

С.Ю. Чикина

## Клиническая эффективность и безопасность беклометазона при ХОБЛ (обзор литературы)

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S. Yu. Chikina

## Clinical efficacy and safety of beclomethasone in COPD (review)

Беклометазон является первым ингаляционным глюкокортикостероидом (иГКС) в клинической практике. В начале 70-х гг. XX в. было впервые показано, что беклометазон, первоначально синтезированный для кожного применения, обладает противоастматической активностью при ингаляционном введении [1]. Сначала иГКС применялись только для лечения бронхиальной астмы (БА), но в последние годы эти препараты также используются и в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

ХОБЛ характеризуется прогрессирующим необратимым ограничением воздушного потока в дыхательных путях и персистирующим воспалением в ответ на ингаляционное поступление в дыхательные пути раздражающих газов и частиц, основным из которых является табачный дым. Согласно прогнозам ВОЗ к 2020 г. ХОБЛ займет 3-е место в мире среди причин смерти и 5-е место среди причин инвалидизации [2].

Эффективность и целесообразность назначения иГКС при ХОБЛ остается неоднозначной. Несмотря на хорошо известный факт, что кортикостероиды значительно снижают воспаление в дыхательных путях, их влияние на воспаление при ХОБЛ по-прежнему до конца неясно. *In vivo* иГКС уменьшают хемотаксическую активность мокроты, способствуют ингибированию нейтрофильной эластазы и уменьшают число нейтрофилов и общее содержание клеток в индуцированной мокроте [3]. Кроме этого, иГКС уменьшают инфильтрацию слизистой оболочки бронхов тучными клетками и снижают соотношение CD4 / CD8 в бронхиальном эпителии, хотя не влияют на основные типы воспалительных клеток при ХОБЛ [4]. ИГКС значительно снижают концентрацию IL-8 и миелопероксидазы, общее число клеток и процентное содержание нейтрофилов в бронхоальвеолярном смыве, а также уменьшают выраженность клинических симптомов обострения [5].

В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях показано, что у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ иГКС при длительном (до 3 лет) регулярном использовании на 25 % уменьшили частоту обострений заболевания [6, 7], а при отмене этих препаратов частота обострений ХОБЛ

вновь значительно возростала [8]. Кроме того, иГКС замедляли ухудшение качества жизни, улучшали состояние вентиляционной функции легких и уменьшали одышку при физической нагрузке у большинства больных ХОБЛ, хотя и не влияли на темпы ежегодного снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) [6, 8, 9] и на прогрессирование воспалительных процессов в бронхолегочной системе [10].

Некоторые авторы полагают, что иГКС улучшают качество жизни больных ХОБЛ благодаря положительному влиянию на клинические проявления и обострения болезни [11].

### Клиническая эффективность беклометазона при ХОБЛ

Первые сообщения об эффективности беклометазона при хроническом обструктивном бронхите появились сразу после внедрения его в клиническую практику. В 1976 г. *W.T. Ulmer* [12] назначал беклометазон в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) в дозе 450 мкг/сут. больным с хроническим обструктивным бронхитом, аллергическими обструктивными заболеваниями легких и хроническим бронхитом без бронхиальной обструкции; во всех 3 группах больных были получены положительные результаты. Такое лечение, по мнению автора, было эквивалентно 6 мг перорального преднизолона, но вызывало гораздо менее выраженные системные побочные эффекты, в связи с чем было предложено использовать беклометазон в качестве базисной терапии при обструктивных заболеваниях легких любой этиологии [12]. Позже в ряде работ было показано, что беклометазон значительно улучшает бронхиальную проходимость у больных хроническим бронхитом по сравнению как с теофиллином [13], так и с плацебо [14].

В последние годы складывается тенденция назначения больным ХОБЛ более высоких доз беклометазона, сравнимых с дозами, используемыми в лечении среднетяжелой и тяжелой БА, что обусловлено недостаточной клинической эффективностью малых доз.

