ZU_2014_respirat_2.qxd 05.05.2014 15:37 Page 12

Хроническое обструктивное заболевание ле

17 апреля 2014 г. в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского (г. Киев) состоялась III научно-практическая конференция «Актуальные проблемы лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких». Вниманию участников было представлено обсуждение наиболее актуальных аспектов лечения этой группы пациентов.

Во вступительном слове **академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко** отметил, что на сегодняшний день в нашей стране, несмотря на активное внедрение в клиническую практику рекомендаций по курации пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), все еще наблюдается гиподиагностика этого заболевания и, следовательно, – отсутствие адекватного своевременного лечения. Это приводит к неуклонному прогрессированию снижения функции легких, толерантности к физическим нагрузкам и в дальнейшем – снижению качества жизни. ХОЗЛ является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, что ведет к значительному экономическому и социальному ущербу. Вместе с тем согласно современному представлению о ХОЗЛ, которое отражено в международном руководстве Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD), это заболевание, которое возможно предотвратить и лечить.

Доклад **заведующей отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Людмилы Александровны Яшиной** был посвящен проблеме обострений у пациентов с ХОЗЛ. Было отмечено, что частые обострения приводят к прогрессированию заболевания, ухудшению функции легких и, как следствие, – снижению толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни. Вместе с тем обострение ХОЗЛ способствует прогрессированию сопутствующей патологии, прежде всего сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что обострение ХОЗЛ возникает не только у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания. Так, согласно данным P. W. Jones и соавт. (2003) при легком течении у каждого четвертого больного отмечается 1-2 обострения в год. Взаимосвязь между частотой обострений и снижением функции легких демонстрируют результаты исследования, выполненного G.C. Donaldson и соавт. (2008). В течение 4-летнего периода наблюдения у 109 пациентов было отмечено 757 обострений. У 16 больных с частыми обострениями (>2,9 в год) объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) уменьшался на 40,1 мл в год. Нечастые обострения (<2,9 в год) наблюдались у 46 пациентов, а снижение $ОФВ_1$ у этой группы больных – на 32,1 мл в год. Также следует отметить, что с каждым последующим обострением повышается риск смерти. Согласно данным J.J. Soler-Cataluna (2005) у пациентов с тремя и более обострениями в год риск смерти в 4,3 раза выше (95% доверительный интервал 2,62-7,02), чем у больных ХОЗЛ без обострений. В своем исследовании H. Gunen и соавт. (2005) установили, что краткосрочная и долгосрочная выживаемость больных ХОЗЛ, которые были госпитализированы по поводу тяжелого обострения, достаточно низкая. Так, из 205 пациентов 17 (8,3%) умерли в стационаре, четверть пациентов – в течение 6 мес, а каждый второй больной умер спустя 3 года после госпитализации. Согласно данным S. Suissa и соавт. (2012) после второго обострения промежуток времени между обострениями значительно уменьшается. Интервал от первой до второй госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ составляет в среднем около 5 лет. Риск возникновения серьезного обострения увеличивается в 3 раза после второго обострения и в 24 раза – после десятого.

Все эти данные свидетельствуют о том, насколько важно при лечении пациента с ХОЗЛ предупреждать развитие обострения. Напомним, что основные принципы терапии больных ХОЗЛ отражены в рекомендациях GOLD (2013) и Национальном согласительном документе «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень» (№ 555 от 27.06.2013 г.). Пациент с ХОЗЛ определяется в одну из четырех клинических групп в соответствии с выраженностью симптомов заболевания, нарушения функции легких и анамнезом обострений, и тактика лечения в дальнейшем основывается на отнесении больного в ту или иную группу.

Таким образом, тиотропий (Спирива, «Берингер Ингельхайм») является препаратом первой линии в лечении пациентов с ХОЗЛ групп B, C и D. Как препарат второй линии тиотропий может быть использован у пациентов всех групп. Высокая эффективность этого препарата подтверждается результатами многих исследований.

