

12. *Neu H.C.* The development of macrolides: clarithromycin in perspective. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27 (suppl.A): 1–9.
13. *Periti P., Mazzei T.* Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosages regimen. *J. Chemother.* 1999; 11 (1): 11–27.
14. *Peters D.H., Clissold S.P.* Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44 (1): 117–124.
15. *Scrock C.G.* Clarithromycin vs penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J. Fam. Pract.* 1992; 35: 622–626.
16. *Takeda H., Miura H., Kawahira M. et al.* Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse pan-bronchiolitis. *Kansenshogaki Zasshi* 1989; 63: 71–78.
17. *Williams J.D., Sefton A.M.* Comparison of macrolide antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31 (suppl.C): 11–26.
18. *Yutanova N.S., Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Grudinina S.A.* Pharmacodynamic of new slowly-released pharmaceutical form of clarithromycin for pneumococcal pneumonia. In: 10th Scientific meeting European society of chemotherapy infectious diseases. Vienna; 2003. Abstr. F5.

Поступила 06.11.03

Лекции

© КНЯЖЕСКАЯ Н.П., ПОТАПОВА М.О., 2003

УДК 616.248–085.276

Н.П.Княжеская, М.О.Потапова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ

Большинство людей хорошо переносят аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), особенно, если принимают их в течение короткого времени. Однако некоторые пациенты являются исключением из этого правила. Больные бронхиальной астмой (БА), как правило, используют НПВП по поводу различных недомоганий, при этом не отдавая себе отчета в потенциальном риске такого лечения. В настоящее время практически во всех инструкциях к НПВП содержится указание на необходимость осторожного применения их у больных БА. В этой статье мы постараемся ответить на вопрос, почему ряд пациентов с БА не могут принимать НПВП.

Определение бронхиальной астмы

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Это хроническое воспаление приводит к гиперреактивности дыхательных путей, что в свою очередь вызывает повторные эпизоды хрипов, одышки, стеснения в грудной клетке и кашля, особенно ночью и/или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая нередко обратима — спонтанно или под влиянием лечения [6].

Одним из наиболее часто встречающихся клинико-патогенетических вариантов заболевания является аспириновая астма (АА). Этот термин используют, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе и ацетилсалициловая кислота.

История вопроса

Аспирин применяется в клинической практике с 1899 г. как анальгетик и жаропонижающий препарат, и уже в 1903 г. *Dr.Franke* (Германия) описал у себя аллергическую реакцию в виде бронхоспазма и шока на прием аспирина. В 1905 г. *Barnett* описал и опубликовал два случая затрудненного дыхания при приеме аспирина. В 1919 г. *Francis* выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к аспирину. В 1922 г. *Widal* впервые установил зависимость между непереносимостью аспирина, полипозным ринитом и БА. В 1968 г. *Samter* и *Beers* снова описали этот симптомокомплекс, который назвали "аспириновой триадой". С этого времени врачи-пульмонологи узнали много нового об эпидемиологии, клинических проявлениях и патофизиологии непереносимости аспирина и других НПВП у больных БА. Ключевым является вопрос, почему только у части больных БА отмечается непе-

реносимость НПВП. Открытие цистеинил-лейкотриенов и их участия в патогенезе БА во многом объясняет патогенез аспириновой триады [8,12,17,19].

Эпидемиология

Нет убедительных данных о наследственной предрасположенности к АА. Однако генетические исследования в этой области в настоящее время активно проводятся, так как имеются данные о нескольких семьях, где сочетаются БА и непереносимость НПВП. Заболевание чаще возникает в возрасте от 30 до 50 лет, чаще болеют женщины. Частота встречаемости составляет 9–22% среди больных БА. Однако, по данным последних исследований, АА может встречаться в 40% случаях БА [4,7,8,15].

