

А.А. ЗАЙЦЕВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, В.Н. АБРОСИМОВ<sup>2</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

<sup>2</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КАШЛЕМ

(НОВОСТИ С AMERICAN COUGH CONFERENCE – 2017)

В июне 2017 г. в городе Рестон, штат Виргиния (США), состоялась конференция, посвященная проблемам ведения больных с кашлем, American Cough Conference – 2017. Конференция служит наиболее авторитетной площадкой для обсуждения новых перспективных методов диагностики и лечения наиболее сложных форм кашля.

**Ключевые слова:** кашель, фармакотерапия, аффинно очищенные антитела, Ренгалин.

A.A. ZAITSEV<sup>1</sup>, MD, Prof., V.N. ABROSIMOV<sup>2</sup>, MD, Prof.

<sup>1</sup> Burdenko Chief Military Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup> Pavlov Ryazan State Medical University

MODERN POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS AND COUGHING PATIENTS THERAPY (News from American Cough Conference – 2017) In June 2017, in Reston, Virginia State (US) a conference was held devoted to maintenance of patients with coughing, American Cough Conference – 2017. The conference is the most respected site for discussion of new perspective methods of diagnostics and therapy of the most complex coughing forms.

**Keywords:** coughing, drug therapy, affinity-purified antibodies, Rengalin.

В июне 2017 г. в Рестоне (штат Виргиния) состоялась конференция, посвященная проблемам ведения больных с кашлем, American Cough Conference – 2017. Данная конференция раз в два года собирает известных специалистов, занимающихся кашлем, из различных регионов мира и является наиболее авторитетной площадкой для обсуждения новых перспективных методов диагностики и лечения наиболее сложных форм кашля (например, хронический идиопатический кашель, кашель при хронической обструктивной болезни (ХОБЛ), идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) и пр.). В настоящей конференции приняли участие более 70 специалистов из различных стран мира: США, Канады, Великобритании, Австралии, стран Евросоюза, Китая и пр. Президентом конференции являлся профессор Peter Dipinigitis (New York, USA), наиболее известными спикерами – Kian Fan Chung (London, UK), Surinder Birring (London, UK), Donald C. Bolser (Florida, USA), Brendan J. Canning (Baltimore, USA), Alyn H. Morice (East Yorkshire, UK), Mandel Sher (Largo, USA). Россию на данном форуме представляли профессор Амбросимов В.Н. (Рязань) и д.м.н. Зайцев А.А. (Москва).

Стоит отметить, что российские врачи участвовали в данном форуме впервые, и участие в конференции стало возможным благодаря спонсорской поддержке компании «Материя Медика Холдинг». Остановимся коротко на истории российской инновационной компании и ее разработках.

История фармпроизводителя берет начало в 1993 г., когда группа молодых ученых, загоревшись идеей разработки новых гомеопатических препаратов, создала

фармацевтическую компанию «Материя Медика Холдинг». К разработкам были привлечены ведущие клиницисты, а для экспериментальных исследований выбраны такие базы, как НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Украинский НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии, НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, НИИ фармакологии РАМН.

В настоящее время специалисты «Материя Медика Холдинг» сосредоточили свое внимание на новом классе препаратов, созданных на основе поликлональных аффинно очищенных антител к эндогенным регуляторам различных биологических функций человеческого организма в виде технологически обработанных (потенцированных) сверхвысоких разведений.

Одним из наиболее успешных и перспективных лекарственных средств компании «Материя Медика Холдинг» является Ренгалин – препарат для лечения кашля. В состав Ренгалина входит 3 основных действующих компонента, которые включают аффинно очищенные антитела к гистамину, брадикинину и морфину.

