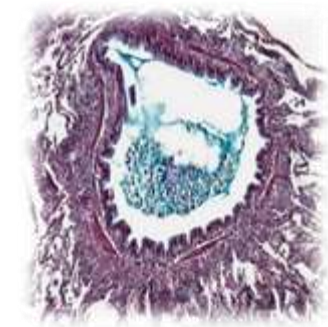
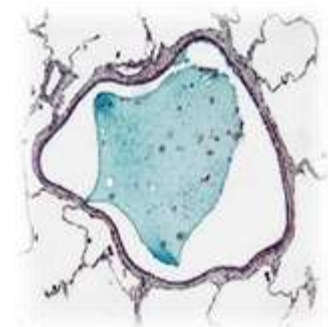
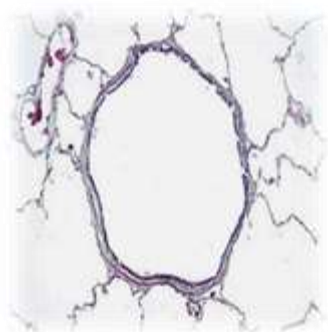


**XIII Всероссийский Конгресс с
международным участием
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»
Очно-заочная Школа-Семинар
«Инновационные технологии
в медицине труда
и промышленной экологии»
Новосибирск, 21 сентября 2015**

**Бронхообструктивные
заболевания:
инновационные
технологии лечения**

**проф. д.м.н. Шпагина Л.А.
Новосибирский Государственный
медицинский университет**



Воспалительные заболевания с обструкцией бронхов – главная проблема современной пульмонологии

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

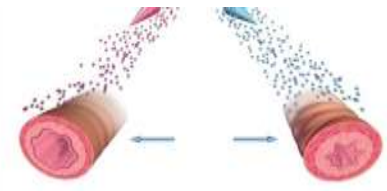
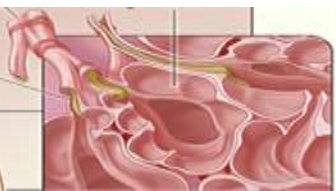
- 6-8% мужчин и 1-3% женщин старше 40 лет
- В мире 64 миллиона больных
- 5 % всех случаев смерти (3 млн человек)
- 3-я причина смертности от неинфекционных заболеваний в мире
- в том числе, в профессиональных группах высокого риска трудоспособного возраста 14-28%

[ВОЗ]

Бронхиальная астма (БА)

- 8-10% в популяции (1-18% в разных странах)
- В мире около 300 млн больных
- Умирают 250000 человек в год

[ВОЗ]

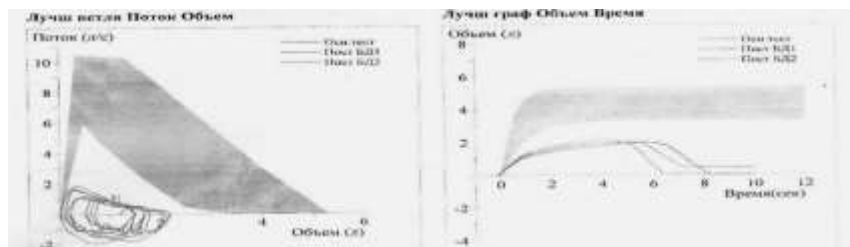


Бронхообструктивные заболевания в структуре профессиональной бронхолегочной патологии

- **Хронический необструктивный пылевой (токсико-пылевой) бронхит (в 2011 г 20.9% заболеваний, вызванных промаэрозолем, 11% заболеваний, вызванных химическим фактором)**
- **Хроническая обструктивная болезнь легких (регистрируется с 2012 г, статистики РФ нет, но не менее 20 % от всех случаев ХОБЛ – ATS 2012)**
- **Пневмокониозы (в 2011 г 21 % заболеваний, вызванных промаэрозолем)**
- **Злокачественные новообразования бронхов и легкого (в 2011 г 64 % профессиональных новообразований)**
- **Легочные микозы**
- **Туберкулез органов дыхания (в 2011 г 45% заболеваний, вызванных биологическими факторами)**
- **Профессиональная бронхиальная астма (в 2011 г 58 % профессиональных аллергических заболеваний)**
- **Экзогенный аллергический альвеолит**

Профессиональная ХОБЛ определение

Заболевание, характеризуемое частично необратимым ограничением воздушного потока, феноменом «воздушных ловушек» и формированием эмфиземы, которые, как правило, имеют неуклонно прогрессирующий характер и вызваны аномальной воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение патогенными частицами и газами производственной среды.



Профессиональные факторы риска ХОБЛ

Неорганические

- Кремний и силикаты
- Кадмий и его соединения
- Угольная пыль
- Диоксид азота
- Озон
- Диоксид серы
- Ванадий пентоксид
- Диизоцианаты
- Бензол
- ПАУ
- Монооксид углерода
- Марганец
- Соединения шестивалентного хрома
- Фосфорорганические инсектициды



Органические

- Эндотоксин
- Пептидогликан



Отрасли промышленности с факторами риска профессиональной ХОБЛ

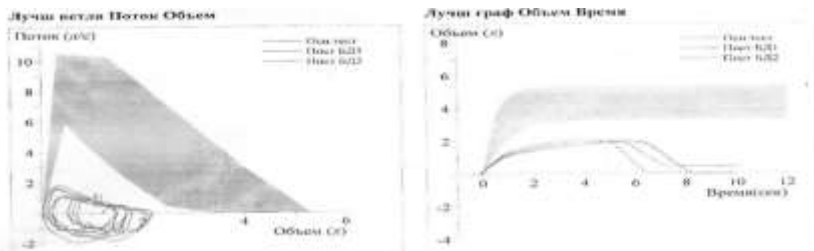


- **горнодобывающая промышленность**
- **металлургия**
- **строительство и производство строительных материалов**
- **пожарные**
- **сельскохозяйственное производство**
- **текстильная промышленность**
- **железнодорожный транспорт**



Профессиональная бронхиальная астма - определение

Заболевание, характеризующееся наличием обратимой обструкции и/или гиперреактивности воздухоносных путей, которые обусловлены воспалением, вызванным исключительно факторами производственной среды и никак не связанным с раздражителями вне рабочего места



[РРО, федеральные клинические
рекомендации, 2013]

Взаимосвязь: бронхиальная астма – условия работы



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ

1. ОРГАНИЧЕСКИЕ ПЫЛИ (кофейные, соевые, касторовые бобы, мука, чайная, табачная, хлопковая, древесная, зерновая пыль, амилаза, пыльца растений, амброзия закрытых помещений, канифоль, латекс, папин, яичные белки, пепсин, детергенты из *Vacillus subtilis*, пыль от клещей, моллюсков, саранчи, лабораторных животных)

2. МЕТАЛЛЫ – СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ (платина, хром, кобальт, алюминий, ванадий, никель и их соли)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ

**3. ХИМИЧЕСКИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ** (красители, смолы,
дезинфектанты)

4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (А/Б, бета-
блокаторы, сальбутамол, циметидин,
пиперазин, метилдофа, витамины)

5. РАЗДРАЖАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА (инертная
пыль, кислоты, щелочи, аммиак, хлор,
хлористый водород, хлористый цинк,
фосген, окислы азота и серы)



История болезни: Больная Д., 60 лет

- **Маляр, контакт с ароматическими углеводородами (среднесменная концентрация 1.5 ПДК), стаж 25 лет**
- **Не курит**
- **Через 23 года работы в условиях высокого риска профзаболеваний, при активном расспросе отметила**
 - **редкий сухой кашель, но усиливается во время нахождения на рабочем месте**
 - **Эпизодически ощущение «першения» в горле**
 - **одышку экспираторного характера при физической нагрузке выше повседневной**
 - **Давность симптомов уточнить не может**

История болезни: Больная Д., 60 лет

При физикальном исследовании:

- Бочкообразная грудная клетка
- Небольшой акроцианоз
- Коробочный оттенок перкуторного звука
- При аускультации дыхание резко ослаблено, хрипы не выслушиваются
- При аускультации сердца акцент 2 тона на легочной артерии

