

С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова

Ингаляционные глюкокортикостероиды и риск развития пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

S.N.Avdееv, G.E.Baymakanova

Inhaled steroids and risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled steroids, community-acquired pneumonia.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, внебольничная пневмония.

Как часто пневмония развивается у больных ХОБЛ?

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе [1]. По данным недавно выполненного исследования со всемирным охватом (BOLD), распространенность ХОБЛ II стадии и выше в мире среди лиц старше 40 лет составляет $10,1 \pm 4,8\%$, для мужчин — $11,8 \pm 7,9\%$ и для женщин — $8,5 \pm 5,8\%$ [2]. По данным исследования PLATINO, проведенного в странах Латинской Америки, распространенность ХОБЛ среди лиц старше 40 лет составляет от 7,8 до 20 % [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире и составляет 4,8 % всех причин смерти [4].

Внебольничная пневмония (ВП) также относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека. Заболеваемость ВП в развитых странах колеблется от 2 до 15 случаев на 1 000 человек в год, а летальность среди госпитализированных больных достигает 5–15 % [5–7].

Какие существуют взаимоотношения между ХОБЛ и ВП, или как часто пневмония развивается у больных ХОБЛ?

В настоящее время есть основания рассматривать ХОБЛ как фактор риска для развития ВП. Многочисленные исследования, посвященные изучению ВП, показали, что ХОБЛ упоминается как сопутствующая патология у 19–62 % пациентов с ВП (табл. 1) [8–17].

В исследовании *M. Merino-Sanches et al.* было показано, что заболеваемость ВП у больных с обострением ХОБЛ в 2 раза выше, чем у пациентов в общей популяции [18]. При обследовании 596 больных ХОБЛ было установлено, что общее число ВП у больных ХОБЛ составило 55,5 на 1 000 человеко-лет. В недавно проведенном нами исследовании частота встречаемости ВП у больных с обострением

ХОБЛ составила 18,7 % случаев [19], что согласуется с данными других авторов [18].

С другой стороны, среди больных ВП больные с обструктивными заболеваниями легких занимают довольно большой удельный вес. В исследовании *W.G. Boersma et al.* при проведении функциональных исследований среди 126 больных с ВП бронхиальная обструкция и бронхиальная гиперреактивность были выявлены в целом у 59 % пациентов [20]. На основании полученных данных авторы сделали предположение, что бронхиальная обструкция является фактором риска развития ВП.

D.M. Mannino et al. на основе базы данных 2 крупных эпидемиологических исследований (*Atherosclerosis Risk in Communities Study* и *Cardiovascular Health Study*), включавших в себя в совокупности 20 375 больных старше 45 лет, проанализировали риск развития ВП, требующей госпитализации в стационар [21].

Таблица 1
Доля больных ХОБЛ среди больных ВП

Исследование (автор, год)	Общее число больных	Больные с ХОБЛ	
		n	%
<i>J. Almirall et al.</i> , 1995 [8]	58	36	62
<i>M. Ruiz et al.</i> , 1999 [9]	89	48	54
<i>H. Georges et al.</i> , 1999 [10]	677	282	42
<i>J. Rello et al.</i> , 2002 [11]	460	159	35
<i>J. Rello et al.</i> , 2003 [12]	204	85	42
<i>J.M. Ruiz de Ona et al.</i> , 2003 [13]	129	43	33
<i>M.I. Restrepo et al.</i> , 2006 [14]	744	215	29
<i>J. Rello et al.</i> , 2006 [15]	428	176	41
<i>J. Sole-Violan et al.</i> , 2010 [16]	1 162	332	29
<i>C. Garcia-Vidal et al.</i> , 2010 [17]	1 041	304	29

Наименьшая частота ВП была выявлена у больных с нормальными функциональными показателями (1,5 на 1 000 человеко-лет), а максимальная — у больных ХОБЛ III и IV стадии (22,7 на 1 000 человеко-лет). После внесения поправок на сопутствующие заболевания, наличие ХОБЛ явилось фактором риска госпитализации по поводу ВП: ХОБЛ II стадии — отношение риска (ОР) — 2,25; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,35–3,75, ХОБЛ III и IV стадии — ОР — 5,65; 95%-ный ДИ — 3,29–9,67. Таким образом, наличие ХОБЛ и ее тяжесть явились независимыми предикторами развития ВП, требующими госпитализации в стационар.

Факторы риска развития ВП у больных ХОБЛ

Как известно, фактором риска развития ХОБЛ является курение. В то же время, курение — известный и важный фактор риска для развития ВП [22, 23]. Существуют доказательства более высокой подверженности инфекциям дыхательных путей (ДП) курильщиков по сравнению с некурящими [24]. В работе *J. Almiral et al.* оценивался популяционный атрибутивный риск курения и влияние табакокурения на развитие ВП у взрослых [25]. Исследование было проведено с использованием метода "случай—контроль", в нем участвовали 205 человек в возрасте от 15 до 74 лет с диагнозом ВП и 475 человек в качестве группы контроля. Отношение шансов (ОШ) для развития ВП при курении любого вида табака было равно 2,0 (95%-ный ДИ — 1,24–3,24); для актуальных курильщиков — 1,88 (95%-ный ДИ — 1,11–3,19); и для бывших курильщиков — 2,14 (95%-ный ДИ — 1,26–3,65). Тенденция к повышению риска развития ВП наблюдалась при увеличении продолжительности курения, среднего количества выкуренных сигарет за день и кумулятивного потребления сигарет. У лиц без анамнеза ХОБЛ популяционный атрибутивный риск табакокурения составил 23,0 % (95%-ный ДИ — 3,3–42,7). Предполагается, что влияние табакокурения на развитие пневмонии реализуются через нарушенные защитные механизмы организма [22].