Входящие в состав препарата аффинно очищенные антитела в виде технологически обработанных сверхвысоких разведений модифицируют регуляторные воздействия эндогенных (собственных) биологически активных соединений на гистаминовые, брадикининовые и опиатные рецепторы, локализующиеся преимущественно в бронхах и легких. При совместном влиянии разведений антител препарата на соответствующие рецепторы развивается противокашлевый терапевтический эффект. Таблетки Ренгалин снижают выраженность воспаления, отека, аллер-

гических реакций, болевых ощущений в тканях нижних дыхательных путей, а также способствуют расслаблению гладкой мускулатуры стенок бронхов с расширением их просвета (дилатация, лежащая в основе антибронхоконстрикторного действия) и улучшением прохождения воздуха. Препарат способствует снижению возбудимости кашлевого центра в продолговатом мозге и периферических ирритантных рецепторов в дыхательных путях. В отличие от наркотических лекарственных средств с центральным противокашлевым эффектом он не угнетает дыхание, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости.

Возможности противокашлевой терапии Ренгалином были показаны в экспериментальном исследовании Dugina J.L. с соавт. (2011), где препарат приводил к уменьшению частоты и интенсивности кашля и характеризовался сравнимым противокашлевым эффектом с бутамиратом [1].

Противокашлевый эффект Ренгалина был продемонстрирован в целом ряде клинических исследований. Так, Ренгалин изучался в сравнении с эталонным кодеинсодержащим противокашлевым препаратом (Коделак®) при лечении кашля, развившегося на фоне острой респираторной инфекции у взрослых пациентов. Оказалось, что снижение интенсивности дневного и ночного кашля начинается уже с первого дня применения Ренгалина, а его противокашлевая активность сопоставима с кодеинсодержащим препаратом. Кроме того, на фоне приема Ренгалина отмечено улучшение качества жизни и ночного сна. Препарат не вызывал угнетения дыхания, при его применении не наблюдался седативный эффект [2]. В другом исследовании изучалась эффективность Ренгалина в лечении кашля у детей в сравнении с Синекодом® [3]. Продемонстрировано, что использование препарата Ренгалин приводит к быстрому регрессу кашля, в т. ч. ночного, уже через три дня от начала лечения. Был сделан вывод, что выраженность противокашлевой активности Ренгалина была сопоставима с Синекодом®, и препарат демонстрирует хороший профиль безопасности.

***Возможности противокашлевой терапии Ренгалином были показаны в экспериментальном исследовании Dugina J.L. с соавт. (2011), где препарат приводил к уменьшению частоты и интенсивности кашля и характеризовался сравнимым противокашлевым эффектом с бутамиратом***

Познакомившись с инновационным российским препаратом для лечения кашля, вернемся к конференции, которую открыл профессор Peter Dicpinigaitis, обозначив актуальные проблемы ведения больных с кашлем, где представил спикеров конференции.

В докладе, который представил Brendan J. Canning (США), шла речь об агонистах никотиновых рецепторов как потенциальных новых противокашлевых средствах. Никотиновый ацетилхолиновый рецептор (n-холино-рецептор, nACh-receptor) – подвид ацетилхолиновых

рецепторов, который обеспечивает передачу нервного импульса через синапсы и активируется ацетилхолином, а также никотином. Данные рецепторы находятся в химических синапсах как в центральной, так и в периферической нервной системе, в нервно-мышечных синапсах, а также в эпителиальных клетках во всех органах и тканях, включая дыхательные пути. Большинство исследований, связанных с регулированием никотиновой рецепторной зависимости, проводились с целью определения пагубных последствий сигаретного дыма на респираторную систему. По результатам этих исследований было установлено, что активация никотиновых рецепторов сопровождается появлением кашля, бронхоспазма, усилением секреции слизи и инициацией воспаления. Эти эффекты экзогенного никотина частично раскрывают роль эпителиальных хемосенсорных клеток, использующих ацетилхолин для трансдукции раздражения слизистой оболочки.

