

# Лекарства — человеку: проблемы и перспективы современной фармакотерапии патологии легких

8–9 апреля 2016 г. в Харькове на базе Национального фармацевтического университета прошла XXXIII Всеукраинская научно-практическая конференция с участием международных специалистов «Лекарства — человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств. Современная фармакотерапия хронической обструктивной патологии легких». В ходе мероприятия особое внимание было уделено новым возможностям лечения хронической обструктивной болезни легких, предложены современные методы терапии и профилактики этого заболевания, представлены клинические случаи.



Открывая работу конференции, **Эдуард Ходос**, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения Харьковского городского совета по специальности «Пульмонология», доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования, рассказал об оптимизации фармакотерапевтического контроля хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Он отметил, что у 40% больных ХОБЛ по утрам присутствуют выраженные одышка, кашель, напряженность в грудной клетке, отделение мокроты, хрипы. Ключевым компонентом ХОБЛ — легочная гиперинфляция, к которой приводят ограничение экспираторного воздушного потока и обструкция дыхательных путей с формированием воздушных ловушек. Ее проявлениями являются общее увеличение жизненной емкости легких, резервного объема, соотношения остаточного объема и жизненной емкости легких.

Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD), лечение должно быть направлено на уменьшение выраженности симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, состояния здоровья, снижение риска прогрессирования заболевания, смертности.

В настоящее время препаратами для базисного ведения пациентов с ХОБЛ являются бронхолитики длительного (12 ч) и ультрадлительного (24 ч) действия. Последние обеспечивают эффект фармакологического стентирования, позволяют эффективно уменьшать объем воздушных ловушек. В частности индакатерол в сравнении с другими бронхолитиками (тиотропия бромид, формотерол, сальметерол) обладает более выраженным бронходилатирующим эффектом, обеспечивает значительное и клинически значимое уменьшение одышки; гликопиррония бромид

существенно улучшает функцию легких, толерантность к физической нагрузке. При добавлении гликопиррония бромид к индакатеролу отмечено быстрое и значительное увеличение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), начиная с 1-й ингаляции 1-го дня, продление времени до 1-го умеренного/тяжелого обострения ХОБЛ в течение 1-го года. По мнению докладчика, комбинация двух ультрадлительных бронхолитиков (индакатерол + гликопиррония бромид) может обеспечить дополнительные преимущества в улучшении функции легких, уменьшении симптомов и снижении риска обострений, хорошо переносится и имеет благоприятный профиль безопасности.



Профессор **Игорь Березняков**, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последиplomного образования, напомнил, что хронический кашель (ХК) у пациентов может

быть связан с курением, профессиональными вредностями, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, приемом некоторых лекарственных средств, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антигистаминных препаратов (при лечении неаллергических инфекционных заболеваний), ингаляционных противоастматических препаратов (при лечении бронхиальной астмы — БА).

И. Березняков отметил, что значение кашля при ХОБЛ часто недооценивается, в то же время наиболее частой причиной ХК как раз является это заболевание. При диагностике ХОБЛ необходимо учитывать наличие у пациента таких симптомов, как ХК, одышка, продукция мокроты, а также факторов риска (курение, профессиональные вредности, загрязнение воздуха). Для подтверждения диагноза обязательным является проведение спирометрии.

Докладчик напомнил, что хронический бронхит (кашель и продукция мокроты

не менее 3 мес на протяжении каждого из двух последовательных лет) может предшествовать ХОБЛ, ассоциироваться с ее развитием и/или прогрессированием либо возникать вслед за ограничением потока воздуха по дыхательным путям. Опасны также обострения ХОБЛ, следствием которых могут быть ускоренное снижение функции легких, негативное влияние на качество жизни, симптомы и функцию легких, увеличение финансовых расходов, повышенная смертность. Причины возникновения обострений — бактериальные, вирусные и неинфекционные факторы.

Согласно рекомендациям GOLD (2015), при обострениях ХОБЛ антибактериальную терапию назначают больным I (при усилении одышки, увеличении количества и гнойности мокроты) и II (при обязательном увеличении гнойности мокроты) типа. Неантибактериальная терапия обострений ХОБЛ предусматривает назначение короткодействующих агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов и/или короткодействующих антихолинергических препаратов, преднизолона в дозе 40 мг/сут в течение 5 дней.