Уменьшение клинических проявлений ХОБЛ на фоне относительно кратковременной терапии беклометазоном показано во многих исследованиях. Так, в 1993 г. *D.C.Weir et al.* [15] в плацебо-контролируемом слепом исследовании в параллельных группах получили у 105 больных пожилого возраста (в среднем 66 лет) с тяжелой бронхиальной обструкцией на фоне терапии беклометазоном в суточной дозе 1 500–3 000 мкг/сут. небольшое, но достоверное уменьшение одышки при повседневной физической активности, а *K.Nishimura et al.* [16] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании выявили уменьшение клинических проявлений ХОБЛ при назначении 1 600 мкг/сут. беклометазона в течение 3 мес. у 21 пожилого больного с ХОБЛ (средний возраст 69 лет). Эти же авторы в более раннем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании сравнивали эффекты беклометазона в дозе 3 000 мкг/сут. и плацебо у 30 курящих больных старше 55 лет со стабильной ХОБЛ, которые наблюдались в течение 4 нед. Терапия беклометазоном по сравнению с плацебо не повлияла на выраженность кашля и продукцию мокроты, но достоверно уменьшила тяжесть одышки, хрипы и общую выраженность клинических симптомов ХОБЛ, оцененные в баллах [17].

Лечение больных ХОБЛ легкого течения в стабильном состоянии беклометазоном в виде ДАИ в суточной дозе 1 500 мкг в течение 6 нед. в открытом проспективном исследовании *B.Balbi et al.* [5] существенно улучшило клинико-эндоскопическую картину хронического бронхита и уменьшило выраженность симптомов ХОБЛ в 12-недельном двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании *M.John et al.* [18].

Беклометазон значительно улучшает вентиляционную функцию легких у больных ХОБЛ. В двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании *M.John et al.* [18] 11 больных ХОБЛ получали беклометазон в течение 12 нед., на фоне чего у них увеличилась пиковая скорость выдоха (ПСВ) и снизилось соотношение остаточного объема к общей емкости легких (ОО / ОЕЛ), что было расценено авторами как показатель уменьшения гиперинфляции легких. *D.C.Weir et al.* [15] также получили улучшение основных показателей бронхиальной проходимости (форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ) через 3 нед. лечения больных с хронической бронхиальной обструкцией неастматического генеза беклометазоном в дозе 1 500–3 000 мкг/сут., причем этот эффект беклометазона достоверно отличался от эффекта плацебо. Эти же исследователи и *K.Nishimura et al.* [16] сравнивали изменения клинического состояния больных ХОБЛ на фоне лечения беклометазоном и при добавлении к нему перорального преднизолона в дозах 30 [16] либо 40 мг/сут. [16]. В обоих исследованиях авторы не получили дополнительного улучшения легочной

функции [15, 16] и уменьшения клинической симптоматики ХОБЛ [16] после добавления преднизолона, что позволило сделать вывод о том, что у некоторых больных со стабильной ХОБЛ терапевтические эффекты стероидной терапии могут быть достигнуты при длительном использовании высоких доз иГКС без назначения системных стероидов.

В то же время *B.Balbi et al.* [5] и *M.Confalonieri et al.* [19], несмотря на положительный клинический эффект от лечения беклометазоном больных со стабильной ХОБЛ, не получили существенного изменения бронхиальной проходимости, но сами исследователи объясняют эти результаты недостаточной длительностью лечения (6 нед. и 2 мес. соответственно), а также тем, что все больные были активными курильщиками.

Действительно, при увеличении длительности терапии положительное воздействие иГКС на бронхиальную проходимость становится более явным. В 1999 г. в журнале *Thorax* опубликован метаанализ *P.M. van Grunsven et al.* [20], который оценивал эффекты длительного лечения иГКС больных ХОБЛ. В анализ вошли 3 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования (из них 2 многоцентровых), в которых больные ХОБЛ получали 1 500 мкг/сут. беклометазона в течение 24 мес. [21], 800 мкг/сут. беклометазона в течение 30 мес. [22] либо 800 мкг/сут. будесонида в течение 24 мес. [24]. Во всех трех работах отмечено увеличение ОФВ<sub>1</sub> на фоне терапии иГКС в среднем на 34 мл в год, в то время как в группах плацебо этот показатель снижался. При раздельном анализе больных с низкими и высокими дозами иГКС среднегодовой прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 2 мл и 39 мл соответственно [19], причем по эффективности беклометазон по данным этого метаанализа не отличался от будесонида.

При применении беклометазона в исследовании *D.C.Weir et al.* [24] в течение 2 лет 98 больным с ХОБЛ скорость ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub> в группе в целом уменьшилась недостоверно, но в подгруппе больных с тяжелой обструкцией это изменение было значимым и достигло уровня, нормального для людей такого возраста.

Еще более длительно — 5,5 лет — беклометазон назначался 55 больным ХОБЛ и БА в исследовании *W.R.Douma et al.* [25] в дозах от 800 до 1 500 мкг/сут. в зависимости от скорости среднегодового падения ОФВ<sub>1</sub>. Уже в начале лечения было достигнуто улучшение показателей бронхиальной проходимости, которое сохранялось в течение всего периода исследования. Однако у некоторых больных умеренные и даже высокие дозы беклометазона не оказали достоверного влияния на легочную функцию и бронхиальную гиперреактивность, хотя тенденция к улучшению функциональных и клинических показателей была отмечена и в этой подгруппе.

Интересно, что *E.Dompeling et al.* [25], наблюдая группу из 50 больных с хронической обструкцией дыхательных путей (26 больных с БА и 24 больных

с ХОБЛ), которые в течение 2 лет получали ежедневно 800 мкг беклометазона, отметили, что у больных ХОБЛ положительное отношение к терапии беклометазоном напрямую зависело от изменения симптомов болезни и легочной функции на фоне лечения, в отличие от больных БА, у которых такая зависимость отсутствовала.

По-разному оценивается влияние беклометазона на активность воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ.

Назначение 1 500 мкг/сут. препарата в исследованиях *B. Balbi et al.* [5] и *M. Confalonieri et al.* [19] значительно снизило уровень IL-8 в бронхо-альвеолярных смывах (БАС) [5], уменьшило число нейтрофилов и повысило процентное содержание альвеолярных макрофагов в БАС [5], в индуцированной мокроте [19] и лимфоцитов в БАС [5], хотя и не повлияло на концентрацию эозинофильного катионного белка, триптазы и количество эозинофилов и тучных клеток в дыхательных путях [5].

Однако при лечении беклометазоном 11 больных стабильной ХОБЛ в течение 12 нед. в исследовании *M. Jonh et al.* [18] концентрации провоспалительных цитокинов в периферической крови (IL-10, гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон- $\gamma$ , макрофагальный воспалительный белок- $\alpha_1$ ) существенно не изменились.

Другим маркером выраженности окислительного стресса, а следовательно, и активности воспаления в дыхательных путях является перекись водорода  $H_2O_2$ . У 41 больного с ХОБЛ в стабильном состоянии на фоне ингаляций либо бекламетазона дипропионата 800 мкг/сут., либо флутиказона пропионата 750 мкг/сут. в течение 4 нед. уровень  $H_2O_2$  в конденсате выдыхаемого воздуха значительно снизился в обеих группах без существенных различий между этими иГКС, что демонстрирует противовоспалительную эффективность беклометазона при стабильной ХОБЛ, сопоставимую с эффективностью флутиказона [27]. К сходным выводам пришли и *I.M. Ferreira et al.* [28], которые изучали противовоспалительную активность беклометазона в дозе 1 000 мкг/сут. у 20 курильщиков со стабильной ХОБЛ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании и получили, что уже по меньшей мере через неделю повышенные исходно уровни  $H_2O_2$  и NO в выдыхаемом воздухе значительно снижались.

При анализе влияния беклометазона на тяжесть течения ХОБЛ и летальность результаты противоречивы. В случай-контролируемом исследовании с участием 1 742 больных ХОБЛ, информация о которых была получена из медицинской базы данных и которым хотя бы однократно назначался иГКС (в основном, беклометазон) как в низких (менее 400 мкг/сут.), так и в высоких (более 800 мкг/сут.) дозах, никакие дозы иГКС не влияли на риск развития тяжелых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации [29]. Еще более масштабное проспективное

когортное исследование проведено *V.S. Fan et al.* [30], которые проанализировали данные 8 033 больных ХОБЛ за период в среднем  $544 \pm 240$  дней. Около половины (44 %) больных получали беклометазон, еще 45 % — ингаляционный триамсинолон, остальные — флутиказон и флунизолид (5 и 6 % соответственно). Средняя доза иГКС составила 663 мкг/сут. в пересчете на беклометазон. Авторы пришли к выводу, что ни летальность, ни частота госпитализаций по поводу ХОБЛ при этом достоверно не изменились.

Один из последних метаанализов с систематическим обзором, выполненный *G. Gartlehner et al.* [11] и включивший 12 рандомизированных контролируемых (РКИ) и 11 других клинических исследований, проведенных в 1996–2003 гг. и посвященных влиянию иГКС на течение ХОБЛ и БА, сравнивал клиническую эффективность "старых" иГКС, к которым были отнесены бекламетазон, будесонид, флунизолид и триамсинолон, с "новыми", каким является флутиказон. Все иГКС в среднем на 33 % снижали частоту обострений ХОБЛ (период наблюдения в среднем составлял 20,8 мес.), хотя и не меняли общую летальность как в целом среди больных ХОБЛ, так и среди больных со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Результаты лечения у больных, получавших беклометазон, были такими же, как у пациентов, получавших другие иГКС.

В 2003 г. опубликовано исследование *D. Sin et al.* [31], которые мониторировали состояние 6 740 больных с ХОБЛ в течение 3 лет и выявили, что среди больных, получавших иГКС, общая летальность была на 25 % ниже, чем среди тех, кто не лечился иГКС, причем лучшая выживаемость отмечалась при суточных дозах не менее 500 мкг беклометазона.

Возможно, такое расхождение в результатах, полученных разными авторами, объясняется тем, что некоторые исследователи [29] учитывали только факт применения иГКС и их дозы, но не длительность лечения.

Таким образом, даже при стабильном состоянии больных ХОБЛ существуют биологические механизмы воспаления, на которые можно успешно воздействовать с помощью иГКС, и несмотря на неоднородность результатов можно говорить о том, что беклометазон в высоких дозах эффективно уменьшает выраженность клинических проявлений и частоту обострений ХОБЛ, тормозит прогрессивное снижение вентиляционной функции легких и снижает активность воспалительного процесса в дыхательных путях, причем эффективность препарата сопоставима с эффективностью других, более новых иГКС.

### Влияние способов доставки беклометазона на эффективность лечения

Эффективность беклометазона, как и других иГКС, определяется не только его фармакодинамическими свойствами, но и во многом — правильностью

использования ингаляционного устройства. По сравнению с другими иГКС беклометазон имеет самое большое разнообразие способов доставки: ДАИ, ДАИ со спейсером, ДАИ, активируемый вдохом (система "Легкое Дыхание"), *Jet*-система, ДАИ с технологией "Модулит". При этом врач должен для каждого конкретного пациента подобрать именно то ингаляционное устройство, которое будет не только эффективным с клинической точки зрения, но и удобным в использовании для самого пациента.

Эффективность использования ингаляционного устройства любого типа определяется не только техническими характеристиками самого ингалятора, но и правильностью его применения.

Наиболее часто используемым и самым дешевым типом является ДАИ. Но его недостаток — сложность и многоэтапность маневра применения ингалятора: необходимо снять крышку с мундштука, встряхнуть баллончик, активировать ингалятор (нажать на баллончик) одновременно с началом медленного глубокого вдоха и на высоте вдоха задержать дыхание на 10 с. Самыми характерными и распространенными ошибками при пользовании ДАИ являются позднее (к концу вдоха) нажатие на баллончик, слишком быстрый вдох, отсутствие задержки дыхания на высоте вдоха [32]. Ингаляторы "Легкое Дыхание" выгодно отличаются от обычных ДАИ тем, что активируются обычным вдохом и не требуют синхронизации вдоха с нажатием на баллончик, поэтому при его применении неправильная техника ингаляций встречается реже.

*J. Lenney et al.* [32] провели исследование ингаляционной техники при использовании различных ингаляционных устройств у 100 больных с бронхиальной обструкцией различного генеза и нашли, что несмотря на наибольшую распространенность ДАИ, техника их применения имеет наибольшее число ошибок независимо от длительности использования ингалятора [32]. Так, правильно пользовались ДАИ только 79 % больных, участвовавших в этом исследовании, и среди 7 различных ингаляционных устройств этот показатель был самым низким. По данным других авторов правильно применяют ДАИ еще меньшее число больных — от 21 до 64 % [33–35].

Техника ингаляций несколько улучшается при использовании ДАИ со спейсером большого объема ("Волюматик") (до 87 % больных, правильно применявших ингалятор), но этот вариант не был популярен среди пациентов, вероятно, из-за громоздкой конструкции [32]. Наоборот, системой "Легкое Дыхание" правильно пользовались 91 % участников, и этот результат был наилучшим по сравнению с другими системами доставки. Кроме того, исследователи анализировали отношение самих больных к различным типам ингаляторов и сделали вывод, что пациенты предпочитают те ингаляторы, которыми легче пользоваться. Согласно этому принципу самым предпочитаемым ингаляционным устройством стала система "Легкое Дыхание" — ее выбрали

30 % больных по сравнению с 13 %, выбравшими ДАИ, и 3 %, выбравшими ДАИ со спейсером [32].

В Великобритании при аналогичном анализе ингаляционной техники и предпочтений у 5 556 пациентов с БА, которым иГКС назначались в виде ДАИ или системы "Легкое Дыхание", именно система "Легкое Дыхание" благодаря более простой и, соответственно, более правильной технике ингаляций позволила снизить потребность в  $\beta$ -агонистах короткого действия, системных стероидах и антибиотиках при обострениях астмы и уменьшить обращаемость больных за внеплановой медицинской помощью [36]. Несмотря на разницу в стоимости ДАИ и ингаляторов "Легкое Дыхание" перевод больного на более простой в использовании тип ингалятора в итоге может дать значительную экономию денежных средств, затрачиваемых на медицинскую помощь больным БА [37], особенно если учесть, что в США из 25 млрд долларов, затрачиваемых ежегодно на ингаляторы, 5–7 млрд тратятся впустую из-за неправильного использования ингаляционных устройств [35].

Что касается больных ХОБЛ, то в литературе представлены единичные исследования по сравнительной эффективности бронходилататоров в виде ДАИ и порошковых ингаляторов у этих больных, но они крайне малочисленны [38], что не позволяет сделать достоверные выводы. Исследования техники применения различных ингаляционных устройств, сравнительной клинической и экономической эффективности разных типов ингаляторов при ХОБЛ отсутствуют.

### Побочные эффекты беклометазона при ХОБЛ

Помимо эффективности иГКС при ХОБЛ в мировой литературе постоянно обсуждается вопрос о безопасности этих препаратов у больных астмой и ХОБЛ, в частности о повышении риска возникновения таких серьезных побочных эффектов, как остеопороз, глаукома, катаракта, которые обычно наблюдаются при длительном применении системных стероидов. Выраженность побочных эффектов иГКС зависит от системной абсорбции препарата, которая обусловлена, во-первых, долей аэрозоля, попадающего при проглатывании в желудочно-кишечный тракт, а во-вторых, степенью его липофильности, которая определяет растворимость лекарства в бронхоальвеолярной жидкости. По липофильности беклометазон занимает промежуточное положение между будесонидом и флутиказоном, а доля аэрозоля, попадающая во время ингаляции в желудочно-кишечный тракт, зависит от устройства ингалятора [39]. Кроме того, для многих иГКС степень системной абсорбции обратно пропорциональна тяжести бронхиальной обструкции: она выше у здоровых и снижается при среднетяжелой и тяжелой обструкции бронхов [39].

В нескольких исследованиях [41–44] сообщается об увеличении риска развития катаракты на фоне применения иГКС, но в них были включены больные как с ХОБЛ, так и с астмой. В некоторых из них указывается, что степень риска зависит от дозы и длительности лечения. Этот факт может свидетельствовать о том, что при использовании иГКС существует кумулятивный риск развития катаракты как осложнения стероидной терапии, поскольку больные астмой получают иГКС в течение более длительного периода своей жизни, чем больные ХОБЛ, но авторы не анализировали отдельно риск осложнений в подгруппах ХОБЛ [41, 43, 44]. В работе *R.G.Cumming et al.* [42] такой анализ был проведен, в результате у больных ХОБЛ не выявлено увеличение риска развития катаракты на фоне лечения иГКС. Аналогичным образом в некоторых случай-контролируемых либо одномоментных исследованиях [45, 46] выявлен риск повышения внутриглазного давления и развития открытоугольной формы глаукомы на фоне лечения иГКС, но группа больных с ХОБЛ при этом также не выделялась.

В большинстве оригинальных исследований, систематических обзоров и метаанализов авторы не выявляли серьезных побочных эффектов даже при длительном применении высоких доз беклометазона [11, 21–23], а частота наблюдавшихся нежелательных явлений (осиплость голоса, боль в горле, кандидоз ротовой полости) не отличалась от таковой в группах плацебо, хотя такой анализ нередко был ограничен кратковременностью наблюдения за больными и небольшими размерами исследований. В нескольких работах сообщается о снижении уровня сывороточного остеокальцина на фоне лечения беклометазоном в высоких дозах (более 1 000 мкг/сут.) в течение 3 нед. [17] и 12 мес. [40], хотя концентрация костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови в группах, получавших беклометазон либо плацебо, к концу лечения была одинаковой [40]. *J.J.Egan et al.* [47], наблюдая в течение 2 лет 37 человек со среднетяжелой и тяжелой БА, получавших иГКС (беклометазон либо будесонид 1 000–2 000 мкг/сут.) в течение 5 лет до исследования, не обнаружили разницы в сывороточной концентрации маркеров костного метаболизма (остеокальцин, костная щелочная фосфатаза, проколлаген и коллаген I типа) между группами, лечившимися в период исследования флутиказоном либо беклометазоном, хотя минеральная плотность костной ткани в группе беклометазона через 12 мес. лечения снизилась в большей степени, чем в группе флутиказона.

*A. Tattersfield et al.* [48] наблюдали больных БА легкого течения, получавших иГКС (будесонид либо беклометазон), несколько дольше — в течение 2 лет — и не нашли достоверных различий в минеральной плотности костной ткани между этими группами, а также при сравнении с больными, получавшими негормональные противоастматические препараты, хотя была выявлена зависимость снижения мине-

ральной костной плотности от дозы иГКС. Пока остается открытым вопрос, какое клиническое значение имеют эти изменения.

Таким образом, по частоте и выраженности системных побочных эффектов у больных ХОБЛ беклометазон значимо не отличается от других иГКС. Выполненные на эту тему исследования малочисленны, имеют небольшие размеры и продолжительность, что не позволяет сделать однозначные выводы, поскольку все ожидаемые побочные эффекты иГКС (остеопороз, катаракта, глаукома) являются достаточно редкими, и определение взаимосвязи риска их возникновения с использованием препарата требует длительного периода наблюдения за больными. В любом случае, побочные эффекты иГКС следует оценивать в связи с их положительным влиянием на состояние больных ХОБЛ, а последнее, безусловно, является очевидным доказательством целесообразности их применения у этой категории больных, поскольку позволяет снизить частоту и продолжительность курсов системной стероидной терапии, представляющей несомненно больший риск развития тяжелых осложнений [12, 48].

