

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

*Ю. В. Пономарёва, О. В. Магницкая, А. В. Заяц*

**Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии  
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое возможно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц и газов [6].

В структуре причин смерти в мире ХОБЛ к 2020 г., предположительно, займет третью позицию. Лечение ХОБЛ требует больших финансовых вложений и составляет больше половины (56 %) всех затрат (около 6 % всего бюджета здравоохранения) на болезни органов дыхания в Евросоюзе [6]. Наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ. В Российской Федерации, из-за низкого уровня оказания амбулаторной помощи, затраты, связанные с госпитализацией, еще выше и достигают 74 % общего бремени заболевания [2].

В 1998 г. при сотрудничестве Национального института сердца, легких и крови, Национальных институтов здравоохранения и Всемирной организации здравоохранения была сформирована «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких». Целями GOLD являются повышение уровня знаний о ХОБЛ и снижения уровня заболеваемости и смертности от нее. Последнее обновление GOLD было опубликовано в январе 2014 г.

Диагноз ХОБЛ следует заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и/или с воздействием характерных для этой болезни факторов риска в анамнезе. Диагноз должен быть подтвержден с помощью спирометрии: показатель ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,70, определенный после проведения бронходилатационного теста, указывает на наличие персистирующего ограничения скорости воздушного потока и, следовательно, ХОБЛ [6].

Комбинированная оценка клинического течения ХОБЛ, предложенная в последние годы, является основной для назначения рациональной фармакотерапии этого заболевания

(табл. 1) и включает в себя оценку степени выраженности симптомов; ухудшения спирометрических показателей и риска развития обострений.

Для оценки выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ существует несколько апробированных вопросников. Руководство GOLD рекомендует использовать модифицированный вопросник Британского медицинского совета (mMRC – Modified British Medical Research Council questionnaire) или тест оценки ХОБЛ (CAT – COPD Assessment Test). Оба теста русифицированы.

Спирометрическая классификация подразумевает оценку ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ после введения адекватной дозы ингаляционного бронхолитика. Интерпретация результатов происходит следующим образом: ОФВ<sub>1</sub> > 80 % от должного соответствует GOLD 1 (легкая), 50 % < ОФВ<sub>1</sub> < 80 % – GOLD 2 (средней степени тяжести), 30 % < ОФВ<sub>1</sub> < 50 % – GOLD 3 (тяжелая степень), ОФВ<sub>1</sub> < 30 % или ОФВ<sub>1</sub> < 50 % от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью – GOLD 4 (крайне тяжелая степень).

В результате всех пациентов классифицируют на группы:

Группа А – «низкий риск, меньше симптомов» – GOLD 1 или 2; и/или 0–1 обострение в год, не требующее госпитализации; и mMRC 0–1 и CAT < 10;

Группа В – «низкий риск, больше симптомов» – GOLD 1 или 2; и/или 0–1 обострение в год, не требующее госпитализации; и mMRC ≥ 2 и CAT ≥ 10;

Группа С – «высокий риск, меньше симптомов» – GOLD 3 или 4; и/или более 2 обострений в год или 1 и более, потребовавшее госпитализации; и mMRC 0–1 и CAT < 10;

Группа D – «высокий риск, больше симптомов» – GOLD 3 или 4; и/или более 2 обострений в год или 1 и более, потребовавшее госпитализации; и mMRC ≥ 2 и CAT ≥ 10.

Современная терапия ХОБЛ подразделяется на лечение обострений и терапию стабильного течения заболевания. Основными

целями терапии пациентов с ХОБЛ являются: предупреждение и контроль симптомов заболевания, улучшение переносимости физической нагрузки, уменьшение частоты и тяжести обострений, улучшение качества жизни больных и снижение смертности [3, 6].

Необходимым условием успешной лекарственной терапии являются назначение и нефармакологических методов коррекции, таких как отказ от курения, оптимизация физической активности, легочная реабилитация. Отказ от курения является доказанным условием для остановки прогрессирования заболевания,

и соответствующие мероприятия должны быть рекомендованы всем пациентам, страдающим ХОБЛ.

Спектр лекарственных средств, рекомендованных для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, включает применение бронхолитиков короткого и длительного действия ( $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты), противовоспалительных средств [ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), ингибиторы фосфодиэстеразы)], иммуномодуляторов и препаратов вакцин.