По данным *C. Crim et al.*, независимыми от лечения факторами риска развития ВП у больных ХОБЛ были возраст старше 55 лет, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 50 %, обострения ХОБЛ в течение предшествующего года, тяжелая одышка по шкале МРДС (4–5 баллов) и низкий индекс массы тела (< 25 кг / м²) [26]. По данным мета-анализа *D. D. Sin et al.*, пневмония чаще развивается у более пожилых больных ХОБЛ (63,2 ± 9,7 vs 61,5 ± 9,9 лет, $p = 0,014$) и у больных с более низкими значениями постбронходилатационного ОФВ₁ (43,0 ± 18,6 vs 45,6 ± 20,3 года, $p = 0,043$) [27]. По данным еще одного ранее выполненного исследования, сниженные значения ОФВ₁ (< 60 %_{долж.}) также являлись предиктором госпитализации больных с ВП [28].

Повышение интереса к проблеме пневмонии у больных ХОБЛ в последние годы связано с появлением относительно новых данных о поддерживающей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) как о факторе риска развития ВП [29, 30].

Пневмония как побочный эффект терапии иГКС в рандомизированных контролируемых исследованиях

Как минимум, в 5 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) получена информация об увеличении риска развития пневмонии на фоне приема иГКС [31–35].

Исследование TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) оценивало влияние флутиказона пропионата в комбинации с сальметеролом на общую летальность среди больных ХОБЛ и выявило, что, несмотря на снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, такая терапия повышает риск развития пневмонии [31]. 6 184 больных ХОБЛ (средний возраст — 65 лет, мужчин — 76 %, средний стаж курения — 48 пачек-лет, исходный ОФВ₁ — 44 %) были рандомизированы в 4 лечебные группы, пациенты в течение 3 лет получали либо флутиказона пропионат — 1 000 мкг в сутки, либо сальметерол — 100 мкг в сутки, либо комбинацию этих препаратов в одном ингаляторе 100 / 1 000 мкг в сутки, либо плацебо. В данном анализе не использовали определенных критериев пневмонии, а суммировали все упоминания о пневмонии и легочной инфекции в диагнозе.

За время исследования пневмония чаще регистрировалась у больных, получавших флутиказона пропионат или комбинированную терапию (12,3 % и 13,3 % соответственно), по сравнению с группами сальметерола и плацебо (18,3 % и 19,6 % соответственно) (рис. 1) [31]. Время до 1-й пневмонии было гораздо короче в обеих группах, получавших иГКС. Риск нежелательного исхода (*hazard ratio*) при лечении комбинированным препаратом по сравнению с плацебо составил 1,64 (95%-ный ДИ — 1,33–2,02), для флутиказона пропионата результат был аналогичным [26]. Это соответствовало 1 случаю ВП на 31 пациента, получавшего комбинированную терапию сальметерол / флутиказона пропионат в течение 1 года.

Данные о повышенном риске развития ВП у больных ХОБЛ, принимающих флутиказона пропионат или флутиказона пропионат / сальметерол, были получены и в других РКИ. В исследовании VIVACE около 1 000 пациентов с ХОБЛ принимали либо сальметерол 100 мкг в сутки, либо сальметерол / флутиказона пропионат 100 / 1 000 мкг в сутки [32].

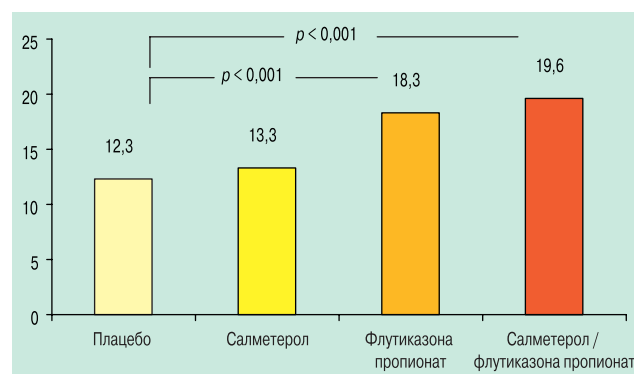


Рис. 1. Частота развития ВП у больных ХОБЛ при различных режимах терапии [31]

На фоне комбинированной терапии было отмечено меньшее число обострений ХОБЛ, по сравнению с сальметеролом, однако прием сальметерола / флутиказона пропионата привел к достоверно большему числу ВП (табл. 2). В исследовании INSPIRE в течение 2 лет проводили сравнение эффективности тиотропия 18 мкг / сутки и сальметерола / флутиказона пропионата 100 / 1 000 мкг в сутки у 1 323 больных ХОБЛ, первичной конечной точкой являлось влияние препаратов на обострения ХОБЛ [33]. В ходе исследования не было выявлено различий между сравниваемыми препаратами по влиянию на число обострений ХОБЛ, однако в группе пациентов, принимавших сальметерол / флутиказона пропионат, наблюдалось большее число случаев ВП (8 %), по сравнению с больными, принимавшими тиотропий (4 %) (табл. 2).

И наконец, еще в 2 РКИ, в которых, в общей сложности, 1 579 больных ХОБЛ были рандомизированы на группы приема сальметерола / флутиказона пропионата — 100 / 500 мкг в сутки и сальметерол — 100 мкг в сутки в течение 1 года. Было показано снижение числа среднетяжелых и тяжелых обострений на 30 % на фоне комбинированной терапии, но у этих же пациентов наблюдалось достоверное увеличение риска развития ВП (7 % vs 4 % — в одном исследовании и 7 % vs 2 % — в другом) (табл. 2) [34, 35].

