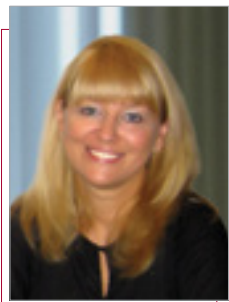


# Современные возможности терапии аллергических заболеваний респираторного тракта

По материалам X Национального астма-конгресса

**Хорошо известно, что распространенность аллергической патологии дыхательных путей неуклонно возрастает. Отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения часто приводят к прогрессированию заболевания с вовлечением в воспалительный процесс ранее интактных участков бронхиального дерева, усугублению симптоматики и существенному снижению качества жизни. Что современная медицина может предложить в сложившейся ситуации? Этому вопросу было посвящено немало докладов, прозвучавших в рамках X Национального астма-конгресса.**

О рациональном подходе к лечению больных бронхиальной астмой (БА) рассказала профессор кафедры внутренней медицины № 1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Людмила Ивановна Конопкина.



Профессор обратила внимание на то, что в этом году был пересмотрен основной документ по ведению больных БА – GINA (Global Initiative for Asthma). В результате данное руководство было допол-

нено некоторыми положениями, а также абсолютно новым разделом – «Ведение больных в социально развивающихся странах». Этот шаг был сделан отнюдь не случайно, поскольку именно в этих регионах нашей планеты в терапии БА очень часто применяют сомнительные методы. С 2013 г. Интернет пестрит предложениями купить порошок грибов рейши прямо из Китая для ингаляционного лечения БА. В 2015 г. в мире было продано более 10 тыс. упаковок «таблеток от астмы» на основе хвойника эфедры. С целью лечения БА во многих странах продолжают широко применяться гомеопатические средства. Настойку токсичной лобелии и «сигареты для астматиков» из лобелии множество пациентов считают панацеей при БА. Поэтому GINA рекомендует в социально развивающихся странах делать акцент терапии БА на использовании ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Еще один важный пункт данного раздела – необходимость обеспечения лечебных учреждений развивающихся стран пикфлоуметрами и пульсоксиметрами.

В соответствии с обновленными рекомендациями главной целью лечения БА по-прежнему остается достижение контроля над заболеванием. Оценка контроля основывается на анализе таких клинических признаков, как симптомы, ночные пробуждения, использование препаратов, ограничение активности. Именно наличие или отсутствие контроля астмы определяет дальнейшую стратегию терапии.

При первичном обращении проводится оценка статуса пациента, в соответствии с которым и назначается

стартовая медикаментозная терапия. В дальнейшем лечение должно корригироваться в зависимости от ответа на терапию. Обязательным является минимизация будущих рисков обострений и побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных препаратов.

В целом ведение больных БА рассматривается как непрерывный цикл: оценка статуса → лечение → пересмотр контроля → оценка будущих рисков обострений и побочных эффектов.

Кроме того, в руководстве GINA (2016) были сделаны следующие ключевые дополнения:

- М-холинолитик длительного действия тиотропия бромид показан для детей  $\geq 12$  лет на шаге 4 терапии БА, если контроль заболевания не достигнут. Добавление тиотропия этим пациентам особенно показано при наличии частых обострений.

- На шаге 5 у взрослых и подростков  $\geq 12$  лет, особенно пациентам  $\geq 12$  лет с тяжелой эозинофильной астмой, рекомендована анти-ИЛ-5 терапия (моноклональные антитела к ИЛ-5). Начиная с шага 4 у взрослых пациентов в качестве ингаляционного кортикостероида можно применять флутиказона фураат (низкая доза – 100 мкг, высокая доза – 200 мкг).

- Комбинация флутиказона фураат/вилантерол добавлена к перечню комбинаций ИКС/длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) на шаге 3, а также на последующих шагах терапии БА при наличии такой необходимости.

- Терапия step-down: после достижения хорошего контроля допускается снижение дозы ИКС (на 25-50% при обязательном контроле терапии с трехмесячным интервалом) (уровень доказательности А).

- Первичная профилактика БА: во время беременности необходимо избегать особо значимого увеличения массы тела. При этом не рекомендуется отказываться от употребления молока и арахиса.