Таблица 1

Тактика назначения фармакотерапии ХОБЛ стабильного течения

Группа пациентов	Рекомендуемый первый выбор	Альтернативный выбор	Другое возможное лечение
А	Коротко действующий антихолинергический препарат по потребности или коротко действующий $\beta_2$ -агонист по потребности	Длительно действующий антихолинергический препарат или длительно действующий $\beta_2$ -агонист или коротко действующий антихолинергический препарат и коротко действующий $\beta_2$ -агонист	Теофиллин
В	Длительно действующий антихолинергический препарат или длительно действующий $\beta_2$ -агонист	Длительно действующий антихолинергический препарат и длительно действующий $\beta_2$ -агонист	Коротко действующий антихолинергический препарат и/или коротко действующий $\beta_2$ -агонист Теофиллин
С	ИГКС + длительно действующий антихолинергический препарат или длительно действующий $\beta_2$ -агонист	Длительно действующий антихолинергический препарат и длительно действующий $\beta_2$ -агонист или длительно действующий антихолинергический препарат + ингибитор фосфодиэстеразы-4 или длительно действующий $\beta_2$ -агонист + ингибитор фосфодиэстеразы-4	Короткодействующий антихолинергический препарат и/или коротко действующий $\beta_2$ -агонист Теофиллин
Д	ИГКС + длительно действующий антихолинергический препарат и/или длительно действующий $\beta_2$ -агонист	ИГКС + длительно действующий $\beta_2$ -агонист и длительно действующий антихолинергический препарат или ИГКС + длительно действующий $\beta_2$ -агонист и ингибитор фосфодиэстеразы-4 или длительно действующий антихолинергический препарат и длительно действующий $\beta_2$ -агонист или длительно действующий антихолинергический препарат и ингибитор фосфодиэстеразы-4	Карбоцистеин Коротко действующий антихолинергический препарат и/или коротко действующий $\beta_2$ -агонист Теофиллин

Поскольку по современным представлениям главным и универсальным источником патологических проявлений, развивающихся при прогрессировании ХОБЛ, является бронхиальная обструкция, центральное место в комплексной терапии больных ХОБЛ занимают бронхолитические препараты. Они назначаются пациентам всех терапевтических групп

либо самостоятельно в качестве базисной терапии (группы А и В), либо в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами и/или ингибиторами фосфодиэстеразы (группы С и Д при высоком риске обострений). Все остальные средства и методы лечения должны применяться только в сочетании с бронхорасширяющими средствами. Согласно

рекомендациям GOLD, при выборе бронхолитической терапии предпочтение отдается ингаляционной терапии (уровень доказательности А), во-вторых, как  $\beta_2$ -агонисты, так и антихолинергические препараты длительного действия предпочтительнее препаратов короткого действия и, в-третьих, при недостаточной эффективности одного бронхолитика доказана возможность сочетания бронхолитиков разных классов.

Установлено, что все используемые группы бронхолитиков предупреждают и контроли-

руют симптомы, уменьшают частоту и тяжесть обострений, повышают толерантность к физической нагрузке (даже при отсутствии увеличения значений ОФВ<sub>1</sub>) и улучшают качество жизни больных ХОБЛ [5].

Современные бронхолитические препараты можно разделить на три группы, перечисленные ниже в том порядке, в котором они внедрялись в клиническую практику. В табл. 2 представлены, зарегистрированные на территории РФ, бронхолитические препараты.

Таблица 2

Бронхолитические препараты в лечении ХОБЛ

МНН	Система доставки	Торговое наименование (производитель)
<i><math>\beta_2</math>-агонисты короткого действия</i>		
Сальбутамол	Дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ)	Вентолин (Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С. А.); Саламол Эко (Нортон Вотерфорд); Саламол Эко Легкое Дыхание (Нортон Вотерфорд); Асталин (Ципла Лтд); Сальбутамол (ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н. А. Семашко»); Сальбутамол (ЗАО «Биннофарм»); Сальбутамол (ЗАО «Алтайвитамины»)
	Дозированный порошковый ингалятор (ДПИ)	Сальгим (ЗАО «Пульмомед»)
	Раствор для ингаляций (НЕБ)	Вентолин небулы (Аспен Бад Олдесло ГмбХ); Саламол Стери-Неб (Нортон Хэлскэа Лимитед); Сальгим (ЗАО «Пульмомед»)
Фенотерол	ДАИ	Беротек Н (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ)
	НЕБ	Беротек (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ)
<i><math>\beta_2</math>-агонисты длительного действия</i>		
Салметерол	ДАИ	Серевент (Глаксо Вэллком Продакшен)
Формотерол	ДАИ	Атимос (Къези Фармацевтичи С.П.А.)
	ДПИ	Форадил (Новартис Фарма АГ); ОксисТурбухалер (АстраЗенека АБ); Формотерол Изихейлер (Орион Корпорейшн Орион Фарма)
Индакатерол	ДПИ	Онбрез® Бризхалер® (Новартис Фарма АГ)
<i>M3-холинолитики</i>		
Ипратропия бромид	ДАИ	Атровент® Н (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ)
	НЕБ	Атровент (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ); Ипратропиум Стери-Неб (Нортон Хэлскэа Лимитед)
Тиотропия бромид	ДПИ	Спирива (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ)
	Дозирующий жидкостной ингалятор	Спирива Респимат (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ)

1. Антихолинергические (холинолитические) препараты.

По продолжительности действия подразделяются на коротко действующие (ипратропия бромид, окситропия бромид) и пролонгированные (тиотропия бромид) препараты.

В последних рекомендациях GOLD представлены новые длительно действующие холинолитики для лечения ХОБЛ, пока не зарегистрированные в России: аклидиниума бромид (длительность действия 12 ч, начало действия через 30 мин) и гликопиррония

бромид (длительность действия 24 ч, начало действия через 5 мин). Последний препарат находится на этапе регистрации в Российской Федерации под коммерческим названием Seebri Breezhaler.

Наиболее изученным на сегодня бронходилататором длительного действия у пациентов ХОБЛ является антихолинергический препарат «Тиотропия бромид». Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что делает возможным его назначение один раз в сутки. Многочисленные, хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) подтвердили, что длительная поддерживающая терапия тиотропием у больных ХОБЛ приводит к улучшению функциональных легочных показателей, уменьшению легочной гиперинфляции, уменьшению одышки, повышению переносимости физических нагрузок, улучшению качества жизни больных, снижению числа обострений и госпитализаций пациентов ХОБЛ, и связанное с этим снижение летальности [7, 8]. Достоинством тиотропия бромида является его селективность по отношению к  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторам; препарат относится к четвертичным аммониевым соединениям и, как следствие, не абсорбируется со слизистых дыхательных путей, поэтому практически не вызывает системных (атропиноподобных) побочных эффектов. Основным побочным эффектом считается сухость во рту, горьковатый металлический вкус. Имеются сообщения, что применение растворов для небулайзерной терапии с лицевой маской может вызвать острый приступ глаукомы, вероятно из-за прямого действия раствора на глаза. Безопасность тиотропия, как и всего класса антихолинергических препаратов, является значимым преимуществом перед назначением  $\beta_2$ -агонистов, особенно у пожилых пациентов и больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Потенциальные механизмы снижения риска ССС на фоне терапии тиотропием могут быть связаны с уменьшением легочной гиперинфляции, что, в свою очередь, приводит к улучшению диастолической функции ЛЖ, а также со снижением риска развития обострений ХОБЛ, что также опосредованно может вести к снижению сердечно-сосудистой летальности больных ХОБЛ.

## 2. $\beta_2$ -агонисты.

$\beta_2$ -агонисты рассматриваются как функциональные антагонисты, обуславливающие

обратное развитие бронхоспазма вне зависимости от имевшего место констрикторного воздействия. Это свойство препаратов особенно важно, поскольку многие провоспалительные медиаторы обладают бронхоконстрикторным действием.

Существующие различия между  $\beta_2$ -агонистами определяют их место в терапии больных ХОБЛ, что четко сформулировано в рекомендациях.

Отличительными чертами  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) являются быстрый бронхолитический эффект и возможность краткосрочной профилактики бронхоспазма, например, индуцированного физической нагрузкой или другими раздражителями (длительность действия препаратов 4–5 ч). Так как препараты короткодействующие, требуются повторные их ингаляции (как правило 4 раза в сутки). В терапии ХОБЛ стабильного течения препараты короткого действия рекомендуются только для пациентов с маловыраженной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub> > 50 % от должного), не имеющих выраженной клинической симптоматики (степень одышки по шкале mMRC менее 2, влияние ХОБЛ на повседневную жизнь пациента по вопроснику САТ менее 10 баллов), т. е. относящихся к терапевтической группе А.

Во всех остальных терапевтических группах рекомендуется применять  $\beta_2$ -агонисты длительного действия. Продолжительность действия пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов составляет 12 ч (формотерол, сальметерол), что позволяет использовать их 2 раза в сутки. Формотерол и сальметерол значительно улучшают показатели ОФВ<sub>1</sub>, легочных объемов, выраженности одышки, качества жизни и частоты обострений, но не оказывают влияние на смертность и уровень снижения функции легких. Сальметерол позволяет уменьшить частоту госпитализаций. В недавних исследованиях было выявлено, что эти препараты, подобно тиотропия бромиду, способны влиять на размер «воздушной ловушки», увеличивая тем самым толерантность больных ХОБЛ к физической нагрузке [9]. В GOLD 2014 включен новый длительнодействующий препарат «Индакатерол» («Онбрез»). Его действие сохраняется в течение 24 ч, поэтому препарат назначается 1 раз в сутки. Эффективность препарата имеет хорошую доказательную базу и подтверждена результатами семи клинических исследований, включавших 8908 больных ХОБЛ.

Среди побочных эффектов  $\beta_2$ -агонистов отмечают головную боль, головокружение, нарушения сна, и наиболее значимый – нарушения сердечного ритма. Риск развития побочных эффектов выше при применении коротко действующих препаратов, особенно фенотерола, т. к. он менее селективен к  $\beta_2$  рецепторам по сравнению с другими средствами.

### 3. Метилксантины.

Метилксантины – неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы (ФЭД), проявляют значимый бронходилатирующий эффект и обладают невыраженной противовоспалительной активностью. Выделяют препараты короткого (аминофиллин) и пролонгированного действия (теофиллин).

Так как препараты являются неселективными ингибиторами ФЭД, метилксантины обладают широким кругом токсических эффектов, а учитывая узкий терапевтический диапазон и риск множественных межлекарственных взаимодействий, эта группа имеет ограниченное применение в современной терапии ХОБЛ. В GOLD 2014 теофиллин рекомендован для пациентов всех четырех групп, но относится к группе «другое возможное лечение». Теофиллин в низких дозах уменьшает количество обострений ХОБЛ. Перспективным является использование ИГКС в сочетании с низкими дозами теофиллина, однако такая комбинация требует дальнейших исследований.

Предпосылками для использования ИГКС при ХОБЛ служат данные о важной роли воспалительного процесса в прогрессировании заболевания. Несмотря на то, что ИГКС являются очень действенными препаратами для подавления воспаления в дыхательных

путях у больных бронхиальной астмой, они не так эффективно влияют на воспаление при ХОБЛ. Терапия ИГКС в течение 30 месяцев приводила к стойкому уменьшению числа Т-лимфоцитов и тучных клеток в слизистой бронхов, однако в течение 6 месяцев после прекращения терапии вновь наблюдалось усиление воспалительной реакции. В ряде клинических исследований было показано, что ИГКС могут значительно улучшать клинические симптомы ХОБЛ, а также уменьшать частоту обострений и снижать риск сердечно-сосудистых событий. Согласно действующим рекомендациям GOLD, ИГКС используются только в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия или с антихолинэргическими препаратами длительного действия. Для лечения ХОБЛ рекомендованы следующие препараты из группы ИГКС: беклометазон, будесонид, флутиказон. Исследования показали большую безопасность будесонида и флутиказона, что позволило рекомендовать их как препараты выбора у пациентов с высоким риском развития системных побочных реакций. Препараты выпускаются в виде порошковых ингаляторов и ДАИ, небулайзерную форму имеют беклометазон и будесонид (в табл. 3 представлены препараты для ингаляций на основе глюкокортикостероидов). Современные ингаляторы, содержащие комбинацию ИГКС и  $\beta_2$ -агониста длительного действия, обладают рядом преимуществ перед использованием отдельно взятых препаратов. Препараты (формотерол/будесонид, салметерол/флутиказон) выпускаются в различных дозировках, что позволяет подобрать оптимальный режим дозирования для каждого пациента [1].

Таблица 3

### Ингаляционные кортикостероиды в лечении ХОБЛ

МНН	Система доставки	Торговое наименование (производитель)
Беклометазон	ДАИ	Беклазон Эко (Нортон Вотерфорд) Беклазон Эко Легкое Дыхание (Нортон Вотерфорд) Кленил (Къези Фармацевтичи С.П.А.) Беклометазон ДС (Дансон Трейдинг) Беклоспир (ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»)
	НЕБ	Кленил УДВ (Къези Фармацевтичи С.П.А.)
Будесонид	ДАИ	Будиэйр (Къези Фармацевтичи С.П.А.)
	ДПИ	Новопульмон Е Новолайзер® (Меда Фарма ГмбХ и Ко. КГ) Пульмикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ) Тафен Новолайзер (Софотек ГмбХ энд Ко.КГ) Будесонид Изихейлер (Орион Корпорейшн Орион Фарма) Бенакорт® (ЗАО «Пульмомед»)
	НЕБ	Пульмикорт (АстраЗенека АБ) Бенакорт® (ЗАО «Пульмомед») Буденит Стери-Неб (Нортон Хэлскэа Лимитед.)

Окончание табл. 3

МНН	Система доставки	Торговое наименование (производитель)
Мометазон	ДПИ	Асманекс® Твистхейлер® (Шеринг-Плау Лабо Н.В.)
Циклесонид	ДАИ	Альвеско® (Никомед ГмбХ)
Флутиказон	ДАИ	Фликсотид® (Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С.А.)
<i>ИГКС + <math>\beta</math>2-агонисты длительного действия</i>		
Салметеролаксонафоат + Флутиказона пропионат	ДАИ	Серетид® (Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С.А.)
	ДПИ	Серетид® мультидиск (Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С.А.)
Будесонид + Формотерол	ДПИ	Симбикорт турбухалер (АстраЗенека АБ) Форадил Комби (Новартис Фарма АГ)
Флутиказон + Салметерол	ДАИ	Тевакомб (Тева, Ципла)
Беклометазон + Формотерол	ДАИ	Фостер (Къези Фармацевтичи С.П.А.)
Мометазон + Формотерол	ДАИ	Зенхейл (Органон (Ирландия) Лтд.)

Несмотря на то, что в краткосрочных исследованиях был продемонстрирован более выраженный противовоспалительный эффект комбинации ИГКС/ДДБА, чем монотерапии ИГКС у пациентов с ХОБЛ, результаты долгосрочных исследований указывают на то, что эти эффекты также не «закрепляются» надолго. Кроме отсутствия убедительных данных о высокой противовоспалительной активности ИГКС у пациентов с ХОБЛ, получена информация о более высоком риске развития внебольничной пневмонии у пациентов, получающих поддерживающую терапию ИГКС. Заболеваемость внебольничной пневмонией у больных с обострением ХОБЛ в два раза выше, чем у пациентов в общей популяции. ХОБЛ как фоновое заболевание увеличивает летальность больных с пневмонией, что объясняется более выраженными нарушениями газообмена у таких больных. Предпосылкой к развитию пневмоний при приеме ИГКС у больных ХОБЛ может служить иммуносупрессивный эффект глюкокортикостероидов, проявляющийся в угнетении факторов местной иммунной защиты – как клеточных (фагоцитоз альвеолярными макрофагами), так и гуморальных (синтез секреторного иммуноглобулина А). Эти факты явились предпосылкой поиска других противовоспалительных препаратов, способных оказать влияние на хронический воспалительный процесс при ХОБЛ и не оказывающих иммуносупрессивного действия [1].

Относительно недавно в небольшой список лекарственных препаратов, применяемых для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ,

был включен новый препарат «Рофлумиласт». Рофлумиласт и его активный метаболит N-оксид рофлумиласта являются селективными ингибиторами фермента фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4), механизм действия которых проявляется в снижении активации воспалительных клеток. Высокое содержание ФДЭ-4 в провоспалительных и структурных клетках сделало этот фермент одним из наиболее значимых для терапевтического действия на хроническое воспаление при ХОБЛ. На фоне терапии выявлено снижение концентрации воспалительных маркеров – нейтрофильной эластазы, ИЛ-8, эозинофильного катионного белка и  $\alpha_2$ -макроглобулина [1].

Препарат не обладает прямыми бронхорасширяющими свойствами, однако благодаря своим противовоспалительным эффектам способен улучшать функциональные показатели при ХОБЛ. У больных ХОБЛ с продуктивным кашлем терапия рофлумиластом приводила к улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, уменьшению одышки, снижению потребности в препаратах для купирования симптомов и частоты среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания. Противовоспалительная терапия рофлумиластом позволяет изменить фенотип заболевания: перевести пациента из фенотипа с частыми обострениями в более стабильный фенотип с нечастыми обострениями.

Препарат зарегистрирован для применения в Европейском союзе в 2010 г., а в России – в 2011 г. (торговое название Даксас). В соответствии с современными рекомендациями GOLD рофлумиласт рассматривается

как дополнение к комбинации ИГКС и длительно действующего  $\beta_2$ -агониста или к длительно действующему антихолинергическому препарату у пациентов с тяжелой или очень тяжелой бронхиальной обструкцией и высоким риском обострений (группы С и D).

Рофлумиласт характеризуется хорошим уровнем безопасности. Из наиболее частых побочных эффектов терапии этим препаратом можно отметить диарею, тошноту, снижение аппетита, снижение массы тела и головную боль. Большинство легкого и умеренно выраженного характера и обычно разрешаются самостоятельно. Рофлумиласт является перспективным препаратом для лечения больных ХОБЛ с сопутствующим метаболическим синдромом, что связано с двумя его благоприятными эффектами – снижением избыточной массы тела у пациентов с ожирением и улучшением гликемического профиля у больных сахарным диабетом 2-го типа.

В международных рекомендациях по клиническому лечению ХОБЛ указано, что ингаляционная терапия является основным путем введения лекарственного средства. Так как ингаляционная доставка лекарственного препарата в дыхательные пути – существенно более сложный способ по сравнению с пероральным, помимо обсуждения вопроса о выборе рациональной фармакотерапии необходимо обсуждать выбор системы доставки препарата. В настоящее время применяют в основном три вида систем доставки ингаляционных препаратов: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), небулайзеры (НЕБ).

Каждый вид системы доставки имеет свои известные преимущества и недостатки. Так, ДАИ, как правило, без применения специальных спейсеров и насадок, оптимизаторов обеспечивает величину респираторной фракции лишь до 15–20 %. В последние годы более популярны ДПИ (около 60 % применяемых ингаляционных устройств). Однако ДПИ определенной конструкции имеют также свои недостатки. Так, специальными исследованиями было показано, что «порошковые ингаляторы более подвержены влиянию условий среды, при попадании влаги нарушается процесс деагрегирования частиц активной субстанции от вспомогательного вещества-носителя, что приводит к нарушению дозы и снижению величины респираторной фракции» [4]. В последние годы становится популярна небулайзерная терапия в связи

с доступностью разнообразных устройств, обеспечивающих надежную доставку лекарственных средств как в виде растворов, так и суспензий. Преимуществом небулайзерной терапии является возможность ингалировать концентрированные растворы и высокие дозы препаратов, обеспечивая эффективную терапию при тяжелых состояниях, что исключается при использовании ДАИ и ДПИ. И на сегодняшний день небулайзерная доставка является основным способом введения ингаляционных препаратов при обострении ХОБЛ.

Перспективным направлением ингаляционной терапии являются разработки немецких ученых по применению новых дозирующих жидкостных ингаляторов (ДЖИ), продуцирующих «мягкий» аэрозоль (soft-mist) – Респимат® Софт Мист®. Это устройство обеспечивает низкое депонирование лекарственного вещества в полости рта и его высокое (от 40 до 60 %) депонирование в легких. Пока в России зарегистрирован один препарат – Спирива® Респимат® (тиотропия бромид).