Известно, что никотиновые рецепторы являются мишенью для ряда препаратов, используемых для лечения расстройств ЦНС. Однако на сегодняшний день мало исследований, связанных с изучением роли никотиновых рецепторов и их агонистов при различных заболеваниях респираторной системы. В настоящее время появляются работы, где говорится, что нейрофизиологические процессы, которые регулируют ощущение боли, стимулы, вызывающие боль в соматических тканях, включая активаторы ионных каналов TRPV1 и TRPA1, и агонисты рецепторов, ассоциированных G-белком, могут активировать кашель. И напротив, терапевтические средства, используемые для лечения боли, включая препараты, влияющие на опиоидные рецепторы, блокаторы NMDA-рецепторов, габапентин, прегабалин и пр., могут обладать противокашлевым эффектом. В настоящее время существуют работы, показавшие противокашлевый эффект никотина. Так, было показано, что прекращение курения даже после многих лет употребления табака приводит к быстрому повышению чувствительности к кашлю. Таким образом, чувствительность кашлевого рефлекса проявляется как динамическое явление, реагирующее на наличие или отсутствие такого влияния, как табачный дым [4]. Однако эти исследования не смогли определить, было ли это влияние никотина или одного или нескольких из многочисленных компонентов табачного сигаретного дыма, которые отвечали за этот эффект. Совсем недавно было показано, что однократное воздействие пара электронных сигарет, содержащих никотин, вызывает ингибирование чувствительности к кашлю у здоровых некурящих людей [5]. В этом же исследовании, но при использовании электронной сигареты, не содержащей никотина, было подтверждено отсутствие влияния на чувствительность к кашлю. Таким образом, дальнейшее изучение влияния агонистов никотиновых рецепторов на кашель приведет к созданию принципиально нового подхода к лечению острого и хронического кашля.

В докладе Emlyn Clay (Великобритания) и соавт. были представлены результаты экспериментальных исследований по изучению механизмов гиперчувствительных реакций, вызванных озоном. Было показано, что озон приводит к выраженному усилению кашля, который

купируется применением кодеинсодержащих препаратов,  $\beta_2$ -агонистов и антагонистов мускариновых рецепторов. Несмотря на тот факт, что индуцированная озоном гиперреактивность сопровождалась значительным притоком нейтрофилов в дыхательные пути, какого-либо эффекта от применения противовоспалительного препарата, ингибитора фосфодиэстеразы-4, не наблюдалось. Исследование является важным, так как его результаты позволяют создать модель для исследования новых лекарств, позволяющих купировать гиперреактивность дыхательных путей.

***В настоящее время появляются работы, где говорится, что нейрофизиологические процессы, которые регулируют ощущение боли, стимулы, вызывающие боль в соматических тканях, включая активаторы ионных каналов TRPV1 и TRPA1, и агонисты рецепторов, ассоциированных G-белком, могут активировать кашель***

Актуальность доклада Surinder Birring (Великобритания) была продиктована тем, что взрослые ежегодно переносят в среднем 2–5 эпизодов ОРВИ, и более чем в половине случаев важным клиническим симптомом является кашель. В докладе отмечено, что чаще всего в реальной клинической практике для купирования кашля используются лекарственные средства, содержащие декстрометорфан, антигистаминные препараты, кодеинсодержащие средства и их комбинации [6]. Отмечено, что в Кохрановском обзоре имеется ряд доказательств эффективности некоторых противокашлевых лекарственных препаратов [7]. При этом следует помнить об ограничениях данных исследований, связанных с недостаточностью выборки пациентов, сравнением с другими препаратами, а не с плацебо и пр. В связи с появлением новых противокашлевых препаратов необходимы дальнейшие исследования их эффективности с учетом целого ряда инструментов объективной оценки выраженности кашля и качества жизни (шкалы, опросники и пр.).

Интереснейшая дискуссия, посвященная антагонистам TRPV-рецепторов, была представлена в докладах Maria G. Belvisi и Alyn Morice (Великобритания). В заключение был сделан вывод, что, возможно, создание перспективных лекарственных препаратов может быть связано не с полным антагонизмом рецепторов, а с их десенсибилизацией.

Новые технологии для создания систем мониторинга кашля представил Junseok Chae (США).

Robert A. Wise (США) представил доклад, посвященный проблеме кашля у больных с хронической обструктивной болезнью легких. В докладе были представлены современные данные об эпидемиологии ХОБЛ, отмечено, что в США данная патология находится на третьем месте среди ведущих причин смерти. Известно, что продуктивный кашель присутствует у 60–75% больных ХОБЛ, и этот симптом нередко является первым признаком болезни.