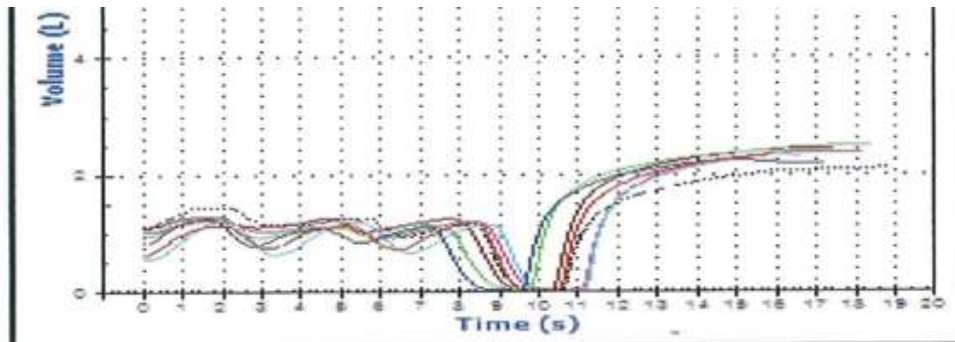
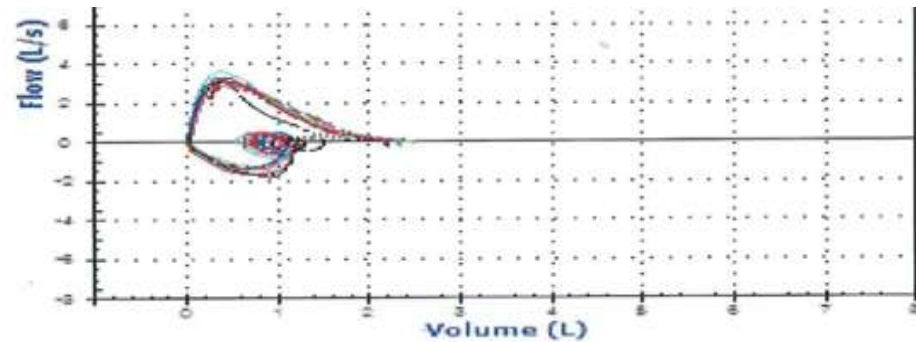
Осмотр ЛОР

- атрофический ринофаринголарингит

История болезни

- При спирографии (проба с сальбутамолом 400 мг через 15 мин после пре-БД маневров)

показатель	До БД (%/л)		После БД (%/л)		КУ (%)
	FEV1	FVC	FEV1	FVC	
ЖЕЛ	80	1,78	82	1,82	2
ОФВ1	68	1,30	76	1,45	12
ФЖЕЛ	100	2,27	107	2,43	7
ОФВ1/ФЖЕЛ		75		70	
МОС 25		102		103	
МОС 50		74		75	
МОС 75		20		30	



История болезни

**Рентгенография ОГК:
эмфизема**

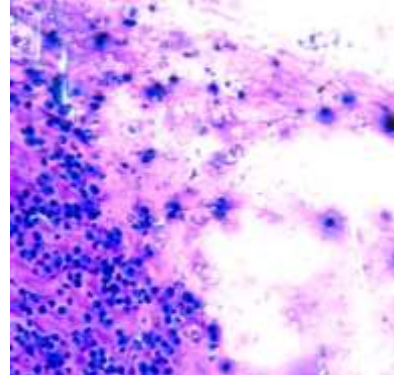


**Фибробронхоскопия –
атрофический
эндоbronхит**

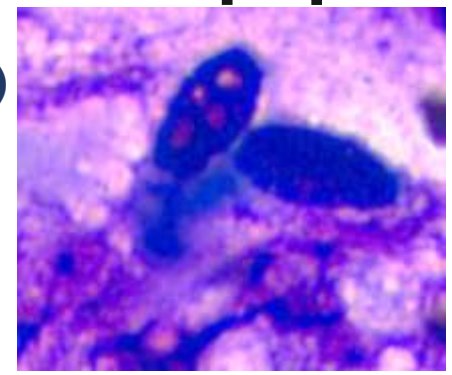


**Цитология БАЛ (а: ув. 10*10, б: ув 10*100,
окраска Райт-Гимза). Мало клеточных
элементов, на этом фоне –
скопления макрофагов,
эпителий в состоянии атрофии**

а)



б)



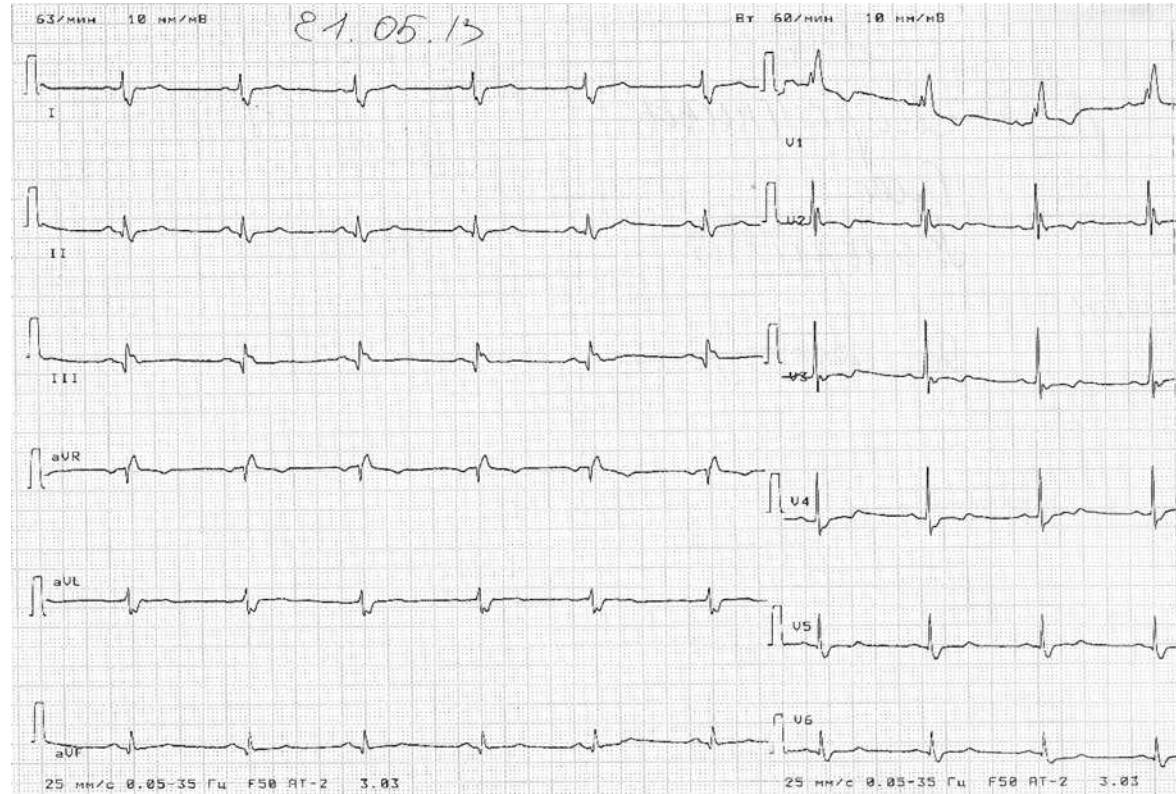
История болезни

ЭКГ - ПБНПГ

**ЭхоКГ – размеры
полостей в норме,
клапаны
интактны,
функция
миокарда не
нарушена,**

СДЛА 42 мм рт ст

SaO2 91%



История болезни

Контакт с промаэрозолем

Одышка

Кашель без мокроты, усиливается во время работы

Обратимая бронхообструкция при спирографии

БА?

ХОБЛ?

Тест с метахолином ПК20 = 20мг/мл

ПСВ – вариабельность 10%

Эозинофилии мокроты нет

FeNO 18 ppb (норма до 25)

Специфический IgE – норма

IgE fadiator – норма (атопии нет)

Профессиональная ХОБЛ – особый фенотип

- **Начальная реакция на промаэрозоль – синдром раздражения верхних дыхательных путей**
- **Атрофия слизистой бронхов и сочетание с атрофическим фарингитом**
- **Высокая степень сочетания необратимых и обратимых компонентов обструкции**
 - **Невыраженность клинических симптомов обострения (малопродуктивный кашель) при значительных пневмосклеротических и эмфизематозных изменениях в легких**

Профессиональная ХОБЛ – особый фенотип

- **Высокая частота бронхоэктатической трансформации в условиях химического промаэрозоля**
- **Экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, экспозиция неорганической пыли – с большей тяжестью симптомов**
- **Экспозиция биорезистентной пыли ассоциирована только с ХОБЛ, тогда как ХОБЛ, вызванная кварцевой или асбестовой пылью всегда сопровождается фиброзом легких**

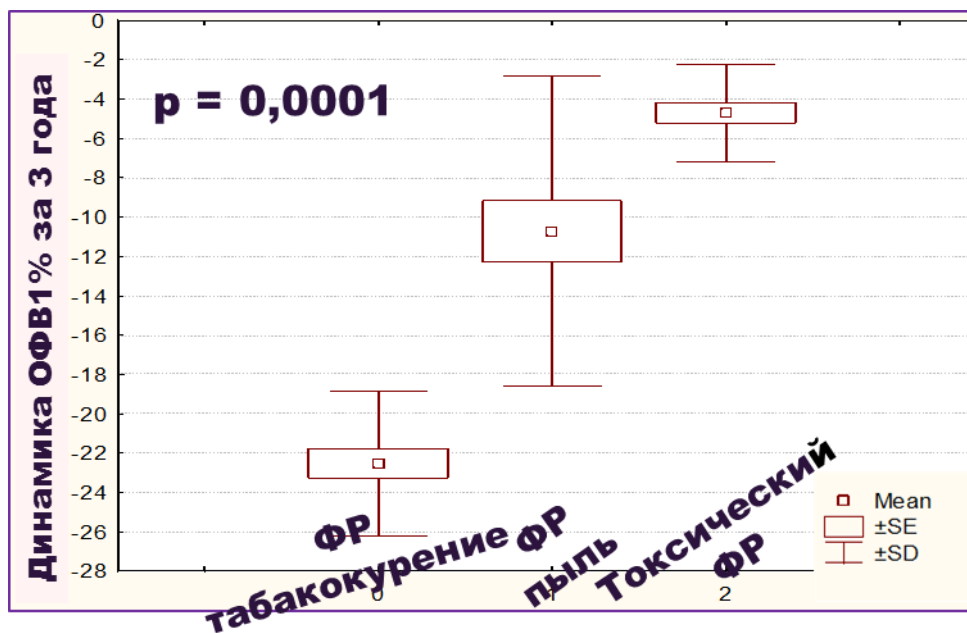
Шпагина Л.А., Воевода М.И., Котова О.С. и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. №49. С. 8–15.