## Заключение

Неоднозначность результатов и в то же время сильная доказательная база большинства выполненных исследований свидетельствуют о том, что поскольку ХОБЛ имеет различные клинические варианты течения, то, вероятно, существует подгруппа больных ХОБЛ, у которых иГКС оказывают положительный клинический эффект, и задачей ближайшего периода становится разработка критериев идентификации таких больных. Кроме того, разные больные имеют разное исходное состояние в момент начала лечения, разную степень ограничения бронхиальной проводимости, разный анамнез курения и других неблагоприятных воздействий. Тем не менее, рекомендации по применению иГКС вошли в Глобальную Инициативу по хронической обструктивной болезни легких (*GOLD*) для больных с документально подтвержденной положительной спирометрической реакцией на эти препараты, а также для среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (при  $ОФВ_1 < 50\%$  долж.) с частыми обострениями (уровень доказательности А) [50]. Учитывая, что в настоящее время врачам доступны очень немногие методы лечения ХОБЛ, которые дают реальное клиническое улучшение, иГКС следует рассматривать как один из эффективных вариантов терапии этих больных.

Данные по сравнительной эффективности различных иГКС у больных ХОБЛ показали, что практически все доступные сегодня иГКС имеют одинаковую клиническую эффективность и безопасность. Преимущества беклометазона перед другими иГКС в том, что он доступен в различных ингаляционных устройствах, что позволяет для каждого больного

подобрать ингалятор, приемлемый как с экономической точки зрения, так и с позиций удобства его практического использования.

## Литература

1. *Brattsand R.* Development of inhaled steroids: past, present, and prospects. *Respir. Drug Delivery* 2002; VIII. [www.rddonline.com/pub/01ifa\\_astraz\\_brattsand.pdf](http://www.rddonline.com/pub/01ifa_astraz_brattsand.pdf)
2. *Murray C.J., Lopez A.D.* Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
3. *Yildiz F., Kaur A.C., Ildazli A. et al.* Inhaled corticosteroids may reduce neutrophilic inflammation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2000; 67: 71–76.
4. *Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al.* The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1592–1596
5. *Balbi B., Majori M., Bertacco S. et al.* Inhaled corticosteroids in stable COPD patients: do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation? *Chest* 2000; 117: 1633–1637.
6. *Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al.* Randomised, double-blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
7. *Alsaeedi A., Sin D.D., McAlister F.A.* The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113: 59–65.
8. *van der Valk P., Monnikhof E., van der Palen J. et al.* Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1358–1363.
9. *O'Brien A., Russo-Magno P., Karli A. et al.* Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 365–371.
10. *Barnes P.J.* Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 342–344.
11. *Gartlehner G., Hansen R.A., Carson S.S., Lohr K.N.* Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann. Fam. Med.* 2006; 4: 253–262.
12. *Ulmer W.T.* Clinical experience with metered aerosol of beclomethasone in patients with obstructive lung disease. *Arzneimittelforschung* 1976; 26 (12): 2218–2221.
13. *Arossa W., Spinaci S., Testi R.* Salbutamol plus beclomethasone dipropionate versus theophylline for the prevention of methacholine-induced bronchospasm in patients with chronic bronchitis. *Int. J. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1985; 23 (10): 565–568.
14. *Thompson A.B., Mueller M.B., Heires A.J. et al.* Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (2): 389–395.
15. *Weir D.C., Burge P.S.* Effects of high inhaled beclomethasone dipropionate, 750 micrograms and 1500 micrograms twice daily, and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms, and bronchial hyperresponsiveness in patients with non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1993; 48 (4): 309–316.
16. *Nishimura K., Ikeda A., Koyama H. et al.* Additive effects of prednisolone and beclomethasone dipropionate in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2000; 13 (5): 225–230.
17. *Nishimura K., Koyama H., Ikeda A. et al.* The effects of high-dose inhaled beclomethasone dipropionate in patients with stable COPD. *Chest* 1999; 115 (1): 31–37.
18. *John M., Bosse S., Oltmanns U. et al.* Effects of inhaled HFA beclomethasone on pulmonary function and symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99 (11): 1418–1424.
19. *Confalonieri M., Mainardi E., Della Porta R. et al.* Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 583–585.
20. *van Grunsven P.M., van Schayck C.P., Derenne J.P. et al.* Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 7–14.
21. *Derenne J.P.* Effects of high dose inhaled beclomethasone in the rate of decline in FEV<sub>1</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a 2 years prospective multicentre study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: A463.
22. *Kerstjens H.A., Brand P.L., Hughes M.D. et al.* A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airway disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1413–1419.
23. *Renkema T.E., Schouten J.P., Koeter G.H. et al.* Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109: 1156–1162.
24. *Weir D.C., Bale G.A., Bright P. et al.* A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for 2 years in patients with nonasthmatic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 (suppl. 2): 125–128.
25. *Douma W.R., Kerstjens A.M., de Gooijer A. et al.* Initial improvement in lung function and bronchial hyperresponsiveness are maintained during 5 years of treatment with inhaled beclomethasone dipropionate and terbutaline. *Chest* 2002; 121 (1): 151–157.
26. *Dompeling E., Van Grunsven P.M., Van Schayck C.P. et al.* Treatment with inhaled steroids in asthma and chronic bronchitis: long-term compliance and inhaler technique. *Fam. Pract.* 1992; 9 (2): 161–166.
27. *van Beurden W.J., Harff G.A., Dekhuijzen P.N. et al.* Effects of inhaled corticosteroids with different lung deposition on exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients. *Respiration* 2003; 70 (3): 242–248.
28. *Ferreira I.M., Hazari M.S., Gutierrez C. et al.* Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1012–1015.
29. *Bourbeau J., Ernst P., Cockcroft D., Suissa S.* Inhaled corticosteroids and hospitalisation due to exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 286–289.
30. *Fan V.S., Bryson C.L., Curtis R. et al.* Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1488–1494.