- Первичная профилактика БА: сырьем и плесень считается задокументированным фактором риска БА (их устранение уменьшает симптомы и потребность в медикаментозной терапии) (уровень доказательности А).

- Одинаковая эффективность комбинаций флутиказона фураат/вилантерол

(100/25 мкг) 1 раз в сутки и флутиказона пропионат/сальметерол (250/25 мкг) 2 раза в сутки.

Несмотря на появление новых препаратов для лечения БА, результаты крупных рандомизированных исследований демонстрируют, что комбинация флутиказона пропионат/сальметерол является одной из самых эффективных, особенно у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Для определения возможности базисной ингаляционной терапии у больных БА комбинацией флутиказона пропионат/сальметерол (препарат Аиртек) на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» было проведено исследование. Его целью было оценить клиническую эффективность и безопасность комбинированного препарата флутиказона пропионат + сальметерол (Аиртек) у пациентов с персистирующей неадекватно контролируемой БА.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с легкой и среднетяжелой персистирующей БА;

- объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>)  $> 60\%$  от должного, обратимость бронхообструкции в пробе с 400 мкг сальбутамола  $\geq 12\%$  и  $\geq 200$  мл;

- частичный контроль – отсутствие контроля БА по данным опросников (АСТ-тест  $< 20$ , АСQ  $> 1,5$ );

- предыдущая базовая контролирующая терапия – стероиднаивные, низкие/средние дозы ИКС в монотерапии, низкие дозы ИКС/ДДБА.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелая неконтролируемая БА;
- жизнеугрожающая БА;
- другие клинически значимые заболевания легких и дыхательных путей;

- недавние (на протяжении 3 мес) обострения БА средней степени тяжести и тяжелые;

- тяжелая декомпенсированная сопутствующая патология.

В исследовании приняли участие 80 пациентов: 32 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 75 лет с длительностью заболевания от 6 мес до 23 лет. Уровень ОФВ<sub>1</sub> составил  $74,1 \pm 10,1\%$

от должного (от 55 до 85%); обратимость ОФВ<sub>1</sub> –  $24,5 \pm 9,6\%$ . К моменту включения в исследование 20% пациентов не принимали ИКС на протяжении минимум 3 мес, из которых 10 больных были истинно стероиднаивными. По степени выраженности симптомов БА, показателям функции внешнего дыхания, обострениями пациенты были разделены на две сопоставимые группы – А и В. В зависимости от исходной дозы ИКС, которую принимали больные, им был назначен препарат Аиртек в дозе 125/25 мкг (группа А) или 250/25 мкг (группа В) по 1 ингаляции 2 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 2 мес.

Процедуры визитов включали:

- оценку симптомов контроля БА по опросникам АСТ-тест и АСQ;
- оценку качества жизни по опроснику госпиталя Святого Георгия;
- оценку эффективности и переносимости лечения;
- ежедневную субъективную оценку симптомов БА (дневники самонаблюдения);
- спирометрию.

В начале исследования у всех пациентов БА не была адекватно контролируемой. По окончании исследования хорошего контроля БА достигли 66 (82,5%) больных – 34 пациента из группы А и 32 – из группы В (рис. 1).

При оценке влияния Аиртека на симптомы количество баллов по результатам АСТ увеличилось в среднем на 7,9 балла – с  $14,9 \pm 3,7$  (частичный контроль) до  $22,8 \pm 4,5$  (хороший контроль), что клинически и статистически значимо. Количество баллов по АСQ уменьшилось с  $4,7 \pm 1,9$  до  $1,1 \pm 0,7$ , что также клинически и статистически достоверно (рис. 2).

Согласно дневникам самонаблюдения через 4 нед лечения отмечалось достоверное уменьшение кашля и применения сальбутамола, а через 2 мес уменьшились ночные, утренние и дневные симптомы.

На фоне приема Аиртека отмечалось статистически достоверное увеличение количества суток, свободных от приема скоропомощного препарата, – на  $28,7 \pm 2,77\%$ ,  $p < 0,05$ ; суток, свободных от симптомов, – на  $22,6 \pm 2,5\%$ ,  $p < 0,05$  (рис. 3).