Rodríguez E., Ferrer J., et al, // PLOS ONE. Feb.2014. Vol. 9. No 2. e88426

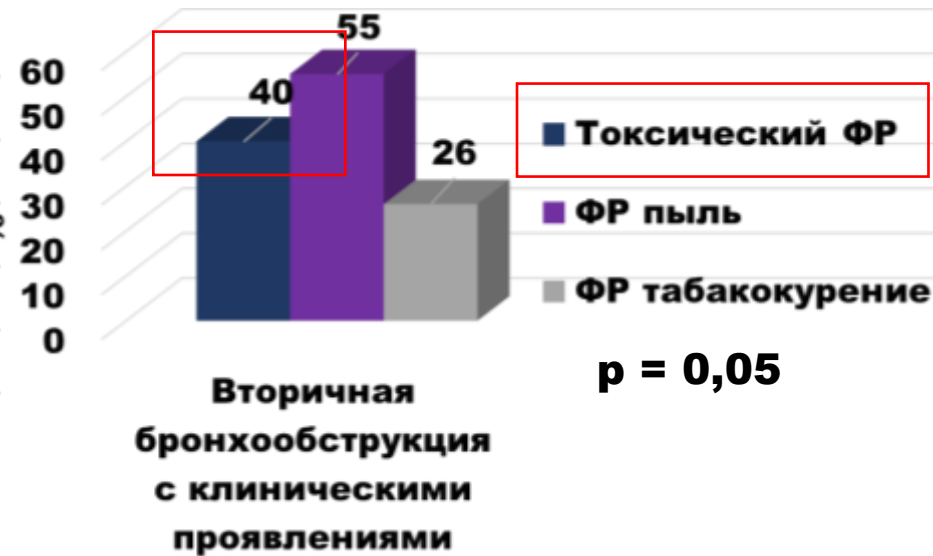
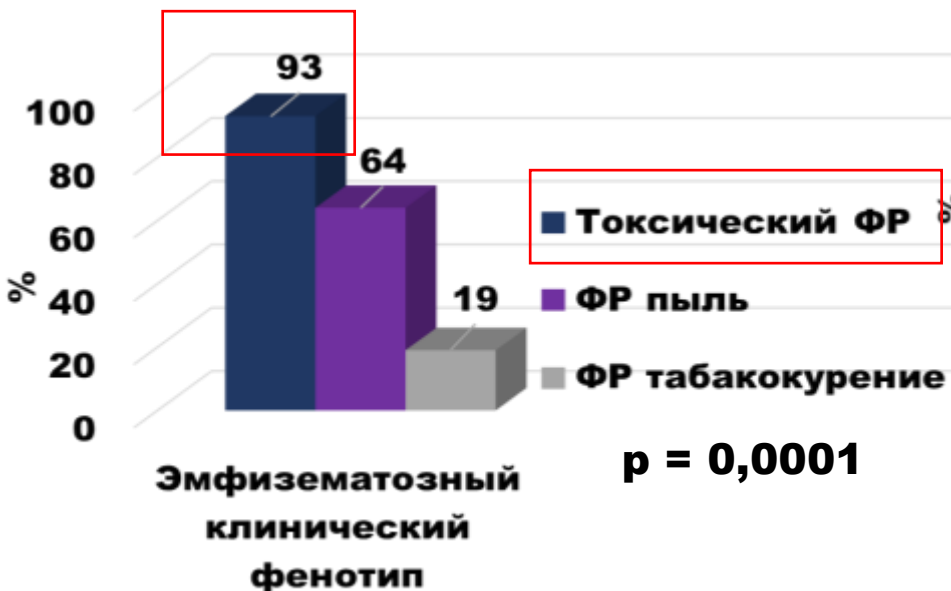
Brüske I., Thiering E., et al. // PLoS One. 2013. Vol. 8(11). e80977.

Фенотип профессиональная ХОБЛ в результате действия токсического фактора

- преимущественное формирование эмфиземы
- часто вторичная бронхообструкция, но бессимптомная
- формирование легочной гипертензии при небольшой степени бронхообструкции
- медленное прогрессирование бронхообструкции



Фенотип профессиональная ХОБЛ в условиях действия токсического фактора



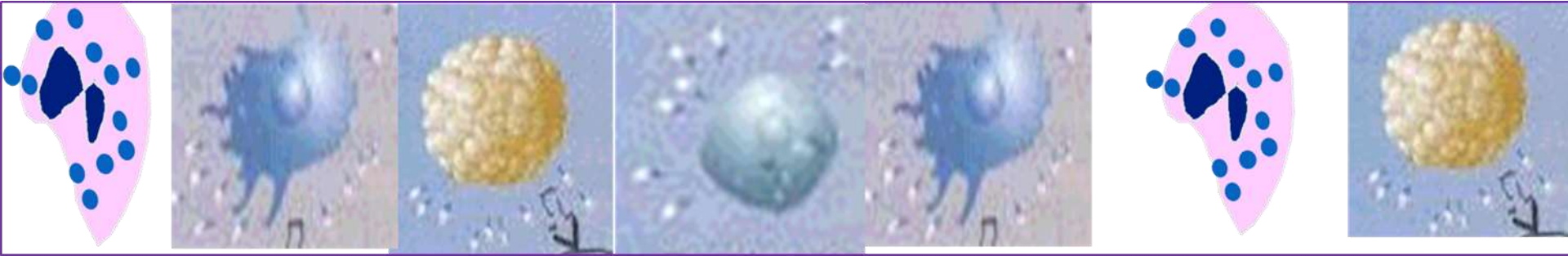
Профессиональная БА– диагностика [федеральные клинические рекомендации, 2013]

- **Доказательство наличия бронхиальной астмы**
- **Мониторинг пиковой скорости на выдохе (ПСВ), не менее 4-х раз в течение рабочей смены на протяжении 3-4-х рабочих недель с последующим сравнением показателей в выходные дни и/или отпускной период**
- **Метахолиновый тест на выявление НГРБ проводится в периоды экспозиции и элиминации производственных агентов**



Профессиональная бронхиальная астма – диагностика [федеральные клинические рекомендации, 2013]

- **Кожные прик-тесты с производственным АГ**
- **специфический IgE**
- **Специфический бронхопровокационный тест**
- **Повышение уровня эозинофилов в индуцированной мокроте более чем на 1%, при снижении ОФВ1 более чем на 20% после СПБТ или выхода на рабочее место после выходного дня**



Профессиональная БА – критерии [федеральные клинические рекомендации, 2013]

Аллергическая

- **усиление симптомов или их проявление только на работе**
- **купирование симптомов в выходные дни или в отпускной период**
- **регулярное проявление астматических реакций после рабочей смены**
- **нарастание симптомов к концу рабочей недели**
- **улучшение самочувствия (вплоть до полного исчезновения симптомов) при прекращении контакта с проф аллергеном**

Ирритантная

- **Симптомы впервые в течение 24 часов после ингаляции раздражающих газов, паров, дыма, аэрозолей в высоких концентрациях с персистенцией симптомов от нескольких дней до 3 месяцев.**

Критерии дифф. диагностики

Признак	ХОБЛ	Бронхиальная астма
Факторы риска	Патогенные частицы и/или газы	сенсibilизирующие или раздражающие вещества
Стаж работы в условиях контакта с ФР	длительный	Не имеет значения
ПДК ФР	превышение	не имеет значения
Уровень поражения легких	Мелкие бронхи/паренхима	Мелкие/средние бронхи
Начало болезни	постепенное	с явно выраженных респираторных симптомов
Течение болезни	прогрессирующее	Прогрессирующее/стабильное/ремиссия/рецидивы
Возраст дебюта	Средний, пожилой	В любом возрасте, но чаще в молодом
Обратимость бронхообструкции	Частично необратимая	Обратимая
Вариабельность бронхообструкции	нет	да
Гиперреактивность бронхов	Да/нет	да
Сенсibilизация к проф аллергену	нет	Да (при атопической)/нет (при химической)

История болезни

Интегральная оценка ХОБЛ

Течение заболевания без обострений, САТ 12 баллов

Ваша фамилия:

Сегодняшняя дата:



Как протекает Ваше заболевание легких (хроническая обструктивная болезнь легких, или ХОБЛ)?
Пройдите оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ (CAT))

Данный анкета помогает Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОБЛ и получить наибольшую пользу от лечения.

