

Новости с конгресса Европейского



European Respiratory
Society

19-й конгресс Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS), проходивший в г. Вене с 12 по 16 сентября, в очередной раз был признан крупнейшим событием года в мировой пульмонологии. Столица Австрии уже в третий раз принимала участников форума, и на этот раз мероприятие посетили около 20 тыс. человек. Отличительной чертой ERS-2009 впервые стала возможность подавать резюме исследований, содержащих инновационные результаты, практически до самого начала конгресса. Благодаря этому его гости смогли ознакомиться с новейшими данными в области эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения легочных заболеваний. Предлагаем вашему вниманию наиболее интересные сообщения, посвященные таким актуальным вопросам, как бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и борьба с курением. Результаты этих и ряда других исследований уже в ближайшее время ERS планирует разместить на своем официальном сайте www.ersnet.org.

Курение матери в сочетании с низким весом ребенка при рождении повышает риск развития БА в 6 раз

В настоящее время БА является самым распространенным хроническим заболеванием у детей. БА относится к полиэтиологическим заболеваниям, причем многие факторы риска начинают действовать уже в раннем детстве, а некоторые, такие как курение, — еще во время внутриутробного развития.

Как известно, курение во время беременности, как активное, так и пассивное, является ведущей причиной нарушения роста плода и низкого (<2500 г) веса при рождении. Последний, в свою очередь, ассоциируется с рядом неблагоприятных последствий для здоровья во взрослом возрасте и нарушенной легочной функцией (в частности, сниженными легочными объемами и диффузионной способностью) на протяжении всей жизни.

В Шведское исследование OLIN, начавшееся в 1996 г., включили более 3 тыс. детей, которым на то время было 7-8 лет. Низкую массу тела при рождении имели 4,1% участников, и 24,3% подвергались воздействию табачного дыма во время внутриутробного развития. У детей, матери которых курили во время беременности, вес при рождении был в среднем на 211 г ниже.

Последующее наблюдение позволило установить, что сочетание двух факторов риска — курения матери и низкой массы тела при рождении — повышало риск развития БА в 4-6 раз. В возрасте 11-12 лет БА была диагностирована у 23,5% таких детей. Авторы также отметили, что негативный эффект курения увеличивался с возрастом (в 11-12 лет vs 7-8 лет), вероятно, вследствие того, что женщины, курившие во время беременности, продолжали подвергать своего ребенка воздействию табачного дыма и после родов. (Bjerg A. et al. *Smoking in pregnancy and low birth weight — a synergistic effect on asthma risk in children. Abstract № 2980.*)

Новый препарат для лечения табачной зависимости

Варенициклин — новый пероральный препарат, помогающий курильщикам побороть свою пагубную привычку. В организме человека варенициклин проявляет двойной механизм действия: связывается с никотиновыми рецепторами центральной нервной системы, что полностью нивелирует удовольствие от очередной сигареты, и выступает в качестве частичного агониста дофаминовых рецепторов, облегчая таким образом симптомы отмены.

В трех ранее опубликованных исследованиях, изучавших эффективность варенициклина, лечение этим препаратом в 3 раза по сравнению с плацебо увеличивало шансы отказа от курения. Основным побочным эффектом варенициклина считалась тошнота, однако в последнее время появились сообщения о том, что у части курильщиков препарат может вызывать депрессию, агрессию и суицидальные идеи.

Австрийские исследователи представили результаты собственного наблюдения, целью которого была оценка эффективности и безопасности варенициклина у пациентов с легочными заболеваниями. 100 больных ХОБЛ или БА на протяжении 12 нед получали рекомендованную дозу препарата — 1 мг 2 раза в день (стартовая доза 0,5 мг в первые три дня с последующим повышением до целевой). Программа отказа от курения включала часовую индивидуальную консультацию и пять групповых занятий (каждое длительностью 1 ч), при необходимости — дополнительные индивидуальные консультации и поведенческую терапию.

После трех недель лечения 57% пациентов полностью отказались от курения, 38% снизили количество ежедневно выкуриваемых сигарет, 3% не ответили на терапию и 2% выбыли из наблюдения. Через 1 год соответствующие цифры составили 28, 28, 19 и 25%.