Говоря о применении муколитиков при ХК, докладчик подчеркнул, что мукоактивные средства (N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин) обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием, подавляя адгезию бактерий к клеткам реснитчатого эпителия, уменьшают вязкость мокроты (кроме карбоцистеина), однако лишь эрдостеин повышает концентрацию антибиотиков в мокроте. Показано положительное влияние последнего в отношении снижения частоты и интенсивности кашля, а также благоприятный эффект в терапии хронического обструктивного бронхита.

Широкое применение муколитиков (мукокинетиков, мукорегуляторов) при стабильной ХОБЛ не рекомендуют. N-ацетилцистеин можно назначать пациентам с рецидивирующими обострениями, а также не принимающим ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС). N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин рекомендованы для профилактики обострений ХОБЛ при длительном приеме.



Профессор **Игорь Киреев**, заведующий кафедрой фармакотерапии Национального фармацевтического университета, рассказал об эффективности применения пробиотиков при антибиотико-

ассоциированной диарее. Он напомнил, что антибиотикоассоциированная диарея возникает у 5–35% пациентов, принимающих антибактериальные препараты (может возникнуть в течение 8 нед после их применения). Как правило, это состояние связывают с приемом амоксициллина, ингибиторов  $\beta$ -лактамаз, цефалоспоринов, линкозамидов, длительным лечением, повторными курсами терапии, применением комбинации нескольких антибиотиков, препаратов с печеночным клиренсом. Наиболее чувствительны к действию антибиотиков дети в возрасте младше 6 лет, люди пожилого и старческого возраста, пациенты с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тяжелым течением основного заболевания, иммунной недостаточностью, находящиеся на длительном стационарном лечении.

В рекомендациях Национального института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute of Health and Clinical Excellence — NICE) Великобритании показана эффективность пробиотиков *Lactobacillus (L.) rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii* в лечении диареи. Так, *L. rhamnosus GG* благодаря расщеплению углеводов способствует подкислению содержимого кишечника, что положительно влияет на развитие бифидобактерий, которые вступают в симбиоз с лактобактериями и способствуют взаимному росту, а также проявляет иммуномодулирующие свойства, усиливает специфический иммуноглобулин А-ответ, уменьшает аллергические реакции на пищевые продукты и проявления атопического дерматита, снижает риск инфекций дыхательных путей. *L. rhamnosus GG* предотвращают побочные эффекты при приеме антибиотиков, восстанавливают благоприятный баланс микрофлоры кишечника, подавляют рост гнилостной, бродильной микрофлоры и энтеропатогенных вирусов, препятствуют их адгезии к слизистой оболочке кишечника, способствуют прекращению диареи и запора.

*Saccharomyces boulardii* обеспечивают защиту слизистой оболочки ЖКТ от действия патогенной микрофлоры, угнетают рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, вирусов, грибов и простейших, которые нарушают биоценоз кишечника, имеют генетическую стойкость к антибиотикам, что позволяет одновременное их употребление для защиты нормальной микрофлоры ЖКТ, уменьшают секрецию воды и натрия в просвет кишечника, усиливают иммунную защиту, восстанавливают слизистую оболочку тонкого кишечника, повышают активность ферментов в нем (лактазы, сахарозы, мальтазы).



И. Киреев также остановился на положительных эффектах *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, подчеркнув, что высокое содержание бактерий в фармацевтических продуктах (~30 млрд) способствует устранению диарейного синдрома, повышает комплаенс и является экономически целесообразным.



Большой интерес участников конференции вызвало выступление профессора **Игоря Линского**, руководителя отдела профилактики и лечения наркомании и ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», посвященное профилактике табакокурения — доказанного фактора риска ведущих причин смерти во всем мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в период 2005–2030 гг. табакокурение станет причиной смерти 175 млн человек.

И. Линский привел результаты эпидемиологического когортного исследования среди старшеклассников и студентов первых курсов, свидетельствующие о том, что наиболее часто у этой категории населения развивается зависимость от табака, алкоголя, наркотиков, азартных игр, еды. Среди всех объектов зависимости именно табак обладает наивысшим аддитивным потенциалом. Опыт употребления легальных психоактивных веществ влияет на вероятность появления соблазна попробовать иные объекты злоупотребления и формирования зависимости. Так, наличие опыта табакокурения в несколько раз повышает риск использования галлюциногенов, опиоидов, психостимуляторов, алкоголя.

По мнению докладчика, для борьбы с курением в Украине должна вестись ак-

тивная популяционная профилактика, включающая повышение цен, акцизов на табачные изделия, запрет рекламы табака, размещение предупреждений об опасности табакокурения и антирекламы на пачках сигарет, создание свободных от табачного дыма территорий, гарантированное правительство финансирование антитабачных программ, индивидуальное лечение табачной зависимости. Индивидуальная программа профилактики должна включать создание «горячей линии» (телефона доверия) для курильщиков, консультирование в учреждениях здравоохранения, по месту работы, жительства, фармакотерапию, заместительную терапию.



**Марина Савохина**, доцент кафедры фармакотерапии Национального фармацевтического университета, ознакомила слушателей с новыми возможностями бронходилатационной терапии.

В лечении при ХОБЛ применяют бронхолитики длительного действия: агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов (формотерол, сальметерол, индакатерол, вилантерол) и блокаторы М-холинорецепторов (тиотропия бромид, гликопиррония бромид, аклидиния бромид, умеклидиния бромид), обеспечивающие регуляцию тонуса гладких мышц бронхов, обладающие механизмами действия, дополняющими и потенцирующими эффекты друг друга. Так,  $\beta_2$ -адреномиметики способствуют бронходилатации путем стимуляции циклического аденозинмонофосфата, усиливают мукоцилиарный транспорт, а блокаторы М-холинорецепторов предотвращают связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами, снижают гиперсекрецию слизи, обеспечивают высокую концентрацию в крупных бронхах.

М. Савошина отметила, что в настоящее время при ХОБЛ перспективной является комбинированная терапия холинолитиками в сочетании с  $\beta_2$ -адреномimetиками. Преимуществами фиксированной комбинации индакатерол + гликопиррония бромид является то, что агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов и антагонисты мускариновых рецепторов имеют различный механизм действия, но при этом взаимно дополняют друг друга, повышают эффективность лечения, снижают риск развития побочных эффектов, оказывают большее влияние на  $ОФВ_1$ , чем каждый из препаратов в отдельности, повышают приверженность терапии за счет более простой схемы дозирования.

Безопасность комбинации вилантерол + умеклидиния бромид объясняется ее фармакокинетическими особенностями — действующие вещества не имеют фармакокинетических взаимодействий, при ингаляционном применении в форме сухого порошка очень плохо всасываются, что сводит к минимуму возможные системные эффекты.



В своем докладе **Петр Потейко**, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, уделил внимание современной фармакотерапии идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП). Он подробно остановился на этиологии, клинической картине, диагностике и лечении таких форм, как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), острая интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких, криптогенная организующая пневмония, лимфоидная интерстициальная пневмония.

ИИП представляет серьезную проблему, будучи по тяжести сопоставимой с раком легкого. Лечение таких пациентов предусматривает проведение дорогостоящих лечебно-диагностических мероприятий. Докладчик подчеркнул, что дифференцировать формы ИИП в практической работе пульмонолога весьма сложно, идентификация каждой формы необходима в случае, если точность диагностики определяет тактику лечения. Применения максимальных доз системных ГКС требуют только две формы ИИП — острая интерстициальная пневмония и ИЛФ. При всех остальных формах (не более 15% всех случаев ИИП), как правило, необходимо применение ГКС в средних дозах (преднизолон в дозе 0,5 мг/кг массы тела).

