращений > 100 /мин; в) частота дыхания > 24 /мин; г) систолическое АД < 90 мм рт. ст.; д) $\text{SaO}_2 < 90\%$; е) затрудненное глотание; е) нарушения сознания. ПКТ – прокальцитонин.

Таблица 2. Клиническая эффективность коротких и традиционных курсов АБТ больных ВП

| Авторы, год | Режимы АБТ | Н больных | Клиническая эффективность |
|-----------------------------------|---|-----------|----------------------------|
| B O'Doherty, O Muller, 1998 [30] | Азитромицин 3 дня vs кларитромицин 10 дней | 203 | 94% vs 95% |
| RE Siegel, et al., 1999 [31] | Цефуроксим* 7 дней vs цефуроксим* 10 дней | 52 | 90,9% vs 87,5% |
| P Leophonte, et al., 2002 [32] | Цефтриаксон 5 дней vs цефтриаксон 10 дней | 186 | 81,9% vs 82,6% |
| LM Dunbar, et al., 2003 [33] | Левифлоксацин** 5 дней vs левифлоксацин*** 10 дней | 528 | 92,4% vs 91,1% |
| LM Dunbar, et al., 2004 [34] | Левифлоксацин** 5 дней vs левифлоксацин*** 10 дней | 123 | 95,5% vs 96,5% |
| G Tellier, et al., 2004 [35] | Телитромицин 5 или 7 дней vs кларитромицин 10 дней | 559 | 89,3% vs 88,8% vs 91,8% |
| MA Drehobl, et al., 2005 [36] | Азитромицин**** однократно vs кларитромицин 7 дней | 499 | 92,6% vs 94,7% |
| R El Moussaoui, et al., 2006 [37] | Амоксициллин***** 3 дня vs Амоксициллин***** 8 дней | 119 | 93% vs 93% |
| TM File, et al., 2007 [38] | Гемифлоксацин 5 дней vs Гемифлоксацин 7 дней | 510 | 95% vs 92% |

* Цефуроксим, 750 мг в/в каждые 8 ч в течение 2 дней с переходом на цефуроксим ацетил, 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 5 и 8 дней соответственно. – ** Левифлоксацин, 750 мг внутрь каждые 24 ч. – *** Левифлоксацин, 500 мг внутрь каждые 24 ч. – **** Азитромицин, 2,0 однократно. – ***** Амоксициллин, 1,0 в/в каждые 6 ч в течение 3 дней. – ***** Амоксициллин, 1,0 в/в каждые 6 ч в течение 3 дней с переходом на амоксициллин, 750 мг внутрь каждые 8 ч в течение 5 дней.

β-ЛАКТАМЫ

Весьма показательными оказались результаты исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности 3- и 8-дневного курсового применения амоксициллина у госпитализированных больных ВП (PSI ≤ 110 баллов¹) с достигнутым в первые 72 ч клинической стабильностью [37].

Спустя 72 ч после начала внутривенного введения антибиотика больные со стойкой апирексией были рандомизированы на две группы: продолжавшие прием в течение следующих 5 сут амоксициллина внутрь или плацебо. Клиническая эффективность в обеих группах оказалась одинаковой и составила 93%. В группе больных, получавших короткий курс АБТ, большей оказалась пропорция курящих, а также больных с более тяжелым течением заболевания (более высоким индексом PSI). Наиболее частым возбудителем ВП в обеих группах оказался *S. pneumoniae*. Важно отметить, что в группе больных, у которых не удалось достигнуть клинического улучшения в первые 3 дня лечения, отмечались достоверно большая частота парапневмонического плеврального выпота (11% vs 2,4%), более продолжительный период пребывания в стационаре (11 сут. vs. 6 сут.), чаще выделялись культуры *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (20% vs 1,7%).

МАКРОЛИДЫ

Реализации концепции коротких курсов АБТ больных ВП среди макролидов более всего соответствует азитромицин, обладающий уникальным фармакологическим профилем – длительным периодом тканевого полувыведения (>90 ч) и прекрасной легочной пенетрацией. Так,

при однократном приеме 500 мг азитромицина в легочной ткани создается и удерживается на протяжении более 4 дней концентрация антибиотика, существенно превышающая МПК в отношении актуальных респираторных патогенов [39].

В ходе многочисленных сравнительных исследований была показана сопоставимая клиническая эффективность 3- и 5-дневного приема азитромицина (500 мг/сут) у больных с «атипичной» пневмонией [40], 3-дневного приема азитромицина (500 мг/сут) и 10-дневного приема кларитромицина (250 мг 2 р/сут) у больных ВП [41, 42].

Своеобразным «венцом» коротких курсов АБТ больных ВП явилось однократное применение микросферической лекарственной формы азитромицина (2,0 г), характеризующейся более привлекательными фармакодинамическими параметрами – 2–3-кратным повышением C_{max} и AUC_{0-24} по сравнению с однократным приемом 500 мг антибиотика [43]. Данный терапевтический подход явился успешной реализацией концепции «front loading», предполагающей максимальное воздействие антибиотика на начальном этапе развития заболевания, когда микробная нагрузка оказывается наибольшей. Одновременно с этим достигался абсолютный комплаенс (приверженность пациента врачебным рекомендациям).

Однако, несмотря на подтвержденную в ряде сравнительных клинических исследований сопоставимую клиническую эффективность микросферической лекарственной формы азитромицина и антибиотиков сравнения в лечении больных ВП [36, 43], данный терапевтический подход не получил широкого распространения. Это объяснялось как трудно преодолеваемым пациентами и врачами психологическим барьером – лечение заболевания, справедливо воспринимаемого в большинстве случаев как серьезное, однократным приемом антибиотика при возможном сохранении отдельных симптомов заболевания в последующие дни, а также возросшей по сравнению со стандартным режимом дозирования ази-

¹ Pneumonia Severity Index (индекс тяжести пневмонии). Fine VJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA, 1996, 275: 134-141.

тромицина частотой нежелательных лекарственных реакций (диарея) [44].

ФТОРХИНОЛОНЫ

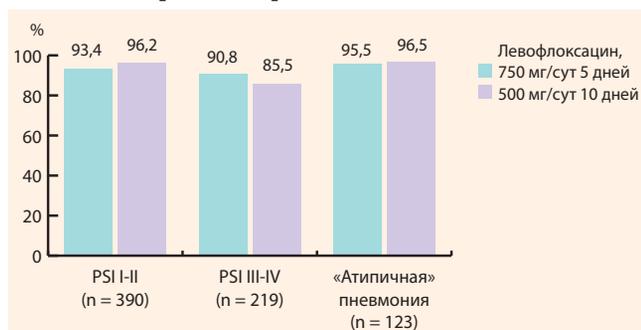
Как известно, фторхинолоны относятся к АМП с концентрация-зависимой бактерицидной активностью. Отсюда очевидно, что высокие дозы этого класса препаратов будут сопровождаться повышением таких предикторов быстрой бактериальной эрадикации, как AUC_{0-24}/MPK и (C_{max}/MPK) , препятствующей, в свою очередь, селекции лекарственно-устойчивых возбудителей [45, 46].

Вероятно, самым известным из проведенных до настоящего времени исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности АМП у больных ВП, является исследование L.M. Dunbar и соавт. [33], в ходе которого сравнивались два режима эмпирической терапии у 528 взрослых больных с нетяжелым-тяжелым течением заболевания (PSI I-IV классы риска): левофлоксацин 750 мг/сут в течение 5 дней vs. левофлоксацин 500 мг/сут в течение 10 дней. Бактериологическая и клиническая эффективность сравниваемых режимов терапии оказалась сопоставимой – 93,2% vs. 92,4% и 92,4% vs. 91,1% соответственно. При этом в случае высокодозной терапии левофлоксацином отмечалась большая частота нормализации температуры тела на 3-й день лечения (рис. 1).

Особого внимания заслуживает субанализ результатов исследования L.M. Dunbar и соавт., в ходе которого были продемонстрированы хорошая переносимость и сравнимая клиническая эффективность высокодозного и стандартного режимов дозирования левофлоксацина у больных ВП пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет) – 89 и 91,9% соответственно [48].

Фактически именно исследования по оценке эффективности и безопасности непродолжительного приема высоких доз левофлоксацина (750 мг/сут) в лечении больных ВП стали лучшей иллюстрацией девиза коротких курсов АБТ – «Hit hard and stop early» («Ударь сильнее и закончи быстрее») [49].

Рисунок 1. Сравнительная эффективность (%) высокодозного (750 мг/сут) и стандартного (500 мг/сут) режимов дозирования левофлоксацина в лечении больных ВП [33, 34, 47]



PSI: Pneumonia Severity Index (индекс тяжести пневмонии). Fine VJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA, 1996, 275: 134-141

Позднее в рамках двойного слепого рандомизированного исследования была показана сравнимая клиническая эффективность 5- и 7-дневной терапии гемифлоксацином в группе больных ВП (n = 510) – 95 и 92% соответственно [38]. Весьма важным явился тот факт, что короткий курс приема гемифлоксацина (320 мг/сут) характеризовался 100%-ной эрадикацией *S. pneumoniae*, включая и множественно устойчивые штаммы.

Своеобразным промежуточным итогом исследований по оценке сравнительной эффективности и безопасности коротких (3–5-дневных) и «стандартных» (≥ 7 -дневных) курсов АБТ больных ВП в амбулаторных и стационарных условиях явился недавно опубликованный систематический обзор и метаанализ [50]. Авторами было показана сопоставимая клиническая эффективность (89,4% vs 90%) как в лечении амбулаторных (91,1% vs 92,4%), так и госпитализированных (79,3% vs 84,5%) больных при сравнении коротких и «стандартных» курсов соответственно. При этом показатели кумулятивной 30-дневной летальности оказались меньшими при проведении коротких курсов АБТ – 2,4% vs 5,2%; реже отмечались и нежелательные лекарственные реакции – 8,2% vs 11,2%.

БИОМАРКЕРЫ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

В последнее время с целью определения оптимальной длительности АБТ внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, в т. ч. и ВП, наряду с учетом динамики соответствующих клинических симптомов заболевания, стали использоваться и биомаркеры (прежде всего прокальцитонин – ПКТ) [51]. При этом разработан своеобразный алгоритм, ориентируясь на который, врачу предлагается либо продолжить лечение, либо прекратить дальнейшее назначение антибиотиков (рис. 2).

В настоящее время стали доступны результаты целого ряда масштабных исследований, в ходе которых длительность АБТ, ориентированная на повторно определяемые концентрации ПКТ, сравнивалась с принятой в повседневной клинической практике продолжительностью лечения. Так, в частности, в исследовании ProHOSP, где в качестве критерия рекомендуемого назначения/продолжения приема антибиотиков принималась концентрация ПКТ $\geq 0,25$ мкг/л, длительность ПКТ-ориентированной и «общепринятой» АБТ внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, в т. ч. и ВП, составила 5,9 и 7,4 сут. соответственно [53]. Сходные результаты были продемонстрированы и в ряде других рандомизированных клинических исследований [54–56].