Обострения заболевания в большинстве случаев ассоциированы с появлением/усилением продуктивного кашля. Во время обострений выраженность кашля увеличивается в 3–4 раза, и требуется несколько недель, чтобы вернуться к базовому уровню. Кашель и хроническая гиперсекреция мокроты являются наиболее важными факторами риска развития последующих обострений, а высокая частота обострений, в свою очередь, является показателем прогрессирования заболевания, предиктором летального исхода и определяет качество жизни пациента.

Кашель при ХОБЛ, как правило, связан с гиперпродукцией мокроты и считается полезным инструментом очищения дыхательных путей. Однако порядка 18% пациентов с ХОБЛ предъявляют жалобы на преимущественно сухой кашель. Вероятно, что механизм кашля у больных с ХОБЛ является многофакторным и включает в себя как воспалительный компонент и гиперсекрецию слизи, так и гиперреактивность. Факт последнего подтверждают исследования, свидетельствующие, что у больных ХОБЛ наблюдается высокая чувствительность кашля к ингаляции капсаицином, равно как и у больных бронхиальной астмой.

В различных рекомендациях предлагается ряд подходов к лечению кашля у больных ХОБЛ. Среди них прекращение курения, муколитики с антиоксидантной активностью. В отношении последних отмечено их влияние на частоту обострений заболевания. В рамках экспериментальных работ было показано, что теофиллин снижает выраженность кашля, вызванного воздействием дыма. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов, длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов и М-холинолитиков сопровождается уменьшением выраженности кашля, снижением частоты обострений. Таким образом, кашель является предиктором тяжелого течения ХОБЛ с частыми обострениями заболевания и фактором низкого качества жизни пациентов.

Доклад «Кашель у больных с идиопатическим легочным фиброзом» представил Maureen Horton. У пациентов с ИЛФ преобладающими симптомами являются одышка и стойкий сухой кашель, который снижает качество жизни больных с ИЛФ, а также является не просто «неудобным» проявлением заболевания, но и свидетельством прогрессирования ИЛФ. Кашель также выступает одним из первых симптомов, позволяющих заподозрить диагноз ИЛФ. Согласно объективной методике подсчета кашля у некоторых больных ИЛФ наблюдается от 9,4 до 40 эпизодов сухого кашля в час. При этом наибольшее число эпизодов наблюдается в течение дня. В лечении кашля при ИЛФ используются опиоидные средства, талидомид. В отношении последнего имеется ряд исследований, доказавших его влияние на кашель у больных ИЛФ, но данное показание официально не зарегистрировано. Таким образом, единственными эффективными противокашлевыми средствами остаются препараты центрального действия – кодеин, декстрометорфан. Учитывая значительное негативное воздействие кашля на качество жизни больных ИЛФ, необходимо инициировать исследования для поиска эффективных противокашлевых средств, способных положительно влиять на качество жизни пациентов.

С докладом, посвященным алгоритмам лечения хронического рефрактерного кашля, выступил Kian Fan Chung (Великобритания). Несмотря на лечение хронического кашля в соответствии с существующими рекомендациями, до 40% больных не удовлетворены терапией. Такой сохраняющийся, несмотря на лечение, кашель называют рефрактерным идиопатическим кашлем. При направлении больного в специализированную клинику должны быть исключены все возможные причины кашля и назначено соответствующее лечение. В данном контексте стоит отметить, что наиболее частыми причинами кашля являются ГЭРБ, астма, ХОБЛ, эозинофильный бронхит и прием ингибиторов АПФ. В основе хронического идиопатического кашля лежит состояние гиперчувствительности. В специализированной клинике это может быть установлено в тесте с капсаицином и при контроле кашля с помощью объективных методик в течение суток. Спич-терапия имеет успех у некоторых пациентов. У ряда больных эффективны кодеин-содержащие средства, габапентин и amitriptилин. Таким образом, хронический идиопатический кашель представляет собой серьезную проблему. Систематический подход к диагностике и лечению идиопатического кашля остается наиболее важным при ведении такого рода больных.

