

11. Busse W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1215-1222.
12. Firemann P., Prenner B.M., Vinsken W. et al. Long term safety and efficacy of chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Ann. Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2001; 86 (5): 557-565.
13. Magnussen H. E quivalent asthma control after dose reduction with HFA 134a beclomethasone solution aerosol. Comparative Inhaled Steroid Investigation Group (CISIG). *Respir. Med.* 2000. 94: 561-567.
14. Juniper E., Price D., Stampone P.A. et al. Clinically important improvement in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest* 2002; 121 (6): 1824-1832.
15. Aubier M., Wettenger R., Gans S.J. Efficacy of HFA-beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol (800 mcg/day) versus HFA-fluticasone propionate (1 000 mcg/day) in patients with asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (1): 212-220.
16. Worth H., Muir J.F., Pieters W.R. Comparison of Hydrofluoroalkane-Beclomethasone Dipropionate Autohaler™ with Budesonide Turbuhaler™ in asthma control. *Respiration* 2001; 68: 517-526.
17. Thompson P., Davies R.J., Yong W.F. et al. Safety of hydrofluoroalkane-134 a beclomethasone propionate extrafine aerosol. *Respir. Med.* 1998; 92 (suppl.A): 33-39.
18. Reichel W., Dahl R., Ringdal N. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate breath actuated inhaler (400 mcg/day) versus budesonide dry power inhaler (800 mcg/day) in asthma. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55 (1): 100-106.
19. Rocca-Serra J.P., Vicaud E., Lefrancois G, Umile A. Efficacy and tolerability of new non-extrafine formulation of beclomethasone HFA-134a in patients with asthma. Comparison with Beclomethasone CFC. *Clin. Drug Invest.* 2002; 22 (10): 653-665.
20. Lenney J., Innes J., Cropmton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and preference of seven inhalation devices. *Respir. Med.* 2000; 94: 496-500.
21. Price D., Thomas M., Mitchell G. et al. Improvement of asthma control with breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI); a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurized metered dose inhaler (MDI) or breath-actuated device. *Respir. Med.* 2003; 97 (1): 12-19.
22. Haycox A., Mitchel G., Nizol C. et al. Cost effectiveness of asthma treatment with breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI)-a prescribing claim study of 1856 patients using a traditional pressurized metered dose inhaler (MDI) or breath-actuated device. *J. Med. Econom.* 2002; 5 (1): 65-77.
23. Lipworth B.J. Targets for inhaled treatment. *Respir. Med.* 2000; 94 (suppl. D): S13-S16
24. Edbarker S. Pharmacological factors that influence the choice of inhaled corticosteroids. *Drugs* 1999; 58 (suppl 4): 7-16.
25. Kelly H.W. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: Part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled steroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (4, pt 2): S36-S51.
26. Ganderton D., Lewis D., Davies R. Modulite®: a mean of designing the aerosol generated by pressurized metered dose inhalers. *Respir. Med.* 2002; 96 (suppl. D): S3-S8.

Поступила 29.10.04

© СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., КЛЯЧКИНА И.Л., 2004

УДК 616.24-036.12-085.243.032.23

А.И.Синопальников, И.Л.Клячкина

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ СТАБИЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, Кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ, Москва

В последние годы отмечен едва ли не повсеместный рост популярности системных и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Так, например, в Канаде в структуре пациентов, получающих гормональную терапию, более 40 % составляют больные ХОБЛ [1]; врачи общей практики во Франции и в Великобритании при ведении больных ХОБЛ прибегают к помощи иГКС в 70-76 % случаев [2, 3]. Здесь важно отметить, что приемлемая аргументация подобного "терапевтического максимализма" присутствует только у 10-30 % больных.

Побудительными мотивами к широкому назначению иГКС больным ХОБЛ явились их высокая противовоспалительная активность, продемонстрированная на

примере больных бронхиальной астмой (БА), формальная близость патофизиологии ХОБЛ и БА (хроническое воспаление дыхательных путей) [4, 5], а также в части случаев неудовлетворенность эффективностью бронхолитической терапии. Складывается впечатление, что клиницисты "неизбежно" должны были прийти к использованию иГКС при лечении ХОБЛ.

