



# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

препарат Беродуал Н, до складу якого входить  $\beta_2$ -агоніст (фенотеролу гідробромід) і М-холінолітик (іпратропію бромід), що створює протидію до обох точок прикладання вірусу. Беродуал Н здатний забезпечувати подвійний контроль симптомів бронхообструкції у разі вірусіндукованих загострень за наявності бронхіальної астми. Комбінація речовин зумовлює потенціал бронхолітичної дії без посилення небажаних ефектів за рахунок зменшення дози кожної з них. Наявність холінолітика, окрім бронхолітичного ефекту, призводить до зниження чутливості кашлевих рецепторів, зменшення споживання кисню дихальними м'язами, зменшення секретії мокрот.

На початку індукованої вірусом фази загострення бронхіальної астми рекомендовано використовувати розчин Беродуал для небулізації з подальшим переходом на дозований інгаляційний пристрій.

Переваги такої стратегії терапії знайшли відображення в міжнародних рекомендаціях щодо лікування бронхіальної астми. Так, згідно з рекомендаціями GINA, у разі загострення бронхіальної астми стратегія використання комбінованої бронхолітичної терапії  $\beta_2$ -агоністом та холінолітиком іпратропію бромідом може мати більш виражений ефект порівняно із застосуванням кожного з цих препаратів окремо. Крім того, доповнення терапії іншими контролюючими засобами має переваги перед призначенням вищих доз інгаляційних глюкокортикоїдів.

Також слід пам'ятати про явище поліморфізму  $\beta_2$ -адренорецепторів за гомозиготним типом, що має місце у представників європеїдної раси в 15% випадків, у представників монголоїдної та негроїдної раси у 30% випадків та обумовлює спотворення чутливості до  $\beta_2$ -адреноміметиків. Комбінована терапія дає можливість досягти бажаного бронходилататорного ефекту в цієї категорії хворих.

Зважаючи на механізм дії, лікування інгаляційними глюкокортикоїдами упродовж місяця або більш тривалого часу значно зменшує запалення дихальних шляхів, у той час як бронхіальна гіперреактивність знижується значно повільніше, що потребує додаткового призначення бронхолітика (Л.О. Яшина, 2006). Доцільно використовувати короткодіючі бронхолітики та холінолітики пролонгованої дії у випадках, коли потрібно вплинути на перебіг атипичних варіантів бронхіальної астми, а саме у разі:

- генералізованого нейрогенного холінергічного бронхоспазму;
- посиленої секретії слизу — «вологої астми» ( $M_2+M_3$ -холінолітичні рецептори у підслизових залозах);
- бронхіальної астми з перевагою нічних симптомів над денними чи збільшення їх частоти — «нічної астми»;
- вірусних інфекцій, особливо хронічних: гепатиту, ВІЛу, цитомегаловірусу, вірусу герпесу, папіломавірусу, які впливають на формування бронхоспастичного синдрому, пов'язаного з дисфункцією  $M_2$ -холінолітичних рецепторів (рецепторів зворотного зв'язку, що викликають стимуляцію п. vagus та викликають надмірний викид ацетилхоліну);
- бронхоспазму, викликаного прийомом  $\beta_2$ -блокаторів та інгібіторів АПФ.

Таким чином, використання комбінованого бронхолітичного препарату Беродуал Н, який містить  $\beta_2$ -агоніст і М-холінолітик, дає змогу суттєво підвищити ефективність лікування вірусіндукованих загострень бронхіальної астми й тим самим покращити контроль цього дуже поширеного й водночас серйозного, нерідко інвалідизуючого захворювання. Ефективний контроль астми дає можливість пацієнтам із цією нозологією жити повноцінно та здобувати значні досягнення. Про це свідчать яскраві приклади таких відомих спортсменів, як Девід Бекхем та Майкл Фелбс, які хворіють на бронхіальну астму.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

## Ефективність рофлумиласта при фенотипе ХОЗЛ з частими обострениями

Известно, что обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) ассоциируются с повышением заболеваемости и смертности, а также могут ускорять прогрессирование указанной патологии. Наиболее точным предиктором развития обострений является наличие таковых в анамнезе, что помогает идентифицировать фенотип ХОЗЛ с частыми обострениями. В данном *post-hoc* анализе изучали влияние рофлумиласта — препарата, который показал способность снижать частоту обострений ХОЗЛ, — на фенотип ХОЗЛ, связанный с частотой обострений.

Авторы провели объединенный анализ результатов двух плацебо контролируемых исследований, длительность периода наблюдения в которых составляла 1 год, с применением рофлумиласта (500 мг/день) у пациентов с симптомным течением ХОЗЛ и тяжелой обструкцией дыхательных путей (исследования M2-124, M2-125, идентификаторы ClinicalTrials.gov — NCT00297102 и NCT00297115). В общей сложности в этот анализ включили 3091 пациента с ХОЗЛ (62,5% со стадией III и 29,2% со стадией IV по классификации GOLD). На основании данных о частоте обострений в предыдущем году пациенты были распределены в соответствии с фенотипом заболевания: с частыми ( $\geq 2$ /год) или редкими обострениями ( $< 2$ /год).