Среди ингаляционных экстрамелкодисперсных препаратов, доступных в России, для терапии ХОБЛ пока зарегистрирован только один препарат – формотерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с пропеллентом гидрофторалканом (торговое название Атмос), средний размер частиц препарата составляет около 0,8 мкм. Исследование, в котором для оценки депозиции аэрозоля использовался метод 2D-сцинтиграфии с радиоактивной меткой  $^{99m}$ -технеция, показало, что Атмос обеспечивает высокую и стабильную легочную депозицию лекарственного препарата, причем у больных с обструктивными заболеваниями легких она не снижалась по сравнению со здоровыми добровольцами. Относительно недавно появился новый комбинированный препарат в виде ДАИ, содержащий экстрамелкодисперсный аэрозоль беклометазона дипропионата и формотерола (Фостер, 100/6 мкг в одной дозе). Размер частиц аэрозоля составляет около 1,5 мкм. Пока данный препарат официально зарегистрирован только для терапии бронхиальной астмы, однако в Европе уже получены многообещающие результаты и при ХОБЛ.

Обострения ХОБЛ, независимо от вызвавшей их причины, связаны с активацией хронического воспаления и проявляются усугублением обструктивного синдрома, феномена «воздушной ловушки», гиперинфляции, легочной гипертензии и нарушений газообмена (нарастание гипоксии и гиперкапнии).

Обострения являются мощным фактором риска прогрессирования ХОБЛ, утяжеления течения болезни, развития ее осложнений и, таким образом, ухудшают прогноз заболевания. Именно поэтому при выборе терапевтических стратегий большое внимание уделяется вопросам профилактики обострений.

В настоящее время методы специфической профилактики острых респираторных инфекций представлены вакцинацией (против гриппа, пневмококка, гемофильной палочки) вакцинами, рекомендованными в том числе и для пациентов с ХОБЛ. Ежегодная вакцинация всех больных ХОБЛ противогриппозной вакциной является важным компонентом фармакотерапии этого заболевания (уровень доказательности А). При этом удается снизить показатели смертности больных от обострений примерно на 50 %. Для профилактики обострений ХОБЛ также рекомендовано применять пневмококковую вакцину (уровень доказательности В). В то же время следует подчеркнуть недопустимость превентивного применения антибиотиков у больных ХОБЛ

в стабильном состоянии с целью профилактики инфекционных обострений, в частности в эпидемический период.

Учитывая высокую эффективность профилактических мероприятий, большой интерес представляет неспецифическая профилактика инфекций дыхательных путей иммуномодуляторами. Взрослые пациенты, регулярно страдающие от респираторных инфекций, имеют определенный тип дефицита IgG и IgA, часто сочетающийся с функциональным нарушением специфического иммунного ответа. Многочисленные исследования иммунокорректирующей терапии хронических респираторных заболеваний установили целесообразность ее использования, среди обширного арсенала иммуномодулирующих средств доказанным эффектом по снижению частоты обострений ХОБЛ обладают бактериальные лизаты. Совместное назначение бактериальных лизатов и плановой вакцинации оказались наиболее эффективными профилактическими мероприятиями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 3. – С. 28–36.
2. Архипов В. В. // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 99–104.
3. Петров В. И., Лопухова В. А., Тарасенко И. В. // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 3. – С. 59–62.
4. Скачилова С. Я., Чучалин А. Г., Шилова Е. В. и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 2(2). – С. 30–37.
5. Шапорова Н. Л., Трофимов В. И., Марченко В. Н. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 3. – С. 6–13.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). – 2014. – URL: <http://www.goldcopd.org/>.
7. Tashkin D. P., Celli B., Senn S., et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 3 – P. 127–136.
8. Tashkin D. P. // Current opinion in pulmonary medicine. – 2010. – Vol. 16. – P. 97–105.
9. Tashkin D. P., Fabbri L. M. // Resp. res. – 2010. – Vol. 11. – P. 149.

## ЛЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 5 ЛЕТ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

*Н. В. Малюжинская, О. В. Полякова*

**Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолГМУ**

Диагностика и терапия внебольничной пневмонии (ВП) у детей являются актуальными вопросами педиатрии в связи с достаточно высокой заболеваемостью и смертностью. Серьезной проблемой является своевременная диагностика и адекватная терапия пневмонии в амбулаторных условиях. За последние годы

появились новые данные об этиологии пневмонии, определены варианты течения заболевания и разработаны оптимальные программы лечения. Исследованы причины развития осложненных вариантов заболевания и факторы, способствующие неблагоприятному исходу болезни [1].