1. Рандомизированное двойное слепое исследование **MISTRAL** – изучали эффективность комбинации Спирива + стандартная терапия vs плацебо + стандартная терапия. Было продемонстрировано уменьшение обострений у пациентов с ХОЗЛ легкой и средней тяжести ($ОФВ_1$ >50% от должного) на 39%, а у пациентов с тяжелым ХОЗЛ ($ОФВ_1$ ≤50% от должного) – на 32%. Таким образом, прием тиотропия ассоциируется со снижением риска обострений ХОЗЛ независимо от тяжести течения заболевания.

2. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование **UPLIFT** – изучали эффективность комбинации Спирива + стандартная терапия vs плацебо + стандартная терапия. Тиотропий снижал частоту обострений ХОЗЛ на 14% по сравнению с плацебо. Также тиотропий продлевал время до первого обострения в среднем на 16 мес по сравнению с 12,5 мес в группе плацебо.

3. Исследование **POET-COPD** – изучали эффективность комбинации Спирива vs салметерол. Относительный риск возникновения обострения в группе тиотропия был на 21% ниже, чем в группе салметерола (p=0,028).

4. Исследование **INSPIRE** – изучали эффективность комбинации салметерол + флутиказон vs Спирива. Количество обострений в течение года при применении комбинации салметерол + флутиказон и на фоне монотерапии тиотропием было сопоставимым.

Итак, Спирива – препарат для базисной терапии ХОЗЛ, который используется в клинической практике уже более 10 лет, и опыт его применения составляет 31 млн пациенто-лет. Эффективность и безопасность препарата были подтверждены результатами 190 исследований по изучению использования тиотропия бромида в лечении пациентов с ХОЗЛ. Следует отметить, что на сегодняшний день существует социальная программа поддержки пациентов «Цінність для здоров'я», благодаря которой лечение современным эффективным препаратом Спирива стало более доступным для больных ХОЗЛ.

ZU_2014_respirat_2.qxd 05.05.2014 15:37 Page 13

ие легких: задачи и пути их решения

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой более подробно остановился на проблеме терапии больных ХОЗЛ с сопутствующей патологией. Было отмечено, что у каждого десятого пациента с ХОЗЛ также отмечается артериальная гипертензия или метаболические нарушения. Вдвое чаще диагностируются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения в эмоционально-волевой сфере (тревожное расстройство, депрессия). Вместе с тем у 64,7% больных ИБС на основании данных опроса и спирометрии впервые был установлен диагноз ХОЗЛ (Распутина Л.В., 2012). Лечение больных ХОЗЛ с коморбидной ИБС является одной из активно обсуждаемых проблем. Отметим, что лечить пациента в таком случае следует в соответствии с существующими рекомендациями как по лечению ХОЗЛ, так и ИБС. Польза от применения селективных β-адреноблокаторов при ИБС превосходит потенциальный риск даже у больных с тяжелым ХОЗЛ. Однако при фибрилляции предсердий следует с осторожностью назначать β-агонисты в высоких дозах, а пациентам с легочной гипертензией не рекомендованы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов, дигоксин (за исключением больных с фибрилляцией предсердий).

Также докладчик обратил внимание слушателей на то, что ХОЗЛ является фактором риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа, чему способствуют воспаление и окислительный стресс, прием ИКС, нарушение метаболизма адипокинов. В свою очередь СД ухудшает течение ХОЗЛ, поскольку диабетическая нейропатия обусловливает нарушение функционирования дыхательных мышц, а наличие глюкозы в секрете дыхательных путей – развитие бактериального воспаления. Также следует отметить, что СД способствует развитию синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у больных ХОЗЛ.

Тревожное расстройство и депрессия являются одними из основных сопутствующих заболеваний при ХОЗЛ и ухудшают прогноз. Оба заболевания ассоциируются с такими факторами риска, как молодой возраст, женский пол, низкий $ОФВ_1$ и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. Необходимо подчеркнуть роль легочной реабилитации при курации этой группы пациентов, поскольку результаты исследований свидетельствуют о том, что физическая активность способствует улучшению эмоционального фона.

Докладчик акцентировал внимание на том, что и базисная терапия ХОЗЛ у пациентов с сопутствующей патологией должна проводиться в соответствии с действующими согласительными документами.

Холинолитики длительного действия рекомендованы для применения в качестве препаратов первого выбора у пациентов групп B, C, D, что обосновывается их высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности.

Так, согласно результатам исследования UPLIFT использование тиотропия не приводит к повышению кардиоваскулярного риска. Кроме того, не было выявлено негативного влияния тиотропия на психоэмоциональную сферу, метаболические процессы и увеличение частоты инфекций дыхательных путей. У пациентов с ХОЗЛ и СОАС на фоне приема холинолитиков длительного действия отмечается улучшение течения заболевания благодаря уменьшению отека верхних дыхательных путей, удлинению REM-фазы сна, нормализации функции вегетативной нервной системы.

Докладчик подытожил, что при сочетании ХОЗЛ с сопутствующими заболеваниями происходит взаимное отягощение их течения, что требует проведения адекватного и своевременного лечения как ХОЗЛ, так и заболеваний-«спутников». Тиотропия бромид (Спирива) является ключевым препаратом базисной терапии ХОЗЛ, который обладает хорошим профилем безопасности и может быть назначен пациентам с сопутствующей патологией.

Проблеме бронхиальной астмы (БА) и лечению вирус-индуцированных обострений этого заболевания был посвящен доклад **заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных заболеваний Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Николая Николаевича Островского.**

Контроль над БА является одной из наиболее актуальных проблем в пульмонологии, поскольку 82% пациентов в Европе и 75% – в США отмечают недостаточный контроль над заболеванием. Также наблюдается увеличение количества обращений за экстренной медицинской помощью. Одной из причин такой ситуации является недостаточная приверженность пациентов к постоянной поддерживающей терапии, а вместо этого – предпочтение использования бронхолитиков быстрого действия. Еще одной проблемой являются обострения БА, обусловленные острой респираторной инфекцией (ОРИ). У 80-85% детей и 75% взрослых причиной обострения БА является ОРИ. Развитием бронхообструктивного синдрома (БОС) чаще всего сопровождаются инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (до 50% случаев, особенно у детей), вирусами гриппа и парагриппа, аденовирусом. Было отмечено, что ОРИ способствует блокированию $β_2$-адренорецепторов, в результате чего происходит усиление бронхиальной обструкции. Вместе с тем ОРИ обусловливает высвобождение медиаторов воспаления, которые стимулируют афферентные окончания блуждающего нерва, приводя к генерализованному нейрогенному холинергическому сужению центральных бронхов и гиперсекреции слизи. Главную роль при холинергическом бронхоспазме играют лейкотриены, которые в 1000 раз активнее гистамина, вызывают более длительный бронхоспазм, а также ингибируют функцию ресничек мерцательного эпителия. Следовательно, вирус-опосредованный бронхоспазм не может быть эффективно купирован с помощью монотерапии $β_2$-агонистами или холинолитиками. Также следует отметить, что плотность как адренорецепторов, так и холинорецепторов неоднородна на всем протяжении бронхиального дерева. Известно, что $β_2$-адренорецепторы локализованы преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей (90% всех адренорецепторов находятся в альвеолах), а холинорецепторы – в основном в проксимальных отделах, а именно в крупных бронхах. Таким образом, преимуществом комбинации $β_2$-агонистов и холинолитиков является не только влияние на два независимых компонента бронхообструкции (симпатический и парасимпатический), но и возможность воздействовать как на проксимальный, так и дистальный отделы дыхательных путей.

Раствор для ингаляций Беродуал («Берингер Ингельхайм») содержит $β_2$-агонист фенотерола гидробромид и холинолитик ипратропия бромид, что позволяет воздействовать как на холинергический, так и адренергический компоненты развития бронхообструкции. Такая комбинация обеспечивает более длительную бронходилатацию в сравнении с монотерапией, снижение риска развития побочных эффектов и высокую приверженность пациентов к терапии. Следует отметить, что холинолитик, кроме бронходилатирующего

Продолжение на стр. 14.

ZU_2014_respirat_2.qxd 05.05.2014 15:37 Page 14

Хроническое обструктивное заболевание легких: задачи и пути их решения

Продолжение. Начало на стр. 12.

эффекта, способствует уменьшению потребления кислорода дыхательными мышцами, снижению чувствительности кашлевых рецепторов и уменьшению секреции мокроты.

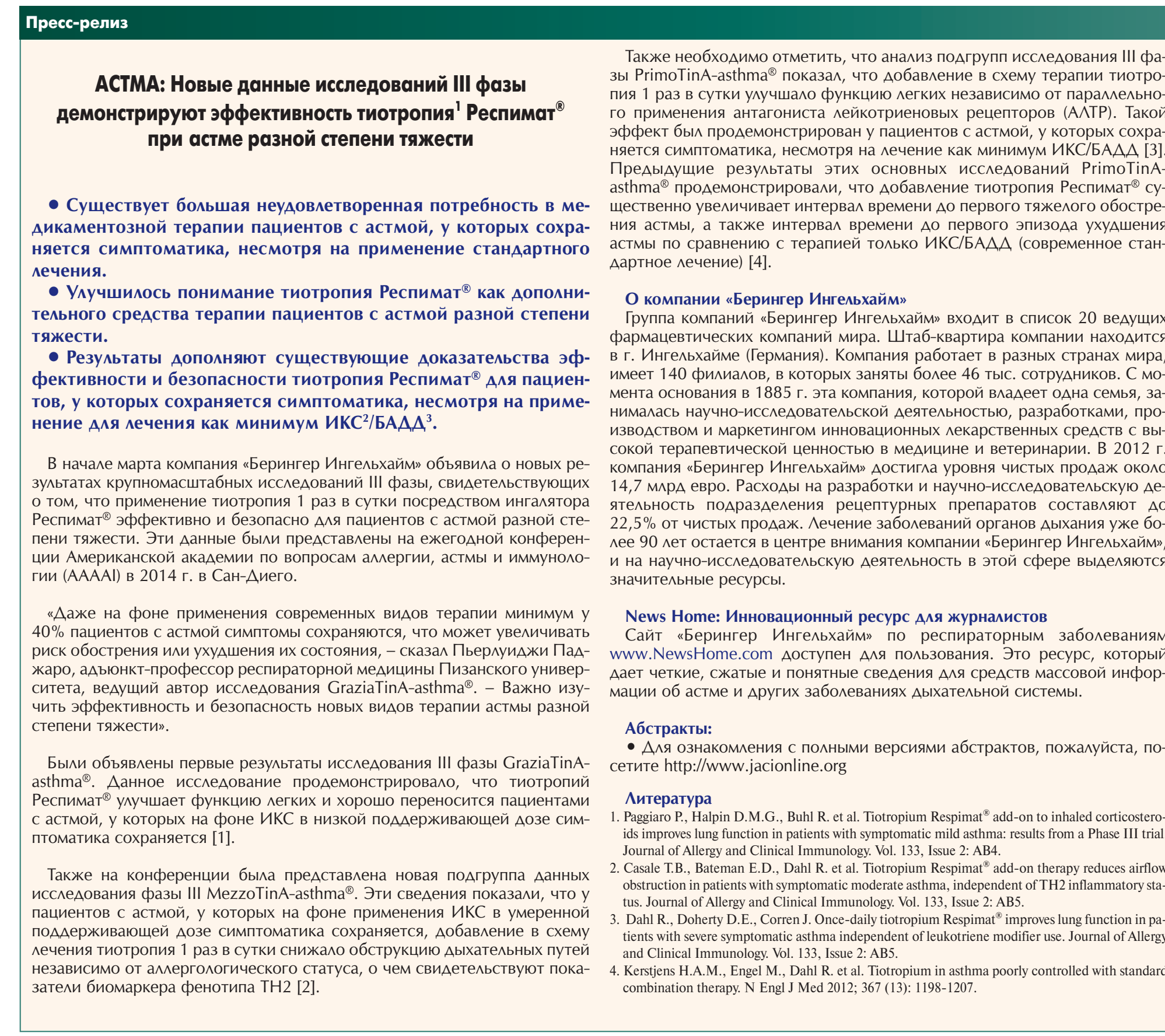
Как резюме прозвучало то, что целями лечения БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием, а также предупреждение будущих рисков обострения, что в первую очередь требует проведения адекватной базисной терапии. Однако в период сезонного роста заболеваемости вирусными инфекциями дыхательных путей увеличивается частота обострений БА. Наиболее тяжелое течение обострения с выраженным БОС наблюдается при ОРИ, причиной которой стал респираторно-синцитиальный вирус или риновирус.

Лечение пациентов с обострением БА направлено на устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии, а также предотвращение рецидивов в будущем. Терапия включает ингаляции бронхолитиков короткого действия, введение системных кортикостероидов и оксигенотерапию. Выбор бронхолитика для оказания медицинской помощи при обострении БА должен основываться на современных представлениях о патогенезе бронхообструкции. Применение комбинации β_2-агониста и М-холинолитика для лечения пациентов с вирус-индуцированным обострением БА является патогенетически обоснованным, поскольку в развитии БОС принимают участие как симпатический, так и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Преимуществом комбинированной терапии является также аддитивное действие препаратов, что обеспечивает потенцирование бронходилатационного эффекта и позволяет применять меньшие дозы лекарственных средств, входящих в комбинацию.

На фармацевтическом рынке Украины комбинация действующих веществ ипратропия бромид + фенотерола гидробромид в форме раствора для ингаляций представлена единственным препаратом Беродуал, который можно использовать для небулайзерной терапии. 1 мл Беродуала (20 капель раствора) содержит 250 мкг ипратропия бромида и 500 мкг фенотерола гидробромида. После ингаляции терапевтический эффект отмечается уже через 3-5 мин, достигает максимума через 1-2 ч и длится до 6-8 ч.

Применение Беродуала («Берингер Ингельхайм») в стартовом режиме небулайзерной терапии позволяет достичь положительной динамики заболевания. При необходимости возможно продолжить прием Беродуала в режиме дозированного аэрозоля.

Подготовила ***Елена Молчанова***



Пресс-релиз

АСТМА: Новые данные исследований III фазы демонстрируют эффективность тиотропия[1] Респимат® при астме разной степени тяжести

- **Существует большая неудовлетворенная потребность в медикаментозной терапии пациентов с астмой, у которых сохраняется симптоматика, несмотря на применение стандартного лечения.**
- **Улучшилось понимание тиотропия Респимат® как дополнительного средства терапии пациентов с астмой разной степени тяжести.**
- **Результаты дополняют существующие доказательства эффективности и безопасности тиотропия Респимат® для пациентов, у которых сохраняется симптоматика, несмотря на применение для лечения как минимум ИКС[2]/БАДД[3].**

В начале марта компания «Берингер Ингельхайм» объявила о новых результатах крупномасштабных исследований III фазы, свидетельствующих о том, что применение тиотропия 1 раз в сутки посредством ингалятора Респимат® эффективно и безопасно для пациентов с астмой разной степени тяжести. Эти данные были представлены на ежегодной конференции Американской академии по вопросам аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI) в 2014 г. в Сан-Диего.

«Даже на фоне применения современных видов терапии минимум у 40% пациентов с астмой симптомы сохраняются, что может увеличивать риск обострения или ухудшения их состояния, – сказал Пьерлуиджи Паджаро, адъюнкт-профессор респираторной медицины Пизанского университета, ведущий автор исследования GraziaTinA-asthma®. – Важно изучить эффективность и безопасность новых видов терапии астмы разной степени тяжести».

Были объявлены первые результаты исследования III фазы GraziaTinA-asthma®. Данное исследование продемонстрировало, что тиотропий Респимат® улучшает функцию легких и хорошо переносится пациентами с астмой, у которых на фоне ИКС в низкой поддерживающей дозе симптоматика сохраняется [1].

Также на конференции была представлена новая подгруппа данных исследования фазы III MezzoTinA-asthma®. Эти сведения показали, что у пациентов с астмой, у которых на фоне применения ИКС в умеренной поддерживающей дозе симптоматика сохраняется, добавление в схему лечения тиотропия 1 раз в сутки снижало обструкцию дыхательных путей независимо от аллергологического статуса, о чем свидетельствуют показатели биомаркера фенотипа TH2 [2].

Также необходимо отметить, что анализ подгрупп исследования III фазы PrimoTinA-asthma® показал, что добавление в схему терапии тиотропия 1 раз в сутки улучшало функцию легких независимо от параллельного применения антагониста лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Такой эффект был продемонстрирован у пациентов с астмой, у которых сохраняется симптоматика, несмотря на лечение как минимум ИКС/БАДД [3]. Предыдущие результаты этих основных исследований PrimoTinA-asthma® продемонстрировали, что добавление тиотропия Респимат® существенно увеличивает интервал времени до первого тяжелого обострения астмы, а также интервал времени до первого эпизода ухудшения астмы по сравнению с терапией только ИКС/БАДД (современное стандартное лечение) [4].

О компании «Берингер Ингельхайм»

Группа компаний «Берингер Ингельхайм» входит в список 20 ведущих фармацевтических компаний мира. Штаб-квартира компании находится в г. Ингельхайме (Германия). Компания работает в разных странах мира, имеет 140 филиалов, в которых заняты более 46 тыс. сотрудников. С момента основания в 1885 г. эта компания, которой владеет одна семья, занималась научно-исследовательской деятельностью, разработками, производством и маркетингом инновационных лекарственных средств с высокой терапевтической ценностью в медицине и ветеринарии. В 2012 г. компания «Берингер Ингельхайм» достигла уровня чистых продаж около 14,7 млрд евро. Расходы на разработки и научно-исследовательскую деятельность подразделения рецептурных препаратов составляют до 22,5% от чистых продаж. Лечение заболеваний органов дыхания уже более 90 лет остается в центре внимания компании «Берингер Ингельхайм», и на научно-исследовательскую деятельность в этой сфере выделяются значительные ресурсы.

News Home: Инновационный ресурс для журналистов

Сайт «Берингер Ингельхайм» по респираторным заболеваниям www.NewsHome.com доступен для пользования. Это ресурс, который дает четкие, сжатые и понятные сведения для средств массовой информации об астме и других заболеваниях дыхательной системы.

Абстракты:

- Для ознакомления с полными версиями абстрактов, пожалуйста, посетите http://www.jacionline.org

Литература

1. Paggiaro P., Halpin D.M.G., Buhl R. et al. Tiotropium Respimat® add-on to inhaled corticosteroids improves lung function in patients with symptomatic mild asthma: results from a Phase III trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Vol. 133, Issue 2: AB4.
2. Casale T.B., Bateman E.D., Dahl R. et al. Tiotropium Respimat® add-on therapy reduces airflow obstruction in patients with symptomatic moderate asthma, independent of TH2 inflammatory status. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Vol. 133, Issue 2: AB5.
3. Dahl R., Doherty D.E., Corren J. Once-daily tiotropium Respimat® improves lung function in patients with severe symptomatic asthma independent of leukotriene modifier use. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Vol. 133, Issue 2: AB5.
4. Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med 2012; 367 (13): 1198-1207.