Кроме того, при использовании препарата Аиртек улучшилась бронхиальная проходимость, а соответственно – и качество жизни. Прирост ОФВ<sub>1</sub> через 2 мес лечения составил  $0,157 \pm 0,033$  л,  $p = 0,012$ . Это привело к достоверному увеличению ежедневной и социальной активности по шкале госпиталя Св. Георгия.





## Современные возможности терапии аллергических заболеваний респираторного тракта

Продолжение. Начало на стр. 40.

и обучение, профилактику развития БА, снижение риска побочных эффектов лечения, что в конечном итоге должно обеспечить высокое качество жизни пациентов.

На сегодняшний день общепринятым считается ступенчатый подход к терапии АР, который предполагает пошаговую интенсификацию терапии по мере необходимости.

Согласно действующим рекомендациям ЕААС/ARIA по лечению АР антигистаминные препараты для перорального приема и в виде аэрозолей для интраназального введения применяются в лечении АР любой степени тяжести как в качестве препаратов первого выбора, так и в качестве альтернативного варианта терапии. При интермиттирующем и легком персистирующем АР – в монотерапии, при более тяжелом течении – в комбинации с другими фармакологическими препаратами (интраназальными кортикостероидами, модификаторами лейкотриенов, деконгестантами).

Пероральные H1-антигистамины действуют быстро (менее чем через час) на носовые и глазные симптомы, однако проявляют умеренную эффективность при заложенности носа.

Антилейкотриеновые препараты показаны при сочетании течения АР и астмы. К топическим интраназальным антигистаминным препаратам относятся азеластины, к интраназальным кортикостероидам – мометазона фуруат и флутиказона фуруат. Однако азеластины в монотерапии АР оказались малоэффективными. Поэтому исследователями была предложена комбинация топического антигистаминного препарата с кортикостероидом.

В апреле 2016 г. в Украине был зарегистрирован новый препарат – Гленспрей с Азеластином, представляющий собой комбинацию мометазона фуруата и азеластина гидрохлорида. На сегодняшний день накоплен большой опыт применения каждого составляющего данного препарата. В международной медицинской литературе на данный момент опубликовано 256 исследований и научных работ, доказывающих высокую эффективность и безопасность мометазона фуруата в виде интраназального спрея, и 207 исследований и научных работ, доказывающих высокую эффективность и безопасность азеластина гидрохлорида (интраназального спрея).

Гленспрей с азеластином обеспечивает быстрое и целенаправленное действие. Азеластина гидрохлорид уже через 12 мин блокирует H1-рецепторы гистамина, что приводит к уменьшению высвобождения гистамина тучными клетками и базофилами. Азеластины снижают проницаемость капилляров и экссудацию, стабилизируют мембраны тучных клеток и препятствует высвобождению биологически активных веществ (гистамина, серотонина, лейкотриенов и др.), способствующих развитию аллергических реакций ранней и поздней стадий и воспаления. Азеластины практически не всасываются слизистыми носа, поэтому не оказывают системного действия и не вызывают тахифилаксии.

Мометазона фуруат обеспечивает длительное противовоспалительное действие (в течение 24 ч), которое реализуется за счет снижения количества

тучных клеток и базофилов, снижения количества Т-лимфоцитов в эпителии, ингибирования продукции IgE при полинозе.

О хороших результатах комбинированного использования мометазона фуруата и азеластина гидрохлорида свидетельствуют результаты исследования III фазы, которое проводилось в период с 22.02.2013 по 11.10.2013.

Это было многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности и переносимости фиксированной дозированной комбинации азеластина и мометазона фуруата в режимах T1 (азеластина гидрохлорид 140 мкг и мометазона фуруат 50 мкг в виде интраназального спрея; 1 впрыскивание в каждую ноздрю 2 р/день), T2 (азеластина гидрохлорид 140 мкг и мометазона фуруат 50 мкг в виде интраназального спрея; 2 впрыскивания в каждую ноздрю 1 р/день) в сравнении с монотерапией: режим R1 (азеластина гидрохлорид 1 мг/мл в виде назального спрея; 1 впрыскивание в каждую ноздрю 2 р/день) и R2 (мометазона фуруат 50 мкг в виде назального спрея; 2 впрыскивания в каждую ноздрю 1 р/день) у пациентов с сезонным АР, длительностью 2 недели.

