

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИЗАТА КАК СРЕДСТВА ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ ИСТОРИЕЙ ПРЕДЫДУЩИХ ОБОСТРЕНИЙ

© Челенкова И.Н.<sup>1</sup>, Бунятян Н.Д.<sup>1</sup>, Трофименко И.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва;

<sup>2</sup> Центральная городская клиническая больница г. Реутов, Московская область

E-mail: [chelenkova.in@medsigroup.ru](mailto:chelenkova.in@medsigroup.ru)

Проанализирована эффективность перорального бактериального лизата ОМ-85 как средства предотвращения обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций у пациентов, отличающихся по исходной частоте обострений этого заболевания. В ретроспективное когортное исследование включено 94 больных, проходивших стационарное лечение, предыдущая госпитализация которых по поводу обострения ХОБЛ осуществлена в то же самое лечебно-профилактическое учреждение. 18 из них в период после предыдущей госпитализации осуществляли курсовой пероральный прием ОМ-85. Эффективность ОМ-85 оценивалась в двух сопоставимых по объему кластерах больных с разной историей предыдущих обострений ХОБЛ: < 2 раз в год и ≥ 2 раз в год. Установлено, что ОМ-85 пролонгирует стабильное течение ХОБЛ и отсрочивает необходимость следующей госпитализации по поводу этого заболевания примерно в равной степени в обоих кластерах больных.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, частота обострений, бактериальный лизат, ОМ-85.

### EFFICACY OF THE BACTERIAL LYSATE AS A MEANS OF PREVENTING COPD EXACERBATIONS IN PATIENTS WITH DIFFERENT HISTORIES OF PREVIOUS EXACERBATIONS

*Chelenkova I.N.<sup>1</sup>, Bunyatyan N.D.<sup>1</sup>, Trofimenko I.Yu.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Scientific Center for Medical Commodities Expertise, Moscow;

<sup>2</sup> Reutov Central City Clinical Hospital, Moscow region

The purpose of the study was to estimate the efficiency of oral bacterial lysate OM-85 as a means of preventing COPD exacerbations and related hospitalizations in patients varying in initial frequency of exacerbations of the disease. The retrospective cohort study included 94 in-patients whose previous hospitalization for COPD exacerbations were carried out in the same health facility. 18 follow-ups had received one or more courses of treatment with OM-85 since the previous hospitalization. The efficacy of OM-85 was evaluated in two clusters of patients comparable in volume with different history of previous COPD exacerbations: <2 times a year and ≥ 2 times a year. It was established that OM-85 prolongs the stable course of COPD, and defers the need for next hospitalization for COPD exacerbations almost equally in both clusters of patients.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, frequency of exacerbations, bacterial lysate, OM-85.

Обострения ХОБЛ ускоряют прогрессирование болезни, ухудшают качество жизни, обуславливают значительную морбидность больных и представляют собой основную причину их смерти [1, 2, 6, 9]. Наибольший экономический ущерб, связанный с медицинской помощью больным ХОБЛ, обусловлен лечением обострений этого заболевания [3]. Это определяет высокую практическую востребованность эффективных средств предотвращения обострений у пациентов со стабильным течением ХОБЛ.

Ранее в рамках фармакоэпидемиологического ретроспективного когортного исследования мы продемонстрировали действенность ОМ-85 – перорального поливалентного бактериального лизата как средства предотвращения обострений ХОБЛ и госпитализации по этому поводу [5]. Вместе с тем частота обострений ХОБЛ связана с целым рядом индивидуальных особенностей больных. Большинство специалистов рассматривают историю предыдущих обострений ХОБЛ как

предиктор частоты обострений и госпитализаций по этому поводу в ближайшем будущем [10].

С целью оптимизации и персонализации иммуностимулирующей терапии у больных ХОБЛ для пролонгации стабильного течения заболевания и предотвращения госпитализаций по поводу его обострений в настоящей работе проанализирована эффективность ОМ-85 у пациентов с разной исходной частотой обострений ХОБЛ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В фармакоэпидемиологическое ретроспективное когортное исследование включали больных, находящихся на стационарном лечении с диагнозом обострения ХОБЛ в терапевтическом отделении Центральной городской клинической больницы г. Реутов (Московская область) в период с октября 2010 года по декабрь 2012 года, предыдущая госпитализация которых по поводу ХОБЛ осуществлена в это же лечебно-профилактическое

кое учреждение. Характеристика 94 включенных в исследование больных представлена в деталях ранее [5]. У 18 из 94 пациентов в период между предыдущей и настоящей госпитализациями установлен факт курсового приема перорального бактериального иммуностимулятора ОМ-85, разовая доза (одна капсула) которого содержит 7 мг лиофилизированного лизата 8 наиболее распространенных возбудителей инфекций респираторного тракта: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*. Курс иммуностимулирующей терапии в указанной группе больных состоял из приема ОМ-85 по 1 капсуле ежедневно в течение первых 10 дней каждого из 2-3 последующих месяцев, при этом 11 пациентов получили один курс бактериального лизата, 7 – два и более таких курсов. Оставшиеся 76 больных, не принимавших ОМ-85 в период между предыдущей и настоящей госпитализацией, сформировали контрольную группу.

Эффективность ОМ-85 оценивали, сравнивая периоды времени от предыдущей госпитализации до настоящего обострения ХОБЛ, потребовавшего стационарное лечение, в основной («бактериальный лизат») и контрольной группах. Кроме того, устанавливались обострения в указанный отрезок времени, лечение которых осуществлялось на дому или в амбулаторно-поликлинических

условиях. Результаты применения ОМ-85 определяли и сравнивали в двух сопоставимых по объему кластерах больных, различающихся по исходной частоте обострений ХОБЛ: < 2 раз в год (нечастые обострения) и ≥ 2 раз в год (частые обострения).

Полученные данные обрабатывали математически, используя программу Statistica 8 (StatSoft Inc). Межгрупповые сравнения проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Количественные показатели представляли в виде медиан с интерквартильным размахом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлена сходная степень действия иммуномодулятора по отсрочиванию госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ как у больных с исходно частыми (рис. 1), так и нечастыми обострениями этого заболевания (рис. 2). В обоих кластерах больных бактериальный лизат ОМ-85 примерно в полтора раза пролонгировал период до следующей госпитализации.

При этом и в контрольной группе, и в группе «бактериальный лизат» у больных с частыми обострениями в анамнезе длительность этого периода была существенно короче в сравнении с пациентами, у которых исходно зарегистрировано менее двух обострений в год.

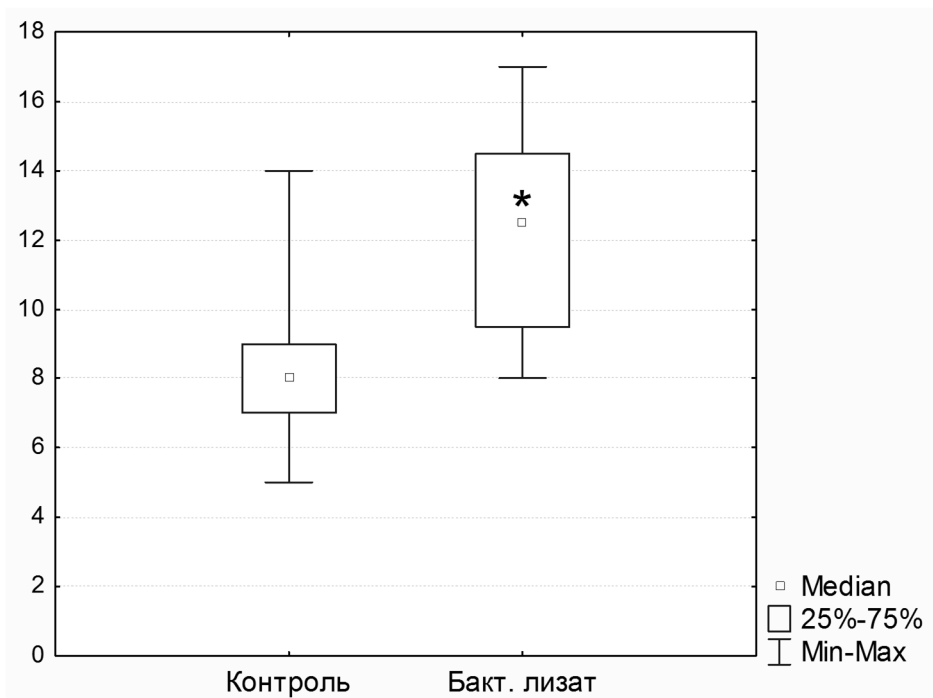


Рис. 1. Влияние бактериального лизата на длительность (месяцы) периода между последними госпитализациями по поводу обострения ХОБЛ у пациентов с исходно частыми ( $\geq 2$  раз в год) обострениями.

Примечание: \* –  $p=0,002$  в сравнении с контрольной группой.

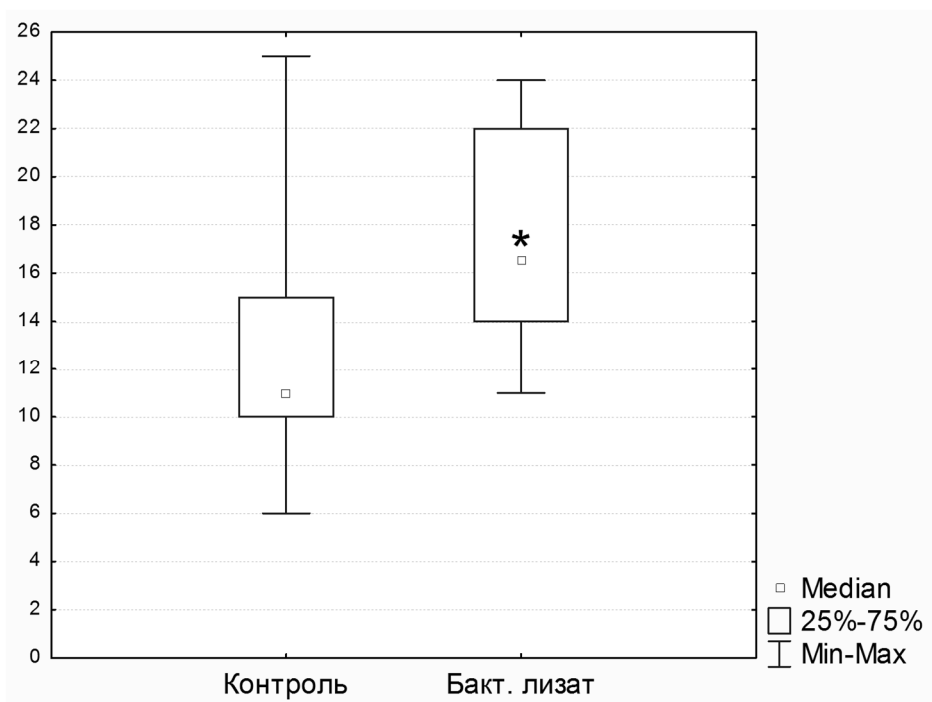


Рис. 2. Влияние бактериального лизата на длительность (месяцы) периода между последними госпитализациями по поводу обострения ХОБЛ у пациентов с исходно нечастыми (< 2 раз в год) обострениями.

Примечание: \* –  $p=0,003$  в сравнении с контрольной группой.

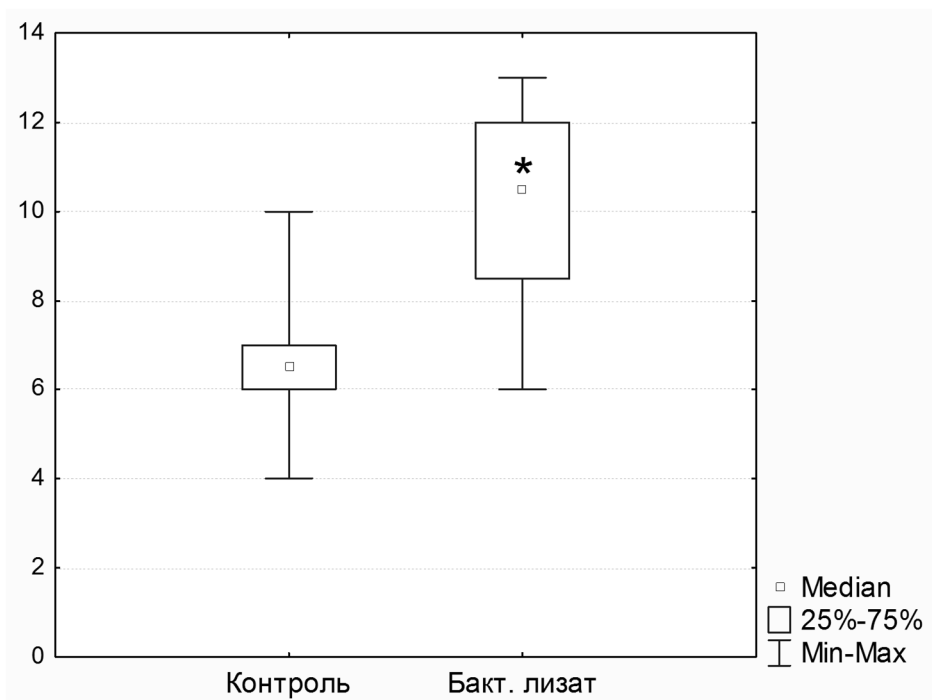


Рис. 3. Влияние бактериального лизата на длительность (месяцы) периода между предыдущей госпитализацией по поводу ХОБЛ и последующим обострением заболевания (с госпитализацией или без таковой) у пациентов с исходно частыми ( $\geq 2$  раз в год) обострениями.

Примечание: \* –  $p=0,001$  в сравнении с контрольной группой.

Иммуностимулятор на 62% увеличивал длительность периода между предыдущей госпитализацией по поводу ХОБЛ и последующим любым обострением заболевания (с госпитализацией или без таковой) у больных с

исходно частыми ( $\geq 2$  раз в год) обострениями (рис. 3). Примерно на столько же (+56%) бактериальный лизат пролонгировал стабильное течение заболевания у пациентов с исходно нечастыми обострениями ХОБЛ (рис. 4).

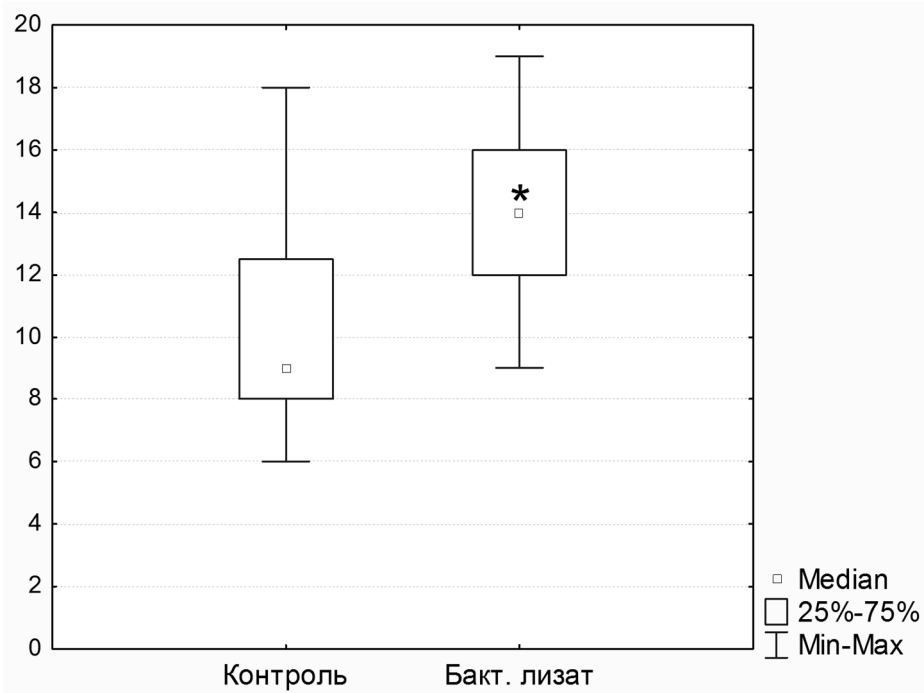


Рис. 4. Влияние бактериального лизата на длительность (месяцы) периода между предыдущей госпитализацией по поводу ХОБЛ и последующим обострением заболевания (с госпитализацией или без таковой) у пациентов с исходно нечастыми (< 2 раз в год) обострениями.

Примечание: \* –  $p=0,003$  в сравнении с контрольной группой.

У больных контрольной группы и пациентов, получавших иммуностимулятор, в целом подтверждена связь истории обострений с их последующей частотой.

Вероятно, вызванное бактериальным лизатом снижение частоты обострений ХОБЛ связано со стимуляцией противоинфекционной защиты пациентов. Важно то, что ОМ-85 и подобные ему препараты не только обладают вакциноподобным действием, связанным со стимуляцией адаптивного иммунного ответа против конкретных патогенов, из которых конструируются поливалентные бактериальные лизаты, но и активируют врожденные звенья против широкого спектра бактерий и вирусов [11]. Последние, в свою очередь, рассматриваются как ключевые триггеры обострений ХОБЛ [4].

Таким образом, пероральный бактериальный лизат 8 наиболее распространенных бактерий-возбудителей инфекций респираторного тракта при курсовом приеме пролонгировал период стабильного течения ХОБЛ и отсрочивал необходимость следующей госпитализации по поводу обострения этого заболевания примерно в равной степени в кластерах больных, различающихся по истории предыдущих обострений.

Полученные данные подтверждают целесообразность применения лизатов бактерий в комплексном лечении ХОБЛ, что достаточно

широко обсуждается в научной литературе [7, 8, 11-14], но пока не нашло отражения в соответствующих международных [9] и российских консенсусных документах [6].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2014. – № 2 (29). – С. 36-41.
2. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5-19.
3. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Корсун Л.В., Челенкова И.Н. Фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое исследование лекарственного лечения больных ХОБЛ // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2011. – № 2. – С. 60-61.
4. Калюжин О.В., Челенкова И.Н., Понежева Ж.Б. Влияние респираторных вирусов на течение хронической обструктивной болезни легких: на пути к оптимизации лечения // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 3. – С. 98-104.
5. Челенкова И.Н., Бунятян Н.Д., Трофименко И.Ю. Влияние перорального бактериального лизата на продолжительность ремиссии ХОБЛ: фармакоэпидемиологическое исследование // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2015. – № 4. – С. 49-52.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и

- лечению хронической обструктивной болезни легких // Русс. мед. журн. – 2014. – № 5. – С. 331-347.
7. *Braido F., Tarantini F., Ghiglione V., Melioli G., Canonica G.W.* Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2007. – Vol. 2, N 3. – P. 335-345.
  8. *Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P.* Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 62-68. – doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
  9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2016). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2016.
  10. *Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R., Miller B., Lomas D.A., Agusti A., Macnee W., Calverley P., Rennard S., Wouters E.F., Wedzicha J.A.* Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, N 12. – P. 1128-1138. – doi: 10.1056/NEJMoa0909883.
  11. *Koatz A.M., Coe N.A., Cicerán A., Alter A.J.* Clinical and Immunological Benefits of OM-85 Bacterial Lysate in Patients with Allergic Rhinitis, Asthma, and COPD and Recurrent Respiratory Infections // *Lung.* – 2016. – Vol. 194, N 4. – P. 687-697. – doi: 10.1007/s00408-016-9880-5.
  12. *Pan L., Jiang XG, Guo J, Tian Y, Liu C.T.* Effects of OM-85 BV in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 55, N 10. – P. 1086-1092. – doi: 10.1002/jcph.518.
  13. *Sprenkle M.D., Niewoehner D.E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J.* Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review // *COPD.* – 2005. – Vol. 2, N 1. – P. 167-175.
  14. *Steurer-Stey C., Bachmann L.M., Steurer J., Tramèr M.R.* Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review // *Chest.* – 2004. – Vol. 126, N 5. – P. 1645-1655.