В 79% случаев препарат вызывал побочные эффекты, чаще всего тошноту (21%), сухость во рту (13%) и бессоницу (16%). Симптомы легкой депрессии, не требовавшие какого-либо лечения, наблюдались только у 3 пациентов. У 1 больного с маниакально-депрессивным психозом произошло ухудшение состояния, ставшее причиной госпитализации в психиатрическую клинику. Этот случай был расценен как не связанный с лечением варенициклином.

Авторы пришли к заключению, что у курильщиков с хроническими легочными заболеваниями варенициклин проявляет себя как безопасный препарат и значительно увеличивает шансы пациентов преодолеть табачную зависимость. (Lichtenschopf A., Hubner U. *The efficacy and side-effects of varenicline in patients with pneumologic diseases. Abstract № 620.*)

Инновационный способ лечения БА

Канадские ученые — авторы исследования AIR2 — разработали новый миниинвазивный способ лечения БА, направленный непосредственно на гипертрофированные гладкие мышцы дыхательных путей. Его суть состоит в воздействии термальной энергией на бронхиальные гладкомышечные волокна, что приводит к уменьшению их



объема и, как следствие, к снижению выраженности симптомов БА.

При БА гладкие мышцы дыхательных путей не только гипертрофированы, представляя этим механическое препятствие, но и, согласно новой патогенетической концепции, сами являются местом продукции клеток воспаления, цитокинов и факторов роста, замыкающих порочный круг патологического процесса.

Рандомизированное плацебо контролируемое исследование AIR2 было спланировано с целью изучения эффективности и безопасности бронхиальной термопластики у взрослых пациентов с тяжелой БА, симптомы которой не удавалось купировать даже при назначении высоких доз стандартных препаратов (ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих бронхолитиков). В исследование включили 297 пациентов из 6 провинций Канады. Бронхиальная термопластика проводилась путем доставки радиочастотной энергии в крупные дыхательные пути за три сеанса. В группе плацебо выполнялись три процедуры бронхоскопии без радиочастотного воздействия. Главной конечной точкой было различие между группами в изменении качества жизни по шкале AQLQ, специально разработанной для больных БА.

Результаты исследования показали значительное улучшение качества жизни, снижение частоты приступов БА

и госпитализаций в отделение интенсивной терапии по поводу респираторных симптомов у пациентов, подвергшихся бронхиальной термопластике. На протяжении 46 нед наблюдения тяжелые обострения БА, требовавшие оказания неотложной помощи, развивались значительно реже в группе термопластики (0,48) по сравнению с группой плацебо (0,7 обострений на 1 пациента в год). (Cox G. et al. *Efficacy of bronchial thermoplasty (BT) in patients with severe asthma: the AIR2 trial. Abstract № 4330.*)

Большинство обострений ХОБЛ имеют вирусную этиологию

Назначение антибиотиков при лечении обострений ХОБЛ является обычной клинической ситуацией. Обострения ХОБЛ традиционно считались бактериальными по своей природе, однако сегодня результаты все большего числа исследований указывают на обратное. Согласно сообщению авторов из Швейцарии, каждое второе обострение может быть связано с вирусными патогенами, и у таких пациентов антибактериальная терапия является не только нецелесообразной, но в некоторых случаях даже вредной.

Швейцарские клиницисты проспективно наблюдали 86 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в ургентном порядке по поводу тяжелого обострения. Обследование пациентов включало проведение полимеразной цепной реакции на наличие 14 наиболее распространенных вирусов, при этом материалом служили мазки из носоглотки, полученные в день госпитализации и при выписке. Кроме того, всем больным проводили рентгенографию грудной клетки, общий и биохимический анализ крови, определение газового состава крови, а также уровня С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина как потенциальных биомаркеров вирусной инфекции.

Во время обострений БА у 44 (51%) из 86 пациентов (средний возраст 72 года, 64% мужчин) были идентифицированы следующие вирусы: пикорнавирус (n=22); метанемовирус (n=7); коронавирус (n=8); вирус гриппа А/В (n=2); вирус парагриппа (n=2) и респираторно-синцитиальный (РС) вирус (n=3). У трех пациентов были выявлены два возбудителя инфекции. На протяжении клинически стабильного периода вирусы были обнаружены только у 8 (11%) из 71 пациента (p=0,00002 по сравнению с начальным показателем), из них у 5 вирусная инфекция в момент госпитализации отсутствовала.