В каждом пункте, приведенном ниже, поставьте отметку (X) в квадратик, наиболее точно отражающий Ваше самочувствие на данный момент. Убедитесь в том, что Вы выбрали только один ответ на каждый вопрос.

Пример: Я очень счастлива(а) 0 1 2 3 4 5 Мне очень грустно

Вопрос	0	1	2	3	4	5	Вопрос	БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Я постоянно кашляю	<input type="text"/>
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	<input type="text"/>
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	<input type="text"/>
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	<input type="text"/>
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	<input type="text"/>
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="text"/>
Я сплю очень хорошо	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	<input type="text"/>
У меня много энергии	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	У меня совсем нет энергии	<input type="text"/>
СУММАРНЫЙ БАЛЛ								<input type="text"/>

САТ 12 баллов

Интегральная оценка ХОБЛ по GOLD 2011

Категория пациентов	Характеристика	Степень тяжести по GOLD	Кол-во обострений в год	Шкала mMRC	CAT-тест
A	Низкий риск Мало СИМПТОМОВ	GOLD I-II	≤ 1	0-1	<10
B	Низкий риск Много СИМПТОМОВ	GOLD I-II	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Высокий риск Мало СИМПТОМОВ	GOLD III-IV	≥ 2	0-1	<10
D	Высокий риск Много СИМПТОМОВ	GOLD III-IV	≥ 2	≥ 2	≥ 10

История болезни:

Клинический диагноз:

Основной: ХОБЛ, легкой степени (GOLD I), фаза ремиссии, категория В, эмфизематозный фенотип.

Осложнения основного: ДН I. Легочная артериальная гипертензия 1 степени, ФК 1. Заболевание профессиональное.

Категория пациентов	Препарат первого выбора	Препарат второго выбора	Альтернативный препарат
А	КД М-холиноблокатор или КД β2-агонист	ДД М-холиноблокатор или ДД β2-агонист Или КД β2-агонист +КД М-холиноблокатор	Теофиллин
В	ДД М-холиноблокатор или ДД β2-агонист	ДД М-холиноблокатор + ДД β2-агонист	КД β2-агонист + КД М-холиноблокатор
С	иГКС + ДД β2-агонист или ДД М-холиноблокатор	ДД М-холиноблокатор + ДД β2-агонист	Ингибитор ФДЭ-4 или КД β2-агонист + КД М-холиноблокатор Теофиллин
D	иГКС + ДД β2-агонист или ДД М-холиноблокатор	иГКС+ ДД М-холиноблокатор или иГКС + ДД β2-агонист + ДД М-холиноблокатор или иГКС + ДД β2-агонист + Ингибитор ФДЭ-4 или ДД М-холиноблокатор + ДД β2-агонист или ДД М-холиноблокатор +Ингибитор ФДЭ-4	Карбоцистеин или КД β2-агонист + КД М-холиноблокатор или Теофиллин [GOLD 2011]

Профессиональная ХОБЛ – особенности терапии

- 1. Риск активации инфекции, суперинфекции (в том числе микотического поражения) вследствие оседания частиц ИГКС (атрофия слизистой бронхов)**
- 2. Проблема доставки лекарства в мелкие дыхательные пути (эмфизема – низкая скорость воздушного потока на вдохе)**
- 3. Риск парадоксального бронхоспазма при применении ингаляционных форм лекарств (вторичная бронхообструкция)**

- 1. При возможности – контроль заболевания бронхолитической терапией и ограничение показаний к ИГКС**
- 2. 3. Применение мелко- и ультрамелкодисперсных форм лекарств
Применение ультрапролонгированных форм лекарств**

1. Шпагина Л.А., Воевода М.И., Котова О.С. и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. №49. С. 8–15.;

2. Caillaud D. et al. //BMC Public Health. 2012. Vol. 12. P. 302;

История болезни:

Терапевтическая стратегия:

Прекращение контакта с проф фактором

Легочная реабилитация

Индакатерол 150 мкг 1 доза 1 раз в день утром

Гликопирроний 50 мкг 1 доза 1 раз в день утром

Динамика за 3 года:

Течение болезни без обострений

САТ 12 баллов – 10 баллов

ОФВ1 (после ингаляции бронходилататора) 76% - 76%

СДЛА 42 мм рт ст – 38 мм рт ст

SaO2 91% - 95%

**На фоне лечения в течение 3 лет ограничение
воздушного потока не нарастает, достаточный
контроль симптомов**

Лечение воспалительных бронхообструктивных заболеваний - комплексное

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

- Главная **цель** – контроль симптомов
- Устранение факторов риска
- Бронходилататоры и противовоспалительные препараты для предотвращения симптомов/обострений
- Бронходилататоры для купирования симптомов
- Лечение осложнений
- Реабилитация

[GOLD 2014]

Бронхиальная астма (БА)

- Главная **цель** – контроль активности воспаления
- Устранение факторов риска
- Противовоспалительные препараты и ДДБА для контроля заболевания
- Бронходилататоры для купирования симптомов
- Лечение осложнений
- Реабилитация

[GINA 2014]

БА – терапевтическая стратегия достижения контроля



Уровень контроля		Терапевтическое действие
Контролируемая БА	Уменьшить	Выбрать минимальный объем поддерживающей терапии, обеспечивающий контроль
Частично контролируемая БА	Увеличить	Рассмотреть целесообразность увеличения объема терапии («ступень вверх») для достижения контроля
Неконтролируемая БА	Увеличить	Увеличить объем терапии до тех пор пока контроль над БА не будет достигнут
Обострение		Лечить как обострение

БА – терапевтическая стратегия достижения контроля



← Уменьшить объем

Ступени терапии

Увеличить объем →

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов. Контроль окружающей среды				
β₂-агонист БД по потребности	β₂-агонист быстрого действия по потребности			
Варианты препаратов, контролирующих течение заболевания	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или оба
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + β₂-агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + β₂-агонист длительного действия	Минимальная возможная доза перорального ГКС

Варианты препаратов, контролирующих течение заболевания	Антилейкотриеновый препарат*	Средние или высокие дозы ИГКС	Антилейкотриеновый препарат	Антитела к Ig E
		Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат	Теофиллин замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения		

***Антагонист рецептора или ингибитор синтеза**

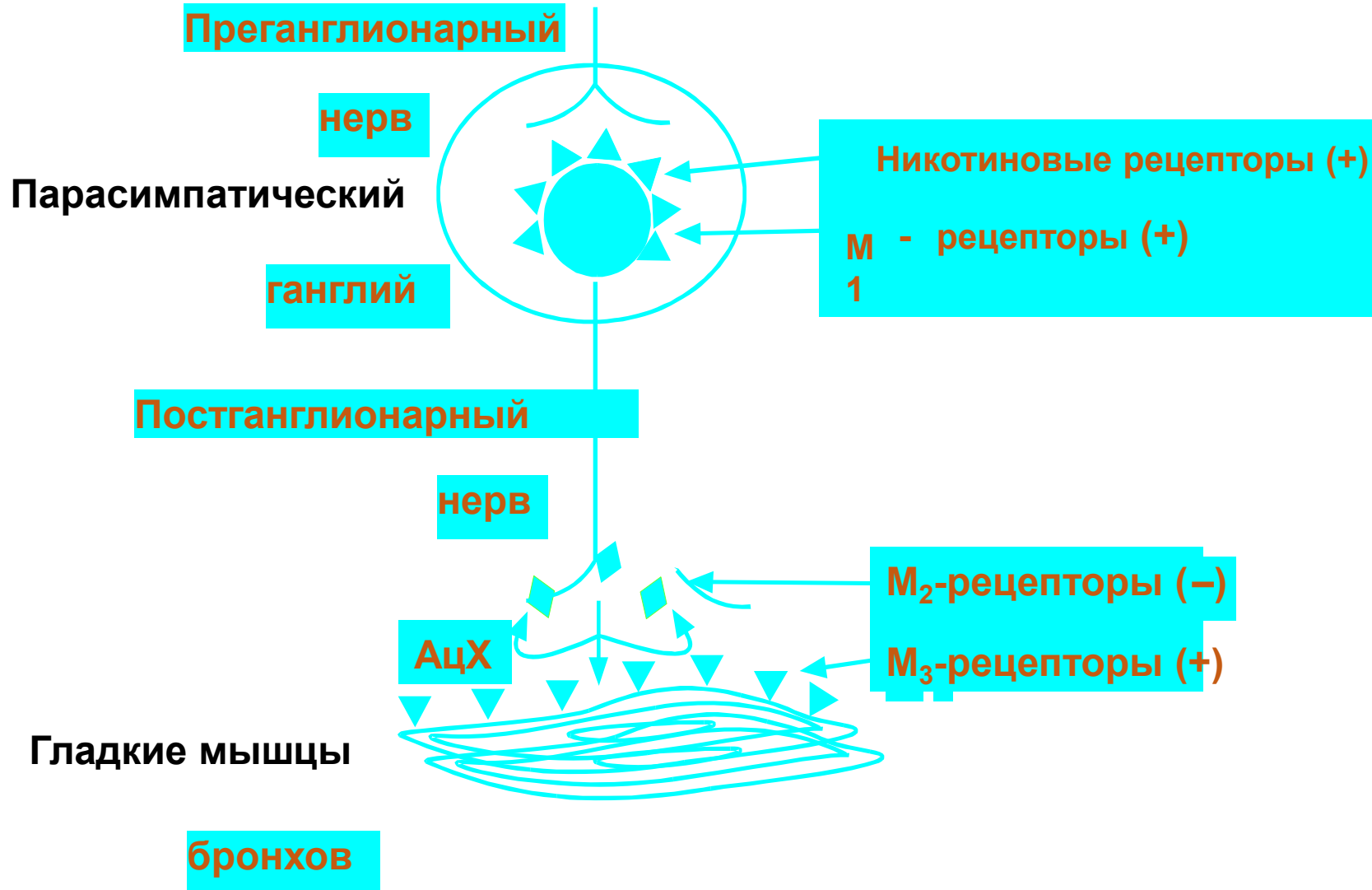
К альтернативным препаратам для облегчения симптомов относятся ингаляционные антихолинергические средства, пероральные β_2 -агонисты короткого действия, некоторые β_2 -агонисты длительного действия и теофиллин короткого действия. Регулярное использование β_2 -агонистов короткого и длительного действия рекомендуется только в случае одновременного регулярного применения ИГКС