31. *Sin D.D., Man S.F.D.* Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 260–266.
32. *Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K.* Inappropriate inhaler use: assessment of use and patients preference of seven inhalation devices. *EDICI. Respir. Med.* 2000; 94 (5): 496–500.
33. *Kamps A.W., van Ewijk B., Roorda R.J., Brand P.L.* Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29 (1): 39–42.
34. *Shrestha M., Parupia H., Andrew B. et al.* Metered-dose inhaler technique of patients in an urban ED: prevalence of incorrect technique and attempt at education. *Am. J. Emerg. Med.* 1996; 14 (4): 380–384.
35. *Fink J.B., Rubin B.K.* Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir. Care* 2005; 50 (10): 1360–1374.
36. *Price D., Thomas M., Mitchell G. et al.* Improvement of asthma control with breath-actuated pressurised metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler (MDI) or breath-actuated device. *Respir. Med.* 2003; 97 (1): 12–19.
37. *Haycox A., Mitchell G., Niziol C., Featherstone R.* Cost effectiveness of asthma treatment with a breath-actuated pressurised metered dose inhaler (BAI) — a prescribing claims study of 1856 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *J. Med. Econom.* 2002; 5: 65–77.
38. *Ram F.S., Brocklebank D.M., Muers M. et al.* Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 1: CD002170.
39. *Tattersfield A.E., Harrison T.W., Hubbard R.B., Mortimer K.* Safety of inhaled corticosteroids. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 171–175.
40. *Dinc M., Tchugunova Y., Dinc S. et al.* Decreased osteocalcin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease using long-term inhaled beclomethasone dipropionate. *Metabolism* 2001; 50 (11): 1336–1339.
41. *Smeeth L., Boulis M., Hubbard R., Fletcher A.E.* A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 1247–1251.
42. *Cumming R.G., Mitchell P., Leeder S.R.* Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 8–14.
43. *Garbe E., Suissa S., LeLorier J.* Association of inhaled corticosteroids use with cataract extraction in elderly patients. *J.A.M.A.* 1998; 280: 539–543.
44. *Jick S.S., Vasilakis-Scaramozza C., Maier W.C.* The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology* 2001; 12: 229–234.
45. *Garbe E., LeLorier J., Boivin J.F., Suissa S.* Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *J.A.M.A.* 1997; 277: 722–727.
46. *Mitchell P., Cumming R.G., Mackey D.A.* Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 2301–2306.
47. *Egan J.J., Maden C., Kalra S. et al.* A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1267–1275.
48. *Tattersfield A.E., Town G.I., Johnell O. et al.* Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001; 56: 272–278.
49. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2003.

Поступила 21.09.06

© Чикина С.Ю., 2006

УДК 616.24-036.12-085.357.45