Уровни СРБ и прокальцитонина не различались у пациентов с вирусной или бактериальной этиологией обострения. Отсутствие зависимости было отмечено и для клинических особенностей



респираторного общества — 2009

(в том числе гнойного характера мокроты), кроме симптомов со стороны верхних дыхательных путей, которые чаще наблюдались при наличии вирусной инфекции.

По мнению авторов, проведение вирусологических экспресс-тестов должно стать неотъемлемым диагностическим компонентом при обследовании пациентов с обострением ХОБЛ, так как установление этиологии обострения (вирусной или бактериальной) является залогом эффективности последующего лечения. (*Kherad O. et al. Viral infections as a cause of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. Abstract № 591.*)

В другом исследовании, проведенном клиницистами из Греции, инфекционные агенты были обнаружены у 49 пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, при этом у 42 них (85,7%) это были вирусы. Чаще всего определялись РС-вирус (38,4%), риновирус (8,11%), вирус парагриппа (9,6%), вирус гриппа и аденовирус (по 4,1%), а также коронавирус Т229, человеческий метапневмовирус и энтеровирус (все по 2,7%). (*Lerikou M. et al. Molecular epidemiology of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). Abstract № 2830.*)

Ингибиторы протонной помпы снижают риск обострений ХОБЛ

В экспериментальных исследованиях на трахеальном эпителии было показано, что ингибитор протонной помпы (ИПП) лансопризол подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, которые, предположительно, играют важную роль в патогенезе риновирусной инфекции.

В настоящем исследовании авторы из Японии наблюдали 100 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ. Все участники продолжали получать назначенное ранее лечение, включавшее бронходилататоры (теофиллин, бета-агонисты и ингаляционные антихолинергические препараты); некоторые больные использовали ингаляционные кортикостероиды. Критерием исключения было наличие симптомов, указывающих на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ). Кроме того, для исключения гастродуоденальной патологии всем пациентам была проведена эндоскопия.

Участников разделили на две равные группы: группу активной терапии для дополнительного получения ИПП (лансопризола 15 мг/сут) и группу контроля. Лечение продолжалось 12 мес; в течение этого периода регистрировали все симптомы, характерные для простуды (чихание, выделения из носа, головную боль, боль в горле, кашель), и оценивали их количество и тяжесть по шкале от 0 до 30 баллов; диагноз простуды устанавливался при оценке выше 5 баллов. Обострением считали острое ухудшение симптомов ХОБЛ, требующее изменений лекарственной терапии, таких как назначение антибактериального препарата или курса системных кортикостероидов.

В группе ИПП абсолютное число случаев простуды в год было ниже по сравнению с контролем, но различие (1,22 vs 2,04) не достигло статистической достоверности. Тем не менее общее количество обострений было значительно ниже в группе ИПП (0,34 vs 1,18 в контрольной группе; $p < 0,0001$). С учетом сопутствующих факторов, таких как возраст, вакцинация от гриппа в анамнезе и стадия ХОБЛ, лечение ИПП независимо и достоверно ассоциировалось со снижением риска частой (> 3 в год) простуды на 72% и снижением риска развития обострения ХОБЛ на 77%.

Как отмечают авторы, примерно у половины пациентов с ХОБЛ простуда вызывается риновирусами. Это может объяснять эффективность лансопризола в профилактике обострений, так как этот препарат *in vitro* подавляет синтез ICAM-1 (главного инфекционного рецептора риновируса) и снижает продукцию провоспалительных цитокинов. (*Sasaki T. et al. The proton pump inhibitor reduces the frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Abstract № 603.*)

Легочная функция зависит от менструального цикла?

В медицинской литературе уже давно обсуждается гипотеза о влиянии женских половых гормонов на легочную функцию, основанная на определенных клинических наблюдениях. Так, широко известны такие феномены, как влияние пубертата на течение БА у девушек, изменение тяжести БА во время беременности и в течение лютеиновой фазы менструального цикла. Пери- и прменопаузальная БА была описана Frank и соавт. еще в 1931 г., однако с тех пор каких-либо новых доказательных данных получено не было. Исследования, в которых проводилась оценка объективных параметров легочной функции (ОФВ₁, пиковой скорости выдоха) и бронхиальной реактивности, предоставили неоднозначные результаты, и роль экзогенных половых гормонов в лечении БА пока остается противоречивой. Кроме того, по данными разных авторов, показатели распространенности

перименопаузальной БА варьируют в широком диапазоне — от 6 до 40%.