**Единственными эффективными противокашлевыми средствами остаются препараты центрального действия – кодеин, декстрометорфан**

Проблеме хронического кашля был также посвящен доклад F. Lavorini (Италия). Докладчик подчеркнул, что хронический кашель является одной из наиболее важных проблем реальной клинической практики. В докладе были представлены результаты исследования, включившего 164 пациента с хроническим кашлем (123 женщины, 73 мужчины). Средний возраст  $58 \pm 4,07$  года, все больные были направлены в клинику кашля. Продолжительность кашля у больных составила  $7,20 \pm 6,06$  года. Выраженность кашля по шкале Борга (от 0 до 9 баллов) составляла  $5,25 \pm 1,95$ . У большинства (> 75%) пациентов причиной кашля являлся гастроэзофагеальный рефлюкс, астма и хроническая патология со стороны верхних дыхательных путей наблюдались у 28 и 49 пациентов соответственно.

Интересный доклад был представлен Thomas Murry (США), который продемонстрировал обзор исследований по изучению нарушений сенсорной системы гортани. В ходе доклада было высказано мнение, что у больных с хроническим кашлем наблюдается ларингеальная сенсорная невропатия. Многочисленные исследования выявили взаимосвязь между кашлем и сенсорными изменениями. Однако до настоящего времени остается не ясным, какие именно изменения приводят к хроническому кашлю. Отмечено, что спич-терапия, сфокусированная на контроле над дыханием, является очень эффективной в лечении хронического кашля.

Доклад, посвященный перспективам применения антагониста P2X3-рецепторов у больных с хроническим

кашлем, представил Andrew Tershakovec (США). Были показаны результаты клинических исследований, в т. ч. наиболее авторитетного с участием 253 пациентов с хроническим кашлем, которые наблюдались в течение 12 недель в США и Великобритании. Согласно полученным результатам препарат продемонстрировал хорошую клиническую эффективность при хроническом кашле.

С докладом «Антагонисты нейрокинина – потенциальные противокашлевые средства» выступил Джеки Смит (Великобритания). Нейрокининовые рецепторы представляют собой группу рецепторов, связанных с G-белком, включая нейрокинин-1 (NK-1), нейрокинин-2 (NK-2) и нейрокинин-3 (NK-3). Они активируются эндогенно нейропептидами, известными как тахикинины. В дыхательных путях тахикинины вызывают бронхоспазм, воспаление и гиперсекрецию мокроты. Экспериментальное исследование по изучению воспаления, вызванного тахикининами в дыхательных путях морских свинок, продемонстрировало возможности различных антагонистов нейрокининов в лечении астмы. В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований о противокашлевом действии антагонистов нейрокинина. Например, хороший эффект антагонист нейрокинина продемонстрировал при купировании кашля у больных раком легких. Эти исследования подтверждают идею о том, что данные препараты, вполне возможно, представляют собой новый класс противокашлевых средств. Обнадуживают и результаты исследования нового антагониста нейрокинина-1, который обладает эффективностью при рефрактерном хроническом кашле.

Таким образом, можно резюмировать, что конференция была чрезвычайно интересной. Стоит отметить, что в нашей стране пока недостаточно внимания уделяется пациентам с хроническим рефрактерным кашлем, и авторы настоящей публикации смеют надеяться, что данный опыт будет полезным для читателя и, возможно, инициирует ряд перспективных проектов, посвященных оптимизации оказания помощи пациентам с данной патологией в нашей стране.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dugina J, Kheifets I, Zhavbert E et al. Assessment of efficacy of a novel antitussive drug in capsaicin-induced cough model in guinea pigs. 10th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Budapest, Hungary, June 26-29, 2011, p. 30.
2. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М., Петров Д.В., Трофимов В.И. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями. *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, 60: 19–26.
3. Генпе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н., с соавт. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*, 2014, 59(5-6): 16–24.
4. Dicipinigitis P, Lee Chang A., et al. Effect of e-Cigarette Use on Cough Reflex sensitivity. *Chest*, 2016, 149: 161-5.
5. Dineley K, Pandya A., Yakel J. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36:96-108.
6. Derebely M, Dicipinigitis P. New horizons: Current and potential future self-treatments for acute upper respiratory tract conditions. *Postgrad Med*, 2013, 125(1): 82-96.
7. Smith S, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 8: COO01831.