Патогенез АА в настоящее время связывают с блокированием аспирином и другими НПВП синтеза простагландинов по циклооксигеназному пути. Это приводит к повышенному образованию цистеиновых лейкотриенов, которые являются потенциальными медиаторами бронхоспазма. Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты, которая высвобождается при иммунологической и неиммунологической стимуляции различных клеток, участвующих в воспалении. Арахидоновая кислота подвергается дальнейшим метаболическим превращениям как с помощью циклооксигеназной системы (с образованием

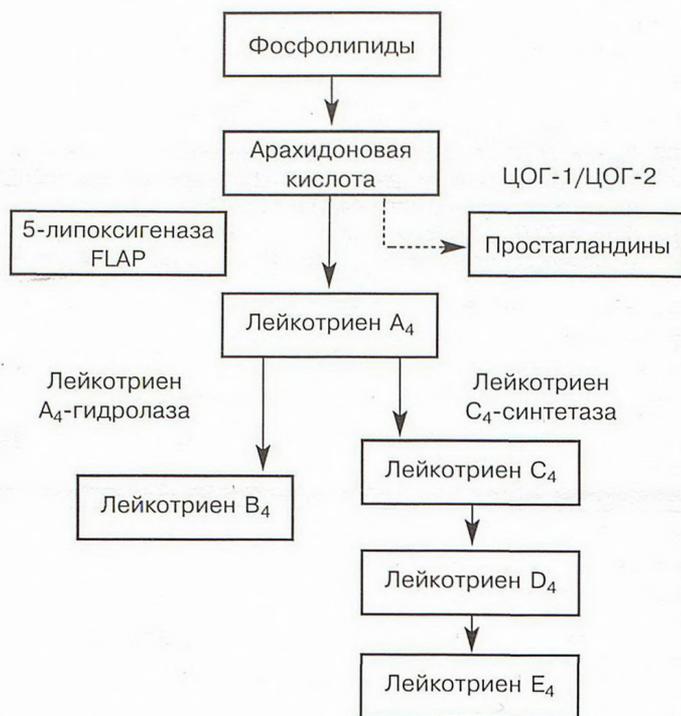


Рис.2. Липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

простагландинов и тромбосанов), так и с помощью системы ферментов 5-липоксигеназы (с образованием лейкотриенов) (рис.1 и 2).

Для функционирования 5-липоксигеназы требуется связанный с мембраной белок, называемый 5-липоксигеназаактивирующим протеином (*FLAP*) [5]. Как только 5-липоксигеназа превращает арахидоновую кислоту в лейкотриены, она разрушается и инактивируется. Естественным промежуточным продуктом в ходе функционирования ферментной системы 5-липоксигеназы является лейкотриен A_4 (LTA_4) — нестабильный эпоксид, который затем, соединяясь с водой, может неэнзиматическим путем превращаться в дигидроксикислый лейкотриен B_4 (LTB_4) или, соединяясь с глутатионом, — в цистеиновый лейкотриен C_4 (LTC_4). Лейкотриен C_4 далее с помощью γ -глутамилтрансферазы превращается в LTD_4 и затем с помощью пептидаз — в LTE_4 . LTE_4 подвергается дальнейшим метаболическим превращениям. У человека, однако, небольшая, но постоянная часть LTE_4 экскретируется в неизменном виде с мочой. Это наблюдение оказалось весьма полезным для осуществления контроля за процессом выработки лейкотриенов при БА (см. рис.2).

Подчеркивая роль цистеинил-лейкотриенов в патогенезе аспириновой БА, следует отметить повышенное содержание лейкотриенов E_4 (приблизительно в 3–6 раз) в моче и C_4 , E_4 , D_4 в назальном секрете и бронхиальном лаваже по сравнению с другими вариантами БА. Провокация аспирином резко повышает количество лейкотриенов E_4 и C_4 в моче, назальном секрете и бронхиальном лаваже.

Лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 играют ключевую роль в воспалительной реакции при БА. Они не только явля-

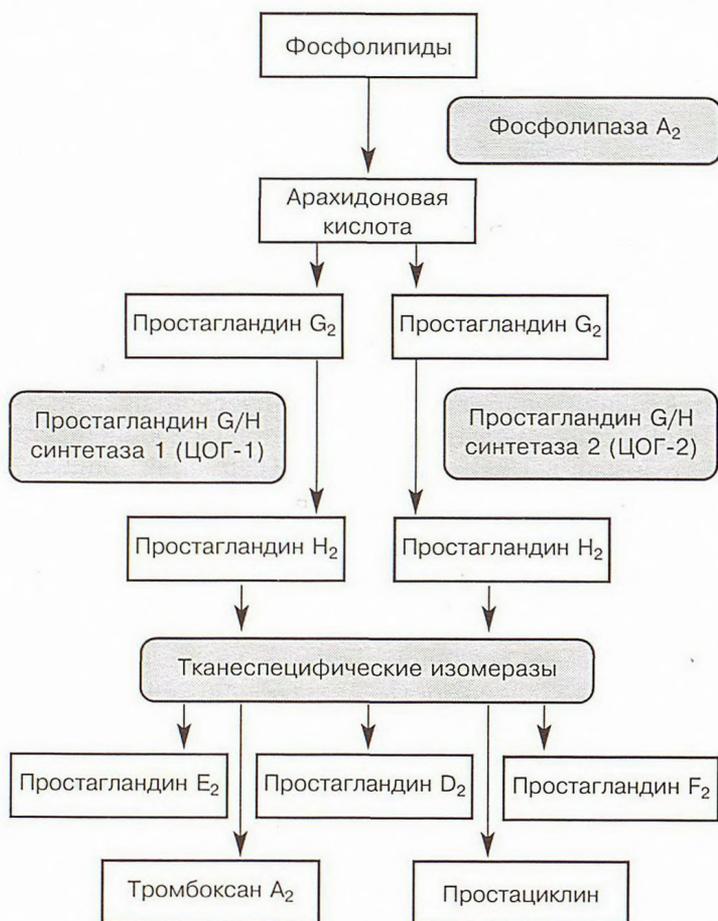


Рис.1. Циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

ются бронхоконстрикторами, но и увеличивают сосудистую проницаемость, усиливая отек слизистой бронхов, вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого. Следует отметить, что, несмотря на то что конкретный биохимический дефект у больных АА до настоящего времени не обнаружен, известно, что при приеме аспирина или других НПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ), происходит "переключение" метаболизма арахидоновой кислоты преимущественно на липоксигеназный путь. Установлено также, что интенсивность приступа удушья, вызванного приемом НПВП, в значительной степени обусловлена выраженностью циклооксигеназного действия данного препарата [3,5,8,10,17-19].

Следует, однако, отметить, что представляет также большой интерес тромбоцитарная теория развития АА. Было обнаружено, что тромбоциты больных аспириновой БА в отличие от тромбоцитов здоровых лиц активируются *in vitro* под действием НПВП, что проявляется увеличением хемилюминесценции и дегрануляции клеток с выбросом цитотоксических и провоспалительных медиаторов. Известно, что блокада циклооксигеназы, вызванная НПВП, приводит к угнетению продукции простагландина H_2 . Авторы тромбоцитарной теории предполагают, что снижение уровня данного простагландина играет важную роль в активации тромбоцитов у больных аспириновой БА [3,21].

В подавляющем большинстве работ не было выявлено участия реактивного механизма в развитии аспириновой удушья. Имеются лишь единичные сообщения об обнаружении специфических IgE-антител к дериватам аспирина [3,22].

Клиническая картина

АА, как правило, складывается из триады симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость НПВП. Нередко АА сочетается с атопической астмой, однако она может наблюдаться и как изолированная форма заболевания.