У пациентов всех 4 групп отмечались достоверные изменения в счете назальных симптомов по дням начиная со 2-го дня исследования. Оценочный анализ изменения назальных симптомов в процессе лечения в группе комбинированной терапии (азеластина гидрохлорид 140 мкг и мометазона фуруат 50 мкг в виде интраназального спрея; 1 впрыскивание в каждую ноздрю 2 р/день в течение 14 дней) продемонстрировал достоверное снижение заложенности носа (с 5 до 3 баллов), ринореи (с 4,4 до 2,5 баллов), чихания (с 4 до 3,2 балла), носового зуда (с 3,8 до 2 баллов). Кроме того, было отмечено достоверное снижение выраженности неназальных симптомов (зуд в глазах, слезотечение, покраснение глаз, ушной или небный зуд).

Таким образом, Гленспрей с азеластином является безопасным, хорошо переносится и достоверно превосходит по эффективности/повышению качества жизни пациентов монотерапию спреем мометазона или спреем азеластина в аналогичном режиме.

Фиксированная комбинация мометазона фуруата и азеластина гидрохлорида может быть рекомендована в качестве стартовой топической терапии обострений сезонного АР, а также с целью усиления базисной терапии в случае недостаточного контроля симптомов персистирующего АР. Переход на монотерапию топическим мометазоном или азеластином может быть рассмотрен как «шаг вниз» после терапии фиксированной комбинацией мометазона фуруата и азеластина гидрохлорида.

В связи с высокой эффективностью и безопасностью целесообразно рассмотреть включение комбинации мометазона фуруата и азеластина в национальные протоколы по аллергическому риниту.

Подготовил Вячеслав Килимчук



### Хирургическое восстановление диафрагмального нерва улучшает функцию внешнего дыхания

Целью данного исследования было оценить эффективность операции по реконструкции диафрагмального нерва как метода восстановления функциональной активности и эффективной альтернативы пликация диафрагмы.

**Методы.** Реконструкции диафрагмального нерва при хроническом диафрагмальном параличе подверглись в общей сложности 180 пациентов. Средний период наблюдения составил 2,7 года. Состояние пациентов оценивалось по опроснику SF-36, результатам спирометрии, рентгеноскопии грудной клетки, анкетирования из 5 пунктов для оценки специфических функциональных нарушений, а также на основании информации об общем состоянии, полученной от пациента.

**Результаты.** В исследовании приняли участие 134 мужчины и 46 женщин (средний возраст 56 лет). Средние начальные предполагаемые значения ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ЖЕЛ и ОЕЛ (в процентном выражении) составили 61, 63, 67 и 75% соответственно. После хирургического вмешательства эти показатели улучшились на 11, 6, 9 и 13% соответственно ( $p \leq 0,01$ ;  $\leq 0,01$ ;  $\leq 0,05$ ;  $\leq 0,01$ ). Средняя предоперационная оценка по SF-36 составила 39%, после операции она улучшилась до 65% ( $p \leq 0,0001$ ). Задержка проведения нервного импульса уменьшилась в среднем на 23% ( $p \leq 0,005$ ) с соответствующим увеличением на 125% амплитуды движения диафрагмы ( $p \leq 0,0001$ ). В общей сложности 89% пациентов сообщили об общем улучшении функции дыхания.

**Выводы.** Результат операции по реконструкции диафрагмального нерва при диафрагмальном параличе указывает на коррекцию функциональных показателей и облегчение симптоматики. Тем не менее необходимо более длительное наблюдение в крупной выборке пациентов, чтобы подтвердить эффективность этой процедуры.

Jarrahay R., Rezzadeh K., Weissler J. et al. Long-Term Follow-Up after Phrenic Nerve Reconstruction for Diaphragmatic Paralysis: A Review of 180 Patients. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 2016. Surgical repair of phrenic nerve injury improves breathing. *ScienceDaily*, 25 Oct 2016.