Лечение бронхообструктивных заболеваний: Классификация бронхолитиков

Длительность действия	β_2 -Агонисты	Холиноблокаторы
Короткого действия	Сальбутамол Фенотерол Тербуталин	Ипратропиум Окситропиум
Длительного действия	Сальметерол Формотерол Индакатерол Кармотерол Милветерол Вилантерол VI-1744-CL LAS-100977 UK-503,590	Тиотропиум Акклидиниума бромид гликопирроний Даротропиума бромид GSK-573719 TD-4208 CHF 5407 QAT370 Декспиррониум
Резервные препараты	Препараты теофиллина медленного высвобождения	

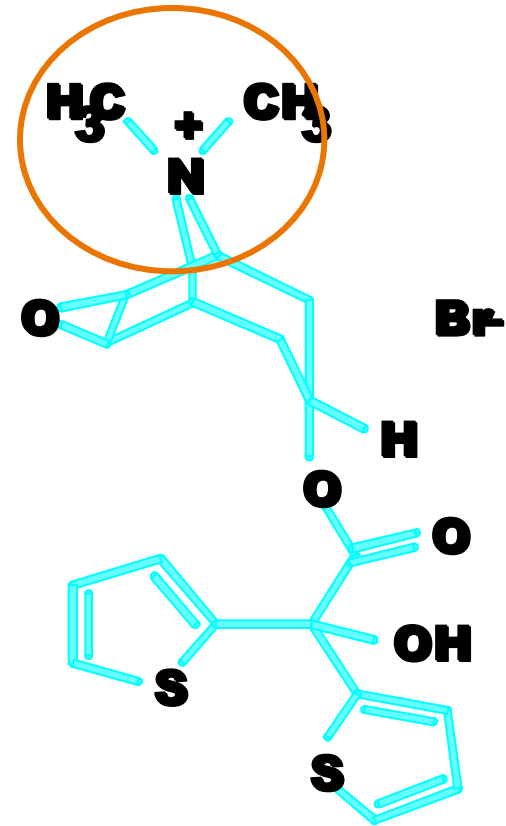
Лечение бронхообструктивных заболеваний, ХОБЛ: М-холиноблокаторы

Подтипы мускариновых рецепторов бронхов



Лечение бронхообструктивных заболеваний, ХОБЛ: М-холиноблокаторы

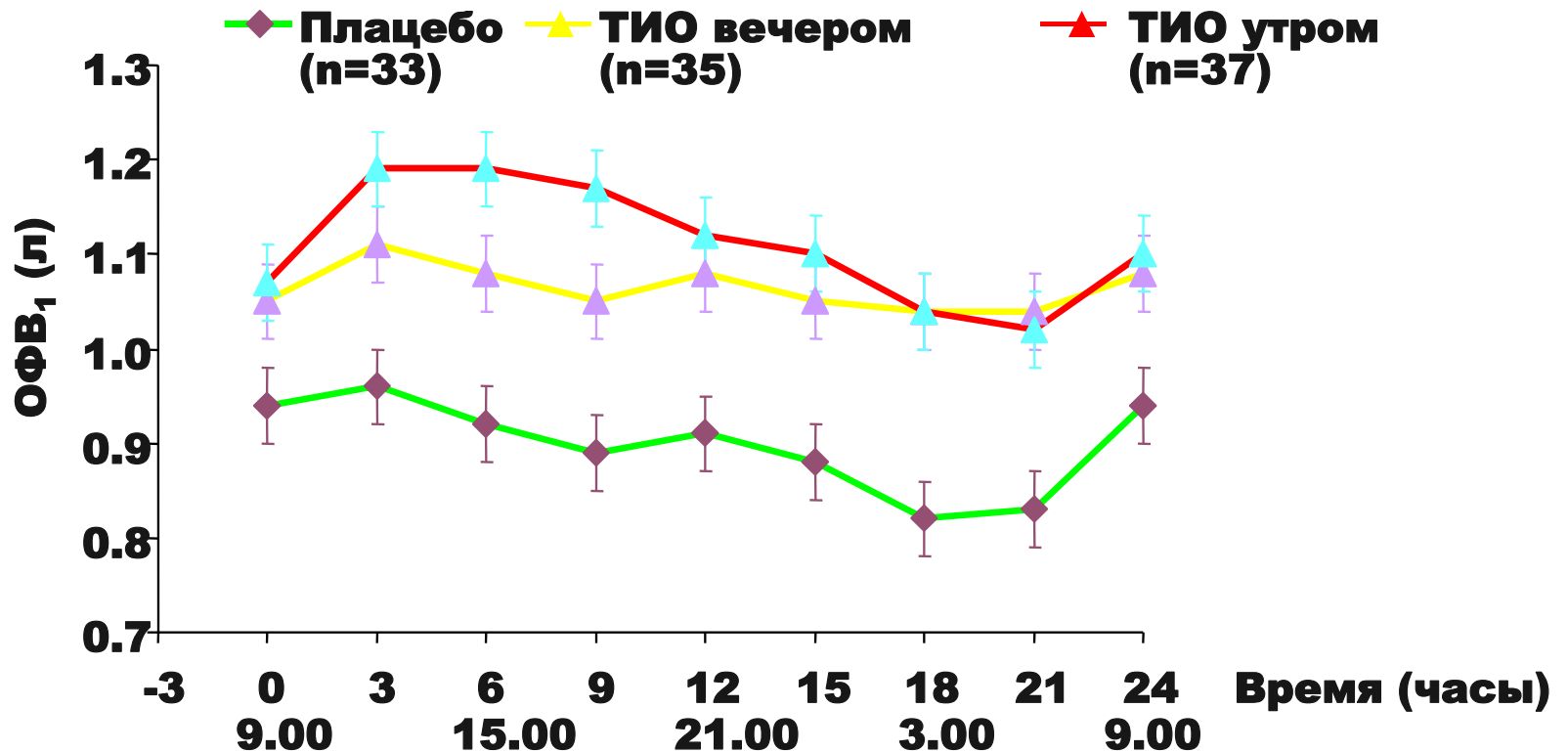
Тиотропий бромид — это ингаляционный антихолинергический препарат, применяемый один раз в день, который действует за счет длительной блокады M_3 -рецепторов