В постановке диагноза аспириновой БА большое значение имеют данные анамнеза о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов. У части пациентов могут быть четкие указания на развитие приступа удушья после применения НПВП. Отсутствие у ряда больных АА указаний на непереносимость НПВП чаще всего обусловлено следующими причинами: относительно низкой степенью гиперчувствительности к препаратам с антициклооксигеназным действием; одновременным приемом медикаментов, нейтрализующих бронхоконстрикторное действие НПВП, например антигистаминных, препаратов теofilлина, симпатомиметических средств, замедленной реакцией больного на НПВП; редким приемом НПВП. Следует, однако, указать, что определенная часть больных АА не принимают НПВП, тем не менее приступы удушья у них могут быть связаны с употреблением в пищу природ-

ных салицилатов, а также консервированных с помощью ацетилсалициловой кислоты продуктов. Следует отметить, что многие больные не осведомлены о том, что различные НПВП входят в состав таких часто используемых комбинированных препаратов, как цитрамон, пенталгин, седалгин, баралгин и др.

Клинически аспириновая БА нередко характеризуется тяжелым упорным течением. Больные с АА довольно часто попадают в реанимационные отделения, по данным ряда авторов, чаще, чем больные с другими клиничко-патогенетическими вариантами БА. Особо следует отметить течение риносинусита у данной категории больных БА. Наиболее часто аспириновая БА дебютирует с длительного ринита, который у 20-25% больных постепенно переходит в полипозную риносинусопатию. Проявлениями аспириновой риносинусопатии являются ринорея, заложенность носа, отсутствие восприятия запахов, боль в проекции придаточных пазух носа, головные боли. Около половины больных полипозным риносинуситом со временем начинают реагировать удушьем на прием НПВП. Нередко первые приступы удушья у этой группы больных возникают после хирургических вмешательств, например полипэктомий, радикальных операций на придаточных пазухах носа и т.д. Иногда первому приступу удушья предшествуют годы непрерывно рецидивирующего хронического ринита, при котором не удается обнаружить экзоаллергены; как правило, назальные симптомы протекают тяжело и плохо поддаются лечению [2,3,16].

Непереносимость аспирина и других НПВП проявляется в виде покраснения лица, приступа удушья, кашля, ринита и конъюнктивита, уртикарных высыпаний, отека Квинке, подъема температуры, диареи, болей в животе, сопровождающихся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелыми проявлениями реакции на аспирин и другие противовоспалительные препараты являются астматический статус, остановка дыхания, потеря сознания и шок [2,3,14,16].

Для подтверждения диагноза АА в настоящее время могут применяться провокационные тесты *in vivo* или же тесты *in vitro*. При выполнении провокационного теста *in vivo* используют или прием аспирина внутрь, или ингалируют в нарастающих концентрациях водорастворимый аспирин — лизин-аспирин (аспизол) с последующим мониторингом показателей бронхиальной проходимости. В связи с возможностью развития затруднения дыхания, вплоть до приступа удушья, данное исследование может проводиться только врачом-специалистом.

Данные проведенных исследований показали, что содержание лейкотриенов E_4 , C_4 , D_4 в бронхиальном лаваже и назальном секрете, а также экскреция лейкотриена E_4 с мочой у больных с аспириновой БА в несколько раз выше, чем у здоровых и у больных неаспириновой БА. При проведении провокационных тестов с лизин-аспирином в группе больных АА резко повышается содержание лейкотриена E_4 в моче и C_4 в назальном лаваже [1-3,11,13,20,23].

Следует отметить, что переносимость различных НПВП неодинакова. Интенсивность реакции на НПВП зависит от степени чувствительности больного к препарату, также она тесно коррелирует с антициклооксигеназной активностью данного препарата. По данным ряда авторов, наибольшей способностью угнетать циклооксигеназу среди НПВП обладает индометацин. Интенсивность реакции также коррелирует с дозой принятого медикамента (см. таблицу).

Исключение использования НПВП у пациентов с непереносимостью является ключевым моментом для достижения контроля над симптомами АА. Однажды развившаяся непереносимость НПВП продолжается всю жизнь. Ниже указаны их основные группы [3]:

Карбоксильные кислоты:

ацетилсалициловая кислота,
сальсалат,
дифлунисал,
холин-магнезиум трисалицилат,
бенорилат.