Среди пациентов с исходно частыми обострениями, получавших рофлумиласт, у 32% участников регистрировались частые обострения в течение последующего года терапии, тогда как среди больных, принимавших плацебо, частые обострения были отмечены у 40,8% (ОР 0,799;  $p=0,0148$ ). У 17,5% пациентов с исходно редкими обострениями на фоне терапии рофлумиластом последние стали отмечаться чаще; среди получавших плацебо этот показатель составил 22,9% (ОР 0,768;  $p=0,0018$ ). Снижение частоты тяжелых обострений, ведущих к госпитализации и смерти, было сходным в подгруппах и отмечалось независимо от сопутствующего применения  $\beta_2$ -агонистов длительного действия или предыдущей терапии ингаляционными кортикостероидами (до включения в исследование). Бронхиальная обструкция усилилась у 26,4% пациентов со стадией III ХОЗЛ по классификации GOLD в группе рофлумиласта и у 38,9% лиц в группе плацебо ( $p=0,0042$ ).

Таким образом, у пациентов с ХОЗЛ терапия рофлумиластом способствовала модификации фенотипа заболевания: от характеризующегося частыми обострениями к более стабильному течению с редкими обострениями.

Wedzicha J.A. et al. Chest. 2012 Nov. 1.

## Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 улучшают чувствительность эндотелиоцитов легких к кортикостероидам в условиях окислительного стресса

В ряде клинических исследований показано, что курение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОЗЛ тесно ассоциировано с рефрактерностью к кортикостероидам. В данной работе исследователи проанализировали динамику чувствительности к кортикостероидам эндотелиальных клеток легочной артерии человека под воздействием сигаретного дыма, а также потенциальные эффекты добавления к терапии ингибитора фосфодиэстеразы-4.

Уровень интерлейкина (ИЛ) 8 измеряли в клеточных супернатантах с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Уровень гистоновой деацетилазы, гистоновой ацетилазы и внутриклеточного уровня цАМФ измеряли с помощью колориметрического анализа и иммуноферментного анализа соответственно. Экспрессию изотипов фосфодиэстеразы-4 и глюкокортикоидных рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  оценивали с помощью ПЦР в реальном времени.

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 ролипрам дозозависимо ингибировал секрецию ИЛ-8, индуцированную воздействием 5% экстракта сигаретного дыма. В отличие от ролипрама дексаметазон не продемонстрировал ингибирующего влияния на секрецию ИЛ-8. Добавление ролипрама в субтерапевтической концентрации к дексаметазону повысило ингибирующее действие кортикостероида до 45% от исходного. 5% экстракт сигаретного дыма ингибировал активность гистоновой деацетилазы и увеличивал активность гистоновой ацетилазы, что обуславливало снижение чувствительности к кортикостероидам. Ролипрам не изменял активности гистоновой деацетилазы, однако частично ингибировал активность гистоновой деацетилазы. При воздействии 5% экстракта сигаретного дыма происходила активация всех изотипов фосфодиэстеразы-4 с последующим ингибированием цАМФ. Дексаметазон снижал экспрессию всех изотипов фосфодиэстеразы-4 и в комбинации с ролипрамом продемонстрировал дополнительное повышение уровня цАМФ. Кроме того, ролипрам усиливал экспрессию глюкокортикоидных рецепторов  $\alpha$  и ингибировал увеличение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов  $\beta$ , индуцируемое сигаретным дымом.

Таким образом, комбинация ролипрама и дексаметазона продемонстрировала аддитивный эффект и улучшение чувствительности эндотелиальных клеток легочной артерии к глюкокортикоидам. Эти результаты имеют определенную клиническую ценность и свидетельствуют о возможности повышения эффективности противовоспалительной терапии с использованием комбинации ингибитора фосфодиэстеразы-4 и глюкокортикоидов.

Ortiz J.L. et al. Allergy. 2012 Nov. 5.

## Естественное течение ХОЗЛ в долгосрочной перспективе: тяжелые обострения и смертность

Сведения о том, как тяжелые обострения влияют на естественное течение ХОЗЛ в долгосрочной перспективе и смертность пациентов, немногочисленны. Используя базу данных системы здравоохранения провинции Квебек (Канада), авторы исследования сформировали когорту пациентов ( $n=73\ 106$ ), впервые госпитализированных по поводу ХОЗЛ за период 1990-2005 гг. Регистрировались все случаи госпитализаций по поводу ХОЗЛ и летальные исходы в течение периода наблюдения, который закончился 31 марта 2007 г.

За 17-летний период умерли 50 580 человек, при этом 50 и 75% случаев смерти имели место в первые 3,6 и 7,7 года наблюдения соответственно. Медиана времени от 1-й до 2-й госпитализации по поводу обострения ХОЗЛ составила около 5 лет. Этот показатель был существенно меньше между последующими обострениями и составлял  $\geq 4$  мес между 9-м и 10-м обострениями. Риск развития тяжелого обострения в будущем увеличился в 3 раза после 2-го тяжелого обострения и в 24 раза после 10-го обострения по сравнению с соответствующим показателем после 1-го обострения. Смертность после тяжелого обострения достигала пикового значения — до 40 случаев на 10 тыс. пациентов за 1 день — в течение 1-й недели после госпитализации, постепенно снижаясь до 5 летальных исходов через 3 мес после госпитализации.

Таким образом, ХОЗЛ вызывает быстрое ухудшение состояния здоровья уже после 2-го тяжелого обострения. Существенное увеличение смертности наблюдается в первые недели после каждого тяжелого обострения. Стратегические цели в ведении ХОЗЛ должны обязательно включать пролонгирование периода до второго тяжелого обострения и оптимизацию терапии тяжелых обострений с целью уменьшения обусловленных ими показателей ранней смертности.

Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Thorax. 2012 Nov. 67 (11): 957-63.

Підготувала **Наталья Мищенко**