Тиотропий

Тиотропия бромид – суточный профиль бронхорасширяющего действия

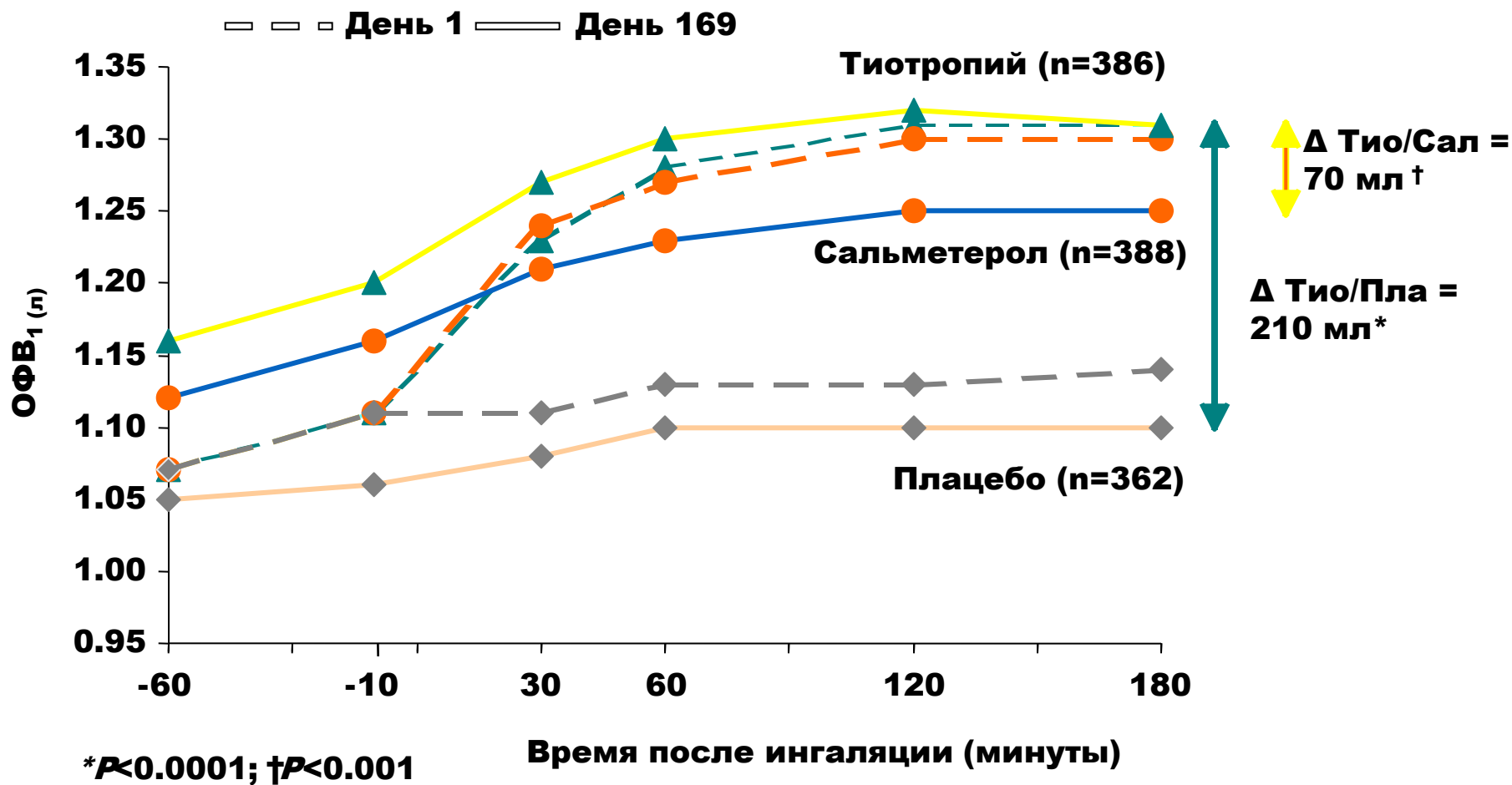
- **ТИОТРОПИЯ БРОМИД** обеспечивает полный круглосуточный контроль симптомов ХОБЛ при 1 ингаляции в сутки



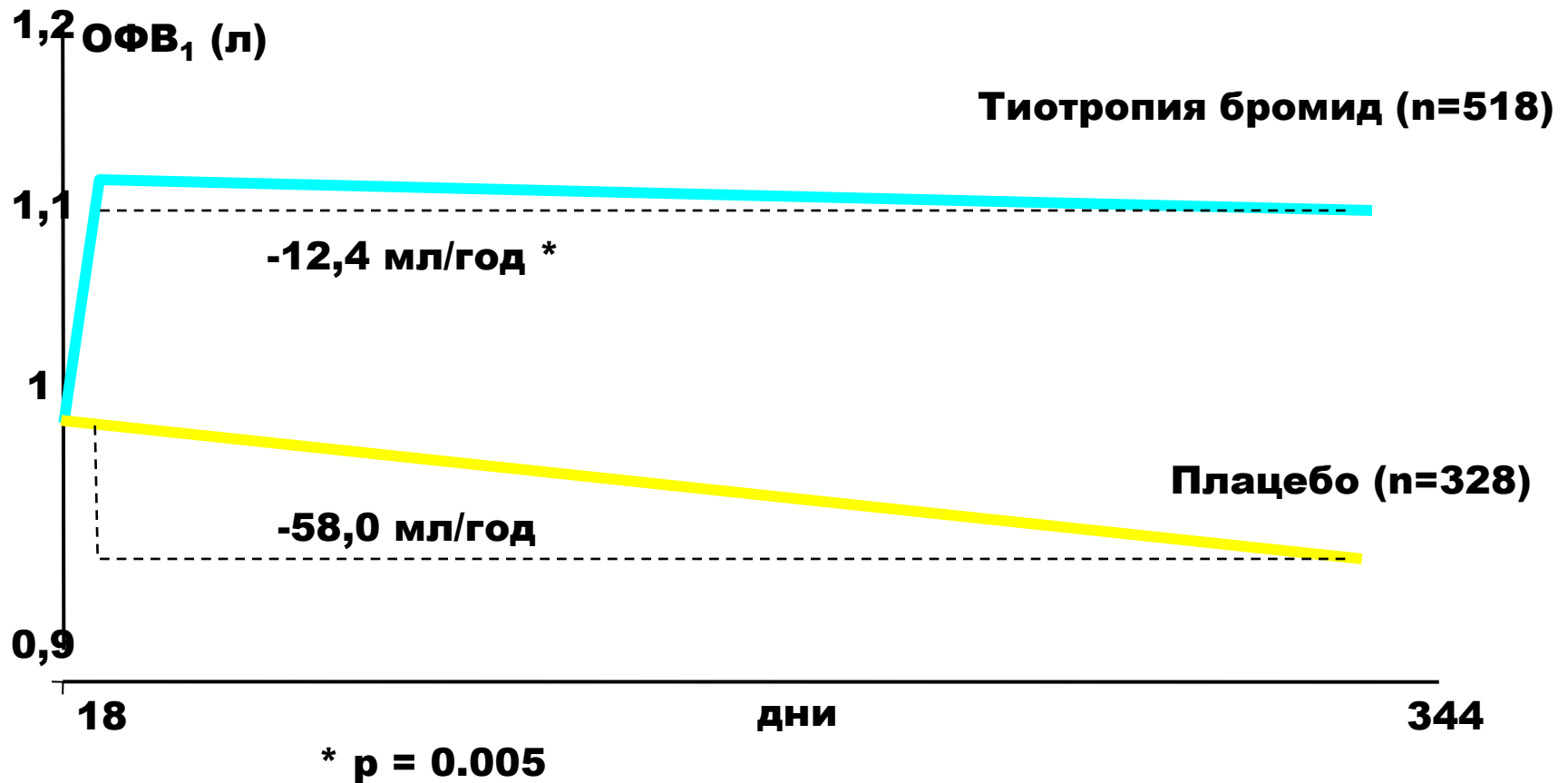
$P < 0,01$ утром и вечером по сравнению с плацебо

Изменения среднего ОФВ₁ под действием ТИОТРОПИЯ БРОМИДА

в течение 6 месяцев в объединенных сальметерол-контролируемых исследованиях



Тиотропия бромид vs. плацебо: темпы падения ОФВ₁



Лечение бронхообструктивных заболеваний, ХОБЛ:

Бронхолитики ультрапродолжительного действия – контроль симптомов 24 часа

Индакатерол – β 2агонист для лечения ХОБЛ

- В сравнении с плацебо выше прирост ОФВ1 (взвешенная разность средних 0,16 л, $p < 0,001$)
- В сравнении с сальметеролом, формотеролом и тиотропием одинаковый прирост ОФВ1
- Дополнительный прирост ОФВ1 при добавлении к тиотропию.

[Chung V.C.H. et al., PLoS One. 2013; 8(8): e70784]