Производные пропионовой кислоты:

ибупрофен,
напроксен,
фенопрофен,
кетопрофен,
флурбипрофен,
оксапрозин.

Производные уксусной кислоты, индолы:

индометацин,
толметин,

сулиндак,
диклофенак,
диклофенак+мизопростол,
этодолак,
кеторолак.

Производные антраниловой кислоты, фенаматы:

меклофенамат,
мефенамовая кислота,
флюфенамовая кислота,
нифлюминовая кислота.

Производные пиразолона:

бутадиион (фенилбутазон, бутазолидин).

Оксикамы:

пироксикам,
мелоксикам,
теноксикам,
лорноксикам.

Нафтилканоны:

набуметон.

В последние годы перечень НПВП дополнился препаратами, которые рассматриваются как избирательные ингибиторы изофермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). К препаратам, преимущественно действующим на ЦОГ-2, относятся мелоксикам и нимесулид, а к селективным ингибиторам ЦОГ-2 — рофекоксиб и целекоксиб. Перечисленные препараты лишены гастроинтестинальных и гематологических побочных эффектов, присущих НПВП, но могут вызывать реакции непереносимости у 6–30% пациентов с непереносимостью НПВП [3].

Наиболее безопасными препаратами для пациентов с непереносимостью НПВП являются ацетаминофен (парацетамол, параацетаминофен) и сальсалат. Относительная безопасность этих препаратов обусловлена тем, что они являются слабыми ингибиторами циклооксигеназы; у пациентов с непереносимостью НПВП они лишь в редких случаях могут вызывать побочные реакции в высоких дозах (для парацетамола — 1000 мг, для сальсалата — 2000 мг) [3,9,24].

Считается также, что парацетамол оказывает анальгетическое и антипиретическое действие через влияние на синтез простагландинов в центрах боли и терморегуляции в гипоталамусе. В отличие от НПВП он не влияет на синтез простагландинов в других органах и системах. Парацетамол, как правило, хорошо переносится больными БА, включая АА. Вместе с тем начинать терапию парацетамолом у больных АА следует с разовой дозы 500 мг и наблюдать за пациентом в течение 2–3 ч, так как у некоторых больных с АА этот препарат может снизить проходимость бронхов [8,9].

Обычно больным аспириновой БА требуются высокие поддерживающие дозы ингаляционных кортикостероидов, необходимо также длительное лечение топическими стероидами назальных симптомов. Часто приходится прибегать к назначению системных стероидов в данной группе больных. Поэтому разрабатываются различные патогенетические подходы к терапии АА. В этой связи особый интерес представляют антагонисты лейкотриеновых рецепторов [2,3,6,10].

Таблица

НПВП как сильные и слабые индукторы бронхоспазма у пациентов с АА

Сильные ингибиторы циклооксигеназы, вызывающие бронхоспазм при АА	Ацетилсалициловая кислота Диклофенак Дифлунизал Ибупрофен Индометацин Кетопрофен Кеторолак Меклофенамат Мефенамовая кислота Набуметон Напроксен Пироксикам Сулиндак Толметин Фенопрофен Флурбипрофен Этодолак
Слабые ингибиторы циклооксигеназы, относительно безопасные и не вызывающие бронхоспазм при АА (за исключением особо чувствительных пациентов)	Парацетамол Салицилат натрия Салицилат холина Салициловая кислота Трисалицилат магния холина Фенилбутазон