Недостатком приведенных РКИ является отсутствие необходимости ретгенологического подтверждения для диагностики пневмонии. Между тем, чувствительность и специфичность клинических признаков для точного диагноза ВП относительно невысока [36]. А у больных ХОБЛ нередко бывает очень сложно провести дифференциальную диагностику ВП и тяжелого обострения ХОБЛ.

Пневмония как побочный эффект терапии иГКС в когортных исследованиях

Увеличение риска развития ВП при приеме иГКС у больных ХОБЛ было выявлено не только в РКИ, но и в когортных исследованиях [19, 37–40].

Изучению влияния приема иГКС на риск развития пневмонии у больных ХОБЛ было посвящено крупное исследование "случай–контроль" *P. Ernst et al.* [37]. В данное исследование включались все пациенты старше 66 лет, учитывались все случаи смерти в течение 30 дней после госпитализации по поводу пневмонии. В исследуемую когорту больных ХОБЛ вошли 175 906 пациентов (средний возраст —

72 года, 50,1 % — мужчины, среднее время наблюдения — 7,1 лет). Частота приема иГКС у пациентов, заболевших пневмонией, составила 48,2 %, у пациентов контрольной группы — 30,1 %. После проведения учета влияния прочих факторов риска пневмонии, риск госпитализации по поводу пневмонии на фоне приема иГКС составил 70 %, ОШ — 1,70 (95%-ный ДИ — 1,63–1,77). Риск госпитализации из-за пневмонии при приеме иГКС был дозозависимым: максимальный риск наблюдался при высоких дозах иГКС (т. е. дозах иГКС, в пересчете на флутиказона пропионат, > 1 000 мкг), ОШ — 2,25. При оценке риска развития пневмонии с летальным исходом в течение 30 дней было выявлено, что текущее использование иГКС увеличивало на 53 % риск развития такого события (ОШ — 1,53), а использование высоких доз иГКС увеличивало данный риск на 78 % (ОШ — 1,78). Таким образом, данное исследование продемонстрировало дозозависимое возрастание риска госпитализации и летального исхода в связи с пневмонией при приеме иГКС у больных ХОБЛ.

По данным другого крупного обсервационного исследования, выполненного на основе базы данных *Veterans Affairs* и включавшего в себя 145 586 пациентов старше 65 лет, заболеваемость пневмонией в выборке больных ХОБЛ составила 6,4 на 100 человеко-лет. После внесения поправок в статистическую модель также было выявлено, что прием иГКС повышает риск развития ВП на 38 % (ОР — 1,38; 95%-ный ДИ — 1,31–1,45) [38].

В исследовании, недавно проведенном нами, также было выявлено, что прием иГКС больными ХОБЛ является фактором риска развития ВП [19]. В данном исследовании терапию иГКС получали большинство (53 %) больных с обострением ХОБЛ, и доля пациентов, принимавших иГКС, была достоверно выше среди пациентов с ВП, по сравнению с больными без ВП (74 % vs 48 %; $p = 0,044$).

Пневмония как побочный эффект терапии иГКС в мета-анализах

Повышенный риск развития ВП при приеме иГКС больными ХОБЛ был также продемонстрирован в нескольких недавно выполненных мета-анализах [41–46].

В мета-анализ *M.B. Drummond et al.* было включено 11 РКИ (14 426 больных ХОБЛ). Данный анализ не выявил различий по летальности между больными, принимавшими и не принимавшими иГКС (ОР — 0,86; 95%-ный ДИ — 0,68–1,09 [41]. Но терапия

Таблица 2
Частота развития пневмонии у больных ХОБЛ при приеме сальметерола / флутиказона пропионата

Исследование, год	n	Флутиказона пропионат или сальметерол / флутиказона пропионат, %	Препараты сравнения, %	p
TORCH, 2007 [31]	6 112	19,6	12,3	< 0,001
VIVACE, 2007 [32]	994	4,7	1,4	< 0,001
INSPIRE, 2007 [33]	1 323	8,0	4,0	0,008
G. T. Ferguson, 2008 [34]	782	7,0	4,0	0,05
A. Anzueto, 2009 [35]	797	7,0	2,0	0,05

иГКС была ассоциирована с более высокой заболеваемостью ВП (ОР — 1,34; 95%-ный ДИ — 1,03–1,75; $p = 0,03$). Субгрупповой анализ выявил более высокий риск развития ВП в следующих подгруппах: дозы иГКС $> 1\,000$ мкг по бекламетазону (ОР — 1,46; 95%-ный ДИ — 1,10–1,92; $p = 0,008$), длительность приема иГКС < 2 лет (ОР — 2,12; 95%-ный ДИ — 1,47–3,05; $p < 0,001$), ОФВ₁ < 40 % (ОР — 1,90; 95%-ный ДИ — 1,26–2,85; $p = 0,002$), прием комбинации иГКС / ДДБА — длительно действующий β_2 -агонист (ОР — 1,57; 95%-ный ДИ — 1,35–1,82; $p < 0,001$).

По данным мета-анализа *S.Singh et al.*, основанного на 18 РКИ (12 446 пациентов с ХОБЛ), терапия иГКС / ДДБА не привела к снижению числа тяжелых обострений ХОБЛ (ОР — 0,91; 95%-ный ДИ — 0,82–1,01), летальности от всех причин (ОР — 0,90; 95%-ный ДИ — 0,76–1,06), летальности от респираторных (ОР — 0,80; 95%-ный ДИ — 0,61–1,05) или от сердечно-сосудистых причин (ОР — 1,22; 95%-ный ДИ — 0,88–1,71), но привела к повышенному риску развития пневмонии (ОР — 1,63; 95%-ный ДИ — 1,35–1,98; $p < 0,001$) [42].