Между тем до настоящего времени необходимость применения такого лечения очевидна не для всех специалистов, что, в частности, находит отражение на страницах многочисленных национальных и международных руководств, авторы которых весьма осторожно ставят вопрос о целесообразности применения иГКС при стабильном течении ХОБЛ (табл. 1).

Так, при анализе 41 рекомендаций/руководств по диагностике и лечению ХОБЛ (включая и *Global*

Современный взгляд на роль и место иГКС в лечении пациентов со стабильным течением ХОБЛ

Показания	GOLD, 2003 [4]	ATS/ERS, 2004 [6]	BTS, 2004 [7]
к назначению иГКС	Конкретные показания отсутствуют	Комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия каждым из лекарственных средств в отдельности во влиянии на частоту обострений и самочувствие пациента. Наиболее демонстративно это терапевтическое превосходство у пациентов со снижением $ОФВ_1 < 50\%$	Комбинированная терапия показана в тех случаях, когда при монотерапии иГКС или ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия сохраняется одышка. Клиническая эффективность комбинированной терапии — обратное развитие симптомов заболевания — оценивается в течение ближайших 4 нед.
к назначению иГКС в комбинации с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия	иГКС показаны больным ХОБЛ тяжелого / крайне тяжелого течения со снижением $ОФВ_1 < 50\%$ от должных значений, переносящим повторные обострения, у которых несмотря на регулярную терапию бронхолитиками сохраняются выраженные симптомы заболевания	иГКС показаны больным с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ ($ОФВ_1 < 50\%$), повторными обострениями заболевания и ухудшением самочувствия	иГКС показаны пациентам с $ОФВ_1 \leq 50\%$, переносящим в течение года, по крайней мере, 2 обострения, требующие назначения антибиотиков или системных глюкокортико-стероидов. Задачи лечения иГКС — снижение частоты обострений, замедление темпов ухудшения самочувствия, но не улучшение показателей бронхиальной проходимости <i>per se</i>

Примечание: ATS/ERS — рекомендации Американского торакального общества / Европейского респираторного общества; BTS — рекомендации Британского торакального общества.

Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD) оказывается, что авторы только 2 из них рекомендуют применение иГКС в качестве базисной терапии (терапии I линии) ХОБЛ (табл. 2). Значительно чаще гормональная терапия рассматривается в качестве дополнения к применяемым бронхолитикам короткого и/или длительного действия (табл. 3). При этом формальным показанием для назначения иГКС является необходимость проведения симптоматической терапии больных ХОБЛ тяжелого/крайне тяжелого течения со снижением $ОФВ_1 < 50\%$ от должных значений, переносящих повторные обострения, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронхолитиками [4].

Итак, насколько оправдано применение иГКС у больных со стабильным течением ХОБЛ? Показательно, что в медицинской периодической печати, на представительных пульмонологических форумах мы находим диаметрально противоположные ответы на этот вопрос — *pro et contra*, — аргументируемые результатами одних и тех же исследований [9, 10].

Так следует ли назначать иГКС больным ХОБЛ? Исходя из известного определения ХОБЛ¹, логично предположить, что главными целями лечения заболевания должны быть модификация воспаления дыхательных путей и легочной ткани, замедление темпов падения бронхиальной проходимости и увеличение обратимости бронхиальной обструкции.

Маркером прогрессирования ХОБЛ является уменьшение $ОФВ_1$ в течение календарного года: у практически здоровых людей в возрасте ≥ 25 лет снижение $ОФВ_1$ составляет менее 30 мл/год, у так называемых чувствительных курильщиков табака — около 40–50 мл/год, а у больных ХОБЛ — 60 мл/год и более.

Одним из ведущих признаков ХОБЛ является отсутствие обратимости/ограниченная обратимость бронхиальной обструкции, документируемая результатами бронходилатационной пробы [4]. Однако до настоящего времени не установлены пределы увеличения $ОФВ_1$ при ХОБЛ, что делает дифференциацию между ХОБЛ и БА по этому показателю практичес-

¹ ХОБЛ — заболевание, характеризующееся прогрессирующей бронхиальной обструкцией, обратимой лишь частично. Прогрессирующая бронхиальная обструкция обусловлена патологическим воспалительным ответом легких на ингаляционную экспозицию повреждающих частиц и газов [4].

Таблица 2

Рекомендации по применению глюкокортикостероидов в качестве базисной терапии (терапии I линии) [8]

Глюкокортикостероиды	Монотерапия	Комбинация с другими препаратами	Монотерапия или комбинация
Системные, n (%)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
Ингаляционные, n (%)	0 (0)	2 (5)	0 (0)

Примечание: здесь и в табл. 3: n — число рекомендаций; в скобках — % от общего числа рекомендаций.

ки невозможной [11]. Между тем оценка степени прироста ОФВ₁ крайне важна для интерпретации результатов лечения иГКС как у больных ХОБЛ, так и у больных БА.

Согласно результатам отдельных исследований, непродолжительный прием системных глюкокортикостероидов сопровождается существенным увеличением ОФВ₁ (> 15 % по сравнению с исходным уровнем) у 10 % больных ХОБЛ; как правило, у этих же пациентов положительной оказывается и бронходилатационная проба [12]. При этом без ответа остается один принципиальный вопрос, имеется ли у данной категории больных ХОБЛ сопутствующая БА, поскольку зачастую отсутствуют четкие различия между этими заболеваниями у пациентов, "отвечающих" на прием глюкокортикостероидов [13].

Впрочем, гораздо больший интерес вызывают результаты плацебоконтролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности длительного приема иГКС, проведенных в Европе и США, в которых изучалась эффективность применения ГКС у больных со стабильным течением ХОБЛ. Всего в исследованиях приняли участие около 6 000 больных ХОБЛ с необратимой бронхиальной обструкцией, продолжавших курить или "экс-курильщиков"; в исследования не включались больные с клинико-анамнестическими признаками БА, наличием атопии, значительной обратимостью ОФВ₁ (> 10 %) ².

Главная цель этих исследований — *Copenhagen City Lung Study* [14], *EUROSCOP* ³[15], *Lung Health Study* [16], *ISOLDE* ⁴[17] — состояла в проверке предположения о том, что длительный (36–42 мес.) прием иГКС в высоких дозах больными ХОБЛ способен замедлить темпы прогрессирующего падения ОФВ₁ (табл. 4).

В исследовании *Copenhagen City Lung Study* приняли участие 290 больных ХОБЛ средней степени

Таблица 3

Рекомендации по применению глюкокортикостероидов в качестве дополнительной терапии [8]

Глюкокортикостероиды	Терапия II линии	Терапия III линии	Терапия в особых случаях
Системные	3 (7)	6 (15)	17 (41)
Ингаляционные	4 (10)	9 (22)	19 (46)

тяжести в возрасте $59 \pm 0,5$ лет, из которых около 44 % больных продолжали курить, а еще 31 % — курили в прошлом [14]. Одним из критериев включения являлось отсутствие обратимости бронхиальной обструкции (ОФВ₁ < 15 % после ингаляции 1,0 мг тербуталина и/или приема 37,5 мг преднизолона в течение 10 дней). Больные, включенные в лечебную группу, получали Будесонид в дозе 1 200 мкг/день в первые 6 мес. и 800 мкг/день — в последующие 30 мес. В обеих группах степень падения ОФВ₁ оказалась сопоставимой — 46,0 мл/год (в лечебной группе) и 49,1 мл/год (в группе плацебо), что позволило авторам высказать сомнения в целесообразности длительного применения иГКС больными ХОБЛ [14].

В исследовании *EUROSCOP*, также продолжавшемся 3 года, приняли участие 1 277 больных ХОБЛ средней степени тяжести в возрасте $52,4 \pm 0,21$ лет, 72,8 % из числа которых продолжали курить [15]. Больные, включенные в лечебную группу, получали Будесонид в дозе 800 мкг/день. В этом исследовании, как и в исследовании *ISOLDE* [17], было отмечено небольшое, но достоверное увеличение постбронходилатационного ОФВ₁ на фоне приема иГКС. Через 6 мес. от начала лечения у больных, получавших Будесонид, ОФВ₁ увеличился в среднем на 17,0 мл, тогда как у больных, получавших плацебо, уменьшился на 81,0 мл. В дальнейшем, однако, темпы падения ОФВ₁ в обеих группах сравнялись и составили: 57 мл — в лечебной группе и 69 мл — в группе, получавшей плацебо.

Сходные результаты были получены и в исследовании *Lung Health Study*, продолжавшемся 42 мес. и включавшем в себя 1 116 пациентов (средний возраст — $56,3 \pm 0,2$ года) со среднетяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ < 65 %), из которых 90,2 % продолжали курить [16]. Больные, включенные в лечебную группу, получали триамсинолона ацетонид в суточной дозе 1 200 мкг. И в этом исследовании темпы ежегодного падения ОФВ₁ в лечебной группе и в группе

² В рамках стандартизованной бронходилатационной пробы измерения ОФВ₁ осуществлялись до и через 15 мин после ингаляции 400 мкг β₂-агониста короткого действия.

³ *EUROSCOP* — *EUropean Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.

⁴ *ISOLDE* — *Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe*.

Сравнительная эффективность иГКС и плацебо у больных со стабильным течением ХОБЛ

Исследование	Количество больных		Длительность исследования	ОФВ ₁ исходный, л (% должной)	Обратимость ОФВ ₁ (%)	Изменение ОФВ ₁ (мл/год)
	Всего	Рандомизировано				
<i>Copenhagen City Lung Study</i> [14]	290	Будесонид (<i>n</i> = 145)	36 мес.	2,36 ± 0,06 (86,2)	8,1 ± 0,06	-46,0
		vs. плацебо (<i>n</i> = 145)		2,39 ± 0,07 (86,9)		
<i>EUROSCOP</i> [15]	1 277	Будесонид (<i>n</i> = 634)	36 мес.	2,53 ± 0,64 (76,8)	2,9 ± 0,15	-57
		vs. плацебо (<i>n</i> = 643)		2,45 ± 0,05 (76,9)		
<i>Lung Health Study</i> [16]	1 116	Триамсинолон (<i>n</i> = 559)	42 мес.	2,28 ± 0,03 (68,5)	6,5 ± 7,3	-44,2 ± 0,12
		vs. плацебо (<i>n</i> = 557)		2,22 ± 0,03 (67,2)		
<i>ISOLDE</i> [17]	751	Флутиказон (<i>n</i> = 376) vs. плацебо (<i>n</i> = 375)	36 мес.	1,42 ± 0,02 (50,3) 1,40 ± 0,02 (50,0)	4,4 ± 0,18 4,4 ± 0,18	-50 ± 0,21 -59 ± 0,23

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с.

плацебо оказались сравнимыми — 44,2 мл/год и 47,0 мл/год соответственно.

Своеобразием исследования *ISOLDE* [17] явилось участие в нем больных (средний возраст — 63,8 ± 0,26 лет) с тяжелым течением ХОБЛ (постбронходилатационный ОФВ₁ < 50 %). Подобно многим больным ХОБЛ в Великобритании, более чем половина из них ранее получала иГКС. После отмены последних (перед началом исследования) произошло небольшое, но статистически достоверное уменьшение постбронходилатационного ОФВ₁, который вернулся к исходному уровню после назначения преднизолона внутрь. Через 3 мес. после начала лечения флутиказоном пропионатом было отмечено увеличение ОФВ₁ до 100 мл, в то время как в группе плацебо этот параметр продолжал уменьшаться. В последующем степень падения ОФВ₁ в обеих группах выравнивалась и составила 50 мл/год в лечебной группе и 59 мл/год — в группе плацебо.

Исследование, проведенное *International COPD Study Group*, включало в себя 281 больного с тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ < 55 %). В течение 6 мес. больные лечебной группы получали флутиказон пропионат в дозе 500 мг дважды в день. На фоне приема иГКС отчетливо уменьшились количество и тяжесть обострений заболевания, а после прекращения лечения частота обострений увеличилась в 12 раз, что оказалось сопоставимо с таковой у пациентов, получавших плацебо [18]. Этот эффект отмечен у больных с более тяжелым течением заболевания (постбронходилатационный ОФВ₁ < 1,5 л).

Итак, анализ представленных выше исследований показал, что длительный прием высокой дозы иГКС не замедлил последующего прогрессирующего падения показателя бронхиальной проходимости, хотя в 2 из них — *EUROSCOP*, *ISOLDE* — в течение нескольких мес. от начала лечения отмечался незначительный прирост ОФВ₁. У пациентов с тяжелым те-

чением ХОБЛ применение иГКС способствовало уменьшению числа тяжелых обострений заболевания и улучшению качества жизни.

С теоретических позиций, имелись веские основания ожидать развития нежелательных явлений при длительном приеме иГКС в высоких дозах, однако объективных подтверждений этому опасению получено не было. Уровень кортизола в плазме крови оказался ниже у пациентов, получающих флутиказон пропионат (исследование *ISOLDE*), но ни этот факт, ни возникновение синяков на коже не имели сколько-нибудь большого клинического значения. В ходе 3-летних исследований не удалось выявить негативного влияния иГКС на минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Исключением явилось лишь исследование *Lung Health Study*, в ходе которого при денситометрии было установлено снижение МПКТ в позвоночнике (-0,38 % в лечебной группе и +9,8 % в контрольной) и проксимальном отделе бедра (-2 % и -0,22 % соответственно) [16]. Более частые и клинически значимые нежелательные явления терапии глюкокортикостероидами наблюдаются при необходимости приема гормонов внутрь в периоды обострения ХОБЛ [19].

В соответствии с современными представлениями, в патогенезе ХОБЛ главную роль играет развитие хронического воспаления в дыхательных путях и в паренхиме легкого. При этом в желании обосновать применение иГКС у больных ХОБЛ проводится аналогия с хроническим воспалением дыхательных путей у больных БА, успешно контролируемом гормональной терапией. Однако воспаление при ХОБЛ заметно отличается от такового при БА. Так, при ХОБЛ в дыхательных путях и легочной паренхиме преобладают макрофаги и CD8⁺-лимфоциты, а в мокроте и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа помимо макрофагов еще и нейтрофилы; в то же время цитограмма воспаления при БА представлена пре-

Количество клеток в мм³ ткани слизистой дыхательных путей у больных ХОБЛ [25]

Клетки воспаления	Плацебо (n = 10)		Флутиказон (n = 14)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Фибробласты	36,0 (6–74)	30,1 (9–69)	23,6 (12–64)	20,0 (5–56)
Лимфомононуклеарные клетки	35,0 (10–145)	30,1 (0–182)	24,3 (11–196)	30,2 (0–179)
Тучные клетки	10,8 (4–23)	8,8 (1–24)	7,8 (1–33)	2,8 (1–14)*
Эозинофилы	1,8 (0–11)	0,0 (0–10)	1,1 (0–75)	1,2 (0–30)
Нейтрофилы	3,0 (0–10)	1,7 (0–8)	3,2 (1–12)	4,0 (0–23)*
Макрофаги	8,8 (3–20)	9,3 (1–20)	7,0 (3–31)	10,1 (0–20)
Плазматические клетки	3,9 (0–37)	3,6 (0–60)	5,0 (0–66)	1,8 (0–26)

Примечание: * — $p < 0,05$, флутиказон против плацебо.

имущественно эозинофилами, тучными клетками и CD4⁺-лимфоцитами. При обоих хронических заболеваниях отмечается повышенный выброс провоспалительных цитокинов, но при ХОБЛ преобладают интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), а при БА — IL-4, IL-5, и IL-13 [20, 21].