Таким образом, аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты могут приводить к тяжелым обострениям БА, особенно аспириновой. Следует избегать их применения у пациентов, страдающих БА. Особенно важно информировать пациентов об опасности применения безрецептурных анальгетиков-антипиретиков, содержащих аспирин и НПВП, а также о возможном содержании салицилатов в продуктах питания. С целью купирования лихорадки и болей умеренной интенсивности пациентам с БА следует рекомендовать парацетамол с соблюдением мер предосторожности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1–196.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997.
3. Чучалин А.Г., Астафьева Н.Г., Генне Н.А. и др. Диагностика и лечение аспириновой астмы. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002. 209–229.
4. Burney P.G.J. Current questions in the epidemiology of asthma. In: Holgate S.T. et al. Eds., Asthma: Physiology, immunology and treatment. London: Academic Press; 1993. 3–25.
5. Drazen J.M., Austen K.F. Leukotrienes and airway responses. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 985–998.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2002.
7. Hedman J., Kaprio J., Poussa T. et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in population-based study. Int. J. Epidemiol. 1999; 2: 717–722.
8. Holgate S., Dahlen S.-E. SRS-A to leukotrienes. London: Blackwell House; 1997.
9. Jenkins C. Recommending analgesics for people with asthma. Am. J. Ther. 2000; 7: 55–61.
10. Lee T.H. Mechanism of aspirin sensitivity. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 34–36.
11. Mastalerz L., Sanak M., Szczeklik A. Serum interleukin-5 in aspirin-induced asthma. Clin. Exp. Allergy 2001; 31: 1036–1040.
12. Nasser S.M., Lee T.H. Leukotrienes in aspirin-sensitive asthma. In: Eicosanoids, aspirin and asthma. New York: Marcel Dekker; 1998. 317–336.
13. Nizankowska E., Bestynska-Krypel A., Cmiel A. et al. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur. Respir. J. 2000; 15: 863–869.
14. Picado C., Castillo J.A., Montserrat J.M. et al. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. Ibid. 1989; 2: 127–129.
15. Robinson D.S., Campbell D., Barnes P.J. Addition of leukotriene agonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomized double-blind placebo controlled trial. Lancet 2001; 357: 2007–2011.
16. Sampson A. Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE inhibitors. In Difficult asthma. London: Martin Dunitz Ltd; 1999. 127–145.
17. Sanak M., Sampson A.P. Biosynthesis of cystenyl-leucotrienes in aspirin-intolerant asthma. Clin. Exp. Allergy 1999; 29: 306–313.
18. Speer F. Aspirin allergy: a clinical study. South. Med. J. 1975; 68: 314–318.
19. Stevenson D.D., Lewis R.A. Proposed mechanisms of aspirin sensitivity reactions. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80: 788–790.
20. Stevenson D.D., Simon R.A. Sensitivity to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Allergy principles and practice. St. Louis: Mosby; 1998. 1225–1234.
21. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. Eur. Respir. J. 1990; 3: 588–593.
22. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J. Clin. Immunol. 1999; 104: 5–13.
23. Szczeklik A., Nizankowska E., Mastalerz L. et al. Analgetics and asthma. Am. J. Ther. 2002; 9 (3): 232–243.
24. Vives R., Canto G., Rosado A. et al. NSAIDs intolerance: clinical and diagnostic aspects. Clin. Exp. Allergy 1998; 28 (suppl.4): 53–54.

Поступила 12.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–036.17

Л.И.Дворецкий, С.В.Яковлев, В.Е.Нонинов, А.Ю.Стрекачев, Н.В.Дубровская

МОКСИФЛОКСАЦИН УЛУЧШАЕТ ДОЛГОВРЕМЕННЫЙ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

ММА им. И.М.Сеченова; ЦКБ УД Президента РФ, Москва

Половина случаев обострения хронического бронхита связана с бактериальной инфекцией и требует назначения антибактериальных препаратов. В плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в 80-х годах прошлого столетия, убедительно показано, что антибиотики имеют преимущество по сравнению с плацебо, приводят к более быстрому исчезновению симптомов обострения, укорачивают сроки выздоровления [1,9].

Для лечения обострений хронического бронхита обычно рекомендуются 3 группы препаратов:

- бета-лактамы — амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор),
- макролиды — эритромицин, кларитромицин или азитромицин,
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин).