

## Эффективность эналаприла в улучшении толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ХОБЛ

В ряде исследований уже высказывалось предположение о том, что у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) происходит активация симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем, что может приводить к возникновению негативных сердечно-сосудистых эффектов, а также мышечной дистрофии.

Целью исследования F. Di Marco и соавт. была оценка эффективности ингибиторов АПФ при выполнении кардионагрузочных тестов у пациентов с ХОБЛ, главной конечной точкой – улучшение вентиляции легких при физических нагрузках. По дизайну это было двойное слепое плацебо контролируемое исследование, в котором принимали участие 21 пациент с ХОБЛ (средний уровень ОФВ<sub>1</sub> < 60%) без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. В течение 4 нед участники получали дополнительное лечение эналаприлом (10 мг) либо плацебо. Завершили исследование 18 пациентов.

Выявлено, что эналаприл не имел дополнительного преимущества в улучшении вентиляции легких при физических нагрузках, а также не влиял на пиковую концентрацию O<sub>2</sub>. При этом у пациентов отмечалось некоторое ухудшение диффузионной способности легких. Таким образом, ингибиторы АПФ не улучшают вентиляционную способность легких у пациентов с ХОБЛ без сердечно-сосудистой патологии.

*Pulmonary Pharmacology & Therapeutics; 23(3):159-164*

## Ингибиторы TNFα у пациентов с БА и ХОБЛ: новые возможности терапии

Фактор некроза опухоли α (TNFα) является плейотропным цитокином, оказывающим различные эффекты в организме человека, такие как промочия/ингибция роста, ангиогенез, цитотоксичность, воспалительный эффект, иммуномодуляция. TNFα принимает участие в формировании некоторых воспалительных реакций, в том числе и воспалительного процесса в бронхолегочной системе. В литературе уже упоминалось о возможной патогенетической роли этого цитокина в формировании таких воспалительных заболеваний, как БА и ХОБЛ; в настоящее время ингибиторы TNFα (инфликсимаб, голимумаб и этанерцепт) рассматриваются как перспективные препараты для лечения указанных патологий.

M.G. Matega и соавт. проанализировали данные литературы и выявили, что в нескольких клинических исследованиях ингибиторы TNFα оказывали положительное воздействие на небольшие когорты пациентов с тяжелым течением БА, при этом благоприятного эффекта в отношении больных ХОБЛ отмечено не было. Однако в одном наблюдательном исследовании с участием пациентов, страдающих ХОБЛ и ревматоидным артритом, была продемонстрирована корреляция между лечением ингибиторами TNFα и снижением частоты госпитализаций по поводу ХОБЛ. Это позволяет предположить, что существует возможность таргетной терапии ингибиторами TNFα у пациентов с воспалительными заболеваниями легочной системы.

Поскольку БА и ХОБЛ являются гетерогенными заболеваниями с множеством фенотипов, требуется тщательный учет критериев для определения целевых групп такого лечения. Таким образом, существует необходимость в проведении дальнейших исследований для определения целевых групп терапии с применением ингибиторов TNFα, а также оценки ее эффективности.

*Pulmonary Pharmacology & Therapeutics; 23(2):121-123*

## Эффективность силденафила у пациентов с прогрессирующим идиопатическим фиброзирующим альвеолитом

У пациентов с прогрессирующим идиопатическим фиброзирующим альвеолитом ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил может селективно улучшать кровообращение в легких, что способствует улучшению в них газообмена.

J. de Andrade и соавт. в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании проверили гипотезу о том, что лечение силденафилом будет способствовать повышению толерантности к физическим нагрузкам (увеличению пройденной дистанции), уменьшению одышки и улучшению качества жизни у пациентов, страдающих идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, с диффузной способностью легких < 35%.

Испытание проводили в два этапа. Первый представлял собой плацебо контролируемое сравнительное исследование эффективности силденафила и плацебо в течение 12 нед. Главной конечной точкой было количество пациентов, у которых пройденная за 6 мин дистанция увеличивалась на ≥ 20%. Вторичная конечная точка включала улучшение оксигенации, уменьшение одышки, повышение качества жизни.

Второй этап также длился 12 нед и проходил в виде открытого испытания, во время которого все пациенты получали силденафил. Всего в исследовании приняли участие 180 пациентов. При оценке результатов выявили, что разница между группами относительно главной конечной точки не была статистически значимой. У 9 из 89 (10%) пациентов в группе силденафила и 6 из 91 (7%) участника в группе плацебо отмечалось увеличение пройденной за 6 мин дистанции на 20% и более (p=0,39). Тем не менее удалось отметить незначительное, но достоверное улучшение уровня оксигенации, диффузной способности легких, уменьшение одышки и повышение качества жизни в группе силденафила по сравнению с группой плацебо. Количество побочных эффектов было сопоставимо в обеих группах.

Результаты исследования не показали значительного преимущества силденафила в достижении главной конечной точки у пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, однако у больных, получавших лечение силденафилом, было отмечено некоторое улучшение вторичной конечной точки, что дает основания говорить

о потенциальной эффективности препарата в лечении данной патологии. В любом случае эта гипотеза требует подтверждения в более крупных клинических испытаниях.

*N Engl J Med 2010; published at www.nejm.org on May 18, 2010*

## Влияние MMP12 на функцию легких и течение ХОБЛ у пациентов из групп высокого риска

Генетические различия могут влиять на особенности развития и течения БА и ХОЗЛ, особенно в группах пациентов высокого риска. G.M. Hunninghake и соавт. изучали взаимосвязь между функцией легких (ОФВ<sub>1</sub>) и однонуклеотидным полиморфизмом в гене, кодирующем матриксную металлопротеиназу-12 (MMP12), в семи когортах пациентов с участием более 8300 взрослых и детей.

В когорте изначально здоровых взрослых мужчин авторы исследовали взаимосвязь полиморфизма гена, кодирующего MMP12, и времени появления первых симптомов ХОЗЛ. Также был проведен анализ взаимосвязи полиморфизма этого гена с уровнем ОФВ<sub>1</sub> в двух когортах взрослых пациентов, страдающих ХОЗЛ, и лиц с высоким риском развития этой патологии. Выявлено, что один из функциональных вариантов гена MMP12 (rs2276109 [-82A→G]) прямо коррелировал с ОФВ<sub>1</sub> у детей с БА, а также в значительной степени ассоциировался с улучшением ОФВ<sub>1</sub> во всех когортах взрослых пациентов, которые продолжали курить, и бывших курильщиков (p=2×10<sup>-6</sup>). Отмечена взаимосвязь и между наличием данного варианта гена MMP12 и снижением риска возникновения ХОЗЛ в когорте здоровых пациентов (ОР 0,65; 95% ДИ 0,46-0,92; p=0,02), курильщиков (ОР 0,63; 95% ДИ 0,45-0,88; p=0,005), а также у пациентов с отягощенной наследственностью (ранняя манифестация ХОЗЛ у членов семей) (p=0,006).

Таким образом, наличие одной из аллелей гена, кодирующего MMP12 (rs2276109), ассоциируется с благоприятным эффектом на легкие у детей с БА, а также у курильщиков. Наличие данной аллели также ассоциируется с уменьшением риска возникновения ХОЗЛ у взрослых курильщиков.

*N Engl J Med 2009; 361: 2599-2608*

## Снижение уровня витамина D у пациентов с БА ассоциируется с дальнейшим ухудшением функции легких и сниженным ответом на ИКС

E.R. Sutherland и соавт. предположили, что у пациентов с БА концентрация витамина D в сыворотке может влиять на тяжесть заболевания и эффективность лечения. Авторы отмечают, что у взрослых пациентов с БА сниженный уровень витамина D ассоциируется с достоверным ухудшением функции легких, повышением констрикции дыхательных путей, а также со сниженным ответом на лечение кортикостероидами по сравнению с пациентами, у которых уровень витамина D в норме.

Чтобы проверить эту гипотезу, было проведено небольшое клиническое исследование с участием 54 больных БА, которые не курили (средний возраст 38 лет, средний уровень ОФВ<sub>1</sub> 82,9% от должного). Лечение ингаляционными кортикостероидами (ИКС) получали 24 пациента. В начале исследования средний уровень витамина D в сыворотке составлял 28,1 нг/мл. В ходе испытания у пациентов регулярно оценивали такие показатели, как уровень ОФВ<sub>1</sub>, ответ на лечение ИКС, а также уровень витамина D в сыворотке.

Выявлено, что более высокие уровни витамина D ассоциировались с улучшением функции легких, при этом увеличение уровня витамина D на 1 нг/мл коррелировало с улучшением ОФВ<sub>1</sub> в среднем на 21,0 мл. Такая корреляция была более выраженной в подгруппе пациентов, не получавших ранее ИКС: стандартизированная оценка для каждой единицы увеличения концентрации витамина D составляла 34,6 против 14,3 мл у пациентов, получавших ИКС (p=0,05).

Кроме того, у пациентов с уровнем витамина D < 30 нг/мл отмечались значительно худшие показатели пробы с метахолином по сравнению с лицами с нормальным содержанием витамина D.

Как отметил доктор Sutherland, полученные результаты позволяют предположить, что нормализация уровня витамина D у пациентов с БА может улучшить течение заболевания и ответ на лечение.

*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; 178(682-687)*

## Отказ от курения способствует уменьшению массы тела

Несмотря на то что за последние 30 лет во всем мире возросла распространенность ожирения, в настоящее время отмечается позитивная тенденция к снижению индекса массы тела (ИМТ) в популяции лиц, бросивших курить. Более глубокое понимание механизмов взаимосвязи ИМТ и статуса курения позволит влиять на продолжительность и качество жизни пациентов из группы риска ожирения.

Чтобы оценить данную взаимосвязь, в течение нескольких лет ученые изучали сведения о пациентах из Национальной базы данных с целью определить ИМТ и статус курения, а также их влияние на качество жизни. Выявлено четкое снижение ИМТ в случае отказа от курения практически во всех подгруппах пациентов, при этом достоверно увеличивалась продолжительность жизни (ОР 0,71) и повышалось ее качество (ОР 0,91). Последнее, как ожидается, в период до 2020 г. будет и далее улучшаться.

Ученые предполагают, что отказ от курения и снижение массы тела будут способствовать увеличению продолжительности жизни в среднем на 3,76 года либо значительному повышению ее качества. Ранее было достоверно показано, что курение оказывает негативное влияние на множество факторов человеческого здоровья, в первую очередь на функцию легких. Однако данные, полученные в этом наблюдательном исследовании, убедительно показывают, что курение оказывает выраженный негативный системный эффект и обладает прямым воздействием не только на органы-мишени, но и на метаболизм. Отказ от курения способствует уменьшению распространенности ожирения.

*N Engl J Med 2010; 362: 855-857*

Подготовила Татьяна Спринсян