

что характеризует его как ученого широкого профиля. Владимир Петрович является академиком Международной академии информатизации, лауреатом премии Совета Министров СССР, автором ряда монографий, статей в медицинской энциклопедии, редактором научных сборников. Под руководством В.П.Сильвестрова выполнены 36 кандидатских и докторских диссертаций.

Глубокие профессиональные знания, неизменная доброжелательность и внимание к окружающим снискали Владимиру Петровичу уважение сотрудников, которым он передает свой клинический опыт, навыки в научно-практической работе.

Поздравляя Владимира Петровича со славным юбилеем, желаем ему еще много лет сохранять крепкое здоровье, творческую активность, неиссякаемую энергию и душевную молодость.

## Новое о лекарственных препаратах

### НЕДОКРОМИЛ НАТРИЯ — ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

#### ВВЕДЕНИЕ

Из всех поддающихся лечению заболеваний астма является единственным, заболеваемость которым и смертность от которого продолжает повсеместно расти, несмотря на появление новых и более совершенных лекарственных препаратов. Причины такого роста и распространения астмы не ясны, но очевидно, что в этом повинно растущее загрязнение окружающей среды как следствие роста промышленности и увеличения количества автомобилей. Недавно получены данные, позволяющие предположить, что некоторые противоастматические препараты, особенно ингаляционные бета-2-агонисты, также могут приводить к росту заболеваемости астмой и смертности от нее. Регулярное применение бета-2-агонистов в качестве средства для длительной поддерживающей терапии приводит к потере контроля над симптомами заболевания в противоположность терапевтическим схемам, в которых эти лекарственные средства используются только по мере необходимости. Значительное внимание было уделено изучению взаимосвязи между применением бета-2-агонистов и возникновением так называемых «эпидемий» бронхиальной астмы. Как явствует из результатов проведенных исследований, излишнее доверие к этой группе бронходилататоров сопряжено с повышенным риском летальных исходов и угрозы их наступления при астме. Являются ли бета-2-агонисты на самом деле причиной смерти при астме или нет остается вопросом спорным, однако нетрудно понять, что чрезмерное их употребление может скрывать истинную картину заболевания.

К настоящему времени установлено, что астма — это заболевание, характеризующееся воспалением дыхательных путей и повышенной реактивностью бронхов. В этой связи Международный Консенсус по проблемам диагностики и лечения астмы подчеркивает необходимость по возможности наиболее раннего применения противовоспалительных агентов для лечения астмы даже легкого течения. Это является залогом успешной терапии заболевания и важным шагом вперед на пути к широкомасштабному сокращению заболеваемости и смертности от астмы. Хромогликат натрия, недокромил натрия и кортикостероиды — вот немногие противовоспалительные препараты, доступные на сегодняшний день для применения в виде ингаляций. Хромогликат натрия и недокромил натрия не оказывают серьезных побочных эффектов, что делает эти средства приемлемыми для начальной регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы.

Хромогликат натрия был разработан и внедрен в клиническую практику более 20 лет назад. Хотя механизм его действия до сих пор точно неизвестен, его наиболее изученное свойство — это способность ингибировать дегрануляцию тучных клеток и таким образом предотвращать развитие бронхоконстрикции и последующую активацию клеток воспалительной реакции, таких как эозинофилы. Хромогликат натрия предотвращает развитие бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, а также раннюю и позднюю фазы астматической реакции при аллергенном воздействии. Он также подавляет развитие бронхиальной гиперреактивности (БГР), связанной с поздней астматической реакцией, а в клинической практике он уменьшает сезонную БГР у астматиков. Хромогликат натрия широко используется для лечения легких форм аллергической астмы в

основном у детей и лиц молодого возраста, однако это не исключает возможности его эффективного применения и у лиц более зрелого возраста.

Предметом данного обзора является недавно внедренный в клиническую практику противовоспалительный агент — недокромил натрия (Тайлед — зарегистрированная торговая марка фармацевтического отделения фирмы «Файсонс», Великобритания). Это новое химическое соединение представляет собой первое из серии соединений — пиранохинолинов, специально разработанных для лечения воспаления дыхательных путей, которое обычно имеет место при заболеваниях, характеризующихся наличием обратимой обструкции дыхательных путей, в том числе и при астме. Химически это соединение не похоже ни на одно из существующих противоастматических средств. Оно хорошо растворимо в воде и мало растворимо в жирах. Оно полностью диссоциирует на ионы при физиологическом значении pH. Эти свойства позволяют предположить, что его биологическая активность осуществляется через взаимодействие лекарства с неким, еще не идентифицированным рецептором на поверхности клетки. Недокромил натрия быстро абсорбируется пористыми тканями (например, легкими) и выводится в неизменном состоянии с мочой и желчью.

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ НА МОДЕЛЯХ АСТМЫ

Недокромил натрия был широко изучен во многих клеточных системах *in vitro* и на животных моделях *in vivo*, имитирующих отдельные компоненты воспалительных процессов в дыхательных путях астматиков.

Значительное внимание было уделено роли эозинофилов в развитии астмы, т.к. именно эта клетка обладает способностью к высвобождению многих мощных медиаторов воспаления, и в ряде опытов показано, что количество активированных эозинофилов коррелирует со степенью тяжести клинических проявлений заболевания. Недокромил натрия ингибирует высвобождение из эозинофилов как депонированных (гистамин), так и вновь синтезируемых медиаторов, таких как производные арахидоновой кислоты. Хемотаксический ответ эозинофилов на такие раздражители, как лейкотриен В<sub>4</sub> и ФАТ (фактор, активирующий тромбоциты), также блокируется недокромилом натрия. Эти свойства могут объяснить некоторые эффекты недокромила натрия *in vivo* на моделях клеточной инфильтрации и бронхиальной гиперреактивности.

Недокромил натрия ингибирует высвобождение депонированных и вновь синтезированных медиаторов из альвеолярных макрофагов, стимулированных анти-IgE-антителами, т.е. ингибирует реакцию, которая тоже может вносить известный вклад в аллергическое воспаление. Кроме того, недокромил натрия ингибирует высвобождение медиаторов из тучных клеток легкого человека после иммунологической активации. В число этих медиаторов входят простагландины, гистамин и цитокины. Возможно, цитокины как раз и обеспечивают развитие поздней астматической реакции в ответ на

провокацию антигеном и поддерживают хроническое воспаление при астме. Таким образом, ингибирующая активность недокромилла натрия объясняет его противовоспалительное действие при хронических состояниях.

Не существует моделей астмы на животных, целиком воспроизводящих астму человека, но на целом ряде моделей можно имитировать многие отдельные компоненты острого воспаления при астме. Так было показано, что недокромил натрия подавляет индуцированную антигеном и ядовитыми газами (двуокиси серы) инфильтрацию легких клетками, участвующими в воспалении, у некоторых видов животных, в том числе у овец, морских свинок и собак. Поздняя фаза астматической реакции и развитие БГР в этих моделях блокируются недокромиллом натрия. В экспериментальной модели астмы на овцах недокромил натрия, вводимый перед провокацией антигеном, ингибирует как раннюю астматическую реакцию, так и позднюю фазу ответа. Более существенно, что недокромил натрия подавляет позднюю фазу, если его вводит после наступления ранней фазы. Сходные результаты, полученные в условиях лабораторий клинической фармакологии, будут представлены далее. Способность этого препарата ингибировать позднюю астматическую реакцию в данной ситуации подразумевает, что он предотвращает поступление эозинофилов в легкие независимо от его действия на тучные клетки.

Предварительные клинические испытания недокромилла натрия показали его способность подавлять кашель у астматиков. Это свойство ранее уже было продемонстрировано на собаках, у которых кашель индуцировался ингаляцией аэрозоля лимонной кислоты. В этом эксперименте недокромил натрия вызывал существенную задержку времени появления первых кашлевых толчков, которая достоверно не отличалась от таковой при использовании кодеинфосфата (внутривенное введение за 20 минут до провокации). Эти результаты доказывают, что *in vivo* недокромил натрия действует и на нейрогенные механизмы.

Противовоспалительные свойства недокромилла натрия, обнаруженные в этих моделях астмы — либо на животных, либо на тканях человека *in vitro*, — приняты на вооружение большинством специалистов: как научными сотрудниками, так и медицинскими работниками. Значимость для клиники этой обширной научной программы становится очевидной при проведении испытаний в лаборатории клинической фармакологии.

#### ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРОВОКАЦИОННЫХ ТЕСТАХ У ЧЕЛОВЕКА

Клинико-фармакологические эксперименты ясно демонстрируют, что недокромил натрия ингибирует бронхоспазм, вызванный физическими, химическими и нейрогенными провокациями, а также ингаляцией аллергенов. В этих экспериментах оценивалось действие разовой дозы недокромилла натрия (две ингаляции по 2 мг из дозированного ингалятора) на группе добровольцев в фазе ремиссии заболевания. Недокромил натрия предотвращает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой или вдыханием холодного сухого воздуха. В одном из недавних экспериментов оценивалось действие недокромилла натрия у лиц, чувствительных одновременно к физической нагрузке и ко вдыханию холодного воздуха. У этих пациентов вдыхание холодного воздуха во время физической нагрузки приводило к дальнейшему ухудшению дыхательной функции, вызванному нагрузкой. Однократное введение одной дозы недокромилла натрия перед такой комбинированной провокацией оказывало значительное протективное действие. В ряде экспериментов исследовалось протективное действие недокромилла натрия при провокации аденозином — агентом, вызывающим бронхоспазм, возможно, посредством дегрануляции тучных клеток. По сравнению с протективным действием хромогликата натрия в этой ситуации недокромил натрия действовал значительно сильнее. Сходным образом недокромил натрия предотвращал ухудшение легочной функции, вызванное вдыханием двуокиси серы и аэрозоля метабисульфита натрия. Считается, что эти агенты индуцируют бронхоспазм за счет стимуляции нервных рефлексов. При провокациях данными агентами недокромил натрия оказался также значительно сильнее хромогликата натрия. Однократное введение недокромилла натрия незадолго до провокации аллергеном предотвращает как раннюю, так и позднюю астматические реакции, причем по меньшей мере он столь же эффективен, как и хромогликат натрия. Однако в отличие от хромогликата натрия недокромил натрия предотвращает развитие поздней фазы астматической реакции при его применении в период между ранней и поздней фазами. Данное исследование у человека проводилось по той же схеме, что и опыты на алергизированных овцах, и полученные результаты свидетельствуют о том, что недокромил

натрия ингибирует процесс миграции и активации клеток воспаления (таких, как эозинофилы), который происходит вслед за дегрануляцией тучных клеток.

В условиях лаборатории клинической фармакологии было показано, что в дополнение к ингибированию поздней астматической реакции недокромил натрия ингибирует развитие БГР на провокационные агенты, такие как метахолин и гистамин. Последнее обстоятельство имеет важное значение для уменьшения проявлений хронической БГР у астматиков.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ

Эффективность потенциального противоастматического лекарства в отношении различных провокационных тестов вовсе не подразумевает, что оно будет также эффективно при ежедневном лечении астмы. Это возможно установить лишь с помощью проведения программы клинических испытаний. Эффективность недокромилла натрия при лечении пациентов с астмой была установлена в целом ряде различных клинических испытаний с использованием плацебо в качестве контроля. Эффективность недокромилла натрия неразрывно связана с его противовоспалительными свойствами. Так, лечение недокромиллом натрия приводит к дополнительному увеличению пикового потока выдоха (ППВ) по сравнению с достигнутым на фоне применения бронходилататоров. Под его влиянием уменьшается БГР к ряду провоцирующих стимулов, а также выраженность суточных колебаний ППВ, часто используемых в качестве маркера БГР.

Недавно опубликованный итоговый анализ клинических испытаний показал, что наилучший клинический эффект при использовании недокромилла натрия в виде ежедневных четырехразовых ингаляций отмечается у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания, получающих лишь ингаляционные или пероральные бронхорасширяющие препараты. Эти данные находятся в полном соответствии с недавно опубликованным докладом по Международному Консенсусу по проблемам диагностики и лечения астмы. В нем, в частности, рекомендуется подключать к лечению недокромил натрия в тех случаях, когда применение ингаляционных бета-2-агонистов лишь по необходимости не обеспечивает адекватного контроля за симптомами бронхиальной астмы.

Однако определенные преимущества при добавлении к лечению ежедневных двух- или четырехразовых ингаляций недокромилла натрия отмечают и пациенты, получающие другие противоастматические препараты, в частности ингаляционные стероиды, вне зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы и начальной дозы стероидов.

При добавлении недокромилла натрия (дважды в день) к лечению теофилином *per os* отмечалось существенное улучшение симптомов астмы, утренних и вечерних значений ППВ, а также уменьшение потребности в ситуационном применении бета-2-агонистов. Последующая отмена теофилина приводила показатели эффективности лечения к исходному уровню (до момента назначения недокромилла натрия), что наглядно демонстрирует возможность замены поддерживающей терапии препаратами теофилина недокромиллом натрия. В аналогичном клиническом испытании, но с введением недокромилла натрия четыре раза в день, дополнительные преимущества при лечении данным препаратом сохранялись даже несмотря на полную отмену теофилина. Интересно, что в этом исследовании существенное улучшение всех симптомов было достигнуто в первые 3 дня испытаний «двойным слепым методом» после добавления недокромилла натрия к поддерживающей терапии бронходилататорами.

Эффективность недокромилла натрия при замене перорального теофилина обнадеживает. Побочные действия этого бронходилататора хорошо известны. Узкий терапевтический спектр теофилина требует тщательного мониторинга его содержания в сыворотке крови. Ввиду этого обстоятельства, а также благодаря появлению более совершенных противоастматических препаратов использование теофилина в современной клинической практике сокращается. Но несмотря на это, теофилины по-прежнему применяются в лечении «ночной» астмы, которая зачастую бывает рефрактерна к другим видам лечения. В одном из недавних исследований недокромилла натрия, посвященных этой проблеме, было установлено, что препарат достоверно уменьшал выраженность ночных проявлений бронхиальной астмы и чувства стеснения в груди по утрам, а также количество бета-2-агонистов, применяемых в ночные часы.

Два недавних исследования были посвящены сравнительному изучению недокромилла натрия и сальбутамола «двойным слепым методом» (оба препарата применялись 4 раза в сутки). В исследуемую

группу вошли пациенты с легким и среднетяжелым течением астмы, которые, по мнению клиницистов, не имели адекватного контроля за своим заболеванием. Добавление к терапии недокромила натрия приводило к ослаблению симптомов заболевания, улучшению дыхательной функции и уменьшению БГР. Терапия салбутамолом сопровождалась ухудшением вышеуказанных показателей. Результаты проведенных исследований лишней раз свидетельствуют о том, что больные, которым не помогают обычные дозы бета-агонистов, должны переводиться на противовоспалительную поддерживающую терапию, как рекомендовано в отчете о Международном Консенсусе по проблемам диагностики и лечения астмы.

Обладает ли недокромил натрия стероидсберегающим эффектом? Ответ на этот вопрос был получен в целом ряде исследований, в которых начальная доза ингалируемых кортикостероидов сокращалась либо до рандомизированного распределения больных по группам, либо уже непосредственно во время проведения двойного слепого периода испытаний. В первом исследовании дозу ингаляционного стероида, вводимого пациенту, ступенчато снижали на протяжении вводного периода исследования до появления симптоматики легкого обострения. Таким способом можно продемонстрировать эффективность исследуемого препарата у пациентов, адекватно контролируемых с помощью других лекарственных средств. В результате дозу ингаляционных стероидов удалось снизить в среднем на 330 мкг в день. Во время двойного слепого периода исследования показатели эффективности проводимого лечения в группе пациентов, получавших ежедневные четырехкратные ингаляции недокромила натрия, вернулись к исходным значениям (до момента снижения дозы ингаляционных стероидов). Во втором примере дозу ингаляционных стероидов начинали снижать спустя четыре недели после начала двойной слепой фазы исследования. В исходном периоде больные получали по меньшей мере 1000 мкг беклометазона в сутки. Несмотря на то, что между активным веществом и плацебо существовали лишь незначительные различия, максимальная эффективность недокромила натрия была отмечена в группе пациентов, получавших на момент исследования 2000 мкг беклометазона в сутки. У этих пациентов суточную дозу ингаляционных стероидов удалось снизить на 625 мкг.

Оставляя в стороне вопрос о целесообразности снижения дозы ингаляционных стероидов, подобного рода исследования служат мерилем терапевтической мощи недокромила натрия. Нужно или нет добиваться сокращения дозы ингалируемого стероида, но эти эксперименты обеспечивают выявление эффективности действия недокромила натрия. Дополнительные исследования показали, что применение недокромила натрия приводит к дальнейшему улучшению контроля за течением заболевания, что отмечается даже у пациентов, состояние которых, как полагают, полностью контролируется большими дозами ингаляционных стероидов. По-видимому, этот

факт отражает различие в механизмах действия этих групп препаратов и наводит на мысль о наличии дополнительных противовоспалительных свойств у этого препарата.

## СРАВНЕНИЕ НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ С ХРОМОГЛИКАТОМ НАТРИЯ

В этой статье приведен краткий обзор данных, подтверждающих противовоспалительное действие недокромила натрия. В чем состоит его отличие по сравнению с ранее созданным хромогликатом натрия? Большинство доказательств, демонстрирующих различия между ними, были получены из экспериментов на моделях астмы, а именно: на клеточных системах *in vitro* и *ex vivo*, на животных *in vivo*, а также в клинико-фармакологических исследованиях. Согласно последним, имеющим наиболее важное значение для клиники, основное различие между ними заключается в способности недокромила натрия в большей степени оказывать протективное действие при неиммунологических провокациях, о чем уже говорилось выше. Хорошо известно, насколько трудна попытка разграничить в клинической ситуации терапию, проводимую двумя активными препаратами, тем более что в комплекс лечения больного входит множество различных препаратов, различна степень тяжести течения заболевания, а следовательно, и весьма проблематичен вопрос о возможности достижения улучшения в каждом конкретном случае.

Для решения хотя бы некоторых из этих проблем, возникающих при сравнительных испытаниях препаратов, было проведено одно исследование на группе астматиков, получавших лечение ингаляционными кортикостероидами и страдавших стероидной зависимостью. В течение вводного периода доза стероидного препарата была сокращена на 50%, что привело к ухудшению контроля над заболеванием. Все пациенты были разбиты по случайному признаку на три группы: одна получала недокромил натрия, другая — хромогликат натрия, третья — плацебо. Оба лекарственных препарата превосходили по активности плацебо, причем недокромил натрия по эффективности существенно превосходил хромогликат натрия.

Согласно современным международным рекомендациям, хромогликат натрия занимает прочные позиции в качестве препарата для начальной терапии астмы детского возраста, в то время как недокромил натрия, являющийся более мощным средством в отношении стимулов, приводящих к развитию хронического персистирующего воспаления дыхательных путей, как нельзя лучше подходит для начальной терапии всех форм бронхиальной астмы у взрослых. Все вышеприведенные доказательства четко определяют место этих препаратов в арсенале терапевтических средств для лечения бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения, которые необходимо подключать как только ситуационно применяемые бета-2-агонисты перестают обеспечивать должный контроль за симптомами заболевания.