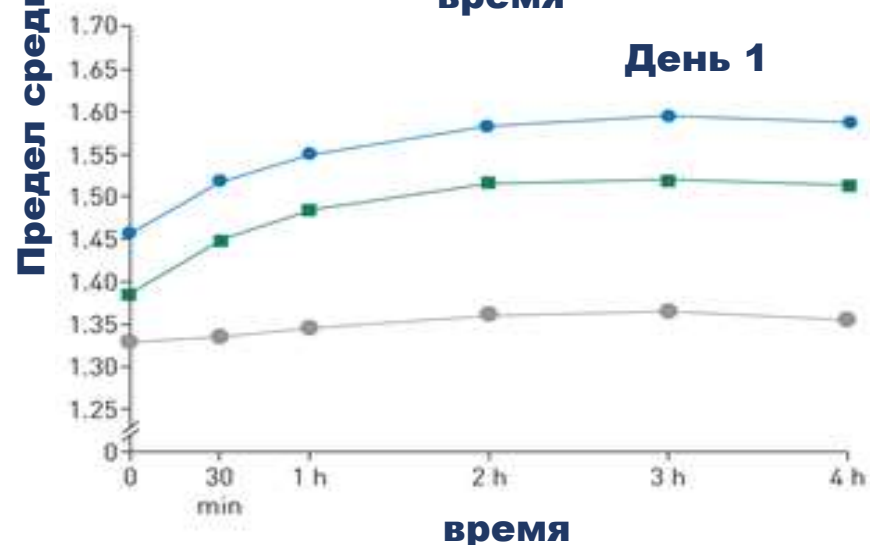
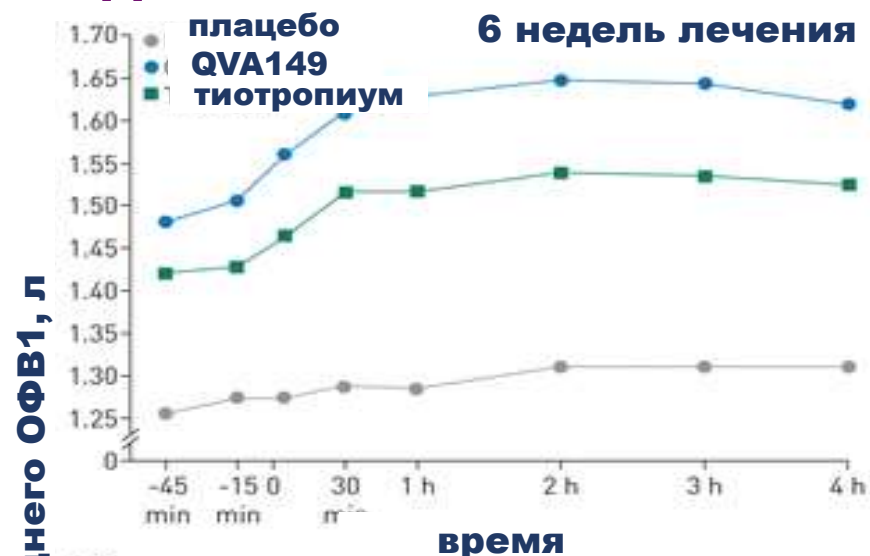
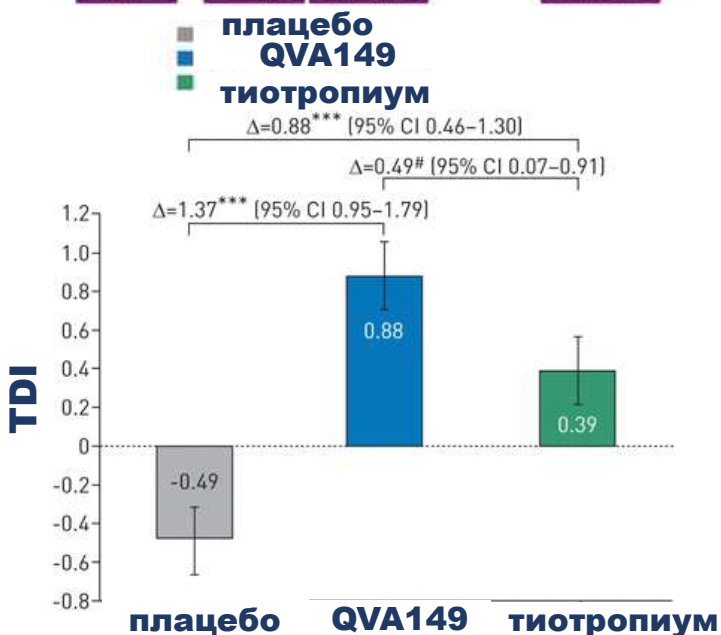
Гликопирроний – М-холиноблокатор для лечения ХОБЛ

- В сравнении с тиотропием одинаковый прирост ОФВ1 при более быстром ответе на терапию

[Chapman K.R. et al., BMC Pulm Med. 2014; 14: 4]

Бронхолитики ультрапролонгированного действия – контроль симптомов 24 часа

Комбинация индакатерол/гликопирроний (пока не зарегистрирована в РФ). Исследование BLASE.

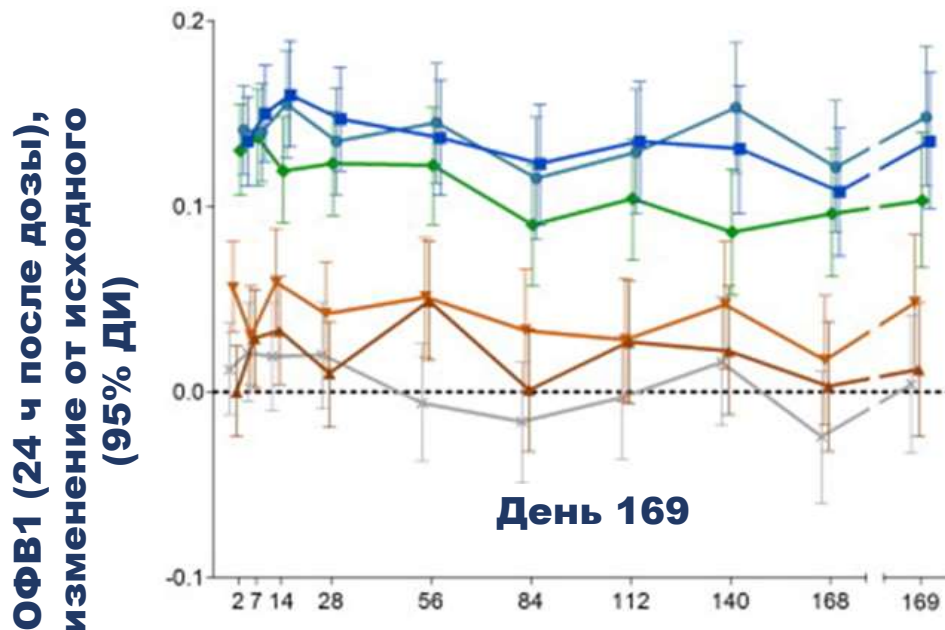
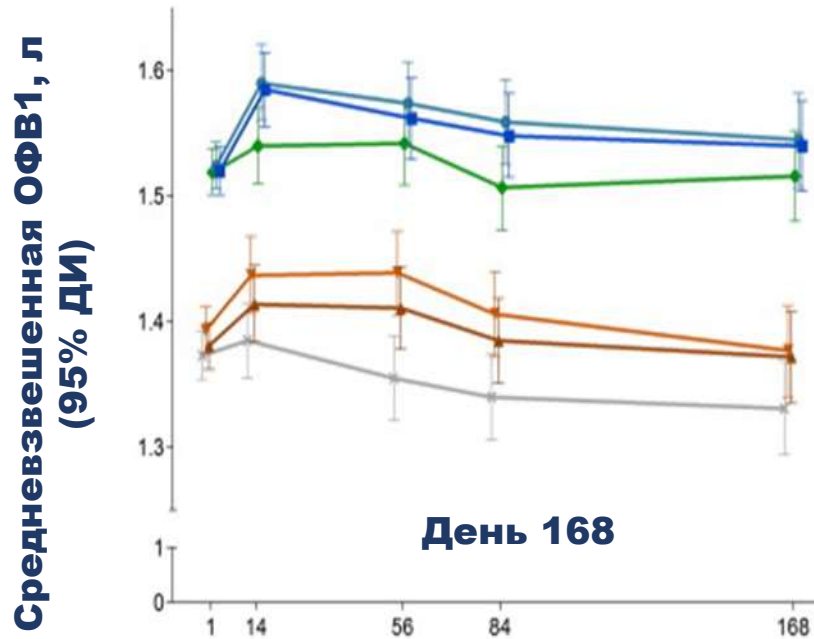


Препараты ультрапролонгированного действия (ХОБЛ, БА) – контроль симптомов 24 часа

Комбинация $\beta 2$ агонист/ИГКС ультрапролонгированного действия – контроль симптомов 24 часа

Вилантерол – $\beta 2$ агонист ультрапролонгированного действия

Флутиказона фуруат – ИГКС с наиболее высокой аффинностью к GR



[Martinez FJ et al.,
Respir Med. 2013
Apr;107(4):550-9]

Лечение бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ, БА): Ингаляционные глюкокортикостероиды, зарегистрированные в России

- **Беклометазон**
- **Флутиказон пропионат**
- **Флутиказон фуроат**
 - **Будесонид**
 - **Циклесонид**
 - **Мометазон**



БА: проблема минимизации системного действия ИГКС

Циклесонид - пролекарство, которое быстро активируется после ингаляции, в основном в легких

- 1 В связи с высокой липофильностью, циклесонид быстро абсорбируется и задерживается в клетках
- 2 Циклесонид активируется в эпителиальных клетках легких при участии эстераз^{4,5}
- 3 Активный метаболит десизобутирил-циклесонид (дес-циклесонид) обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам⁶
- 4 Влияние на транскрипцию ДНК обуславливает высокую противовоспалительную активность⁷
- 5 Дес-циклесонид образует конъюгаты с липидами в легких, что обуславливает его длительное противовоспалительное действие

ПРИЕМ 1 РАЗ
В СУТКИ

благодаря высокой липофильности и конъюгации с липидами.^{2,3}



- Активирует противовоспалительные гены
- Препятствует транскрипции провоспалительных генов

Аффинность ингаляционных глюкокортикостероидов к ГК-рецепторам

- Циклесонид как пролекарство обладает минимальной глюкокортикоидной активностью до момента конвертации в активную форму в легких¹
- Активный метаболит циклесонида, дезциклесонид, имеет в 100 раз большее сродство к глюкокортикоидным рецепторам, чем циклесонид²⁻⁴

ИГКС	Аффинность к ГК-рецепторам*
Циклесонид	12
Дезциклесонид	1200
Флутиказона дипропионат	1800
Будесонид	935
Беклометазона дипропионат	53
Беклометазона 17-монопроприонат	1345
Дексаметазон	100

ИГКС: ингаляционный кортикостероид,

*Сродство ИГКС к ГК-рецептору в сравнении с дексаметазоном, принятому за 100.

1. Mutch E et al, Biochem Pharmacol 2007;73:1657-1664.

2. Derendorf H. Respir Med 1997;91(suppl A):22-28.

3. Valotis A, et al, J Pharm Sci 2004;93:1337-1350.

4. Dietzel K et al, Prog Respir Res 2001;31:91-93.

Ультрамелкодисперсные формы ингаляционных препаратов

максимальная доза препарата попадает в отделы бронхолегочной системы, где локализовано воспаление (мелкие бронхи, бронхиолы)

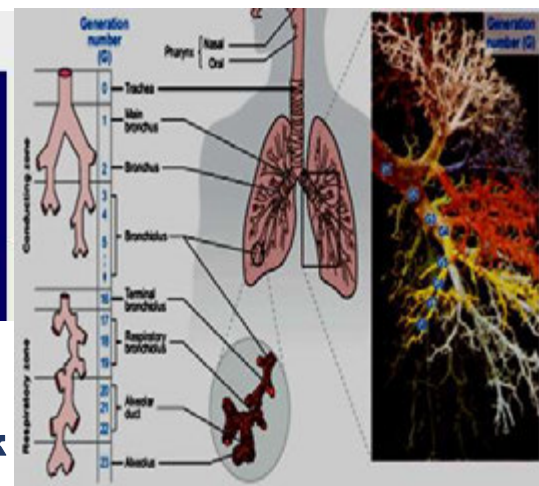
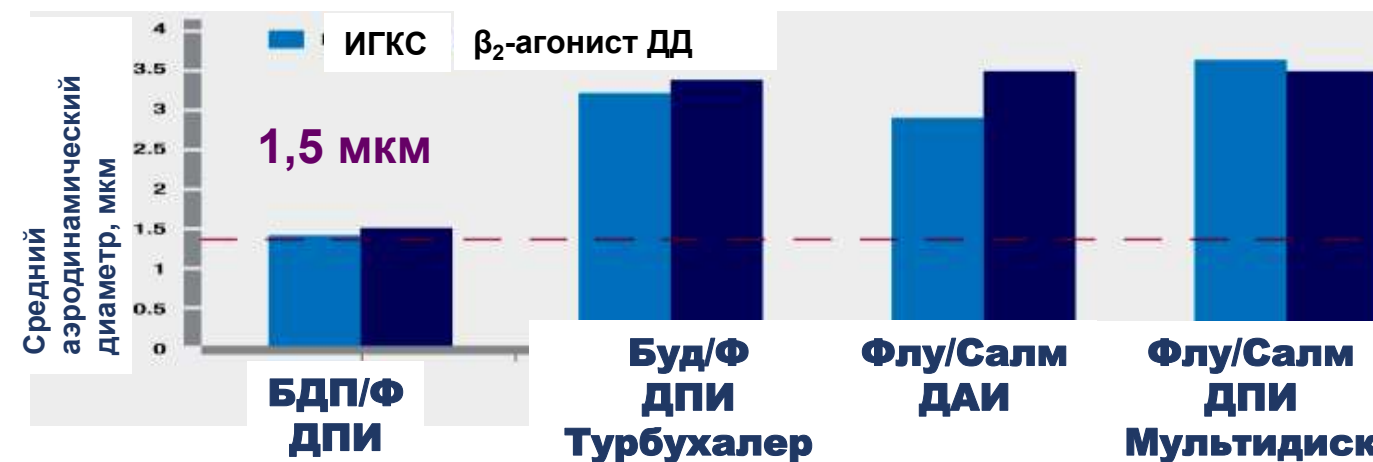
Снижение дозы

Отсутствие значимой экспозиции препарата на слизистой крупных и средних бронхов

снижение дозы при одинаковой эффективности благодаря минимизации потерь активного вещества при ингаляции

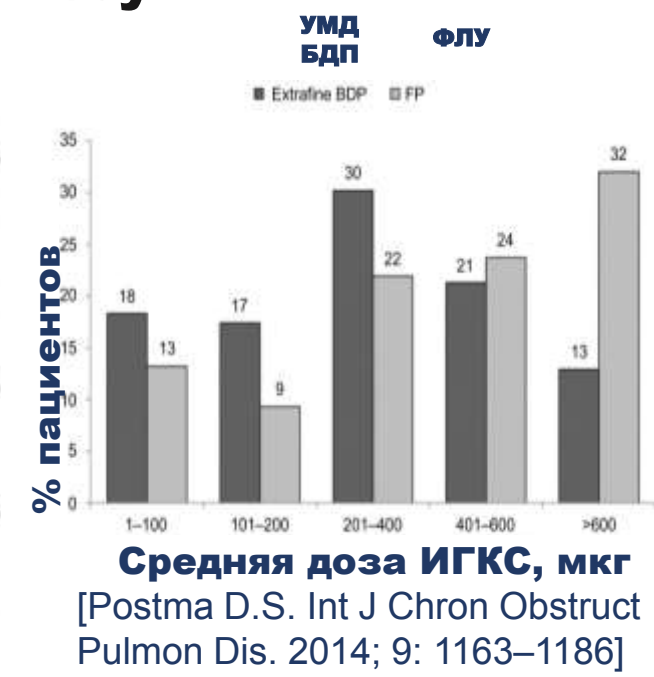
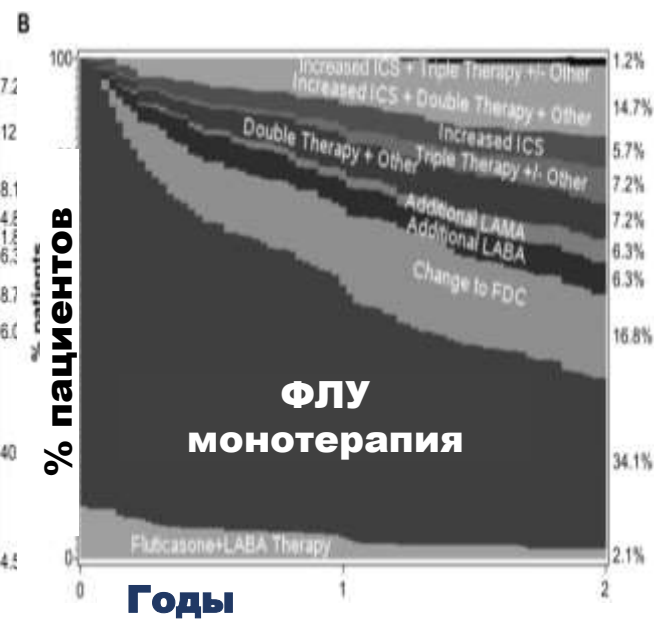
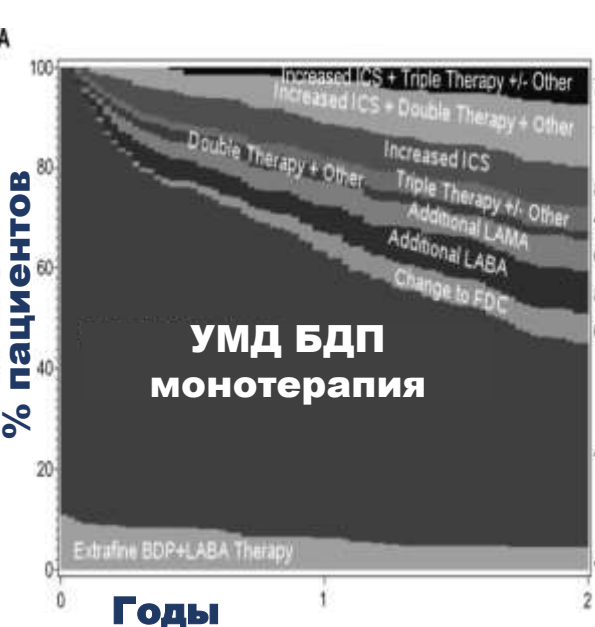
снижение вероятности нежелательных эффектов -

- локальной иммуносупрессии и инфекций
- системных проявлений



Ультрамелкодисперсные формы ингаляционных препаратов – сравнение со стандартным ИГКС в мета-анализе

- Частота обострений сопоставима
- Шансы стабильной терапии в течение 2 лет выше для ультрамелкодисперсных форм ОШ 2.50; 95% ДИ 1.32–4.73
- Средняя доза ИГКС меньше для ультрамелкодисперсных форм 315 мкг/сут против 436 мкг/сут



Таргетная антицитокиновая терапия в лечении БА

Омализумаб, антитела к IgE – для лечения атопической среднетяжелой и тяжелой БА, при недостаточной эффективности ГКС

Проходят последние фазы клинических исследований:

- **Daclizumab – антитела к α цепи рецептора IL2**
- **Merolizumab – антитела к IL5**
- **Piktrakina – рекомбинантный IL4, блокирует связывание IL4 и IL13 с рецепторами**
- **Lebrikizumab – антитела к IL13**

При БА неэффективны антитела к TNF α (этанэрцепт и голимумаб)

[Hansbro P. et al., Br J Pharmacol. 2011 May; 163(1): 81–95.]