



# Новости конгресса Европейского 6-10 сентября,

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY  
**ERS** INTERNATIONAL CONGRESS 2014  
 MUNICH germany, 6-10 september



На секции, посвященной проблемам хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и бронхиальной астмы (БА), были представлены результаты последних исследований, в которых изучали новые возможности лечения этих заболеваний.

заболевания, а не применяться в целях предупреждения обострения заболевания.

European Respiratory Society (ERS)  
 International Congress 2014. Abstract 1890.  
 Presented September 8, 2014.

показатель частоты обострений был ниже в сравнении с исходными данными, но в группах активного лечения уменьшение количества обострений было более выражено (табл. 1).

**Исследование WISDOM: постепенная отмена ингаляционных кортикостероидов (ИКС) при оптимальной терапии бронхолитиками не влияет на частоту обострений ХОЗЛ**

Согласно рекомендациям GOLD, пациентам с тяжелой ХОЗЛ и высоким риском обострений рекомендовано назначение ИКС в комбинации с длительно действующими бронхолитиками. Ранее в исследованиях было показано, что отмена ИКС ассоциировалась с ухудшением обострений. Предполагают, что такой результат обусловлен резкой отменой ИКС.

**WISDOM (Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management)** – двойное слепое исследование в параллельных группах, которое проводилось в 200 центрах 23 стран с целью определить влияние постепенной отмены ИКС на риск развития обострений у пациентов с тяжелым ХОЗЛ (n=2 485). Средний возраст участников составил 63,8 года, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) после приема бронходилататора – 0,93 л, что составляет 32,8% от должного. 2027 пациентов выполнили протокол этого 52-недельного исследования. Во вводном периоде в течение 6 нед все принимали тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки, салметерол – 50 мкг 2 раза в сутки и флутиказона пропионат – 500 мкг 2 раза в сутки. В последующем все участники были рандомизированы в группу дальнейшего приема этих трех препаратов и группу постепенной отмены флутиказона пропионата в течение 12 нед. Первичной конечной точкой служило время до развития тяжелого или средней тяжести обострения ХОЗЛ. Кроме того, следили за показателями спирометрии, состоянием здоровья и одышкой. Согласно результатам этого исследования, риск развития тяжелого или средней тяжести обострения ХОЗЛ при приеме бронхолитиков с ИКС сопоставим с таковым при постепенной отмене ИКС (ОР 1,06; 95% ДИ 0,94-1,19). Время, в течение которого у 25% пациентов наступило обострение ХОЗЛ, в группе постепенной отмены ИКС было всего лишь на 3 дня больше (110 против 107 дней). Оценка по шкале mMRC спустя 18 нед не отличалась в обеих группах.

Авторы исследования сделали заключение, что назначение ИКС больным ХОЗЛ, принимающим длительно действующие бронхолитики, должно основываться на показателях клинической картины

**Исследование MENSA: подкожное введение меполизумаба (моноклональных антител к интерлейкину-5) ассоциируется со снижением частоты обострений у пациентов с тяжелой БА, а также улучшением контроля над заболеванием**

Ранее эффективность внутривенного введения этого препарата у пациентов с тяжелой БА и эозинофилией мокроты была продемонстрирована в исследовании DREAM. В исследовании SIRIUS показано, что во время применения моноклональных антител у таких больных также снижалась потребность в терапии кортикостероидами (КС).

**MENSA (Dose Ranging Efficacy and Safety with Mepolizumab)** – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 576 пациентов, которое проходило с октября 2012 г. по январь 2014 г. При отборе больных оценивали количество эозинофилов в крови, количество обострений в анамнезе и дозу ИКС. Вводный период длился от 1 до 6 нед, после чего пациенты были рандомизированы на три группы: внутривенного введения меполизумаба в дозе 75 мг, подкожного применения меполизумаба по 100 мг или плацебо. Больные всех групп принимали лечение каждые 4 нед в течение 32 нед. В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 12 до 82 лет с установленным диагнозом БА и ОФВ<sub>1</sub> <80% от должного, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <0,8 (для пациентов в возрасте старше 18 лет). Обязательным условием включения в исследование было наличие как минимум двух обострений за предыдущий год, потребовавших применения системных КС, которые возникли на фоне ежедневного приема ИКС (880 мкг флутиказона пропионата или его эквивалента) в течение 3 мес. У всех пациентов количество эозинофилов в периферической крови было не менее 150 клеток в мкл. Первичной конечной точкой служило количество обострений БА, требующих госпитализации и назначения системных КС как минимум в течение 3 дней.

Всего было осмотрено 802 пациента, из них критериям включения соответствовали 576. Протокол исследования выполнили 539 (94%) участников. Во время испытания зафиксировали 446 обострений, потребовавших госпитализации и назначения системных КС. Во всех группах

Группа	Средняя частота обострений в год
Плацебо (n=191)	1,75
Меполизумаб внутривенно (n=191)	0,93
Меполизумаб подкожно (n=194)	0,81

**Исследование SIRIUS: при применении меполизумаба снижается потребность в ИКС у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой**

Большое количество больных тяжелой эозинофильной астмой принимают системные КС несмотря на лечение высокими дозами ИКС. Известно, что применение системных КС ассоциируется с развитием побочных эффектов. Исследователи предположили, что, кроме снижения риска обострений, прием меполизумаба также способствует уменьшению потребности в КС.

**SIRIUS (Steroid Reduction with Mepolizumab Study)** – рандомизированное двойное слепое исследование с участием 135 пациентов с тяжелой эозинофильной астмой. Каждые 4 нед в течение 20 нед пациентам подкожно вводили 100 мг меполизумаба или плацебо. Первичной конечной точкой служила степень снижения потребности в КС (табл. 2). Согласно результатам исследования в группе меполизумаба необходимость приема КС была значительно меньше по сравнению с таковой в группе плацебо (ОР 1,39; 95% ДИ 1,25 – 4,56; p=0,008). При применении меполизумаба доза КС была снижена в среднем на 50%, тогда как при приеме плацебо этот показатель оставался без изменений (p=0,007).

European Respiratory Society (ERS)  
 International Congress 2014. Abstracts 2906 and 2907.  
 Presented September 8, 2014.

**Post-hoc анализ исследования GLOW6: комбинация гликопирроний + индакатерол + ИКС более эффективна, чем индакатерол + ИКС при ХОЗЛ**

GLOW6 (GLycopyrronium bromide in COPD air-Ways clinical study 6) – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с участием 449 пациентов

# респираторного общества (ERS), г. Мюнхен, Германия



с тяжелым и средней тяжести ХОЗЛ. Согласно результатам исследования GLOW6 при применении комбинации гликопирроний (холинолитик) + индакатерол ( $\beta_2$ -агонист) достигается более быстрая и длительная бронходилатация, чем при монотерапии индакатеролом.

До рандомизации 132 (29,4%) пациента имели как минимум одно обострение в течение года, 280 (62,6%) больных постоянно принимали ИКС и продолжали прием во время исследования. Ученые провели post-hoc анализ в группе больных, принимавших ИКС, — сравнили динамику ОФВ<sub>1</sub>, площадь области под кривой, отражающей изменение ОФВ<sub>1</sub> в течение первых 4 ч после приема препаратов (AUC<sub>0-4</sub>), а также динамический индекс одышки (ДИО). Из 280 пациентов 138 получали индакатерол + гликопирроний + ИКС и 142 больных — индакатерол + ИКС. При применении ИКС в комбинации с гликопирронием и индакатеролом отмечалось более выраженное увеличение ОФВ<sub>1</sub> (средняя разница 64 мл;  $p=0,021$ ) спустя 12 нед, а также AUC<sub>0-4</sub> в первый день терапии (средняя разница 111 мл;  $p<0,001$ ) и спустя 12 нед (средняя разница 118 мл;  $p<0,001$ ). Кроме того, отмечалась положительная динамика одышки (средняя разница по ДИО 0,7;  $p=0,041$ ).

**Интерес многих слушателей вызвали доклады секции по борьбе с курением пациентов с заболеваниями легких.**

Было представлено обсуждение согласительного документа по борьбе с курением. Дискуссия происходила вокруг вопроса о применении электронных сигарет. На сегодняшний день открытыми остаются следующие вопросы: риск использования электронных сигарет для здоровья человека и оценка неблагоприятного воздействия никотина и никотиновой зависимости.

Следует отметить, что до 90% больных ХОЗЛ курят или курили в прошлом. Существует сильная взаимосвязь между развитием ХОЗЛ и курением. Согласно результатам больших эпидемиологических исследований курение ассоциируется с ухудшением функции легких. Несмотря на это после установления диагноза ХОЗЛ от 30 до 70% пациентов продолжают курить. Прекращение курения — одна из наиболее эффективных мер, способствующих замедлению ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub>.

Результаты исследований подтверждают, что наиболее эффективным в борьбе с курением является одновременное проведение фармакотерапии

и информирование больных о взаимосвязи курения с их заболеванием ХОЗЛ, снижении эффективности препаратов при курении табака; отказ от курения как единственный способ предотвратить прогрессирование заболевания. В большинстве случаев пациенты об этом знают, повторное напоминание может вызвать раздражительность. Важно правильно расставить акценты и опираться на повышение мотивации к борьбе с этой вредной привычкой. Следует сделать более очевидной для пациента выгоду от прекращения курения, а именно повышение качества жизни и снижение риска возникновения осложнений.

Доказанной эффективностью при лечении никотиновой зависимости обладают никотинзамещающие препараты, бупропион и варениклин. Предполагают, что применение комбинации вышеуказанных лекарственных средств более эффективно в сравнении с монотерапией. J.O. Ebbert и соавт. (2014) было проведено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, целью которого было оценить эффективность применения комбинации варениклин + бупропион при лечении никотиновой зависимости у курильщиков. В исследовании приняли участие 506 человек в возрасте старше 18 лет, из которых 315 (62%) пациентов завершили исследование. Период лечения длился 12 нед с последующим наблюдением в течение 52 нед (с октября 2009 г. по апрель 2013 г.).

Первичной конечной точкой служил уровень абстиненции спустя 12 нед, который определяли как длительный (пациент не курил в течение 2 нед после целевой даты отказа от курения) и 7-дневный (не курил последние 7 дней). Вторичной конечной точкой были те же варианты абстиненции на 26-й и 52-й неделе. Отсутствие курения табака подтверждали при помощи биохимического анализа крови. Спустя 12 нед 53% участников, принимавших комбинированную терапию, достигли длительного периода без курения и 56,2% пациентов не курили в течение последних 7 дней (ОР 1,49; 95% ДИ 1,05-2,12;  $p=0,03$ ), тогда как при монотерапии варениклином эти показатели составили 43,2 и 48,6% (ОР 1,36; 95% ДИ 0,95-1,93;  $p=0,09$ ). Вместе с тем у пациентов, получавших комбинированную терапию, чаще отмечали ощущение тревоги (7,2 против 3,1%;  $p=0,04$ ) и симптомы депрессии (3,6 против 0,8%;  $p=0,03$ ). Согласно данным Кокрановского обзора (L.F. Stead, K. Cahil et al., 2012), психологическая поддержка во время фармакотерапии никотиновой зависимости способствует повышению терапевтического успеха.

В рамках работы секции по проблеме туберкулеза доктор А.М. Saktiawati представил результаты рандомизированного перекрестного исследования, целью которого было оценить влияние приема пищи на фармакокинетику изониазида (INH), рифампицина (RIF), пиразинамида (PZA) и этамбутола (EMB) при лечении больных туберкулезом, ранее не принимавших какие-либо противотуберкулезные препараты (ПТП).

В исследовании приняли участие 20 пациентов, которым в первый день лечения внутривенно вводили INH, RIF, EMB и перорально PZA, а на второй и третий дни — одновременно все четыре препарата натощак или по отдельности после приема пищи, насыщенной углеводами. Оценку фармакокинетики лекарственных средств проводили при помощи жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. Средний возраст участников составил 41,8 года (стандартное отклонение — CO — 20 лет), индекс массы тела 17,48 кг/м<sup>2</sup> (CO 2,6 кг/м<sup>2</sup>). Согласно результатам этого исследования, прием пищи оказывает значительное влияние на фармакокинетику всех исследуемых ПТП. При приеме лекарств после еды максимальная концентрация препарата в плазме крови ( $C_{max}$ ) была значительно ниже в сравнении с таковой натощак (табл. 3). Влияние изменения фармакокинетики ПТП на эффективность лечения и переносимость требует дальнейшего изучения в рандомизированных проспективных исследованиях. Предполагают, что снижение  $C_{max}$  в плазме крови способствует развитию лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Существует мнение, что в случае необходимости приема ПТП после еды у пациентов с плохой переносимостью препарата при приеме натощак следует повысить дозу, но такой подход также требует дальнейшего изучения и определения безопасности.

European Respiratory Society (ERS)  
International Congress 2014: Abstract 1897.  
Presented September 8, 2014.

**Секция по детской аллергологии была посвящена аллергическим кожным заболеваниям, пищевой аллергии, анафилаксии и лекарственной аллергии.**

Особое внимание слушателей вызвал доклад о проблеме лекарственной аллергии у детей. Из всех лекарственных средств причиной анафилаксии чаще всего являются нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики и местные анестетики. Так, аллергические реакции на введение пенициллина отмечаются в 1-10% случаев, из которых анафилаксия составляет 0,01-0,05%. Было отмечено, что часто кожные проявления аллергической реакции на лекарственное средство могут маскироваться под другие кожные заболевания, в частности вирусную экзантему. Также в рамках этой секции обсуждали синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS — Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) и синдромом Стивенса-Джонсона. Отметим, что в 2014 г. Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (EAACI — The European Academy of Allergy and Clinical Immunology) было издано руководство по анафилаксии, которое основывается на результатах двух систематических обзоров по эпидемиологии и лечению этого патологического состояния.

Подготовила Елена Молчанова



**Таблица 2. Степень снижения потребности в КС при приеме меполизумаба и плацебо**

Снижение с 20-й по 24-ю неделю, %	Плацебо, % (n=66)	Меполизумаб, % (n=69)
90-100	11	23
75-90	8	17
50-75	15	13
0-50	11	10
Без изменений или выбыли из исследования	56	36

**Таблица 3. Концентрация исследуемых препаратов в плазме крови при внутривенном введении, натощак и после приема пищи, насыщенной углеводами**

$C_{max}$	Изониазид	Рифампицин	Пиразинамид	Этамбутол
Внутривенно	6,6±2,9	12,6±2,9	—	5,5±1,8
Натощак	4,7±1,4	11,5±2,8	45,9±9,3	3,1±1,4
После еды	2,7±1,4	8,7±2,5	40,7±7,8	2,5±0,8