Мета-анализ *G.J.Rodrigo et al.* был проведен на основе 18 РКИ (16 996 пациентов с ХОБЛ) [43]. Авторы пришли к заключению, что иГКС значительно повышали риск развития ВП (ОР — 1,60; 95%-ный ДИ — 1,33–1,92; $p < 0,001$) и тяжелой пневмонии (ОР — 1,71; 95%-ный ДИ — 1,46–1,99; $p < 0,001$), но не увеличивали летальность от пневмонии (ОР — 1,27; 95%-ный ДИ — 0,80–2,03; $p = 0,31$) или общую летальность у больных ХОБЛ (ОР — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,86–1,08; $p = 0,51$). Риск развития тяжелой ВП был значительно повышен при сравнении иГКС с плацебо (ОР — 1,81; 95%-ный ДИ — 1,44–2,29; $p < 0,001$) и при сравнении иГКС с ДДБА (ОР — 1,68; 95%-ный ДИ — 1,20–2,34; $p = 0,002$).

В ходе еще 2 мета-анализов, представленных в библиотеке Кокрейна, пришли к аналогичным заключениям: у больных ХОБЛ терапия комбинацией иГКС / ДДБА, по сравнению с приемом ДДБА, повышает риск ВП на 62 % (ОР — 1,62; 95%-ный ДИ — 1,35–1,94) [44]. А при сравнении иГКС / ДДБА и плацебо было рассчитано число больных ХОБЛ, которых необходимо лечить для возникновения 1 случая ВП — 13 пациентов (95%-ный ДИ — 9–20) [45].

Прогноз ВП у больных ХОБЛ

ХОБЛ как фоновое заболевание при ВП увеличивает летальность больных, что объясняется выраженными нарушениями газообмена и высоким числом коморбидных заболеваний у таких больных [13, 47]. Как минимум в 3 исследованиях получены данные о неблагоприятном прогнозе сочетания ВП и ХОБЛ. В исследовании *M.I.Restrepo et al.* у пациентов с ХОБЛ и ВП отмечена более высокая (30- и 90-дневная) летальность по сравнению с больными ВП без ХОБЛ (ОШ — 1,32 и 1,34 соответственно) [14]. В исследовании *J.Rello et al.* диагноз ХОБЛ также оказался независимым предиктором летальности при ВП (ОШ — 1,58) [15]. Авторы предложили вклю-

чить ХОБЛ в список факторов-предикторов летальности ВП. И наконец, в проспективном когортном исследовании *B.Neupane et al.* наличие ХОБЛ как фонового заболевания у больных ВП повышало риск летальности от пневмонии более чем в 2 раза (ОШ — 2,31; 95%-ный ДИ — 1,18–4,50) [47].

Несмотря на то, что многие исследования выявили повышенный риск развития ВП у больных ХОБЛ, принимающих иГКС, в них не было показано, что ВП повышает летальность этих больных. Более того, в исследовании, посвященном неудачам антибактериальной терапии у больных ВП, *R.Menendez et al.* [48] показали, что среди больных ВП, не отвечающих на терапию антибиотиками, наличие ХОБЛ как фонового заболевания является протективным фактором в отношении "неответа" на начальную антибиотикотерапию. А в исследовании *R.Malo de Molina* прием иГКС оказался фактором, снижающим летальность больных ХОБЛ от пневмонии через 30 дней (ОР — 0,76; 95%-ный ДИ — 0,70–0,83) и через 90 дней (ОР — 0,80; 95%-ный ДИ — 0,75–0,86) [49].

Данные результаты выглядят довольно необычно, т. к. средняя летальность при ВП в общей популяции составляет около 8 %, а летальность среди госпитализированных больных — 14 % [50]. То есть иГКС повышают риск развития ВП у больных ХОБЛ, но при этом тяжесть такой пневмонии, как правило, невысока.

Данную находку попытались объяснить *R.Gutierrez et al.* [51]. Известно, что приблизительно у 50 % больных ХОБЛ имеется выраженная воспалительная реакция в нижних дыхательных путях, связанная с их колонизацией потенциально патогенными микроорганизмами [52]. Данная воспалительная реакция ассоциирована с изменениями экспрессии цитокинов, таких как TNF- α и IL-6 и других воспалительных медиаторов. Такой тип "микроокружения" легких может создавать протективный эффект против новой бактериальной атаки ДП больного ХОБЛ. В недавно выполненном исследовании *R.Gutierrez et al.* показали, что микроокружение легких может модифицировать развитие воспалительного ответа путем индуцирования различного фенотипа активации макрофагов у больных с обострением ХОБЛ, с ВП без ХОБЛ и с ВП у больных ХОБЛ [51]. Развитие ВП и ХОБЛ создает различные патофизиологические ситуации. Следовательно, ответ, индуцированный защитными механизмами в легких, также может сильно различаться при различных типах микроокружения легких. Однако в тех случаях, когда 2 патологических процесса развиваются одновременно, создаваемое клеточное микроокружение в легких может потенцировать или ингибировать несколько гомеостатических механизмов, вовлеченных в ответ организма на агрессию [53].

Возможные причины повышенного риска развития ВП при приеме иГКС

Патофизиологические механизмы, благоприятствующие повышенному риску развития пневмонии во время терапии иГКС, изучены недостаточно.