### Бронхоскопические процедуры для уменьшения объема легких при ХОЗЛ

В настоящее время хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) представляет серьезную проблему для глобального здравоохранения, являясь третьей по частоте причиной в структуре причин смерти. Лечение ХОЗЛ на ранних стадиях сводится к ведению случаев заболевания и замедлению его прогрессирования путем использования бронходилататоров короткого и длительного действия, а также к рекомендации отказа от курения. Больные со стабильным среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ зачастую принимают бронходилататоры длительного действия, иногда в комбинации с ингаляционными кортикостероидами (ИКС), с целью облегчения удушья и профилактики обострения. Значительно улучшить состояние здоровья пациентов со стабильным течением ХОЗЛ, недавно перенесших обострение заболевания, можно, используя пульмореабилитацию (ПР) – всеобъемлющий комплекс лечебных мероприятий на основе обследования больного с последующей индивидуально подобранной терапией, включающей физические упражнения, обучение и изменение образа жизни.

На поздних стадиях заболевания эффективность обычных лечебных мероприятий снижается, что приводит к ограничению терапевтических возможностей. Хирургическое уменьшение объема легких (ХУОЛ) – в этом плане исключение, с помощью которого у соответствующего контингента больных можно значительно повысить толерантность к физической нагрузке, улучшить функцию легких и качество жизни. Риск и расходы, связанные с этой инвазивной процедурой, оцениваются как весьма значительные, поэтому, несмотря на ее доказанную эффективность в определенных случаях, имеет место недостаточное использование ХУОЛ. Последние достижения в области нехирургических бронхоскопических процедур (так называемое бронхоскопическое уменьшение объема легких, БУОЛ) внушают оптимизм в отношении возможности результативного лечения лиц с эмфиземой легких, не отвечающих на медикаментозную терапию, которым не показано ХУОЛ либо отказывающихся от хирургического вмешательства. Нехирургические бронхоскопические процедуры отличаются от оперативных техник, используемых для уменьшения объема легких, но нацелены на аналогичный результат – повышение механической эффективности легких для улучшения состояния здоровья пациента, что дает такие же преимущества, но при этом не ассоциировано с увеличением риска заболеваемости и смертности, связанных с ранними послеоперационными осложнениями.

БУОЛ может быть адекватным методом лечения больных как с гетерогенной, так и с гомогенной эмфиземой, а также пациентов, не соответствующих строгим критериям проведения оперативного вмешательства или не желающих прибегать к нему. Пилотные и проспективные исследования различных методик БУОЛ показали обнадеживающие результаты в отношении улучшения функции легких, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни. По сравнению с возможными осложнениями и длительным послеоперационным восстановлением при ХУОЛ очень низкие смертность и заболеваемость, наблюдаемые в нескольких пилотных испытаниях БУОЛ, дают надежду на то, что этот подход станет методом выбора в ведении больных со среднетяжелой и тяжелой эмфиземой. Более того, некоторые методики БУОЛ (например, эндобронхиальные и интрабронхиальные клапаны) могут применяться как менее инвазивное первоначальное лечение, после которого при необходимости возможно оперативное вмешательство с целью дальнейшего улучшения состояния больного.

Van Agteren J.E.M., Hnin K., Carson K.V. et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD012158.

### Сочетанное применение ИКС и БАДД с тиотропием по сравнению с изолированным приемом тиотропия или использованием комбинации ИКС и БАДД

Бронходилататор длительного действия тиотропий и комбинация ИКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (БАДД) в одном ингаляторе широко применяются в лечении больных ХОЗЛ. Сочетание этих двух подходов, в основе которых лежат разные механизмы действия, может повысить эффективность терапии. В обзоре рассмотрены эффекты в отношении возникновения обострений, тяжести симптомов, качества жизни и функции легких больных ХОЗЛ при использовании следующих комбинаций:

- тиотропий + ИКС/БАДД по сравнению с тиотропием;
- тиотропий + ИКС/БАДД по сравнению с ИКС/БАДД.

Анализ 6 исследований (n=1902) показал положительные отдаленные результаты лечения тиотропием в сочетании с ИКС/БАДД: снижение частоты госпитализации, повышение качества жизни больных и некоторое улучшение функции легких. Однако на основании имеющейся информации нельзя сделать однозначный вывод о влиянии этой комбинации препаратов на показатели смертности и частоту обострений. Частота побочных эффектов не возросла ни в одной из двух групп.

Rojas-Reyes M.X., Garcia Morales O.M., Dennis R.J. et al. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD008532.