П. Потейко обратил внимание, что ни ГКС, ни цитостатики не способны остановить прогрессирование ИЛФ и существенно продлить жизнь пациентов. Однако у многих больных ГКС-терапия в сочетании с цитостатиками способствует уменьшению одышки и кашля, повышая качество жизни. Такая терапия связана с риском развития серьезных побочных эффектов и осложнений, однако ввиду высокой стоимости препаратов для лечения ИЛФ (нинтеданиб, пирфенидон) альтернативы применению ГКС и цитостатиков в настоящее время в Украине нет.

Диагноз ИЛФ устанавливают на основании клинических данных и результатов компьютерной томографии. В большинстве случаев пациенты с данным заболеванием обращаются за медицинской помощью в стадиях развернутой картины патологического процесса, именно поэтому ранняя диагностика ИЛФ позволит существенно увеличить продолжительность жизни больных. Острая интерстициальная пневмония встречается весьма редко и по клиническим проявлениям существенно отличается от других форм ИИП. Идентификация остальных 5 форм достаточно трудна и без применения хирургической биопсии, как правило, невозможна.



**Владимир Бабаджан**, профессор кафедры внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, рассказал об ал-

лерген-компонентах — новых лекарственных средствах для лечения БА. Он отметил, что аллергенспецифическая иммунотерапия модифицирует иммунные реакции только против конкретного аллергена, из которого изготовлена вакцина. Для правильного подбора лечения необходимо установить точный этиологический диагноз (идентифицировать аллерген, провоцирующий клинические симптомы).

Достоинства аллергенспецифической иммунотерапии — сохранение длительной ремиссии после завершения курса лечения, предупреждение расширения спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность, ухудшения течения заболевания и повышения тяжести проявлений аллергии, уменьшение потребности в фармакологических препаратах. Эффективность такой терапии при БА составляет 70–75%. Показано, что сублингвальная иммунотерапия по своей эффективности не уступает инъекционной.

В ходе конференции также были представлены доклады, посвященные возможностям антибактериальной терапии инфекционных осложнений ХОБЛ, пневмонии, острого инфекционного эндокардита. Отдельное заседание посвятили обсуждению разработки новых лекарственных средств на основе растительных компонентов. Завершилась конференция подведением итогов работы и принятием резолюции.

*Марина Колесник,  
фото автора*

## Реферативна інформація

### При миастении помогает пересадка собственных гематопозитических стволовых клеток

Несмотря на успехи в разработке иммунонаправленных препаратов, далеко не всегда удается достичь у пациентов симптоматической ремиссии миастении.

Ученые Университета Оттавы, Канада, решили изучить эффективность нового в контексте лечения миастении метода, заключающегося в трансплантации аутологических гематопозитических клеток. Отметим, что в лечении пациентов с другими аутоиммунными состояниями этот метод уже используется, в частности при рассеянном склерозе, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, оптическом нейромиелите и некоторых других.

В исследование включили 7 пациентов, которым диагноз «миастения» подтвердили при помощи клинического обследования, электромиографии и тестирования аутоантител. Ранее все пациенты проходили неоднократную иммуносупрессивную терапию, которая не оказала существенного влияния на симптомы.

Все пациенты прошли мобилизацию стволовых клеток с циклофосфамидом и гранулоцитарным колониестимулиру-

ющим фактором. Трансплантаты стволовых клеток собраны с помощью лейкафереза периферической крови и очищены позитивной селекцией с использованием иммуномагнетических анти-CD34-моноклональных антител. Процедура трансплантации подобна таковой при апластической анемии (2 пациента), рассеянном склерозе (4 пациента) или лимфоме (1 пациент).

После процедуры пациенты находились под наблюдением на протяжении 40 мес. У всех 7 участников на последнем визите (40-й месяц) отмечали полную стабильную ремиссию, то есть полное отсутствие симптомов и необходимости в каком-либо лечении миастении. Однако сама процедура трансплантации сопровождалась побочными эффектами — у 2 пациентов отмечали мукозит 3-й степени, у 3 — выявили фебрильную нейтропению.

Таким образом, ученые рекомендуют начать проведение контролируемых клинических испытаний для их подтверждения.

**Bryant A., Atkins H., Pringle C.E. et al.** (2016) Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA Neurol.* 4 April [Epub. ahead of print].

*Виталий Безшейко*