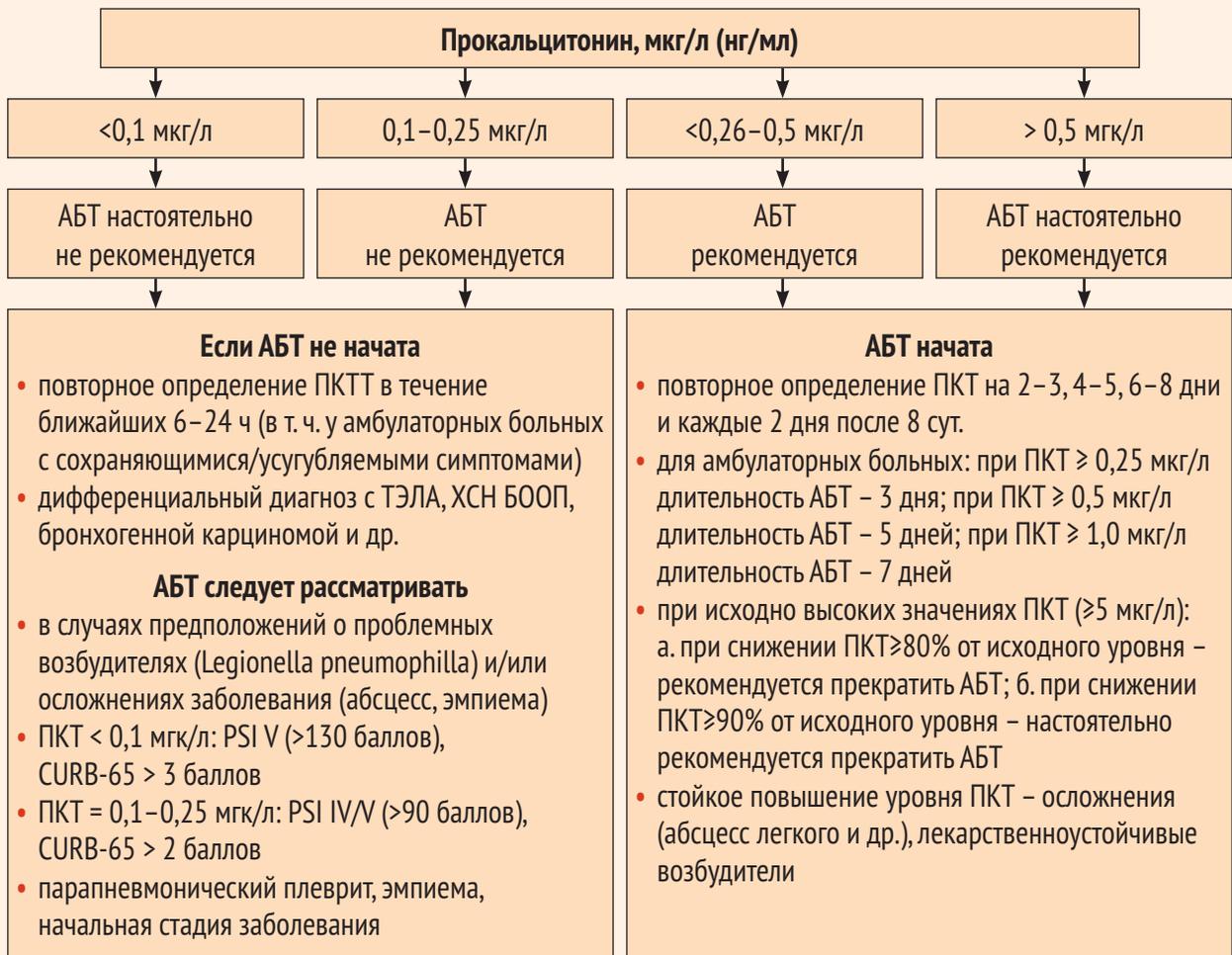
В позднее выполненном исследовании SAPS, включавшем больных с тяжелым/критическим течением инфекций (в т. ч. и респираторных), несмотря на меньшую длительность (7,5 и 9,3 дня соответственно), ПКТ-ориентированная АБТ характеризовалась меньшими показателями кумулятивной летальности на 28-й день (20 и 25% соответственно) и по прошествии 12 мес. (36 и 43% соответственно) в сравнении со стандартными терапевтическими подходами [57].

Однако, несмотря на установленные закономерности между актуальной концентрацией ПКТ, длительностью АБТ, результатами лечения и исходами ВП, следует принимать во внимание и известные ограничения практики применения биомаркеров. Так, если при пневмококковой ВП концентрации ПКТ оказываются закономерно высокими [58], этого зачастую не наблюдается у больных с «атипичной» пневмонией (в частности, микоплазменной) [59]. Помимо этого, предшествующая АБТ, парапневмонический плеврит, локализованная инфекция (эмпиема плевры), начальная стадия заболевания и т.д. могут приводить к снижению уровня ПКТ [60]. Напротив, неспецифическое повышение концентрации ПКТ при отсутствии бактериальной инфекции может иметь место в послеоперационном периоде, при остром нарушении мозгового кровообращения, грибковых инфекциях, малярии, у больных со злокачественными новообразованиями (например, при раке щитовидной железы, бронхогенной карциноме) [61–63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов представленных выше клинических исследований свидетельствует о сопоставимой терапевтической эффективности коротких (3–5-дневных) и стандартных/традиционных (≥ 7 -дневных) курсов АБТ больных ВП. При этом меньшая продолжительность лечения не только сопровождается более высокой комплаентностью, но и характеризуется меньшим числом нежелательных лекарственных реакций, снижением риска селекции и распространения лекарственно-устойчивых возбудителей, а также экономической привлекательностью. Эти обстоятельства находят отражение и в современных согласительных документах: так, в частности, по мнению голландских экспертов, длительность АБТ нетяжелой ВП следует ограничить 5 днями [64]. Впрочем, справедливости ради следует сказать, что существующие фармакодинамические различия между отдельными классами антибиотиков не позволяют признать данное

Рисунок 2. Алгоритм ПКТ-ориентированной АБТ больных ВП [52, с изм.]



АБТ – антибактериальная терапия; ПКТ – прокальцитонин; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БООП – бронхолиит облитерирующий/организующаяся пневмония; PSI: PSI: Pneumonia Severity Index (индекс тяжести пневмонии). Fine VJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA, 1996, 275: 134-141; CURB-65: Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, aged > 65 (нарушения сознания, остаточный азот мочевины, частота дыхания, артериальное давление, возраст старше 65 лет) [11]

заклучение универсальным [65, 66]. Очевидно, что более продолжительная АБТ потребует в случаях неэффективности стартового назначения антибиотиков. Короткие курсы АМТ не могут быть рекомендованы также при стафилококковой пневмонии, осложненной вторичной бактериемией (риск развития эндокардита), у

больных с внелегочными «отсевами» (менингит), при *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции и ряде других, столь же редко встречающихся возбудителях ВП. 

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*, 2015, 386: 1097-1108.
- Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009, 30: 127-135.
- Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*, 2013, 68: 1057-1065.
- Hoyert DL, Xu J. Death: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*, 2012, 61: 1-51.
- Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*, 2014, 370: 543-551.
- Han X, Zhou F, Li H, et al. Effects of age, comorbidity and adherence to current antimicrobial guidelines on mortality in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*, 2018, 18: 192.
- Huijts SM, van Werkhoven CH, Boersma WG, et al. Guideline adherence for empirical treatment of pneumonia and patient outcome. Treating pneumonia in the Netherlands. *Neth J Med*, 2013, 71: 502-507.
- Dambrava PG, Torres A, Valles X, et al. Adherence guidelines empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*, 2008, 32: 892-901.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2): S27-S72.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17: 1-24.
- Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*, 2009, 64: 1-55.
- Navarta AC, Peyrani P, Wiemken TL, et al. Short duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *ULJRI*, 2017, 1: 21-26.
- Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy*, 2018, 38: 674-687.
- Tansarli GS, Mylonakis EE. Efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults: A systematic

review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. doi: 10.1128/ AAC.00635-18.

- Bronzawear SLAM, Cars O, Udo Buchholz SM, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8: 278-282.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 2005, 365: 579-587.
- Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67: 2570-2575.
- Guillemont D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*, 1998, 279: 365-370.
- File TM Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 159-164.
- Scalera NM, File TM Jr. How long should we treat community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*, 2007, 20: 177-181.
- Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a clinical review. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 19: 261-268.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 1998, 26: 1-10.
- Cecil RL, McDermott W, editors. Textbook of medicine. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1948.
- Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM, et al., editors. Principles of internal medicine. 5th ed. New York: McGraw Hill, 1967.
- Witt RL, Hamburger M. The nature and treatment of pneumococcal pneumonia. *Med Clin North Am*, 1963, 47: 1257-1270.
- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA*, 1998, 279: 1452-1457.
- Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol*, 1979, 73: 235-240.
- Uranga A, Espana PP, Bilbao A, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 1257-1265.
- Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A

Dr.Reddy's 



**ТОЧНО.
МЕТКО.
ПРЯМО
В ЦЕЛЬ!**



левофлоксацин
ЛЕВОЛЕТ® Р

При возникновении вопросов обращаться: ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1, тел.: +7 (495) 783-29-01