О повышении риска ВП при приеме ГКС стало известно вскоре после внедрения первых стероидов в клиническую практику, причем развитие пневмонии возможно у больных без какой-либо патологии ДП (например, у больных с ревматоидным артритом) [54]. Относительно недавно, в когортном исследовании *F.Wolfe et al.*, включавшем в себя 16 788 больных с ревматоидным артритом, было показано, что терапия пероральными ГКС приводит к повышенному риску развития ВП (ОР – 1,7; 95%-ный ДИ – 1,5–2,0), причем даже доза преднизолона 10 мг в сутки приводила к более чем 2-кратному повышению риска ВП (ОР – 2,1; 95%-ный ДИ – 1,7–2,7) [55]. Интересно отметить, что дозы флутиказона пропионата, которые назначались почти во всех проведенных исследованиях у больных ХОБЛ (в виде монотерапии или в виде комбинации сальметерол / флутиказона пропионата), по своим системным эффектам (подавление уровня кортизола плазмы) эквивалентны дозе перорального преднизолона 10 мг в сутки [56].

Предполагается, что предпосылками к развитию ВП при приеме иГКС у больных ХОБЛ может быть способность иГКС угнетать факторы местной иммунной защиты, как клеточные (фагоцитоз альвеолярными макрофагами), так и гуморальные (синтез секреторного иммуноглобулина А) [57].

Не исключено, что терапия иГКС у больных ХОБЛ приводит к повышению колонизации ДП, которая является весомым фактором риска развития обострений ХОБЛ [58], и, возможно, фактором риска развития ВП [59].

В исследовании *F.W.S.Ko et al.* у больных ХОБЛ с ВП, постоянно получавших высокие дозы иГКС (> 1 000 мкг в перерасчете на бекламетазон), частота выделения микроорганизмов из мокроты была выше, чем у пациентов, принимавших низкие и средние дозы иГКС (50 % vs 18,2 %) [60]. Кроме того, у больных, принимавших иГКС до госпитализации, чаще выявлялась вирусная природа респираторной инфекции (с помощью всех использованных методов) по сравнению с пациентами, не принимавшими иГКС (26,3 % vs 5,8 %). Случаи обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий чаще встречались у больных ХОБЛ, особенно у пациентов, принимавших системные или ингаляционные ГКС [61].

Ингаляционные ГКС могут подавлять локальный иммунный ответ на бактериальную инвазию в малых ДП. *J.C.Hogg et al.* проанализировали прогностическую значимость патологии малых ДП среди пациентов с ХОБЛ, перенесших операцию по хирургической редукции объема легких (ХРОЛ) [62]. Степень окклюзии ДП вследствие утолщения бронхиальной стенки и воспалительного инфильтрата в просвете ДП явилась значимым предиктором летальности больных ХОБЛ. Дополнительной находкой явилось меньшее число лимфатических фолликулов в малых ДП у больных ХОБЛ, принимавших ингаляционные и системные ГКС (рис. 2), что отражает наличие нарушения адаптивного иммунного ответа в перифе-

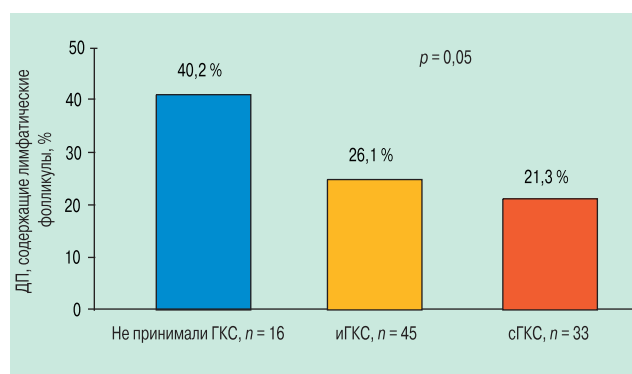


Рис. 2. Лимфатические фолликулы в ДП больных ХОБЛ при приеме ингаляционных и системных ГКС [62]

рических отделах легких. Авторы предположили, что патологические изменения в малых ДП способствуют повышенному риску развития ВП у больных ХОБЛ.

Объяснением повышенной колонизации у больных ХОБЛ на фоне терапии иГКС является снижение барьерной функции респираторного эпителия. Одним из ключевых защитных факторов эпителия в ответ на адгезию микроорганизмов являются *toll-like* рецепторы (TLR). TLR4 – важная сигнальная молекула воспалительного ответа на грамм-отрицательные микроорганизмы, регулирующая индуцибельную экспрессию многих цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и острофазовых белков [63, 64]. У больных ХОБЛ экспрессия гена TLR4 значительно снижена [64]. В исследовании *in vitro* *R.E.MacRedmond et al.* выявили, что добавление к эпителиальной клеточной культуре препаратов ГКС флутиказона пропионата и дексаметазона приводит к дозо-зависимому снижению TLR4, а также снижению выработки провоспалительного цитокина IL-8 в ответ на липополисахарид [65]. Данная модуляция экспрессии TLR4 в респираторном эпителии при терапии ГКС может объяснить повышенную чувствительность больных ХОБЛ к колонизации ДП патогенными бактериями и развитию респираторных инфекций.

Имеет ли значение препарат иГКС как фактор риска развития ВП у больных ХОБЛ?

Во всех приведенных выше РКИ и когортных исследованиях роли иГКС, "виновного" в развитии ВП, фигурировали препараты флутиказона пропионата в виде монотерапии или в виде комбинации сальметерол / флутиказона пропионата. В то же время неясно, можно ли экстраполировать данный неблагоприятный эффект терапии на другие иГКС, например будесонид и комбинацию будесонид / формотерол? Флутиказона пропионат и будесонид имеют определенные отличия в механизме действия и метаболизме препаратов, и эти отличия могут привести к различному действию препаратов иГКС на локальные факторы иммунной защиты и, следовательно, различный риск развития пневмонии [57]. Для ответа на этот вопрос и был проведен мета-анализ *D.D.Sin et al.* [27].

Данный мета-анализ был основан на 7 рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых больные ХОБЛ на протяжении, как минимум, 12 мес., принимали будесонид в виде монотерапии или в комбинации с формотеролом (больные в группе сравнения принимали плацебо или формотерол). Первичный анализ был выполнен с целью сравнения риска развития пневмонии в группе приема будесонида в сроки от 15-го дня начала терапии до завершения исследования. В отличие от предыдущих мета-анализов, посвященных оценке риска терапии ИГКС на развитие пневмонии, авторы настоящего мета-анализа имели доступ к индивидуальным данным пациентов, принимавших участие в исследованиях, и поэтому могли сделать адекватные поправки с учетом возраста, функциональных показателей и клинических данных больных.

Всего были проанализированы данные 7 042 больных ХОБЛ, из которых 3 801 пациент принимал будесонид или будесонид / формотерол (доза будесонида 320–1 280 мкг в сутки) и 3 241 больной — плацебо или формотерол. В общей сложности, совокупное время терапии будесонидом составило 5 212 человеко-лет. В соответствии с классификацией GOLD, больные ХОБЛ относились к I, II, III и IV классам в следующем соотношении — 10, 16, 52 и 22 % соответственно. Пневмония как побочный эффект (т. е. развитие нежелательного явления или ухудшение существующего заболевания) была отмечена у 3 %

больных и как серьезный побочный эффект (т. е. побочный эффект, приведший к смерти больного или потребовавший госпитализации) — у 1 % пациентов, включенных в анализ. Пневмония одинаково часто развивалась в 2 группах сравнения. С учетом данных о возрасте, поле, статусе курения, индексе массы тела и ОФВ₁, скорректированное отношение риска для развития пневмонии как побочного эффекта терапии будесонидом составило 1,05 (95%-ный ДИ — 0,81–1,37) (рис. 3), и как серьезного побочного эффекта — 0,92 (95%-ный ДИ — 0,62–1,35) (рис. 4).

Степень тяжести ХОБЛ не влияла на число развития ВП как побочного эффекта, но пневмония, рассматриваемая как серьезный побочный эффект, достоверно чаще встречалась у больных с III и IV стадиями ХОБЛ ($p = 0,017$).

Таким образом, мета-анализ *D.D.Sin et al.* позволяет сделать выводы, что, в отличие от флутиказона пропионата или сальметерола / флутиказона пропионата, терапия будесонидом и будесонидом / формотеролом у больных ХОБЛ не сопровождается повышенным риском развития пневмонии.

Различия между эффектами флутиказона пропионата и будесонида

Отличия по риску развития ВП у больных ХОБЛ при приеме флутиказона пропионата и будесонида можно объяснить различными дозами ИГКС, которые использовались в проведенных исследованиях. В большинстве работ средняя суточная доза флутиказона пропионата составляла 1 000 мкг (эквивалентна дозе бекламетазона 2 000 мкг), а суточная доза будесонида — 640 мкг (эквивалентна дозе бекламетазона 1 000 мкг). Таким образом, налицо 2-кратное различие доз препаратов ИГКС, что может быть одной из причин отличий препаратов по профилю безопасности в проведенных исследованиях. Однако повышенный риск развития ВП был также выявлен в 2 РКИ, где больные получали сальметерол / флутиказона пропионат в дозе 100 / 500 мкг в сутки (суточная доза ИГКС эквивалентна дозе бекламетазона 1 000 мкг) [34, 35].

Другой возможной причиной различий между флутиказона пропионатом и будесонидом могут быть их фармакокинетические особенности. В уже упомянутом мета-анализе *B.J.Lipworth* [56], основанном на исследованиях, изучавших изменение уровня кортизола мочи и плазмы в утренние часы при терапии различными препаратами ИГКС и их различными дозами, флутиказона пропионат оказался препаратом, обладающим выраженной дозо-зависимой способностью к подавлению функции коры надпочечников, намного превосходящей таковую у бекламетазона, будесонида и триамцинолона (рис. 5). Данный негативный системный эффект был особенно выражен при дозах флутиказона пропионата > 800 мкг в сутки, что демонстрирует различия в уровне наклона кривых флутиказона пропионата и других ИГКС (рис. 5). "Различия между флутиказона пропионатом и другими ИГКС не являлись парал-

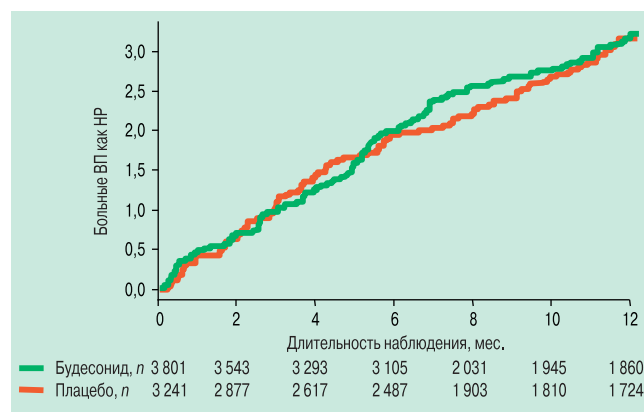


Рис. 3. Совокупный риск развития ВП как побочного эффекта при терапии будесонидом и плацебо [27]

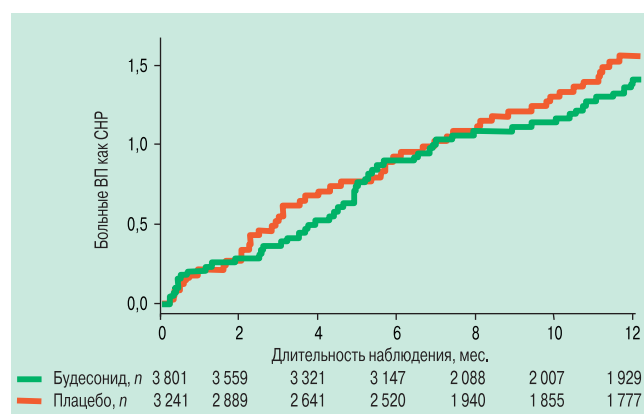


Рис. 4. Совокупный риск развития ВП как серьезного побочного эффекта при терапии будесонидом и плацебо [27]

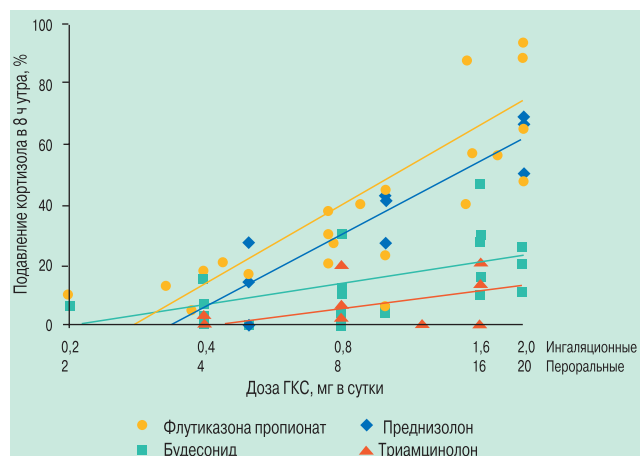


Рис. 5. Системные побочные эффекты иГКС: подавление функции коры надпочечников [56]

тельными при их сравнении в различных диапазонах доз, что указывает на то, что различие в мощности ГКС-рецепции, возможно, не является основной причиной для большей системной биоактивности, присущей флутиказона пропионату", а отражает особенные фармакокинетические свойства флутиказона пропионата.

Важно отметить, что клиренс будесонида из ДП происходит быстрее, чем у флутиказона пропионата [66]. Данное различие еще более увеличивается среди больных с выраженной обструкцией ДП, которая приводит к повышенной аккумуляции иГКС в центральных бронхах и снижению абсорбции препаратов периферическими тканями [67]. То есть, будесонид достаточно быстро выводится из легких больного, что снижает риск местного угнетения иммунных факторов и пролиферации микроорганизмов в условиях хронической колонизации ДП у больных ХОБЛ. Эти различия могут быть особенно важными у больных с хронической колонизацией ДП патогенными бактериями [57].

Также еще одним потенциальным различием между 2 препаратами иГКС является их активность в отношении подавления факторов локального иммунитета. В исследовании *in vitro* было показано, что по сравнению с флутиказоном пропионатом будесонид менее агрессивен в подавлении продукции провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками ДП в ответ на липосахаридную стимуляцию [68].

Заключение

- ХОБЛ является фактором риска развития ВП.
- Прием иГКС (особенно флутиказона пропионат) в виде монотерапии или в виде комбинации иГКС / ДДБА является фактором риска развития пневмонии у больных ХОБЛ (предполагаемые механизмы — супрессия локального иммунитета).
- Прием будесонида не повышает риска развития пневмонии у больных ХОБЛ (возможные причины — различные дозы и различные свойства иГКС).

Литература.

1. Murray C.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269–1276.
2. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
3. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–1881.
4. Raheerison C., Girodet P.-O. Epidemiology of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 114, 213–221.
5. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. *Eur. Respir. Mon.* 1997; 3: 13–35.
6. Armstrong G.L., Conn L.A., Pinner R.W. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *J.A.M.A.* 1999; 281: 61–66.
7. Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 766–772.
8. Almirall J., Mesalles E., Klamburg J. et al. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107: 511–516.
9. Ruiz M., Ewig S., Torres A. et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and followup epidemiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 923–929.
10. Georges H., Leroy O., Vandebussche C. et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intens. Care Med.* 1999; 25: 198–206.
11. Rello J., Catalán M., Díaz E. et al. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intens. Care Med.* 2002; 28: 1030–1035.
12. Rello J., Bodi M., Mariscal D. et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 123: 174–180.
13. Ruiz de Oña J.M., Gómez M., Celdrán J., Puente-Maestu L. Neumonía en el paciente con enfermedad obstructiva crónica. Niveles de gravedad y clases de riesgo. *Arch. Bronconeumol.* 2003; 39: 101–105.
14. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Pugh J.A., Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 346–351.
15. Rello J., Rodríguez A., Torres A. et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1210–1216.
16. Solé-Violán J., de Castro F., García-Laorden M.I. et al. Genetic variability in the severity and outcome of community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2010; 104: 440–447.
17. García-Vidal C., Ardanuy C., Tubau F. et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax* 2010; 65: 77–81.
18. Merino-Sánchez M., Alfageme-Michavila I., Lima-Alvarez J. Prognosis in patients with pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2005; 41: 607–611.
19. Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Особенности клинической картины и течения

- внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2009; 2: 33–41.
20. Boersma W.G., Sportel J.H., Lowenberg A., Koeter G.H. High prevalence of obstructive airways disease in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: comparison of four etiologies. Clin. Pulm. Med. 2005; 12: 291–296.
21. Mannino D.M., Davis K.J., Kiri V.A. Chronic obstructive pulmonary disease and hospitalizations for pneumonia in a US cohort. Respir. Med. 2009; 103: 224–229.
22. Marcy T.W., Merrill W.W. Cigarette smoking and respiratory tract infection. Clin. Chest Med. 1987; 8: 381–391.
23. McCusker K. Mechanisms of respiratory tissue injury from cigarette smoking. Am. J. Med. 1992; 93 (suppl. 1A): 18S–21S.
24. Sherman C.B. The health consequences of cigarette smoking: pulmonary diseases. Med. Clin. North Am. 1992; 76: 355–375.
25. Almirall J., Gonzalez C.A., Balanzo X. et al. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. Chest 1999; 116: 375–379.
26. Crim C., Calverley P.M., Anderson J.A. et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. Eur. Respir. J. 2009; 34: 641–647.
27. Sin D.D., Tashkin D., Zhang X. et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2009; 374: 712–719.
28. Lange P., Vestbo J., Nyboe J. Risk factors for death and hospitalization from pneumonia. A prospective study of a general population. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1694–1698.
29. Gau J.T., Acharya U., Khan S. et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. BMC Geriatr. 2010; 10: 45.
30. Almirall J., Bolibar I., Serra-Prat M. et al. Inhaled drugs as risk factors for community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2010; Jun. 4. [Epub ahead of print].
31. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 775–789.
32. Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C. Impact of salmeterol / fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 144–149.
33. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. et al. for the INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 19–26.
34. Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. et al. Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50 mg) or salmeterol (50 mg) on COPD exacerbations. Respir. Med. 2008; 102: 1099–1108.
35. Anzueto A., Ferguson G.T., Feldman G. et al. Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. COPD 2009; 6: 320–329.
36. Metlay J.P., Kapoor W.N., Fine M.J. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. J.A.M.A. 1997; 278: 1440–1445.
37. Ernst P., Gonzalez A.V., Brassard P., Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 162–166.
38. Joo M.J., Au D.H., Fitzgibbon M.L., Lee T.A. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. Respir. Med. 2010; 104: 246–252.
39. GlaxoSmithKline. Assessment of incidence of pneumonia among COPD patients with or without exposure to inhaled corticosteroids in General Practice Research Database. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24060.pdf>
40. GlaxoSmithKline. Assessment of incidence of pneumonia among COPD patients on seretide or inhaled corticosteroids in UK primary care. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24056.pdf>
41. Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W. et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. J.A.M.A. 2008; 300: 2407–2416.
42. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2009; 169: 219–229.
43. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting β -agonists monotherapy for stable COPD. A systematic review. Chest 2009; 136: 1029–1038.
44. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; (4): CD006829.
45. Nannini L., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; (4): CD003794.
46. Singh S., Loke Y.K. An overview of the benefits and drawbacks of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Int. J. COPD 2010; 5: 189–195.
47. Neupane B., Walter S.D., Krueger P. et al. Predictors of inhospital mortality and re-hospitalization in older adults with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. BMC Geriatrics 2010; 10: 22
48. Menendez R., Torres A., Zalacaín R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004; 59: 960–965.
49. Malo de Molina R., Mortensen E.M., Restrepo M.I. et al. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. Eur. Respir. J. 2010; 36: 751–757.
50. Welte T., Suttorp N., Marre R. CAPNETZ-community-acquired pneumonia competence network. Infection 2004; 32: 234–238.
51. Gutierrez P., Closa D., Piner R. et al. Macrophage activation in exacerbated COPD with and without community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2010; 36: 285–291.
52. Soler N., Ewig S., Torres A. et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1999; 14: 1015–1022.
53. Torres A., Menendez R. Mortality in COPD patients with community-acquired pneumonia: who is the third partner? Eur. Respir. J. 2006; 28: 262–263.
54. Page J.A. Two cases of fulminating pneumonia in patients on hormone therapy. Br. Med. J. 1954; 1: 1334–35.
55. Wolfe F., Caplan L., Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia asso-

- ciations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54: 628–634.
56. *Lipworth B.J.* Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 941–955.
 57. *Welte T.* Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia. *Lancet* 2009; 374: 668–670.
 58. *Wedzicha J.A., Seemungal T.A.* COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786–796.
 59. *von Baum H., Welte T., Marre R. et al.* for the Capnetz Study Group. Community-acquired pneumonia through enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 598–615.
 60. *Ko F.W.S., Ip M., Chan P.K.S. et al.* A one-year prospective study of infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD and concomitant pneumonia. *Respir. Med.* 2008; 102: 1109–1116.
 61. *Pifarre R., Falguera M., Vicente-de-Vera C., Nogues A.* Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2007; 101: 2139–2144.
 62. *Hogg J.C., Chu F.S., Tan W.C. et al.* Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 454–459.
 63. *Diamond G., Legarda D., Ryan L.K.* The innate immune response of the respiratory epithelium. *Immunol. Rev.* 2000, 173: 27–38.
 64. *MacRedmond R.E., Greene C.M., Taggart C.C. et al.* Respiratory epithelial cells require Toll-like receptor 4 for induction of human beta-defensin 2 by lipopolysaccharide. *Respir. Res.* 2005, 6: 116.
 65. *MacRedmond R.E., Greene C.M., Dorscheid D.R. et al.* Epithelial expression of TLR4 is modulated in COPD and by steroids, salmeterol and cigarette smoke. *Respir. Res.* 2007, 8: 84.
 66. *Esmailpour N., Hogger P., Rohdewald P.* Binding of glucocorticoids to human nasal tissue in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 122: 151–154.
 67. *Mortimer K.J., Tattersfield A.E., Tang Y. et al.* Plasma concentrations of fluticasone propionate and budesonide following inhalation: effect of induced bronchoconstriction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64: 439–444.
 68. *Ek A., Larsson K., Siljerud S., Palmberg L.* Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy* 1999; 54: 691–699.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64, e-mail: serg_avdeev@list.ru
 Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – к. м. н., ст. науч. сотрудник ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-74-15; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

Поступила 13.10.10

© Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., 2010

УДК 616.24-036.12-085.357.032.23-06