В ходе исследования SAPALDIA швейцарские клиницисты изучали влияние менструального цикла на бронхиальную гиперреактивность с помощью анализа менструальной карты. Популяция исследования состояла из 574 менструирующих женщин в возрасте 28–58 лет, не принимавших экзогенные гормоны (пероральные контрацептивы или заместительную гормональную терапию). В 1-й день менструального цикла оценивали реактивность бронхов с помощью стандартной пробы с метахолином. Гиперреактивность определялась как снижение ОФВ₁ на $\geq 20\%$ при максимальной кумулятивной дозе 2 мг.

Бронхиальная гиперреактивность была выявлена у 13% обследованных; у 6% женщин был установлен диагноз БА. Вероятность гиперреактивности была в 2,2 раза выше за три дня до и в первые три дня после начала менструации. Наблюдаемый эффект был более выражен у пациенток с БА. (*Dratva J. et al. Cyclic variation of bronchial hyper-reactivity in premenopausal women — results from the Swiss air pollution and lung disease in adults cohort II (SAPALDIA). Abstract № 1735.*)

Новый препарат снижает частоту обострений ХОБЛ

При ХОБЛ хронический воспалительный процесс вызывает структурные изменения дыхательных путей, приводящие к обструкции и в итоге — к снижению легочной функции и появлению характерных симптомов (кашля, гиперпродукции мокроты и одышки). Каждый эпизод обострений ХОБЛ, в большинстве случаев имеющий инфекционную этиологию, приводит в дальнейшем ухудшению внешнего дыхания, вследствие чего обострения являются важнейшей причиной заболеваемости и смертности пациентов с ХОБЛ.

Согласно современной теории, патологический процесс в случае ХОБЛ запускают иммунные клетки (макрофаги), активируемые действием табачного дыма и других вдыхаемых раздражителей; на более поздних этапах запускается патологический порочный круг — и заболевание прогрессирует, даже несмотря на прекращение курения. Воспаление характерно и для ХОБЛ, и для БА, однако эти заболевания имеют различную этиологию и по-разному отвечают на лечение. В отличие от БА при ХОБЛ воспалительный процесс и ограничение воздушного потока являются практически необратимыми.

На конгрессе ERS-2009 и одновременно в специальном выпуске журнала The Lancet, посвященном ХОБЛ, были представлены результаты четырех исследований, позволяющие говорить о рофлумиласте — ингибиторе фосфоэстеразы (ФДЭ)-4 — как об инновационном препарате для лечения ХОБЛ. В целом эти исследования включили более 4 тыс. пациентов с ХОБЛ из 10 стран мира.

В двух 6-месячных исследованиях более 1500 больных с умеренно-тяжелой ХОБЛ рандомизировали для получения длительно действующего β_2 -агониста сальметерола 50 мкг 2 раза в день или тиотропия 18 мкг 1 раз в день, после чего проводилась вторая рандомизация на рофлумиласте 50 мкг внутрь 1 раз в день или плацебо. В подгруппе сальметерола 466 пациентов получали рофлумиласт и 467 — плацебо; в подгруппе тиотропия 371 больной получал рофлумиласт и 373 — плацебо.

Главная конечная точка — изменение показателя ОФВ₁, определяемого до ингаляции бронхолитика, по сравнению с группой плацебо — при каждом обследовании после рандомизации была значительно лучше у пациентов, получавших комбинацию ингибитора ФДЭ-4 и бронхолитика. Средний показатель ОФВ₁ был выше на 49 мл ($p < 0,0001$) в группе рофлумиласт + сальметерол и на 80 мл ($p < 0,0001$) в группе рофлумиласт + тиотропий.

В обоих исследованиях также было отмечено значительное улучшение дополнительной конечной точки — показателя ОФВ₁, определяемого после ингаляции бронхолитика.

Помимо увеличения ОФВ₁, комбинированное лечение сопровождалось уменьшением частоты обострений и снижением выраженности респираторных симптомов.

Профиль безопасности нового препарата не отличался от наблюдаемого в более ранних исследованиях. Побочные эффекты были зафиксированы у 63,1% пациентов, получавших рофлумиласт + сальметерол, по сравнению с 59,1% больных, которые принимали сальметерол + плацебо. В группе комбинации тиотропия и рофлумиласта частота развития побочных эффектов составила 46%, в группе тиотропия + плацебо — 40%. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с лечением, были диарея, тошнота и снижение веса.

На пресс-конференции, посвященной рофлумиласту, профессор Леонардо Фабри из Италии подчеркнул важность того, что благоприятный эффект препарата у пациентов с умеренно-тяжелой ХОБЛ наблюдался на фоне



стандартного лечения сальметеролом или тиотропием, то есть был аддитивным. (*Rabe K. et al. Roflumilast, a pde4 inhibitor, improves lung function in patients with COPD treated with tiotropium. Abstract № 3940. Izquierdo J.L. The pde4 inhibitor roflumilast provides additional clinical benefit in COPD patients receiving salmeterol. Abstract № 3866.*)

Безопасность коротко- и длительно действующих β_2 -агонистов при БА

На сегодня завершено множество исследований с участием взрослых пациентов с БА, в которых оценивали риск, связанный с лечением длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) в монотерапии или в комбинации с ингаляционными кортикостероидами (ИКС). Однако во всех этих работах присутствовали определенные методические ограничения, не позволявшие сделать однозначный вывод о безопасности ДДБА.

Группа британских исследователей разработала совершенно новый подход к оценке неблагоприятных исходов БА в зависимости от воздействия лекарственной терапии, основанный на конвергенции/дивергенции показателей не относительного, а абсолютного риска. Популяция исследования состояла из мужчин и женщин в возрасте ≥ 18 лет, получавших короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) или ДДБА в период с 1993 по 2007 год.

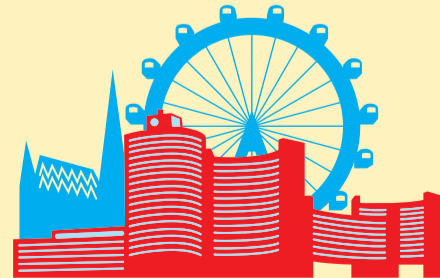
В целом статистический анализ охватил 507 966 пациентов, которым было сделано 5,5 млн назначений КДБА, 4,0 млн назначений ИКС и 1,3 млн назначений ДДБА. Более высокая частота неблагоприятных исходов наблюдалась у пациентов, начавших лечение недавно, а также у больных, которые уже получали лечение в течение длительного времени, при условии очень частого назначения препаратов за последний год. В последней группе пациентов четко прослеживался повышенный риск смерти от БА при лечении любыми препаратами, при этом риск смерти для ДДБА не зависел от сопутствующего применения ИКС.

В этой же популяции было отмечено отсутствие различий в абсолютном риске развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) при лечении КДБА, ДДБА или ИКС.

У пациентов, недавно начавших лечение по поводу БА любым из препаратов (КДБА, ДДБА или ИКС), риск развития ОИМ и госпитализации вследствие ОИМ сначала повышался, но по мере продолжения терапии снижался. Пациенты, которым за последний год один и тот же противоастматический препарат был выписан ≥ 13 раз, имели повышенный риск ОИМ при лечении КДБА и ИКС (но не ДДБА) по сравнению с больными, воспользовавшимися за последний год < 3 рецептами.

Авторы исследования пришли к выводу, что риск смерти и госпитализации вследствие астматического статуса значительно варьирует в зависимости от особенностей воздействия лекарственного препарата, однако существенно не различается у пациентов, получающих КДБА, ДДБА или ИКС. Такая же закономерность была отмечена и для риска ОИМ, что свидетельствует об отсутствии различий между этими препаратами. (*Zhang B. et al. Patterns of risk of death and asthma-related adverse outcomes in adult asthma patients receiving long-acting β_2 -agonist (LABA) therapy: results from the UK general practice research database (GPRD). Abstract № 1080.*)

Подготовил Алексей Гладкий



ANNUAL CONGRESS VIENNA 2009