Высокая эффективность глюкокортикостероидов у больных БА объясняется их уникальной способностью модифицировать эозинофильноклеточное воспаление — уменьшение образования, рекрутирования в зону воспаления, активации и, что особенно важно, продолжительности жизни эозинофильных лейкоцитов [22].

В противоположность этому, в ходе хорошо организованных плацебоконтролируемых исследований с включением больных со среднетяжелым/тяжелым течением ХОБЛ не удалось продемонстрировать, что многомесячный прием иГКС в высоких дозах приводит бы к уменьшению в содержимом дыхательных путей/легочной ткани количества клеток воспаления, концентрации цитокинов и протеаз [23, 24]. Не удалось документировать (на клеточном и гуморальном уровне) противовоспалительную активность и высоких доз системных глюкокортикостероидов [24].

Для уточнения характера влияния иГКС на воспалительный процесс в слизистой дыхательных путей при ХОБЛ было проведено плацебоконтролируемое исследование [25], включавшее в себя 37 больных со стабильным течением ХОБЛ; больные были рандомизированы на 2 группы — получающих флутиказон пропионат (500 мкг дважды в день) и плацебо. Эндобронхиальная биопсия производилась до начала и по окончании 3-месячного лечебного периода. Как уже говорилось выше, именно в первые 3 мес. лечения флутиказоном пропионатом больных в рамках исследования ISOLDE было отмечено увеличение ОФВ₁, в связи с чем одной из задач было изучение морфологического субстрата этого явления. Было установле-

но статистически достоверное увеличение количества нейтрофилов и уменьшение количества тучных клеток в биоптатах слизистой дыхательных путей у больных, получавших флутиказон пропионат (табл. 5), из чего исследователи сделали следующий вывод — иГКС оказывает селективное противовоспалительное действие, очевидно, вследствие редукции количества тучных клеток в слизистой дыхательных путей. Возможно, это и объясняет некоторое улучшение показателей бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ на фоне кратковременного приема иГКС [26], поскольку, как было установлено ранее [27], существует прямая зависимость между количеством тучных клеток в слизистой дыхательных путей и гиперсекрецией бронхиальной слизи. Несколько позже удалось продемонстрировать тесную взаимосвязь между увеличением продукции бронхиальной слизи и снижением показателей бронхиальной проходимости, особенно наглядную при сопоставлении с показателями группы больных ХОБЛ без бронхиальной гиперсекреции [28].

В попытке объяснить относительную рефрактерность больных ХОБЛ (по сравнению с больными БА) к глюкокортикостероидам *P. Barnes et al.* разработали оригинальную гипотезу [29]. Как известно, при обоих заболеваниях активизируется большое количество генов, отвечающих за развитие хронического воспаления. Эти гены функционируют через ацетилирование гистонов, вокруг которых закручивается спираль ДНК. Ацетилирование открывает доступ к структуре хроматина, запуская процесс транскрипции гена и синтез протеинов, принимающих участие в индукции и поддержании воспалительной реакции. Глюкокортикостероиды же привлекают фермент гистондеацетилазу-2 (HDACA2), в результате чего прекращается транскрипция гена воспаления. Авторы предполагают, что у больных ХОБЛ функция HDACA2 подавлена в резуль-

тате табакокурения и оксидативного стресса, что ведет к редукции ответа на глюкокортикостероиды (рис.). Так, в частности, в результате оксидативного стресса образуется пероксинитрит, подавляющий активность HDAC2.

Итак, согласно результатам многочисленных исследований [14–17], длительный прием иГКС больными ХОБЛ сопровождается уменьшением частоты и тяжести обострений, улучшением качества жизни.

Вместе с тем ни в одном из исследований не удалось продемонстрировать благоприятного влияния иГКС на темпы прогрессирующего ухудшения бронхиальной проходимости. Здесь же следует обратить внимание и на тот факт, что во всех цитируемых исследованиях [14–17] иГКС применялись как препараты I линии, хотя, согласно современным руководствам/рекомендациям, они к таковым не относятся [8].