Реклама. Рег. удостоверение ЛП-003325

- Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Med*, 2018, 13: 336-342.
30. O'Doherty B, Muller O and azithromycin study group. Randomized, multicenter study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17: 828-833.
 31. Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther*, 1999, 6: 217-222.
 32. Leophonte P, Choutet P, Gaillat J, et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. *Med Mal Infect*, 2002, 32: 369-381.
 33. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 752-760.
 34. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 555-563.
 35. Tellier G, Chang JR, Asche CV, et al. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 739-747.
 36. Drehobl MA, De Salvo MC, Lewi DE, Breen JD. Single-dose azithromycin microspheres vs. clarithromycin extended release for the treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest*, 2005, 128: 2230-2237.
 37. El Moussaoui R, de Borgie CAJM, van Den Broek P. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate -severe community-acquired pneumonia: randomized, double blind study. *BMI*, 2006, 332: 1355.
 38. File TM Jr, Mandell LA, Tillotson G, et al. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicenter, double-blind study. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60: 112-120.
 39. Baldwin DR, Wise R, Andrews JM, et al. Azithromycin-concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur Resp J*, 1990, 3: 886-890.
 40. Socan M. Treatment of atypical pneumonia with azithromycin: comparison of a 5-day and 3-day course. *J Chemother*, 1998, 10: 64-68.
 41. O'Doherty B, Muller O, and azithromycin study group. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17: 828-833.
 42. Sopena N, Martinez-Vazquez C, Rodrigues-Suarez JR, et al. Comparative study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *J Chemother*, 2004, 16: 102-103.
 43. D'Ignazio J, Camere MA, Lewis DE, et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 4035-4041.
 44. Okayasu S, Matsuura K, Kondoh Y, et al. A survey on diarrhea and convenience of intake associated with a single-dose extended release formulation of azithromycin. *Pharmazie*, 2011, 66: 226-229.
 45. File TM Jr. A new dosing paradigm: high-dose, short-course fluoroquinolone therapy for community-acquired pneumonia. *Clinical Cornerstone*, 2003, Suppl 3: 21-28.
 46. Zelenitsky SA, Ariano RE, Iacovides H, et al. AUC₀₋₂₄/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *O Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 905-911.
 47. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med*, 2006, 100: 2129-2136.
 48. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther*, 2005, 27: 1251-1259.
 49. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high doses amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA*, 2001, 286: 49-56.
 50. Tansarli GS, Mylonakis EE. Efficacy of short-course antibiotic treatment for community-acquired pneumonia in adults: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. doi: 10.1128/AAC.00635-18.
 51. Kaziani K, Sotiriou A, Dimopoulos G. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30: 221-225.
 52. Albrich WS, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life". An international, multicenter poststudy survey (proreal). *Arch Intern Med*, 2012, 172: 715-722.
 53. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled study. *JAMA*, 2009, 302: 1059-1066.
 54. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174: 84-93.
 55. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 302: 1059-1066.
 56. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 2004, 363: 600-607.
 57. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin in guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 819-827.
 58. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort trial. *Chest*, 2010, 138: 121-129.
 59. Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: Results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res*, 2009, 10: 65.
 60. Kruger S, Ewig S, Kunde J, et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia-Influence of antimicrobial pre-treatment results from the German competence network CAPNETZ. *Clin Chim Acta*, 2010, 411: 1929-1934.
 61. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 2006, 34: 1996-2003.
 62. Hunziker S, Hugle T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92: 138-148.
 63. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: A systematic review of the literature. *Crit Care*, 2006, 10: R145.
 64. Wiersinga W, Bonten MJ, Boersma WG, et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Neth J Med*, 2018, 76: 4-13.
 65. Nair GB, Niederman MS. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. *Med Clin N Amer*, 2011, 95: 1143-1161.
 66. Montassier E, Goffinet N, Potel G, Batard E. How to reduce antibiotic consumption for community-acquired pneumonia? *Med Malad Infect*, 2013, 43: 52-59.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Синопальников Александр Игоревич – д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

С.Н. АВДЕЕВ¹, Н.В. ТРУШЕНКО²¹ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

АНТИФИБРОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА:

СООТНОШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – наиболее распространенная форма идиопатической интерстициальной пневмонии, характеризующаяся неуклонно прогрессирующим течением и плохим прогнозом. В основе ухудшения клинической симптоматики и функционального статуса у больных ИЛФ лежит нарастающий фиброз легких, заканчивающийся изменениями по типу «сотого легкого». На сегодняшний день в качестве лекарственной терапии ИЛФ рекомендуют препараты с антифибротическими свойствами. В представленной статье приведены сведения об эффективности и безопасности данной терапии, даны практические рекомендации по ведению больных ИЛФ, получающих ее.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, лечение, антифибротическая терапия, пирфенидон.

S.N. AVDEEV¹, N.V. TRUSHENKO²¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia² Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

ANTIFIBROTIC THERAPY OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: EFFICIENCY / SAFETY RATIO

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common form of idiopathic interstitial pneumonia that is characterized by a steadily progressive course and poor prognosis. The worsening pulmonary fibrosis resulting in honeycomb lungs accounts for the deterioration of clinical symptoms and functional status in patients with IPF. Today, the drugs with anti-fibrotic properties are recommend as a drug therapy for IPF. The article provides information on the efficacy and safety of this therapy as well as practical guidelines on the management of patients with IPF receiving such therapy.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, treatment, antifibrotic therapy, pirfenidone.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – наиболее распространенная форма идиопатической интерстициальной пневмонии, характеризующаяся неуклонно прогрессирующим течением и плохим прогнозом.

Патобиологической основой прогрессирующего субъективного и объективного ухудшения функционального статуса больных при данном заболевании является нарастающий фиброз легких, заканчивающийся изменениями по типу «сотого легкого» [1].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Основными жалобами у большинства пациентов с ИЛФ являются прогрессирующая одышка и сухой кашель, также могут наблюдаться дискомфорт в грудной клетке и так называемые конституциональные признаки (утомляемость, слабость и снижение массы тела).

Почти у всех пациентов с ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в заднебазальных отделах легких, которую описывают как хрипы «Velcro». Около половины всех пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек. У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии и легочного сердца [2].

Одним из основных методов диагностики ИЛФ является высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) органов грудной клетки. При ИЛФ на ВРКТ представлен паттерн так называемой обычной интерстициальной пневмонии: наличие двусторонних ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами преимущественно в субплевральных отделах и субплевральные сотовые изменения.

Легочные функциональные тесты у пациентов с ИЛФ обычно выявляют рестриктивные изменения с уменьшением легочных объемов и снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco) [2, 3].

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ИЛФ

Еще около 10–15 лет назад ведущим патогенетическим механизмом ИЛФ считалось хроническое воспаление как предшественник развития прогрессирующего фиброза легких. Однако в настоящее время основной парадигмой ИЛФ является «анормальное заживление раневой поверхности», развивающееся в ответ на постоянное или повторное микроповреждение альвеолярного эпителия (возможные факторы – сигаретный дым, микроаспирация, инфекции и др.) у чувствительных индивидуумов [2].

Методы терапии ИЛФ весьма ограничены, хотя в последнее десятилетие существенно расширились и

видоизменились. Если раньше в качестве основной терапии ИЛФ выступали глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики, то в настоящее время основу лечения ИЛФ составляют лекарственные средства с антифибротическими свойствами.

В международных рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ИЛФ прямо указано, что возможный риск от назначения длительной терапии ГКС намного превышает их пользу, то есть системные ГКС не следует использовать при лечении ИЛФ [4].

В исследовании PANTHER-IPF было показано, что «тройная терапия» (комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина) на самом деле приводит к повышенному риску летальных исходов, госпитализаций и серьезных побочных эффектов у больных ИЛФ. Лечение азатиоприном также ассоциировалось с существенным увеличением риска летального исхода и других осложнений [5].

Таким образом, стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления, оказалась неэффективной при ИЛФ.

К препаратам с доказанной антифибротической активностью при лечении ИЛФ относятся нинтеданиб и пирфенидон. Оба препарата замедляют прогрессирование ИЛФ по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы и в настоящее время рассматриваются как стандартная терапия данного заболевания.

Нинтеданиб

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор различных тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы факторов роста, играющих важную роль в патогенезе ИЛФ: VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста), FGF (fibroblast growth factor – фактор роста фибробластов) и PDGF (platelet-derived growth factor – фактор роста тромбоцитов). Блокада данных рецепторов приводит к подавлению нескольких профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов и секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Клиническая эффективность нинтеданиба при ИЛФ была подтверждена в РКИ III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 (n = 1066) [6]. Результаты исследований INPULSIS показали, что у больных ИЛФ нинтеданиб замедляет скорость снижения ФЖЕЛ, что означает замедление прогрессирования заболевания. Среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба составила 114,7 мл, а в группе плацебо – 239,9 мл (разница 125,2 мл, 95% доверительный интервал (ДИ) 77,7–172,8). В исследованиях INPULSIS не было выявлено статистически значимого влияния нинтеданиба на смертность и развитие обострений ИЛФ.

В то же время при суммарном анализе исследований II и III фазы [6, 7] показано, что терапия нинтеданибом приводит к удлинению времени до первого обострения ИЛФ (относительный риск (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,34–0,83) и смерти от всех причин (ОР 0,7, 95% ДИ 0,46–1,08), в том числе смерти во время терапии (ОР 0,57, 95% ДИ 0,34–0,97; p = 0,03).

Нинтеданиб довольно часто вызывает побочные эффекты (особенно диарею), однако обычно это не приводит к прекращению приема препарата [1].

Пирфенидон

Пирфенидон – препарат с плейотропными эффектами, обладающий антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано ингибирующее влияние пирфенидона на профибротические и провоспалительные цитокиновые каскады, в том числе на сигнальный путь трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), играющий центральную роль в патогенезе ИЛФ. Препарат подавляет связанную с TGF- β дифференцировку миофибробластов, пролиферацию и фиброгенную активность фибробластов [8–12].

В исследовании на здоровых волонтерах показано, что пирфенидон быстро всасывается (Tmax 0,33–1 час), метаболизируется в печени до активных метаболитов и выводится почками с периодом полураспада 2–2,5 часа [13]. В рамках того же исследования показано, что прием пищи существенно пролонгирует процесс абсорбции и понижает пиковую концентрацию препарата. Это позволило предположить, что пирфенидон лучше переносится, если принимать его во время еды.

При назначении пирфенидона следует учитывать, что препарат метаболизируется в печени на 70–80% через систему цитохрома P450 (CYP 1A2), поэтому у пациентов, получающих пирфенидон, следует ограничить использование ингибиторов этого фермента (амиодарон, ципрофлоксацин, флувоксамин и др.). Не следует забывать и об активаторах системы CYP1A2 (омепразол, курение и др.), которые могут снижать биодоступность пирфенидона, поэтому также должны быть исключены [14, 15].

Ключевое значение для утверждения эффективности и внедрения в клиническую практику препарата имели РКИ III фазы CAPACITY (Clinical Studies Assessing Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes) и ASCEND (A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis).

CAPACITY

Программа CAPACITY включала в себя два конкурирующих многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ (004 и 006), целью которых была оценка клинической эффективности пирфенидона и определение оптимальной дозировки препарата при лечении ИЛФ. Критериями включения был диагноз ИЛФ, установленный в течение предшествующих 48 месяцев, 50% ≤ ФЖЕЛ ≤ 90% от долж., 35% ≤ DLco ≤ 90%, дистанция, пройденная при выполнении теста с 6-минутной ходьбой (6-МТ) ≤ 150 м.

В исследовании CAPACITY004 435 пациентов были разделены в отношении 2:1:2 на группы, получающие пирфенидон в дозе 2403 мг/сут, 1197 мг/сут или плацебо соответственно. В исследовании CAPACITY006 344 паци-

ента были разделены на равные группы, одна из которых получала пирфенидон в дозе 2403 мг/сут, вторая – плацебо. Первичной конечной точкой для обоих исследований была динамика ФЖЕЛ на 72-й неделе исследования [16].

При объединенном анализе данных пациентов из исследований 004 и 006 выявлено статистически значимое влияние большей дозы пирфенидона на динамику ФЖЕЛ (-8,5%) по сравнению с -11% в группе плацебо ($p = 0,005$). При этом выявлена четкая зависимость эффекта от дозы препарата.

Хотя исследования CAPACITY не обладали достаточной силой для оценки выживаемости, в исследовании 004 было показано, что пирфенидон в дозе 2403 мг/сут влиял на основные предикторы летального исхода и продолжительность жизни пациентов: увеличивал время до падения ФЖЕЛ более чем на 10% и DLco более чем на 15%, а также время до наступления смерти ($p = 0,023$).

ASCEND

В РКИ III фазы ASCEND вошло 555 больных ИЛФ в возрасте от 40 до 80 лет с ФЖЕЛ 50–90% от долж., DL_{CO} 30–90% от долж., объемом форсированного выдоха за 1 сек не менее 800 мл и дистанцией в 6-МТ не менее 150 м. 278 больных получали пирфенидон в дозе 2403 мг/сут в 3 приема, а 277 пациентов – плацебо. Первичной конечной точкой исследования было изменение ФЖЕЛ к 52-й нед. терапии, вторично оценивалась динамика показателей 6-МТ, смертность и предикторы летальности (падение ФЖЕЛ >10%, падение на 50 м пройденной дистанции в 6-МТ) [17].

Среднее снижение ФЖЕЛ от исходного уровня составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл в группе плацебо (абсолютная разница 193 мл, относительная – 45,1%). Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед. составила –122 мл в группе пирфенидона и –262 мл в группе плацебо (абсолютная разница 140 мл, относительная – 53,5%).

К 52-й неделе лечения доля пациентов, у которых произошло падение ФЖЕЛ более чем на 10%, и умерших больных составила 16,5% в группе пирфенидона и 31,8%

в группе плацебо ($p < 0,001$) (рис. 1). Интересно, что в группе пирфенидона у 22,7% больных не выявлено снижение ФЖЕЛ, в то время как в группе плацебо доля таких пациентов составила лишь 9,7% ($p < 0,001$).

На фоне лечения пирфенидоном произошло замедление скорости снижения толерантности к физической нагрузке: по пройденной дистанции в 6-МТ различия с группой плацебо составили 27,5% ($p = 0,04$).

В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY ($n = 1247$) пирфенидон, в сравнении с плацебо, достоверно снижал риск летального исхода в течение 1 года на 48% ($p = 0,01$), риск смерти от ИЛФ на 68% ($p = 0,006$) [2, 18] (рис. 2, А, Б). Спустя год лечения доля больных со снижением ФЖЕЛ на 10% и более снизилась на 43,8%, а доля больных без снижения ФЖЕЛ составила 59,3% [19, 20].

При проведении общего анализа данных CAPACITY и ASCEND выявлено снижение числа госпитализаций почти на 50% по сравнению с плацебо (7 vs 12%, относительный риск (ОР) 0,52, $p = 0,001$) [21].

Важно отметить, что такие факторы, как возраст, пол, раса, разные способы оценки функции дыхания, использование кислородной поддержки, курение, время от постановки диагноза, не влияли на эффективность терапии пирфенидоном [22].

РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

Эффективность и безопасность пирфенидона была подтверждена и в условиях реальной практики.

Так, в исследовании Bargagli E. et al. на 82 пациентах с ИЛФ, получавших в течение 1 года антифиброзную терапию, показано отсутствие достоверных различий по эффективности между нинтеданибом и пирфенидоном. Спустя год лечения пирфенидоном функциональные показатели оставались на прежнем уровне, что для пациентов с ИЛФ следует считать существенным успехом терапии [23].

В работе Yan et al. проводилось сравнение динамики функциональных показателей между 47 пациентами, получавшими пирфенидон не менее 12 месяцев, и 47

Рисунок 1. Доля пациентов с падением ФЖЕЛ > 10% или смертельным исходом на фоне терапии пирфенидоном 2403 мг vs плацебо [22]

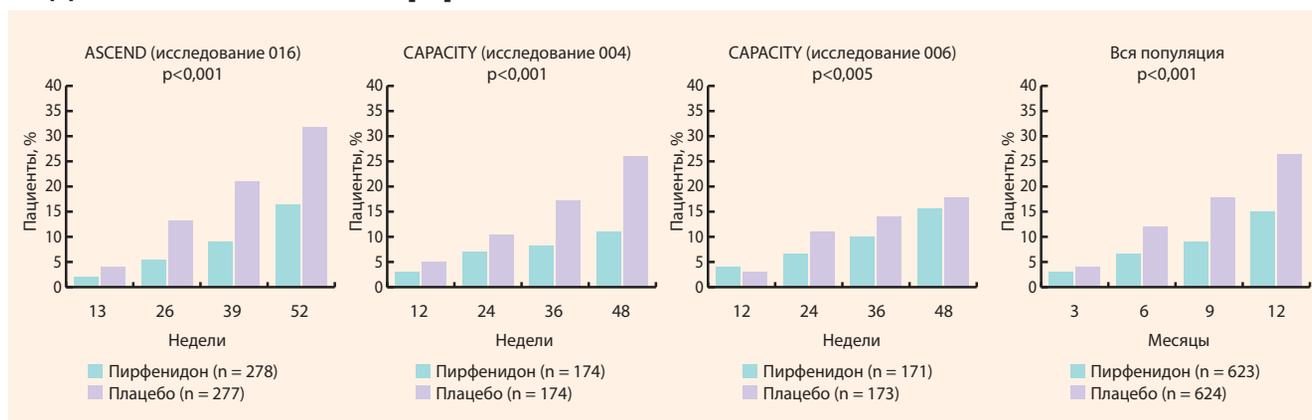
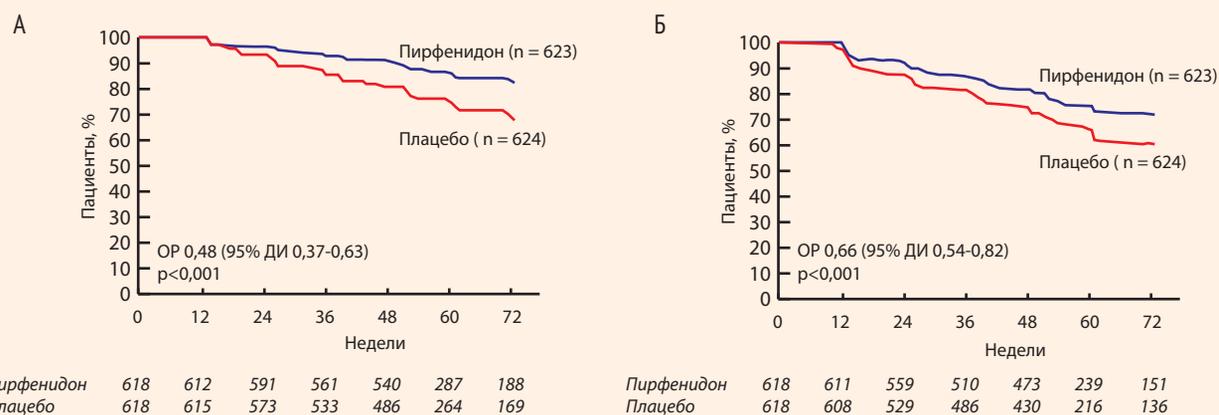


Рисунок 2. В объединенной популяции больных ИЛФ, получающих пирфенидон, из исследований CAPACITY, ASCEND

А – кривая Каплана – Мейера для времени падения ФЖЕЛ более чем на 10% или наступления смерти

Б – кривая Каплана – Мейера для времени уменьшения пройденной дистанции в 6-МТ более чем на 50 м или наступления смерти [22]

пациентами, получавшими плацебо. Спустя 1 год терапии в группе пирфенидона ФЖЕЛ увеличилась на $2,3 \pm 7\%$, а DLco снизилась на $1,3 \pm 12,2\%$ по сравнению с исходными показателями, в то время как в группе плацебо ФЖЕЛ и DLco снизились, соответственно, на $3,3 \pm 6,2\%$ ($p = 0,03$) и $5,3 \pm 9,8\%$ ($p = 0,3$) соответственно [24].

В исследование Ogawa et al. было отобрано 46 пациентов с ИЛФ, получающих пирфенидон, 30 из них получали препарат более года (1-я группа, средняя продолжительность приема пирфенидона 898 дней), 16 – менее года по разным причинам (2-я группа, средняя продолжительность приема препарата 159 дней) [25].

Изменение ФЖЕЛ спустя 12 месяцев терапии пирфенидоном в группе 1 составило в среднем -120 мл, по сравнению с -300 мл в группе плацебо ($p = 0,025$). Между группой 1 (длительная терапия) и группой 2 (короткая терапия) получены существенные различия по выживаемости – 1612 дней и 285 дней соответственно ($p < 0,001$), а также по числу дней без обострений ИЛФ (947 vs 145 дней; $p = 0,001$).

При проведении многофакторного анализа, оценивающего влияние возраста, статуса курения, ВРКТ-картины, DLco и др. на продолжительность приема пирфенидона, показано, что только значение ФЖЕЛ $< 60\%$ является предиктором досрочного прекращения приема препарата [25].

В реальной практике ИЛФ часто диагностируется уже на поздней стадии заболевания. В то же время данных относительно эффективности и безопасности пирфенидона у больных ИЛФ с более тяжелыми функциональными нарушениями (ФЖЕЛ $< 50\%$ от долж. и/или DLco $< 35\%$ долж.) пока недостаточно. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании Tzouveleakis et al., посвященном терапии пирфенидоном у таких пациентов с ИЛФ ($n = 43$), спустя 6 месяцев терапии выявлена тенденция к замедлению падения функции легких, однако спустя год терапии преимуществ не было выявлено [26].

Среди перспективных направлений по применению

антифиброзной терапии при ИЛФ следует отметить и появившиеся сообщения о достижении большего клинического эффекта при использовании комбинации нинтеданиба и пирфенидона [27, 28].

Комбинация же пирфенидона и ацетилцистеина не является целесообразной. Это было показано в двойном слепом РКИ PANORAMA, в котором оценивалась безопасность и эффективность сочетания пирфенидона и N-ацетилцистеина у 123 больных ИЛФ. По серьезным и жизнеугрожающим нежелательным явлениям различий не было, однако среди получавших эту комбинацию фотосенсибилизация возникла у 13%, а при монотерапии пирфенидоном – у 2%. Среди получавших пирфенидон и N-ацетилцистеин 7% прекратили терапию, а среди получавших пирфенидон – 5%. Анализ динамики ФЖЕЛ показал возможность негативного влияния на течение ИЛФ комбинированной терапии (снижение ФЖЕЛ при комбинированной терапии на 125,6 мл за 6 месяцев, а при монотерапии пирфенидоном на 34,3 мл). Исследователями было сделано заключение, что N-ацетилцистеин существенно не нарушает профиль безопасности пирфенидона, но клинические преимущества этого сочетания маловероятны [29].

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Учитывая сходную эффективность двух антифиброзных препаратов, решение о выборе конкретного препарата принимают на основании доступности, а также переносимости и профиле безопасности каждого.

Побочные эффекты от антифиброзной терапии были зафиксированы во всех клинических исследованиях и привели к отмене пирфенидона в 11,9% случаев (анализ данных ASCEND и CAPACITY) и отмене нинтеданиба в 19,3% (исследование INPULSIS) [7, 22].

Важную информацию о нежелательных явлениях при использовании пирфенидона несет в себе исследование PASSPORT (Pirfenidone Post-Authorisation Safety Registry),

отражающее наблюдение за большими ИЛФ, получающими пирфенидон в «реальной жизни». Полученные данные согласуются с представленными до этого результатами клинических исследований: основными нежелательными явлениями на фоне приема пирфенидона являются тошнота (15,7%), слабость (15,3%), снижение аппетита (10,4%), потеря веса (10,2%), сыпь (7,5%) и фотосенсибилизация (4,2%) [5].

Важно отметить, что развитие фотосенсибилизации не зависит от дозы препарата, используемой пациентами, в отличие, кстати, от побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, как правило, дозозависимы [30, 31]. Для снижения риска кожных реакций фоточувствительности следует рекомендовать пациентам сократить пребывание на солнце, использовать солнцезащитные крема (SPF \geq 50), носить закрытую одежду и широкополую шляпу в солнечную погоду.

Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема пирфенидона можно уменьшить за счет более постепенного увеличения дозы пирфенидона в начале терапии, временного снижения дозы при появлении нежелательных явлений и использования прокинетиков и ингибиторов протонной помпы.

Кроме того, при назначении пирфенидона следует обязательно рекомендовать его прием во время еды. Это снижает вероятность возникновения у пациента головокружения, тошноты и дискомфорта в животе. При выполнении данных рекомендаций большинство пациентов могут продолжить лечение [5, 8].

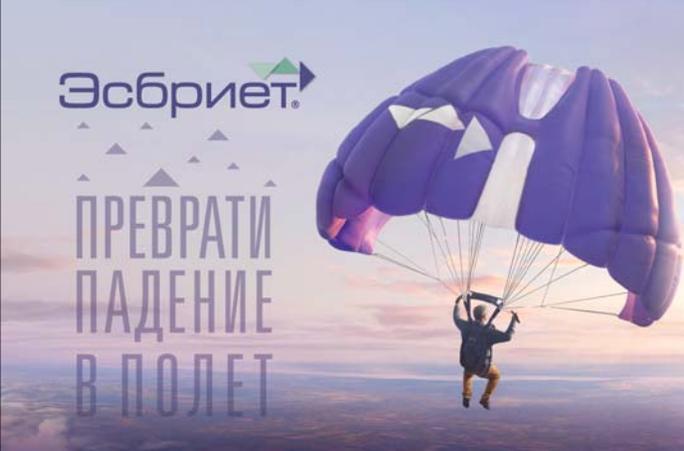
В суммарном анализе популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY было показано, что терапия пирфенидоном в течение 14 месяцев не увеличивала риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений и кровотечений по сравнению с плацебо [32].

Показано, что побочные эффекты от приема пирфенидона преобладают в начале курса терапии, а со временем их частота снижается. Таким образом, пациенты, которые с самого начала смогли принимать препарат, в дальнейшем также будут переносить его [33].

Пирфенидон не следует назначать пациентам с тяжелым нарушением функции печени и пациентам с выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин). Учитывая вероятность повышения печеночных ферментов на фоне приема пирфенидона, их уровень в биохимическом анализе крови следует контролировать ежемесячно в течение первых 6 месяцев терапии, а затем каждые 3 месяца для исключения гепатотоксичности препарата [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день медицинское сообщество располагает достаточной доказательной базой, чтобы рекомендовать применение антифиброзных препаратов пациентам с ИЛФ. Пирфенидон и нинтеданиб признаны основными препаратами для лечения ИЛФ как в международных, так и в российских рекомендациях [3,4].



- ✓ В 2,3 РАЗА БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕГКИХ¹
- ✓ ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТНОСТИ В 2 РАЗА^{2,3}
- ✓ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОЛЕЕ 10 ЛЕТ, ПОДКРЕПЛЕННЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫМИ СТАНДАРТАМИ ТЕРАПИИ^{4,5}

Показания к применению: Идиопатический легочный фиброз у взрослых. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пирфенидону или любому компоненту препарата. Одновременное применение флувоксамина. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин), терминальная стадия болезни почек, требующая диализа. Тяжелые нарушения функции печени. Терминальная стадия болезни печени. Курение. Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2. Беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** Легкое или умеренное нарушение функций печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Одновременное применение ципрофлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1 или 2 раза в день. Одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2. **Способ применения и дозы:** Рекомендованная суточная доза препарата Эсбриет для пациентов с ИЛФ составляет три капсулы по 267 мг 3 раза в день с пищей, всего 2403 мг/сутки. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. Подробная информация изложена в инструкции по применению препарата Эсбриет, РУ ЛП 004030 от 22.12.2016 г.

1. King TE, et al. N Engl J Med 2014; 370(22): 2083–2092. **2.** Nathan SD, et al. Lancet Respir Med. 2017 Jan; 5(1): 33-41. **3.** Инструкция препарата Эсбриет от 22.12.2016. МЗ РФ. ЛП-004030. **4.** Esbriet Periodic Risk Benefit Report 2016. **5.** Raghu G., et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192(2).
Реклама.



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



RUJESB1709/0107

Пирфенидон удовлетворительно переносится большинством пациентов с ИЛФ. Однако при ведении пациентов, получающих данный препарат, необходимо активное динамическое наблюдение за больным, контроль потенциальных побочных эффектов препарата, учет лекарственных взаимодействий. Немаловажную роль играет и выстраивание доверительных отношений с пациентом,

разъяснение информации о природе его заболевания и целях антифиброзной терапии, рекомендации по изменению образа жизни.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология*, 2015, 25 (5): 600-612. /Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonologiya*, 2015, 25 (5): 600-612.
2. Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. *Тер архив*, 2017, 89(1): 112-122. /Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new paradigm. *Ter Arkhiv*, 2017, 89 (1): 112-122.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демуря С.А., Илькович М.М., Коган Е.А. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*, 2016, 26(4): 399-419. / Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevsky AS, Demura SA, Ilkovich MM, Kogan EA, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal clinical guidelines. *Pulmonologiya*, 2016, 26 (4): 399-419
4. Raghu G, Collard H, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: 788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
5. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2012, 366(21): 1968-1977.
6. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1079-1087.
7. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, et al, INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2071-2082.
8. Lyer SN, Hyde DM, Giri SN. Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation. *Inflammation*, 2000, 24(5): 477-91.
9. Fernandez IE, Eickelberg O. The impact of TGF- β on lung fibrosis: from targeting to biomarkers. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, 9(3): 111-6.
10. Card JW, Racz WJ, Brien JF, Margolin SB, Massey TE. Differential effects of pirfenidone on acute pulmonary injury and ensuing fibrosis in the hamster model of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Toxicol Sci*, 2003; 75(1): 169-80.
11. Togami K, Kanehira Y, Tada H. Possible involvement of pirfenidone metabolites in the anti-fibrotic action of a therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(10): 1525-7.
12. Kakugawa T, Mukae H, Hayashi T, et al. Pirfenidone attenuates expression of HSP47 in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2004, 24(1): 57-65.
13. Shi S, Wu J, Chen H, Zeng F. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(10): 1268-76.
14. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(5): 479-489.
15. Meyer KC, Decker CA. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2017, 13: 427-437.
16. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPATY): two randomised trials. *Lancet*, 2011, 377(9779): 1760-9.
17. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2083-92.
18. George PM, Wells AU. Pirfenidone for the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2017. doi: 10.1080/17512433.2017.1295846.
19. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: an open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2014, 31(3): 198-205.
20. Визель А.А., Белевский А.С. Современные аспекты лечения идиопатического легочного фиброза. *Практическая пульмонология*, 2017, 2: 93-98. /Wiesel AA, Belevsky AS. Modern aspects of the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2017, 2: 93-98.
21. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196: 756-61. doi: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
22. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 243-253.
23. Bargagli E, Piccioli C, Rosi E, Torricelli E, Turi L, Piccioli E et al. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*, 2018 Sep 17. pii: S2531-0437(18)30099-0.
24. Yan YJ, Fan YL, Yu SW, Ye Q Real-life experience with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2018 May 12, 41(5): 327-332.
25. Ogawa K, Miyamoto A, Hanada S, Takahashi Y, Murase K, Mochizuki S The efficacy and safety of long-term pirfenidone therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*, 2018 May 18. doi: 10.2169/internalmedicine.0559-17.
26. Zouvelekis A, Ntoliou P, Karamitsakos T, Tzilas V, Anevlavis S, Bouras E, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in severe idiopathic pulmonary fibrosis: a real-world observational study. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 46: 48-53. doi: 10.1016/j.pupt.2017.08.011.
27. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, Wiebe S, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197: 356-363. doi: 10.1164/rccm.201706-1301OC.
28. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, Bando M, Abe S, Mochizuki Y, Chida K, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2015, 45: 1382-1392. doi: 10.1183/09031936.00198013.
29. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(6): 445-453.
30. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(9): 1040-7.
31. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2010, 35(4): 821-9.
32. Glassberg M, Nathan SD, Lin CY, Lew C, Raimundo K, Stauffer J, Chou W, Noble PW. Cardiovascular Events in Phase 3 Trials of Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193: A4980.
33. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 2014, 19(5): 740-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Трушенко Наталья Владимировна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории неинвазивных методов диагностики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ



АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Через редакцию вы можете оформить подписку
с любого номера, в т.ч. на электронную версию

Стоимость подписки на I полугодие 2018 г. – 6 360 руб.

Стоимость годовой подписки на 2018 г. – 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.

Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а /я 8.

Телефон: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.

E-mail: PODPISKA@REMEDIUМ.RU, WWW.REMEDIUМ.RU

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ
ВЫ МОЖЕТЕ:

В любом почтовом отделении
России по каталогам:

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У наших партнеров:

- Официальный дилер Ремедиум
Приволжье,
Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В подписных агентствах

- ООО «Информнаука»,
т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81
www.informnauka.com
- ООО «Руспресса»,
т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19
- ЗАО «МК-Периодика», т.: (495) 672-70-89
- ООО «Урал-пресс»
(филиалы в 52 регионах РФ),
т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru
- «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

Подписка в Беларуси

- «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

Подписка в Казахстане

- «Казпочта», www.kazpost.kz
- «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-18

| № | Наименование товара | Единица измерения | Количество | Цена, руб. | Сумма, руб. |
|--|--|-------------------|------------|------------|-------------|
| 1 | Подписка на журнал «Ремедиум» №7-12 (июль – декабрь) 2018 г. | комплект | 1 | 6 600,00 | 6 600,00 |
| Итого: | | | | | 6 600,00 |
| В том числе НДС | | | | | 600,00 |
| Всего к оплате: | | | | | 6 600,00 |
| <p>К оплате: шесть тысяч шестьсот рублей 00 коп.</p> <p>Руководитель предприятия _____ (Макарова Е.Н.)</p> | | | | | |



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

| | | |
|---|-------|----------------------|
| Получатель: ИНН 7701669956\770101001 | Сч. № | 40702810438000059976 |
| Банк получателя: | БИК | 044525225 |
| ПАО «Сбербанк» г. Москва | Сч. № | 3010181040000000225 |

С.С. БОНДАРЬ¹, И.В. ТЕРЕХОВ¹, В.С. НИКИФОРОВ², В.К. ПАРФЕНЮК³, Н.В. БОНДАРЬ⁴¹ ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург³ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Саратов⁴ ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел

РОЛЬ СУПРЕССОРА ЦИТОКИНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ SOCS7

В РЕГУЛЯЦИИ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ИНГИБИТОРА ЯДЕРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NF-KB В МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТАХ И ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

В исследовании обсуждается взаимосвязь содержания в мононуклеарных клетках периферической крови (МНК) фосфорилированной формы ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB и супрессора цитокиновой сигнализации 7 (SOCS7) и продукции МНК цитокинов (ФНОα, ИФНα, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12), определяющих состояние врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Методом иммуноферментного анализа в МНК определяли содержание и уровень фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB (IκBa), а также концентрацию протеина SOCS7. Кроме того, в клеточных супернатантах определяли концентрацию ФНОα, ИФНα, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12. Взаимосвязи между исследованными факторами оценивали методом линейного регрессионного анализа.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что постклиническое течение ВП сопровождается снижением уровня ФНОα и ИЛ-4 и повышением продукции ИФНα. Также в стадию реконвалесценции отмечается снижение фосфорилирования IκBa и повышение в МНК концентрации SOCS7. Проведенный анализ выявил значимое влияние на уровень фосфорилирования IκBa содержания в клетке SOCS7. Таким образом, сильное отрицательное влияние SOCS7 на активность IκBa может быть опосредовано угнетением под его влиянием активности STAT3/5 и MAPK/SAPK-зависимых механизмов продукции цитокинов, что позволяет рассматривать указанный фактор в качестве терапевтической мишени для ограничения избыточной иммуносупрессии у реконвалесцентов ВП.

Ключевые слова: IκBa, SOCS7, пневмония.

S.S. BONDAR¹, I.V. TEREKHOV¹, V.S. NIKIFOROV², V.K. PARFENYUK³, N.V. BONDAR⁴¹ Tula State University, Tula, Russia² North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia³ Saratov State Medical University, Saratov, Russia⁴ Orel State University, Orel, Russia

THE ROLE OF SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALING SOCS7 IN THE REGULATION OF THE PHOSPHORYLATION OF INHIBITOR OF NUCLEAR TRANSCRIPTION FACTOR NF-KB IN MONONUCLEAR LEUKOCYTES AND PRODUCTION OF CYTOKINES IN COMMUNITY- ACQUIRED BACTERIAL PNEUMONIA

The study discusses the relationship between the content of NF-KB and cytokine signaling suppressor 7 (SOCS7) in mononuclear peripheral blood cells (MNC) phosphorylated form of nuclear transcription factor inhibitor (NF-KB) and the production of MNC cytokines (TNF, IFN, IL-1β, IL-4, IL-10, IL-12) determining the state of congenital and adaptive immune response.

The content and level of phosphorylation of the nuclear transcription factor NF-KB (Iκba) inhibitor and the SOCS7 protein concentration were determined by enzyme immunoassay in MNC. In addition, the concentration of TNF, IFN, IL-1β, IL-4, IL-10, IL-12 was determined in cellular supernatants. The interrelations between the studied factors were evaluated by the method of linear regression analysis.

The results of the study indicate that the stage of recovery of community-acquired pneumonia is accompanied by a decrease in the level of IL-1, TNF and IL-4 and an increase in the production of Information. Also in the stage of convalescence there is a decrease in phosphorylation of Iκba and an increase in the concentration of SOCS7 in the OLS. The analysis revealed a significant effect on the level of phosphorylation of Iκba content in the cell SOCS7. Thus, a strong negative relationship between SOCS7 and phosphorylation of Iκba can be mediated by inhibition under its influence of STAT3/5 and MARK / SAPK-dependent cytokine production mechanisms, which allows to consider this factor as a therapeutic target for limiting excessive immunosuppression in pneumonia.

Keywords: IκBa, SOCS7, pneumonia.

Реактивность иммунокомпетентных клеток (ИКК), регулирующих адаптивный иммунный ответ, в отношении разнообразных внешних стимулов в значительной мере определяется состоянием внутриклеточных сигнальных путей, из которых JAK/STAT/SOCS-сигнальный путь наиболее важен для обеспечения надлежащей клеточной реакции на соответствующие регулирующие сигналы – цитокины и факторы роста [1].

Обеспечивая активацию различных клеточных программ саногенеза, JAK/STAT/SOCS сигнальный путь играет ключевую роль в развитии и поддержании активности адаптивного иммунного ответа в острую стадию инфекционно-воспалительной патологии, а также в постклиническую фазу [2]. При этом механизмы саногенеза включают в себя реакции, направленные как на увеличение числа антиген-специфических ИКК за счет усиления пролиферации, так и на их снижение, опосредованное процессом апоптоза и аутофагии. Негативная регуляция воспалительной реакции обеспечивается семейством белков – супрессоров цитокиновой сигнализации, представленным белками SOCS1-7 и PIAS, блокирующих JAK/STAT-сигнальный путь в ИКК [1, 2, 4]. Вместе с тем SOCS-белки, как показывают результаты проводимых исследований, играют определенную роль в реализации процессов апоптоза и аутофагии, очевидно, не только в ИКК, регулируя процессы старения и обновления тканей, а также их метаболизм, модулируя активность ядерного фактора транскрипции NF-κB [5].

Обеспечивая активацию различных клеточных программ саногенеза, JAK/STAT/SOCS сигнальный путь играет ключевую роль в развитии и поддержании активности адаптивного иммунного ответа в острую стадию инфекционно-воспалительной патологии, а также в постклиническую фазу

Учитывая недостаточно исследованный вопрос о влиянии SOCS-белков на активность ядерного фактора транскрипции NF-κB и продукцию цитокинов, а также на реактивность иммунокомпетентных клеток в постклиническую стадию инфекционно-воспалительного процесса, целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи фосфорилирования IκBα, содержанием в МНК супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7, а также продукции клетками отдельных цитокинов, регулирующих иммунный ответ у пациентов, перенесших внебольничную пневмонию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью настоящей работы обследовано 30 пациентов мужского пола с бактериальной внебольничной пневмонией нетяжелого течения на 15–17-е сутки заболевания перед выпиской из стационара, составившие основную группу. Средний возраст обследованных пациентов основной группы составил $25 \pm 5,5$ лет.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых молодых лиц из числа доноров крови в возрасте от 20 до 33 лет (средний возраст $26 \pm 4,3$ года).

Результаты корреляционного анализа указывают на сильную отрицательную взаимосвязь содержания в МНК супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7 и продукции ИЛ-1β, что свидетельствует об их способности ограничивать продукцию провоспалительных цитокинов

Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы из локтевой вены обследуемых лиц. Для проведения исследования внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды DMEM, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (0,6 мг/мл). Подготовленные таким образом образцы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов), на частоте $1,0 \pm 0,025$ ГГц (плотность потока энергии 50 нВт/см²) [4, 6].

После облучения флаконы помещались на 3 и 24 часа в термостат при 37 °С с последующим выделением на градиенте фиколл-верографина ($\rho = 1,077$) МНК и приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточной суспензии, содержащей $0,5 \times 10^6$ МНК. Выделенные таким образом МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере, после чего лизировали, используя буфер следующего состава: 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM Na₄P₂O₇, 2 mM Na₃VO₄, 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолата, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (ex tempore) 1% коктейля ингибитора протеаз («Sigma-Aldrich», США), выдерживали на льду (при $t = +4-5$ °С) в течение 15 минут. Ядерно-цитоплазматические лизаты центрифугировали в течение 10 минут при 15 000 об/мин, с последующим аликвотированием и замораживанием при -76 °С.

Подсчет клеток и анализ жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика TC20 (Bio-Rad, США). Жизнеспособность клеток подготовленных культур составляла не менее 90%.

Образцы крови подвергали облучению с помощью генератора сигналов HP8664A с использованием излучающей антенны магнитного типа в дальней зоне облучателя, непосредственно перед их помещением в термостат в течение 40 минут. Плотность потока энергии микроволн составляла $0,05$ мкВт/см².

В приготовленных ядерно-цитоплазматических лизатах методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали уровень фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB – IκBα по серину в положении 32 (в относительных единицах на нг белка) и концентрацию супрессора цитокиновой сигнализации – белка SOCS7. В клеточных супернатантах определяли концентрацию ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-12 и ИФНα. При проведении ИФА использовали наборы реактивов Cusabio Biotech

(КНР). Анализ проводили на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия).

Статистическую обработку проводили в программе Statistica 7.0. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение признака (\bar{x}), медиана (Me), 25 и 75 проценти выборки (25%; 75%). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Взаимосвязь показателей исследовали методом многофакторного линейного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных в математическую модель.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в *таблице 1*.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о снижении продукции у реконвалесцентов ФНО α на 6,4% ($U = 690,0, p = 0,0001$), ИЛ-1 β на 1,9% ($U = 1500,0, p = 0,58$), ИЛ-4 на 25,1% ($U = 500,0, p = 0,00001$), ИЛ-12 на 0,8% ($U = 1571,0, p = 0,87$). При этом отмечается повышение секреции ИЛ-10 на 1,8% ($U = 1499,0, p = 0,58$), ИНФ α на 55,4% ($U = 0,0, p = 0,000001$), SOCS7 на 12,3% ($U = 1178,0,$

$p = 0,019$). На этом фоне в основной группе уровень фосфорилирования I κ B α был ниже контрольных значений на 4,9% ($U = 974,0, p = 0,0005$).

Таким образом, в стадию реконвалесценции ВП имеет место статистически значимое снижение степени фосфорилирования I κ B α с повышением содержания в МНК супрессора цитокиновой сигнализации – SOCS7, ассоциирующееся со снижением продукции ФНО α , ИЛ-4 и повышением уровня ИНФ α .

Результаты линейного корреляционного анализа исследованных факторов представлены в *таблице 2*.

Результаты корреляционного анализа указывают на сильную отрицательную взаимосвязь содержания в МНК супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7 и продукции ИЛ-1 β , что свидетельствует об их способности ограничивать продукцию провоспалительных цитокинов. Вместе с тем взаимосвязь SOCS7 и ИЛ-10 отличается менее выраженным отрицательным характером. Кроме этого, проведенный анализ выявил сильную положительную взаимосвязь уровня фосфорилирования I κ B α с продукцией ФНО α и ИЛ-12, наблюдающуюся на фоне сильной положительной корреляции между данными цитоки-

Таблица 1. Уровень исследуемых факторов у обследованных больных

| Фактор | Контрольная группа | | | | Основная группа | | | |
|-------------------------------|--------------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | \bar{x} | 25% | Me | 75% | \bar{x} | 25% | Me | 75% |
| I κ B α , ед/нг | 0,317 | 0,307 | 0,313 | 0,327 | 0,301 | 0,28 | 0,294 | 0,324 |
| ФНО α , пг/мл | 15,5 | 14,7 | 15,3 | 16,3 | 14,5 | 13,7 | 14,0 | 14,9 |
| ИЛ-1 β , пг/мл | 15,4 | 12,7 | 16,1 | 18,1 | 15,1 | 12,5 | 14,7 | 17,4 |
| ИЛ-4, пг/мл | 3,02 | 2,69 | 3,15 | 3,36 | 2,26 | 1,97 | 2,5 | 2,56 |
| ИЛ-10, пг/мл | 14,3 | 12,9 | 13,4 | 15,7 | 14,6 | 12,8 | 14,1 | 16,0 |
| ИЛ-12, пг/мл | 2,5 | 2,16 | 2,62 | 2,87 | 2,48 | 2,15 | 2,3 | 2,93 |
| ИНФ α , пг/мл | 11,6 | 10,1 | 11,4 | 13,1 | 18,0 | 15,5 | 17,2 | 19,6 |
| SOCS7, нг/мл | 0,691 | 0,554 | 0,725 | 0,828 | 0,776 | 0,728 | 0,808 | 0,866 |

Таблица 2. Корреляции между исследованными показателями в основной группе

| | ФНО α | I κ B α | ИЛ-1 β | ИЛ-4 | ИЛ-10 | ИЛ-12 | ИНФ α | SOCS7 |
|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| ФНО α | - | 0,79 | 0,00 | -0,01 | -0,41 | 0,68 | 0,21 | -0,06 |
| I κ B α | 0,79 | - | -0,24 | -0,02 | -0,52 | 0,65 | 0,18 | -0,02 |
| ИЛ-1 β | 0,00 | -0,24 | - | 0,59 | 0,29 | 0,24 | 0,01 | -0,66 |
| ИЛ-4 | -0,01 | -0,02 | 0,59 | - | 0,28 | 0,29 | 0,4 | -0,25 |
| ИЛ-10 | -0,41 | -0,52 | 0,29 | 0,28 | - | -0,58 | 0,48 | -0,38 |
| ИЛ-12 | 0,68 | 0,65 | 0,24 | 0,29 | -0,58 | - | 0,24 | 0,16 |
| ИНФ α | 0,21 | 0,18 | 0,01 | 0,4 | 0,48 | 0,24 | - | 0,16 |
| SOCS7 | -0,06 | -0,02 | -0,66 | -0,25 | -0,38 | 0,16 | 0,16 | - |

Примечание: полужирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости (p) менее 0,05.

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа

| Параметр | B | m _B | t | p | Beta | m _{Beta} |
|--------------|--------|----------------|-------|----------|-------|-------------------|
| Intercept | 0,332 | 0,007 | 49,5 | 0,000000 | | |
| ФНО α | 0,005 | 0,0003 | 18,6 | 0,000000 | 0,28 | 0,015 |
| ИЛ-1 β | -0,009 | 0,0003 | -37,0 | 0,000000 | -1,17 | 0,031 |
| ИЛ-4 | 0,001 | 0,0005 | 2,1 | 0,035 | 0,03 | 0,012 |
| ИЛ-10 | 0,001 | 0,0002 | 8,2 | 0,000000 | 0,13 | 0,016 |
| ИЛ-12 | 0,054 | 0,0009 | 60,4 | 0,000000 | 1,05 | 0,017 |
| ИНФ α | 0,0001 | 0,00006 | -5,7 | 0,000000 | 0,06 | 0,011 |
| SOCS7 | -0,134 | 0,003 | -39,4 | 0,000000 | -0,91 | 0,023 |

Примечание: m_B – стандартная ошибка оценки регрессионного коэффициента, t, p – значение t-критерия и уровень его значимости, m_{Beta} – стандартная ошибка оценки стандартизированного регрессионного коэффициента, Intercept – свободный коэффициент регрессионного уравнения, B – регрессионный коэффициент, Beta – стандартизированный регрессионный коэффициент.

нами. Также у обследованных пациентов отмечалась сильная отрицательная взаимосвязь уровня ИЛ-10 с фосфорилированием I κ B α , а также с уровнем ФНО α и ИЛ-12. На этом фоне продукция ИЛ-4 отличалась сильной положительной взаимосвязью с уровнем ИЛ-1 β , позволяя говорить о высокой чувствительности Т-хелперов 2-го типа к активирующему влиянию цитокина в фазу реконвалесценции ВП.

Таким образом, цитокины ответа острой фазы – ИЛ-1 β и ФНО α стимулируют гуморальный и клеточно-опосредованный адаптивный иммунный ответ, находящийся под негативным контролем ИЛ-10. Из двух цитокинов ООФ лишь ФНО α способствует активации NF- κ B за счет фосфорилирования его ингибитора, которое, в свою очередь, негативно регулируется ИЛ-10.

С целью анализа выявленных взаимосвязей был выполнен пошаговый линейный регрессионный анализ с включением переменных в модель, результаты которого представлены в *таблице 3*.

Проведенный анализ позволил описать зависимость продукции цитокинов и фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF- κ B, имеющую следующий вид: I κ B α = 0,332 + 0,005 x ФНО α + 0,001 x ИЛ-4 + 0,001 x ИЛ-10 + 0,054 x ИЛ-12 + 0,0001 x ИНФ α – 0,134 x SOCS7 – 0,009 x ИЛ-1 β .

Анализ регрессионной модели свидетельствует о ее высокой информативности и значимости, на что указывает значение коэффициента множественной корреляции (R = 0,995), коэффициента детерминации (R² = 0,99), уточненного коэффициента детерминации модели (R² = 0,989), а также величина F-статистики (F = 1203,7; p = 0,0013). Значение статистики Дарбина – Уотсона (d = 1,96) и низкий коэффициент корреляции остатков (r = 0,005) также свидетельствуют об удовлетворительном качестве математической модели взаимосвязи продукции цитокинов и уровня фосфорилирования I κ B α .

Результаты корреляционного анализа стандартизированных регрессионных коэффициентов, отражающих

индивидуальное влияние исследованного фактора на уровень I κ B α , свидетельствуют о наибольшем влиянии на исследованный показатель ИЛ-12, ИЛ-1 β и SOCS7.

В *таблице 4* представлены результаты оценки вклада исследованных факторов в изменчивость уровня фосфорилирования I κ B у обследованных больных в фазу реконвалесценции ВП.

Проведенный анализ показал, что наиболее значимое влияние на фосфорилирование I κ B оказывают ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12 и SOCS7, отличающиеся величиной коэффициента детерминации R² более 0,6. При этом ИЛ-10 и ИЛ-12 характеризуются сильной положительной, а SOCS7 и ИЛ-1 – сильной отрицательной взаимозависимостью с уровнем фосфорилирования I κ B. Таким образом, учитывая сильную отрицательную корреляцию SOCS7 и ИЛ-1, а также характер взаимосвязи их с фосфорилированием I κ B очевидно, что у обследованных больных данные факторы действуют в качестве независимых негативных регуляторов ядерного фактора транскрипции NF- κ B. Вместе с тем положительная взаимосвязь уровня ИЛ-12 и ИЛ-10 с фосфорилированием I κ B позволяет говорить о том, что продукция данных цитокинов находится под контролем NF- κ B.

Цитокины ответа острой фазы – ИЛ-1 β и ФНО α стимулируют гуморальный и клеточно-опосредованный адаптивный иммунный ответ, находящийся под негативным контролем ИЛ-10. Из двух цитокинов ООФ лишь ФНО α способствует активации NF- κ B за счет фосфорилирования его ингибитора, которое, в свою очередь, негативно регулируется ИЛ-10

Учитывая выявленные различия в продукции цитокинов, а также характер взаимосвязи исследованных показателей, в настоящем исследовании был проведен анализ их соотношения в зависимости от содержания в МНК супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7. При этом высоким уровнем SOCS7 считали концентрацию данного фактора, соответствующую либо превышающую величину

Таблица 4. Влияние исследованных факторов на уровень фосфорилирования I κ B α

| Фактор | R ² | Частная корреляция | Полу-частная корреляция |
|--------------|----------------|--------------------|-------------------------|
| ФНО α | 0,58 | 0,87 | 0,18 |
| ИЛ-1 β | 0,91 | -0,96 | -0,35 |
| ИЛ-4 | 0,38 | 0,2 | 0,02 |
| ИЛ-10 | 0,65 | 0,61 | 0,08 |
| ИЛ-12 | 0,7 | 0,99 | 0,58 |
| ИНФ α | 0,28 | -0,48 | -0,05 |
| SOCS7 | 0,83 | -0,97 | -0,38 |

Таблица 5. Анализ выявленных различий

| Фактор | Подгруппа №1 | | | | Подгруппа №2 | | | |
|----------------------|--------------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|
| | х | 25% | Ме | 75% | х | 25% | Ме | 75% |
| IkBa, ед/нг | 0,315 | 0,295 | 0,313 | 0,335 | 0,297 | 0,274 | 0,299 | 0,318 |
| ФНО α , пг/мл | 15,1 | 14,2 | 14,9 | 15,4 | 14,6 | 13,6 | 14,0 | 15,1 |
| ИЛ-1 β , пг/мл | 17,2 | 15,8 | 16,4 | 19,7 | 13,1 | 11,6 | 12,5 | 14,1 |
| ИЛ-4, пг/мл | 2,66 | 2,38 | 2,53 | 3,08 | 2,32 | 1,88 | 2,25 | 2,66 |
| ИЛ-10, пг/мл | 15,3 | 12,8 | 15,4 | 17,5 | 13,6 | 12,9 | 13,4 | 14,4 |
| ИЛ-12, пг/мл | 2,64 | 2,3 | 2,59 | 3,01 | 2,28 | 1,88 | 2,15 | 2,65 |
| ИНФ α , пг/мл | 15,3 | 10,4 | 14,7 | 17,3 | 16,3 | 13,9 | 15,5 | 17,5 |
| SOCS7, нг/мл | 0,628 | 0,435 | 0,676 | 0,776 | 0,871 | 0,825 | 0,868 | 0,884 |

медианы выборки, т. е. 0,808 нг/мл (подгруппа №1). Низким уровнем SOCS7 считали уровень фактора в клетке менее 0,808 нг/мл (подгруппа №2). Полученные результаты представлены в *таблице 5*.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что повышение в МНК содержания SOCS7 на 38,6% ($p < 0,00001$) ассоциируется со статистически значимым снижением активности IkBa на 5,6% ($p = 0,0044$). На этом фоне отмечается снижение продукции ИЛ-1 β , проявляющееся снижением его уровня в супернатанте на 24,2% ($p < 0,00001$), ИЛ-12 на 13,7% ($p = 0,0025$), ИЛ-4 на 12,6% ($p = 0,018$), ИЛ-10 на 11,5% ($p = 0,0017$), ФНО α на 3,6% ($p = 0,11$). На этом фоне отмечена тенденция к повышению продукции ИФН α на 6,3% ($p = 0,39$). Таким образом, повышенный уровень SOCS7 ассоциирован с меньшей активностью IkBa, позволяя говорить о его отрицательном влиянии на сигнальный путь ядерного фактора транскрипции NF- κ B, что сопровождается снижением уровня ИЛ-1 β , продукция которого, как известно, контролируется преимущественно NF- κ B.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют говорить о том, что стадия реконвалесценции ВП протекает на фоне подавления активности моноцитарно-макрофагального пула иммунокомпетентных клеток, а также Т-хелперов 2 типа, что может рассматриваться в качестве проявлений дисрегуляции на фоне избыточного угнетения иммунного ответа у таких пациентов. Очевидно, что одним из механизмов наблюдаемого явления является снижение активности ядерного фактора транскрипции в связи с ограничением фосфорилирования важного молекулярного интегратора внутриклеточных сигналов – IkBa, что проявляется соответствующим снижением продукции отдельных эндогенных антимикробных молекул [6]. При этом можно полагать, что выявленные изменения, ограничивающие эффективность как врожденных, так и приобретенных механизмов инфекци-

онного иммунитета, предрасполагают к повторной заболеваемости пневмонией, а также к затяжному течению заболевания [7, 8].

Проведенный анализ показал, что выявленные изменения ассоциированы с повышением содержания в МНК супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7, в частности проявлявшейся положительной корреляцией его уровня с продукцией ИЛ-10, и отрицательной – с уровнем ИЛ-1 β . Рассматривая патофизиологические молекулярные механизмы, способные определять наблюдаемые изменения, можно предполагать, что подавление продукции ФНО α и ИЛ-1 β определяется способностью SOCS7 блокировать функциональную активность сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции STAT5 и особенно STAT3, который совместно с NF- κ B контролирует экспрессию ряда генов провоспалительных цитокинов, в числе которых ИЛ-6 и ФНО α [5, 9, 10]. Кроме того, также представляется возможным подавление активности MAPK/SAPK-сигнального пути, за счет ограничения протеином SOCS7 фосфорилирования протеинкиназы MAP3K7 (TAK1), с последующим нарушением активации NF- κ B [11, 12].

Результаты корреляционного анализа стандартизированных регрессионных коэффициентов, отражающих индивидуальное влияние исследованного фактора на уровень IkBa, свидетельствуют о наибольшем влиянии на исследованный показатель ИЛ-12, ИЛ-1 β и SOCS7

Таким образом, проведенное исследование указывает на возможность супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7 модулировать активность ядерного фактора транскрипции NF- κ B, регулируя тем самым провоспалительную реакцию ИКК у пациентов с внебольничной пневмонией. При этом негативное влияние SOCS7, очевидно, не распространяется на механизмы, контролируемые сигнальный путь ИФН I типа [11].

Вместе с тем очевидно, что в случае чрезмерной активации воспалительного ответа, блокирующее влияние SOCS7, способно благоприятно отразиться на течении патологического процесса, снижая риск повреждения внутренних органов, опосредованное макрофагами, нейтрофилами, цитотоксическими Т- и NK-клетками. Напротив, подавление провоспалительных механизмов в стадии реконвалесценции и снижении активности иммунного ответа у таких больных в сравнении со здоровыми лицами создает риск суперинфекции, повторного развития заболевания, а также может способствовать его затяжному течению. В этих условиях содержание в клетке SOCS7 может являться терапевтической мишенью и дополнительной стратегией саногенеза в подобных случаях.

ВЫВОДЫ

Фаза реконвалесценции ВП протекает на фоне снижения продукции ФНО α и ИЛ-4, сопровождаемая при этом повышением уровня ИНФ α . Выявленные изменения ассо-

циированы со снижением в МНК фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции I κ B α , указывая на подавление активности NF- κ B.

Проведенный регрессионный анализ позволяет говорить о значимом влиянии на уровень фосфорилирования I κ B α , а следовательно, активацию NF- κ B, ИЛ-12, ИЛ-1 β и SOCS7.

Сильное отрицательное влияние SOCS7 на активность I κ B α может быть опосредовано угнетением активности регуляторных протеинкиназ MAPK/SAPK-сигнального пути, а также повышением степени убиквитинилирования I κ B α со снижением содержания самого протеина в клетке и подавлением NF- κ B зависимых механизмов саногенеза у таких больных. Указанное обстоятельство позволяет рассматривать SOCS7 в качестве терапевтической мишени для ограничения избыточной иммуносупрессии у реконвалесцентов ВП.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Лим В.В., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. Экспрессия негативных регуляторов транскрипции генов SOCS3 и SOCS5 в мононуклеарных клетках периферической крови больных бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология*, 2014, 16(2): 149-154. / Лим В.В., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. Ekspressiya negativnykh regulyatorov transkripcii genov SOCS3 i SOCS5 v mononuklearnnykh kletkakh perifericheskoy krovi bol'nykh bronhial'noj astmoj. *Medicinskaya immunologiya*. 2014, 16(2): 149-154.
- McCormick SM, Heller NM. Regulation of macrophage, dendritic cell, and microglial phenotype and function by the SOCS proteins. *Front Immunol*, 2015, 6: 549. doi: 10.3389/fimmu.2015.00549.
- Frobose H, Ronn SG, Heding PE, Mendoza H, Cohen P, Mandrup-Poulsen T, Billestrup N. Suppressor of cytokine signaling-3 inhibits interleukin-1 signaling by targeting the TRAF6/TAK1 complex. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(7): 1587-96.
- Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*, 2016, 93(3): 23-8. doi: 10.17116/kurort2016323-28. Terekhov I.V., Hadarcev A.A., Bondar' S.S. Sostoyanie receptorzavisimyykh signal'nykh putej v agranulocitah perifericheskoy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnogo izlucheniya. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*, 2016, 93(3): 23-8. doi: 10.17116/kurort2016323-28.
- Martens N. Suppressor of cytokine signaling 7 inhibits prolactin, growth hormone, and leptin signaling by interacting with STAT5 or STAT3 and attenuating their nuclear translocation. *The Journal of biological chemistry*, 2005, 280, 13817-13823. doi: 10.1074/jbc.M411596200.
- Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Бондарь Н.В., Воеводин А.А. Изменение содержания компонентов IL/TOLL-сигнального пути и NF- κ B в мононуклеарных клетках цельной крови под влиянием низкочастотного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц. *Гены и клетки*, 2017, 12(2): 90-96. / Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S., Bondar' N.V., Voevodin A.A. Izmenenie soderzhaniya komponentov IL/TOLL-signal'nogo puti i NF-kB v mononuklearnnykh kletkakh cel'noy krovi pod vliyaniem nizkointensivnogo ehlektromagnitnogo izlucheniya chastotoy 1 GGc. *Geny i kletki*, 2017, 12(2): 90-96.
- Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Наследникова И.О., Воронкова О.В., Слепичева Н.Р. Особенности иммуносупрессии при вирусных инфекциях. *Бюллетень сибирской медицины*, 2009, 4: 112-118 / Churina E.G., Urazova O.I., Novickij V.V., Naslednikova I.O., Voronkova O.V., Slepicheva N.R. Osobennosti immunosupressii pri virusnykh infekciyakh. *Byulleten' sibirskoy mediciny*, 2009, 4: 112-118.
- Лебедева М.Н., Грищенко А.В. Особенности течения повторных внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву. *Военно-медицинский журнал*, 2009, 330(7): 24-8. / Lebedeva M.N., Grishchenko A.V. Osobennosti techeniya povtornyykh vnebol'nichnykh pnevmonij u voennosluzhashchih po prizvyvu. *Voennomedicinskij zhurnal*, 2009, 330(7): 24-8.
- Yang R. p53 induces miR199a-3p to suppress SOCS7 for STAT3 activation and renal fibrosis in UUO. *Sci. Rep.*, 2017, 7: 43409. doi: 10.1038/srep43409.
- Bromberg J, Darnell JE Jr. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function. *Oncogene*, 2000, 19: 2468-2473.
- Bollrath J, Greten FR. IKK/NF- κ B and STAT3 pathways: central signalling hubs in inflammation-mediated tumour promotion and metastasis. *EMBO Reports*, 2009, 10(12): 1314-1319. doi: 10.1038/embor.2009.243.
- Liu Y, Bridges R, Wortham A, Kulesz-Martin M. NF- κ B repression by PIAS3 mediated RelA SUMOylation. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37636. doi: 10.1371/journal.pone.0037636.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бондарь Станислав Станиславович – аспирант кафедры внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «Тулский государственный университет», Тула

Терехов Игорь Владимирович – к.м.н., доцент кафедры общей патологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тулский государственный университет», Тула

Никифоров Виктор Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Парфенюк Владимир Корнеевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Бондарь Нелли Владимировна – к.б.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности в техносфере и защиты человека в чрезвычайных ситуациях ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующе-

щего вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.