Важно подчеркнуть, что ХОБЛ — многокомпонентное заболевание, сопровождающееся воспалением дыхательных путей, мукоцилиарной дисфункцией, структурными изменениями, системным компонентом, ограничением воздушного потока. Отсюда очевидно, что и лечение ХОБЛ не может искусственно

ограничиваться каким-либо одним классом лекарственных средств.

Необходимо отметить, что бронхолитическими препаратами длительного действия успешно контролируются многие патогенетические компоненты ХОБЛ: ограничение "воздушной ловушки" и, как следствие этого, уменьшение гиперинфляции и остаточного объема легких, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни, нормализация мукоцилиарного клиренса и облегчение экспекторации мокроты, подавление избыточной продукции бронхиальной слизи, ограничение развития перибронхиального фиброза и, наконец, уменьшение дисфункции дыхательных мышц.

Таким образом, совершенно очевидно, что монотерапия иГКС не обеспечивает существенного клинического улучшения в течение заболевания пациентам с ХОБЛ, поскольку воспалительный процесс в дыхательных путях при этом заболевании оказывается, в известном смысле, рефрактерным к гормональной терапии. И сегодня при определении места иГКС в комплексной терапии ХОБЛ следует считать целесообразным их назначение больным с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания (ОФВ₁ < 50 % от должных значений), переносящим повторные обострения, у которых, несмотря на регулярную терапию бронхолитиками, сохраняются выраженные симптомы [4].

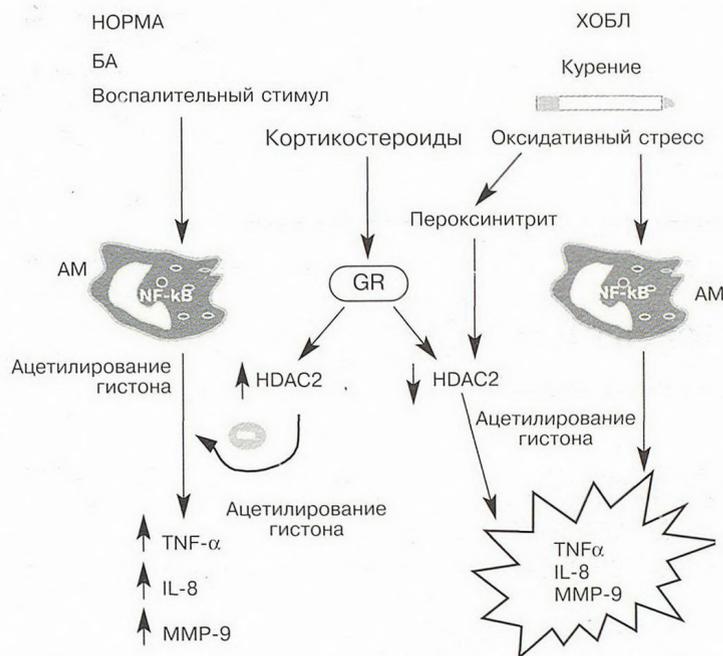


Рис. Схема стимулирования макрофагов [30]

Стимулированные макрофаги у здорового индивида или у больного БА активируют нуклеарный фактор кВ (NF-kB) и другие факторы транскрипции с тем, чтобы "включить" гистонацетилазную ферментацию, что, в свою очередь, необходимо для ацетилирования гистона. Следствием этих превращений является транскрипция гена, ответственного за продукцию провоспалительных белков, например, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина-8 (IL-8) и матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9). Глюкокортикостероиды связываются с глюкокортикоидными рецепторами (GR), привлекают гистонацетилазу-2 (HDAC2) и, изменяя ацетилирование гистона, выключают активность гена воспаления.

При ХОБЛ сигаретный дым активизирует макрофаги так же, как и у здорового человека. Однако оксидативный стресс блокирует активность HDAC2 (вероятно, через образование пероксинитрита). При этом усиливается воспалительный ответ на активацию NF-kB, но уменьшается противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов, так как HDAC2 не может осуществить ацетилирование гистона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jakcevicus C.A., Chapman K.R. Prevalence of inhaled corticosteroid use among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a survey. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 160–164.
2. Roche N., Lepage T., Bourcereau J., Terriox P. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 903–908.
3. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute, update 2003.
5. Хроническая обструктивная болезнь легких (Федеральная программа). Практическое руководство для врачей. М.; 2004.
6. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS-position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
7. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl.): i1–i232.
8. Iqbal A., Schloss S., George D. et al. Worldwide guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: A comparison of diagnosis and treatment recommendations. *Respirology* 2002; 7: 233–239.
9. Calverley P.M.A. Inhaled corticosteroids are beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 341–342.
10. Barnes P.J. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 342–343.
11. Nisar M., Walshaw M.J., Earis E. et al. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1990; 45: 190–194.
12. Davies L., Nisar M., Pearson M.G. et al. Oral corticosteroid trials in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Quart. J. Med.* 1999; 92: 395–400.

13. Chanez P., Vignola A. M., O'Shaughnessy T. et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1529–1534.
14. Vestbo J., Sorensen T.P., Lange A. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
15. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
16. The Lung Health Study Research Group, Altose M.D., Redline S. et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
17. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
18. Jarad N.A., Wedzicha J.A., Burge P.S. et al. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1999; 93: 161–168.
19. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M.A. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460.
20. Jeffery P.K. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53: 129–136.
21. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530–534.
22. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: an update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: S1–S53.
23. Culpitt S.V., Nightingale J.A., Barnes P.J. Effect of fluticasone propionate on induced sputum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1635–1639.
24. Keatings V.M., Jatakanon A.Y., Worsdel M. et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 542–548.
25. Gzyzcki M.J., Hattotuwa K.T., Barnes P.J. et al. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* 2002; 57: 799–803.
26. Burge P.S. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287–288.
27. Nadel J.A. Role of mast cell and neutrophil proteases in airway secretion. *Am. J. Respir. Care Med.* 1991; 144: 548–551.
28. Westbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am. J. Respir. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535.
29. Barnes P., Kazuhiro I., Adcock I.M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
30. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 206–210.

Поступила 23.11.04

© БЕЛОВ Б.С., 2004

УДК 615.33.017:616-056.3

Б.С. Белов

КЛАРИТРОМИЦИН: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Макролидные антибиотики применяются в клинической практике в течение 50 лет. Основу химической структуры этих препаратов составляет макроциклическое лактонное кольцо, соединенное с одним или несколькими сахарами. В зависимости от числа атомов углерода в кольце выделяют 14-членные, 15-членные и 16-членные макролиды.

Первый препарат этого класса — эритромицин — был получен в 1952 г. из почвенного грибка *Streptomyces erythreus* и явился прототипом для всех природных и полусинтетических макролидов. Широкое использование эритромицина при лечении различных инфекций у взрослых и детей позволило выявить ряд его отрицательных свойств: относительно узкий спектр антибактериального действия, нестабильность в кислой среде (что влечет за собой плохое всасывание из желудочно-кишечного тракта и низкую биодоступность), недостаточно высокие концентрации в тканях, быструю элиминацию, требующую частого дозирования, частые побочные эффекты со стороны

желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем были синтезированы и внедрены в клиническую практику новые 14-членные макролиды с улучшенными биологическими и фармакокинетическими свойствами. К их числу относится кларитромицин.

Кларитромицин представляет собой полусинтетический антибиотик — макролид, состоящий из 14-членного лактонного кольца, связанного с двумя сахарами. Он отличается от эритромицина наличием метокси-группы в 6-й позиции лактонного кольца, что обуславливает кислотостабильность и улучшенные антибактериальные и фармакокинетические свойства. Основной метаболит кларитромицина — 14-гидроксиэпимер (14-гидроксикларитромицин — 14-ГКМ), также обладает противомикробной активностью, синергидной с основным препаратом в отношении различных бактерий *in vitro*.

По механизму действия кларитромицин не отличается от других макролидных антибиотиков. Его антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза