

# Бронхиальная астма и курение

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 1444031@gmail.com

*Доля курильщиков среди больных бронхиальной астмой (БА) составляет 25–35%, что сопоставимо с распространенностью курения в популяции в целом. Активное и пассивное табакокурение ассоциируется с повышенным риском развития БА, увеличением частоты обострений, ускорением прогрессирования БА, потерей контроля над заболеванием, ухудшением или отсутствием ответа на терапию глюкокортикостероидами. Наряду с отказом от курения эффективной стратегией преодоления стероидной резистентности у курящих больных БА является назначение комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и бета-2-агонистов длительного действия. Благодаря таким свойствам, как оптимальное распределение препарата в малых дыхательных путях, выраженный бронхолитический и противовоспалительный эффект, уменьшение воздушных ловушек, улучшение функции легких и контроля БА, наиболее оправданным у курящих пациентов с БА представляется применение экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола (препарат Фостер). В качестве аддитивной терапии возможно назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов (в комбинации с ИГКС или в монотерапии) или низких доз теофиллина.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, табакокурение, контроль бронхиальной астмы, глюкокортикостероиды, беклометазона дипропионат, формотерол, фиксированная комбинация

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 1,25 млрд человек в мире являются активными курильщиками. Во многих

развитых странах табак курит каждый четвертый взрослый. Распространенность курения в Российской Федерации среди мужского населения превыша-

ет 60%, среди подростков мужского пола – 30%, а среди женщин старше 15 лет составляет 24% (данные ВОЗ за 2009 г.). Учитывая то, что за последние несколько десятилетий отмечен существенный рост распространенности и утяжеление бремени хронических заболеваний дыхательных путей, проблема курения представляется чрезвычайно актуальной.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в формировании которого участвует множество клеток, медиаторов, цитокинов и хемокинов. Их активация происходит под воздействием различных факторов внешней среды, в том числе табачного дыма (рис. 1). Влияние активного и пассивного курения на течение БА изучалось в многочисленных работах. Показано, что курение способствует заболеваемости БА и увеличивает тяжесть БА [1].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и колеблется в пределах 25–35% [2, 3]. А если учесть бывших курильщиков, доля которых среди больных БА составляет от 22 до 43% [3, 4], общее число курящих пациентов достигает почти

50% всех взрослых пациентов с БА.

### Механизм повреждающего действия табачного дыма на дыхательные пути

Табачный дым содержит две фракции: газообразную и корпускулярную, в состав которых входят основные ингредиенты, представленные в таблице [5].

Важной характеристикой частиц табачного дыма является их размер. Как оказалось, многие частицы имеют средний аэродинамический размер менее 1 мкм [6], а стало быть, могут достигать не только крупных и средних, но и мелких бронхов, внутренний диаметр которых  $\leq 2$  мм. Патологическое воздействие табачного дыма на дыхательные пути человека многообразно (рис. 2). Прежде всего, это токсическое действие аммиака, диоксида серы, диоксида азота, цианистого водорода и акролеина на эпителий бронхов с развитием окислительного стресса [7]. Кроме того, курение приводит к существенному снижению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия слизистой и нарушает работу мукоцилиарного транспорта. Снижается биотрансформация химических соединений и, в первую очередь, токсических веществ табачного дыма клетками Клара. Это нецилиарные эпителиальные клетки, которых особенно много в терминальных отделах дыхательных путей. В таких условиях кадмий и формальдегид оказывают выраженное токсическое действие на все клетки аппарата дыхания. Наконец, табачный дым стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов (интерлейкин 8 (ИЛ-8), интерлейкин 6 (ИЛ-6), лейкотриен  $V_4$ , простагландин  $E_2$ , эотаксин-1 и др.), способствует повышению проницаемости эпителия и увеличению количества нейтрофилов в слизистой бронхов. Все эти изменения приводят к формированию преимущественно нейтрофильного типа воспаления слизистой



\* В детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин.

\*\* Повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенных жирных кислот и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (в составе жирных сортов рыбы).

Рис. 1. Факторы, влияющие на развитие и проявления БА

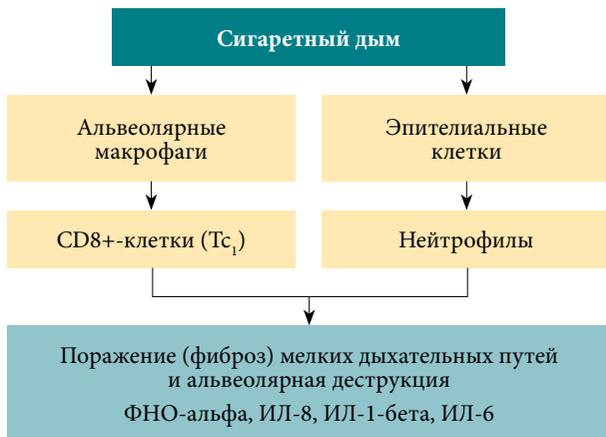
Таблица. Состав табачного дыма\*

Газообразная фракция		Корпускулярная фракция	
Формальдегид, мг	146–657	Бензопирен, мкг	73–365
Нитрогеноксидаза, мг	117–4380	Никотин, мг	438–14600
Уретан, мг	73–255	N-нитрозоникотин, мг	1–27
Винилхлорид, мкг	7–117	Никель, мг	0–22
		Кадмий, мкг	584
		Полоний, пКи	219–7300

\* Химический состав из расчета на 1 пачку сигарет.

оболочки дыхательных путей у курящих больных БА [8, 9]. Относительно недавнее клиническое исследование, включившее 147 больных БА, продемонстрировало более выраженный процесс ремоделирования бронхиальной стенки у курящих пациентов по сравнению с некурящими или бросившими курить больными БА [10]. При этом выраженность процесса ремоделирования коррелировала с выраженностью клинических симптомов БА. Кроме того, количество тучных клеток было больше, а число эозинофилов меньше в слизистой оболочке дыхательных

путей курящих больных по сравнению с некурящими пациентами, что было показано с помощью бронхиальной биопсии. Существуют исследования, доказывающие, что курение приводит к воспалительным изменениям и ремоделированию дыхательных путей независимо от наличия обструктивного синдрома, причем эти изменения развиваются как в центральных, так и в периферических бронхах [11, 12]. Таким образом, курение больных БА связано с индукцией воспаления (преимущественно нейтрофильного) в дыхательных путях



ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ – интерлейкины.

Рис. 2. Механизм повреждающего действия табачного дыма на дыхательные пути

(в основном в малых бронхах), развитием ремоделирования дыхательных путей (в том числе дистальных), формированием воздушных ловушек и гетерогенностью вентиляции легких [13, 14].

### Курение и риск развития БА

Существует большая доказательная база исследований, в которых изучалось влияние курения женщины во время беременности на развитие БА у ребенка. Доказано, что курение беременных женщин приводит к снижению функции легких у детей и связано с заболеваниями, сопровождающимися свистящим дыханием у детей, как в первые годы жизни, так и после 16-летнего возраста [15–18]. У таких детей значимо выше частота развития БА и заболеваемость респираторными инфекционными болезнями. Курение матери во время беременности приводит к гиперпродукции иммуноглобулина класса E (IgE), стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и лимфопрлиферативный ответ у новорожденного [19]. Это влияние может быть обусловлено развитием окислительного стресса в дыхательных путях ребенка в результате пассивного курения в раннем постнатальном периоде [20]. Именно поэтому мерами первичной профилактики аллергических заболеваний у детей, име-

ющих высокий риск их развития, являются:

- предупреждение патологического течения беременности;
- сохранение естественного вскармливания ребенка до 4–6 месяцев жизни;
- исключение влияния табачного дыма.

Курение – бесспорный фактор риска развития БА не только у детей, но и у подростков и взрослых. Крупное проспективное исследование, включавшее 2609 детей и подростков без анамнеза БА, показало, что дети и подростки с анамнезом курения 300 и более сигарет в год имели в 3,9 раза более высокий риск развития БА, чем некурявшие. Среди куривших подростков более высокий риск заболеть БА имели «неаллергики» по сравнению с детьми с аллергией. Было еще раз отмечено, что у регулярных курильщиц, имевших контакт с табачным дымом *in utero* и в раннем детстве (курящие матери), был самый высокий риск (отношение шансов (ОШ) 8,8, доверительный интервал (ДИ) 3,2–24,0) развития БА [21].

В популяционном исследовании R. Piragi и соавт. [22] изучили влияние активного курения в настоящем и в прошлом (бывшие курильщицы) на развитие БА у взрослых. Как оказалось, случаи заболевания БА у активных курильщиц встречались значимо чаще (ОШ 1,33, ДИ 1,00–1,77) по сравнению с лицами, никогда не курившими. Среди бывших курильщиц заболеваемость БА тоже была в 1,5 раза выше (ОШ 1,49, ДИ 1,12–1,97). Примечательно, что у женщин влияние курения на развитие БА оказалось еще более значимым: частота развития БА была в 2,43 и 2,38 раза выше у курящих пациенток и бывших курильщиц соответственно. Результаты данного исследования поддерживают гипотезу о том, что курение может быть причиной БА у взрослых, с особым риском развития у женщин.

Интересной представляется выявленная взаимосвязь между куре-

нием, в частности возрастом его начала, и разными фенотипами БА. Показано, что астма, развившаяся до начала курения, как правило, является атопической, а БА, начавшаяся после начала активного курения, чаще ассоциирована с низким показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [23].

### Влияние курения на течение БА

Существует много исследований, бесспорно демонстрирующих, что курение ухудшает контроль БА. В исследовании отечественных авторов [24], проведенном среди подростков, показана высокая распространенность курения среди подростков с БА (55% против 44,3% в среднем у подростков). У курящих подростков с БА достоверно чаще отмечены жалобы со стороны органов дыхания, повышенный уровень оксида углерода в выдыхаемом воздухе и котинина в моче. Курящие больные БА имеют приблизительно в 2 раза выше риск развития эпизодов неконтролируемой БА и обострений по сравнению с некурящими пациентами [5, 25, 26]. Исследование, проведенное в США в 2007 г. с помощью телефонного опроса 11 962 больных БА, выявило, что в течение последних 30 дней у курящих больных была выше частота приступов БА (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,0–1,4) и ночных симптомов БА (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,4–2,7) по сравнению с некурящими больными [27]. Как известно, у больных с ночными симптомами БА выявляются нарушения функции малых дыхательных путей: повышено периферическое сопротивление и увеличена инфильтрация воспалительными клетками стенки дистальных бронхов [28–30]. Выраженное воспаление в малых бронхах, способствующее их раннему закрытию во время выдоха и формированию воздушных ловушек, может служить объяснением появления ночных симптомов БА у курящих пациентов. Курение приводит к большему нарушению и потере функции

легких у больных БА, чем у некурящих пациентов [31].

Не только активное, но и пассивное курение отрицательно влияет на течение БА. При пассивном курении выделяют основной поток табачного дыма, выдыхаемого курильщиком, который составляет 15% от общей экспозиции, и боковую струю дыма, выделяемую горячей сигаретой, которая составляет 85% экспозиции табачного дыма [32, 33]. Важно, что частицы боковой струи табачного дыма составляют одну десятую размера частиц, выдыхаемых курящим, а значит, могут достигать дистальных дыхательных путей пассивного курильщика, то есть даже при невольном, пассивном, курении возможно поражение мелких бронхов.

Курение родителей приводит к более частым обострениям БА у детей, потребности в неотложной помощи и интубации [34]. Пассивное курение детей связано с более выраженными симптомами и тяжестью БА, сниженной функцией легких, большей потребностью в препаратах неотложной помощи [35, 36]. Сокращение пассивного курения приводит к лучшему контролю БА и сокращению частоты визитов в отделение неотложной помощи и госпитализаций у детей с БА [37].

В исследовании S.K. Jindal и соавт. [38] проведено сравнение течения БА у 100 взрослых больных, имеющих частый контакт с табачным дымом вследствие пассивного курения, и 100 пациентов, не имеющих такой экспозиции. Оказалось, что частота экстренных обращений за медицинской помощью, обострений БА, потребность в глюкокортикостероидах (ГКС) и число пропущенных рабочих дней были статистически значимо ( $p < 0,01$ ) выше у пассивных курильщиков, страдающих БА.

Существуют противоречивые данные о влиянии курения на риск развития угрожающих жизни и смертельных обострений БА, однако 6-летний уровень смертности в результате тяжелого обост-

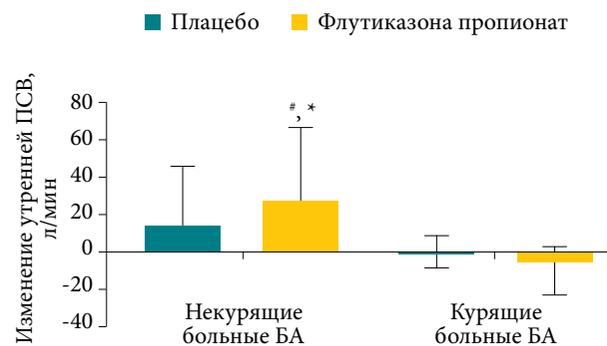
рения БА оказался выше среди курящих пациентов по сравнению с некурящими (ОШ 3,6, 95% ДИ 2,0–6,2) [39].

Таким образом, активное и пассивное курение существенно ухудшает контроль БА, увеличивает риск обострений и нарушает функцию легких, способствуя ее снижению с течением времени.

### Влияние курения на эффективность фармакотерапии БА

Основу длительной терапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), однако их эффективность существенно снижена у курящих пациентов. Впервые этот факт был отмечен в исследовании В. Pedersen в 1996 г. [40]. В этом исследовании изучали влияние низкой и высокой дозы будесонида или перорального теофиллина на легочную функцию, бронхиальную гиперреактивность (БГР) и воспалительные маркеры крови у 85 пациентов с БА. Последующий анализ, сравнивший эти показатели у курящих и некурящих больных, показал, что терапия будесонидом и в низкой, и в высокой дозах на протяжении 9 месяцев не привела к улучшению  $ОФВ_1$ , БГР, уменьшению содержания эозинофилов и эозинофильного катионного белка в крови у курящих пациентов с БА. Последующие исследования подтвердили это явление. G.W. Chalmers и соавт. [41] в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучили эффективность высокой дозы флутиказона пропионата (ФП) (500 мкг дважды в день) или плацебо на протяжении 10 недель у пациентов с легкой БА. Некурящие пациенты продемонстрировали статистически значимое увеличение утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) в ответ на терапию ФП по сравнению с плацебо и курящими больными, получавшими ФП и плацебо (рис. 3) [41]. У курящих больных не отмечено никаких изменений в функциональных по-

казателях, уровне БГР и эозинофилии мокроты. Однако в другом клиническом исследовании высокие дозы ФП оказались эффективны у больных среднетяжелой и тяжелой БА, независимо от статуса курения [42]. Обратимость обструкции бронхов, наравне



\*  $p = 0,016$  – в сравнении с некурящими больными БА после плацебо.

\*  $p = 0,001$  – в сравнении с курящими больными БА после терапии флутиказона пропионатом.

Рис. 3. Вариабельность ответа на ИГКС (изменения утренней ПСВ) у некурящих больных БА и курильщиков

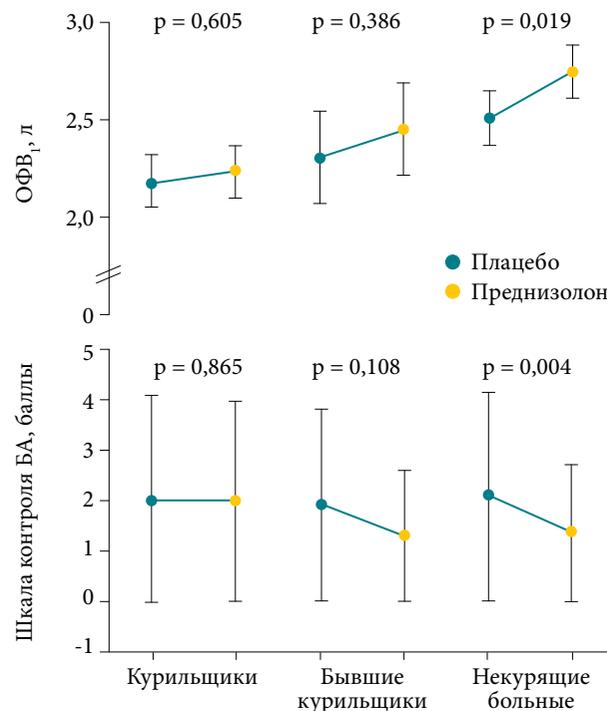


Рис. 4. Курение нарушает ответ на системные ГКС у пациентов с БА: изменен в ответ на 14-дневную терапию преднизолоном 40 мг/сут per os, по сравнению с плацебо

с эозинофилией крови и мокроты, являлись предикторами высокой эффективности ФП в этом исследовании.

Вместе с тем даже применение высокой дозы пероральных ГКС (40 мг преднизолона) в течение 14 дней у курящих пациентов с БА не приводит к увеличению ОФВ<sub>1</sub>, что было показано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [43]. Как видно из рисунка 4, у курящих пациентов с БА, равно как и у бывших курильщиков, не улучшались функция легких и показатели контроля БА в ответ на короткий курс перорального приема высокой дозы преднизолона, в отличие от некурящих пациентов, что свидетельствует о формировании кортико-стероидной резистентности у этих пациентов [43].

Противовоспалительное действие ГКС опосредовано активацией цитоплазматических глюкокортикоидных рецепторов (ГКР), действующих как лиганд-активированные факторы транскрипции, которые транслоцируются в ядро, где подавляют или стимулируют глюкокортикоидные гены-мишени. Существуют две изоформы ГКР. ГКР-альфа действуют, непосредственно связываясь с ДНК (трансактивация), или путем взаимодействия с провоспалительными факторами транскрипции (транспрессия). ГКР-бета, которые не связывают лиганд, в основном расположены в ядре и не могут трансактивировать глюкокортикоидчувствительные гены. Потенциальные пути и механизмы стероидной резистентности у курящих паци-

ентов с БА (схематично представлены на рисунке 5) заключаются, по мнению N.C. Thomson и соавт. [9], в следующем:

1. Происходит гиперсекреция слизи в дыхательных путях, нарушающая связывание ГКС с ГКР.
  2. Курение снижает экспрессию бета-2-адренергических рецепторов, а также их связь с лигандом, что за счет взаимосвязи ГКС и бета-2-адренергических рецепторов может приводить к снижению функции и ядерной транслокации ГКР.
  3. Изменяется фенотип воспаления дыхательных путей, например, происходит увеличение числа нейтрофилов и CD8+ лимфоцитов в дыхательных путях и уменьшение числа эозинофилов.
  4. Повышается уровень провоспалительных цитокинов и медиаторов, например, увеличивается уровень ИЛ-4, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа, снижается продукция ИЛ-10, возрастает нитрозативный стресс.
  5. Наблюдается дисбаланс в экспрессии ГКР, например, сверхэкспрессия ГКР-бета и снижение экспрессии ГКР-альфа.
  6. Активируются провоспалительные факторы транскрипции, например, ядерный фактор каппа В, активирующий белок 1, фактор, активирующий передачу сигнала.
  7. Снижается активность деацетилазы гистонов и повышается активность митоген-активированной протеинкиназы р38 [9].
- Последний механизм, по-видимому, является наиболее важным, так как молекулярной основой торможения ГКС экспрессии воспалительных генов является активация фермента деацетилазы, которая отвечает за уплотнение структуры хроматина, тем самым ограничивая доступ к ДНК факторов транскрипции. Сигаретный дым и окислительный стресс снижают активность деацетилазы гистонов, что было показано в биопсийном материале бронхов и альвеолярных макрофагов курящих пациентов с БА. Это снижение активности деацетилазы делает ДНК доступной для факторов транс-

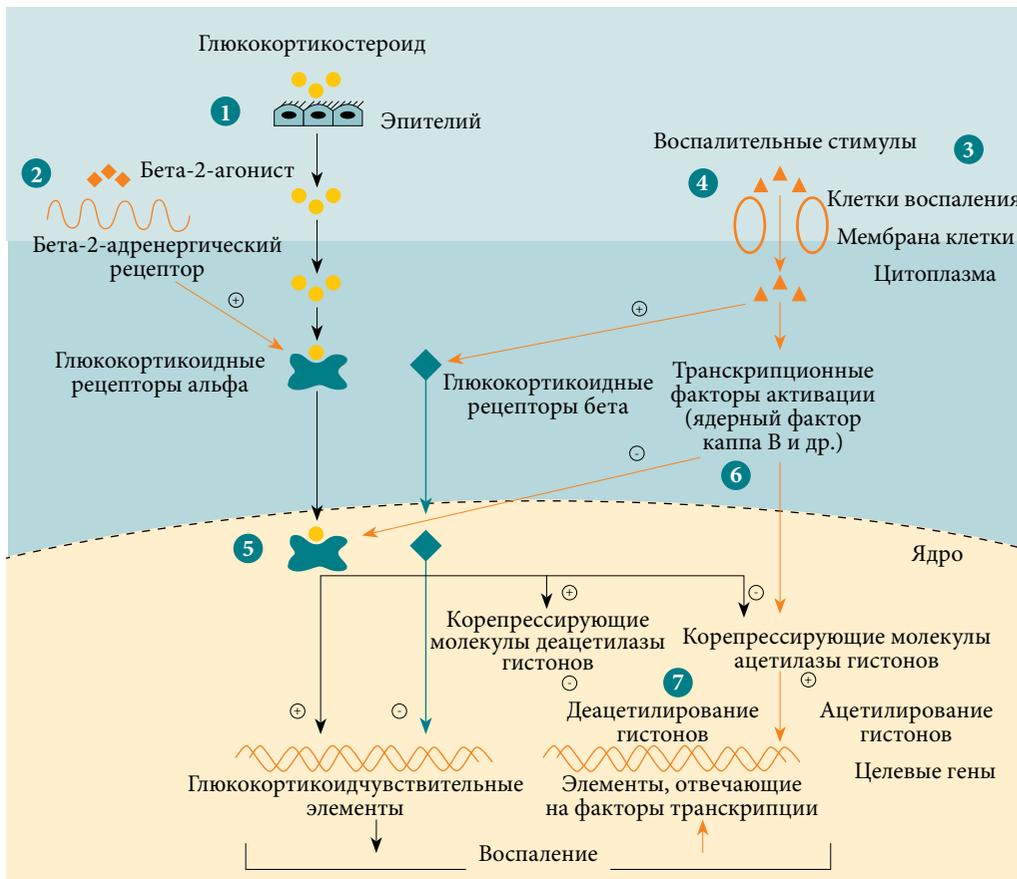


Рис. 5. Механизм противовоспалительной активности ГКС и возможные пути и механизмы развития стероидной резистентности у курящих пациентов с БА\*

\* Адаптировано по [9].

крипции, коррелирует с усилением индукции провоспалительных цитокинов и снижением ответа на ГКС *in vitro* [44, 45].

### Возможные пути преодоления ГКС-резистентности у курящих пациентов с БА

Наиболее эффективным путем решения проблемы стероидной резистентности у курящих пациентов с БА является отказ от курения. В нескольких клинических исследованиях показано, что отказ от курения приводит к улучшению контроля БА, восстановлению эффективности ИГКС, уменьшению симптомов, увеличению функции легких в ответ на терапию ГКС, уменьшению БГР [46, 47]. На рисунке 6 представлена динамика функции ФП 1000 мкг/день у отказавшихся от курения и продолжающих курить больных БА.

Отказ от курения привел к значимому улучшению функции легких в ответ на ИГКС, что сопровождалось улучшением качества жизни у этих больных [47]. Увеличение дозы ИГКС позволяет преодолеть резистентность к ГКС у курящих больных БА, что было продемонстрировано в исследовании J.E. Tomlinson и соавт. (2005) [48]. Низкая доза беклометазона дипропионата (БДП, 400 мкг/день) эффективно увеличивала утреннюю ПСВ у некурящих пациентов, в отличие от курящих больных, у которых только повышение дозы БДП в 5 раз (2000 мкг/день) вызвало положительную динамику ПСВ (рис. 7). В это исследование были включены пациенты с легкой БА, поэтому закономерно, что некурящие больные ответили на низкую дозу ИГКС, и назначение высокой дозы БДП у них в конечном итоге оказало такое же влияние на ПСВ. Полученные результаты демонстрируют возможность преодоления резистентности к ИГКС у курильщиков с БА путем назначения высоких доз препарата, но в этом случае возникает высокий риск развития нежелательных эффектов [48].

Этого риска удается избежать при терапии комбинациями ИГКС и длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА), лечение которыми является еще одной стратегией преодоления кортикостероидной резистентности у курящих больных БА. Комбинация ИГКС и ДДБА положительно влияет на соотношение «эффективность/безопасность лечения», поскольку в два раза увеличивает клинический эффект ГКС без увеличения частоты нежелательных побочных явлений. Кроме того, ИГКС и ДДБА показали способность оказывать синергизм на клеточном уровне при воздействии на рецепторы. Путем увеличения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата и, как следствие, активации протеинкиназы бета-2-агонисты увеличивают ядерную транслокацию ГКР и непрямым путем оказывают влияние на них через активацию митоген-активированной протеинкиназы. ДДБА активируют неактивные ГКР, делая их более чувствительными для стероидзависимой активации. ИГКС, в свою очередь, повышают экспрессию гена бета-2-адренорецептора, тем самым активируя синтез этих рецепторов и увеличивая их экспрессию на клеточной мембране. ИГКС также препятствуют десенситизации бета-2-адренорецепторов.

В нашей стране зарегистрированы четыре оригинальных препарата ИГКС и ДДБА, являющиеся фиксированными комбинациями: флутиказона пропионат/салметерол (ФП/Сал), будесонид/формотерол (Буд/Ф), беклометазона дипропионат/формотерол (БДП/Ф), мометазона фураат/формотерол (МФ/Ф) и одна свободная комбинация Буд и Ф. Все эти препараты обладают доказанной эффективностью в лечении разных фенотипов БА, но, к сожалению, в настоящее время существуют очень скромные данные об эффективности комбинированных препаратов ИГКС и ДДБА у курящих пациентов с БА. Исследования,

■ Исходный уровень ■ Через 1 месяц терапии ФП ■ Через 2 месяца терапии ФП ■ Через 3 месяца терапии ФП

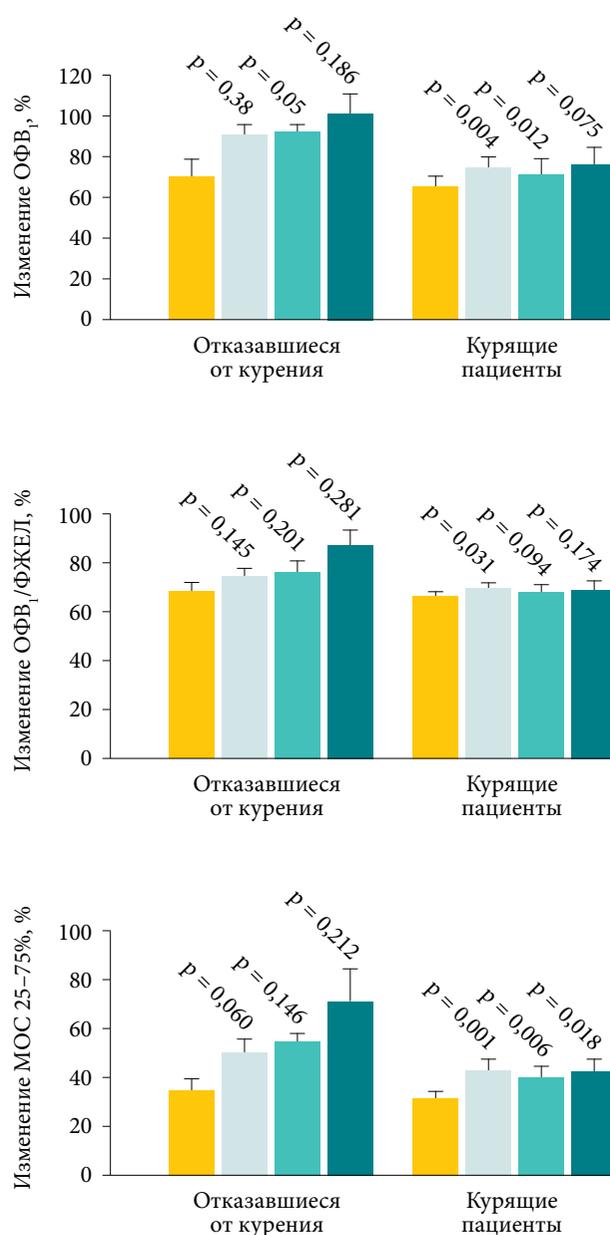
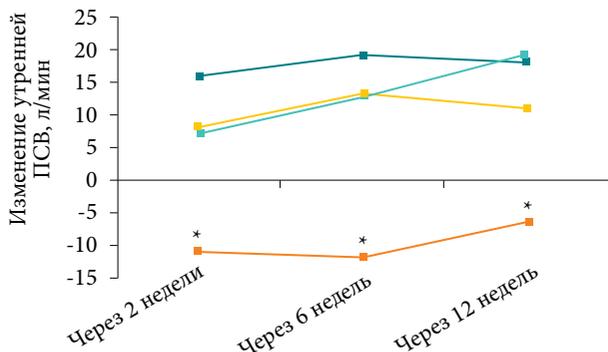


Рис. 6. Динамика изменения функции легких в результате терапии ФП 1000 мкг/день у отказавшихся от курения больных БА и продолжающих курить

проводившиеся в реальной клинической практике, в которых оценивалась эффективность трех фиксированных комбинаций ФП/Сал (Серегид), Буд/Ф (Симбикорт) и БДП/Ф (Фостер) у взрослых больных БА, закономерно включали популяцию курящих паци-

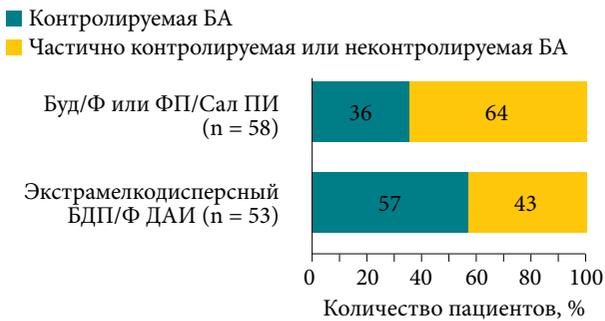
- Некурящие больные, получавшие 400 мкг БДП
- Некурящие больные, получавшие 2000 мкг БДП
- Курящие больные, получавшие 2000 мкг БДП
- Курящие больные, получавшие 400 мкг БДП



Динамика утренней ПСВ дана в сравнении с исходным значением.

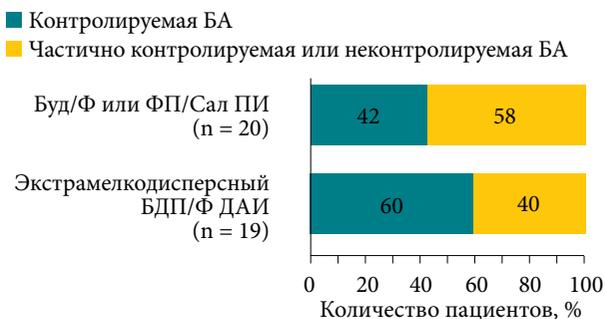
\*  $p < 0,01$ .

**Рис. 7. Разница между курящими и некурящими пациентами с БА в отношении изменения утренней ПСВ в ответ на низкие и высокие дозы ИГКС**



$p = 0,031$  при сравнении БДП/Ф (ДАИ) с Буд/Ф или ФП/Сал (ПИ).

**Рис. 8. Пропорция пациентов с разным уровнем контроля БА в зависимости от терапии различными фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА**



**Рис. 9. Сравнительная эффективность контроля БА у курящих пациентов при лечении фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА**

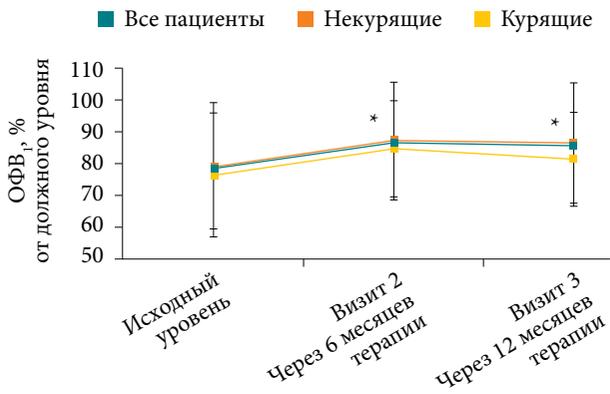
ентов. Как показали результаты исследования V. Müller и соавт. [49], пациенты, получавшие терапию БДП/Ф при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), достоверно чаще имели контролируемую БА по сравнению с больными, лечившимися Буд/Ф или ФП/Сал, доставляемыми с помощью порошковых ингаляторов (ПИ) (57% против 36% соответственно,  $p = 0,031$ ) (рис. 8) [49].

Доля курящих пациентов, включенных в данное исследование, составила 35%, а индекс курения у них –  $19 \pm 3,6$  пачек/лет. Уровень контроля у курящих больных БА был примерно таким же, как у некурящих пациентов, но пропорция больных с неконтролируемой БА была среди курильщиков выше (23,1% против 11,0%,  $p < 0,05$ ). Как видно из рисунка 9, терапия БДП/Ф приводила к лучшему контролю БА у курящих пациентов по сравнению с другими комбинациями [49].

Ключевое различие между представленными фиксированными комбинациями заключается в размере частиц. БДП/Ф (препарат Фостер) является единственным на сегодняшний день экстремелкодисперсным комбинированным препаратом. Средний аэродинамический диаметр частиц ИГКС и ДДБА в нем составляет около 1,5 мкм, что позволяет им равномерно распределяться не только в проксимальных, но и в дистальных дыхательных путях и оказывать противовоспалительное и бронхолитическое действие на всем протяжении нижних дыхательных путей. В свою очередь, это проявляется большей клинической эффективностью в сравнении с неэкстремелкодисперсными фиксированными комбинациями, к которым относятся все остальные комбинированные препараты. Это свойство БДП/Ф (Фостер) имеет особое значение при активном и пассивном курении пациентов, когда поражение мелких бронхов может иметь существенное значение в нарушении функции легких и может

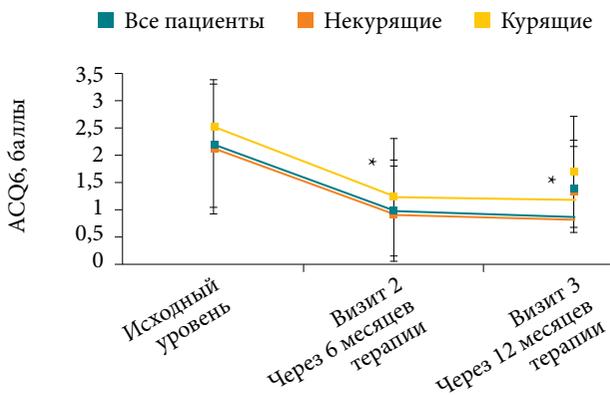
препятствовать достижению контроля БА.

Косвенным доказательством этого положения служит недавно проведенное в Бельгии в условиях реальной клинической практики многоцентровое открытое исследование эффективности БДП/Ф (Фостер) у взрослых больных БА [50]. В это исследование было включено 619 пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА. Эффективность лечения оценивалась у 568 больных, имевших исходные результаты АСQ6-теста (Asthma Control Questionnaire – Опросник для определения уровня контроля астмы, состоящий из 6 вопросов). 445 пациентов не курили, а 123 являлись активными курильщиками или бывшими курильщиками (но прекратившими курить менее года назад). В данном исследовании включались пациенты, которые не достигли контроля БА на монотерапии ИГКС или комбинированной терапии ИГКС/ДДБА, причем решение назначить пациентам экстремелкодисперсную фиксированную комбинацию БДП/Ф врач принимал независимо от включения пациента в исследование. Критериями эффективности терапии БДП/Ф являлись функциональные показатели ( $ОФВ_1$  и ПСВ) и оценка контроля БА по критериям GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с астмой) и по опросникам АСQ6 (6 вопросов) и АСQ7 (6 вопросов + результаты измерения  $ОФВ_1$  или ПСВ). Преимуществом этого исследования являлась длительность наблюдения. После включения пациентов в исследование и оценки исходного уровня контроля БА следующий визит с оценкой текущего контроля проводился через 2–8 месяцев (в среднем через 168 дней), а заключительный, третий, визит – через 8–14 месяцев (в среднем через 358 дней) терапии. Как показала оценка исходного уровня, курящие пациенты имели тенденцию к более низким показателям  $ОФВ_1$  и ПСВ



\*  $p < 0,0001$  по сравнению с исходным уровнем у всех пациентов, у некурящих и курящих больных.

**Рис. 10.** Динамика  $ОФВ_1$  в процессе терапии экстрамелкодисперсным БДП/Ф (Фостером) у больных среднетяжелой и тяжелой БА



\*  $p < 0,0001$  по сравнению с исходным уровнем у всех пациентов, у некурящих и курящих больных.

**Рис. 11.** Улучшение уровня контроля БА, оцениваемого по ACQ6, у больных в процессе терапии экстрамелкодисперсным БДП/Ф (Фостером)

по сравнению с некурящими больными ( $p > 0,05$ ) и достоверно более низкий уровень контроля БА, оцениваемый по ACQ6 ( $p < 0,0001$ ), по ACQ7 ( $p = 0,002$ ) и по GINA ( $p = 0,021$ ). В результате лечения экстрамелкодисперсной фиксированной комбинацией БДП/Ф у всех пациентов, независимо от статуса курения, произошло значимое улучшение функции легких, оцениваемой по  $ОФВ_1$  (рис. 10) и ПСВ [50]. Контроль БА по ACQ6 и ACQ7 улучшился у всех пациентов в среднем на 1,22 и 1,16 балла ( $p < 0,0001$ ) ко второму визиту

и на 1,32 и 1,17 балла ( $p < 0,0001$ ) к третьему визиту соответственно (рис. 11) [50]. Очень важно, что средняя суточная доза ИГКС (в пересчете на экстрамелкодисперсный БДП) при этом снизилась у больных с  $489 \pm 192$  мкг БДП до  $273 \pm 122$  мкг ко второму визиту и до  $265 \pm 125$  мкг к третьему визиту.

Таким образом, лечение экстрамелкодисперсной фиксированной комбинацией БДП/Ф (Фостером) у курящих и недавно прекративших курить пациентов с БА было не менее эффективным, чем у некурящих больных. Это может быть обусловлено оптимальным распределением препарата в малых дыхательных путях, выраженным бронхолитическим и противовоспалительным эффектами в зоне распределения препарата, уменьшением воздушных ловушек и, соответственно, улучшением функции легких и контроля БА.

Назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов в комбинации с ИГКС или, в случае легкой БА, в качестве монотерапии может быть полезно у курящих пациентов с БА. В 8-недельном двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном изучалось влияние низкой дозы ИГКС (160 мкг БДП дважды в день) или монтелукаста (10 мг однократно вечером) на клинико-функциональные параметры ( $ОФВ_1$  и ПСВ) и маркеры воспаления (БГР и эозинофилы индуцированной мокроты) у курящих и некурящих пациентов с персистирующей БА. Курящие больные имели лучший функциональный ответ на терапию монтелукастом. Увеличение утренней ПСВ у них было значимо выше по сравнению с таковым в ответ на БДП, а прирост  $ОФВ_1$  был одинаков. Терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов может иметь приоритет у этой группы больных как в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА у курящих подростков, так и в качестве аддитивной (добавочной) терапии, усиливающей эффекты ИГКС

у курящих пациентов со среднетяжелой персистирующей БА [51]. Еще одной возможностью преодоления резистентности к ГКС у курящих пациентов может быть назначение низких доз теофиллина. Теофиллин вызывает шестикратное увеличение активности деацетилазы гистонов альвеолярных макрофагов, полученных от больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), и значительно усиливает супрессивную активность дексаметазона в отношении ИЛ-8 [52]. Таким образом, теофиллин может способствовать восстановлению нарушенной стероидной чувствительности у курящих пациентов с ХОБЛ и БА.

### Заключение

Распространенность курения среди лиц, страдающих бронхиальной астмой, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35%. Как активное, так и пассивное курение способствует развитию БА, увеличивает ее тяжесть и риск обострений, препятствует достижению контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию. Курящие пациенты с БА не отвечают или имеют сниженный ответ на ГКС. В настоящее время существует несколько путей преодоления кортикостероидной резистентности у курящих больных БА. Наиболее радикальным является отказ от курения, стимулировать к которому необходимо каждого курящего пациента. Назначение комбинированных препаратов ИГКС и ДДБА является эффективной стратегией преодоления кортикостероидной резистентности, причем наиболее оправданно назначение курящим больным БА экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП/Ф. Дополнительные возможности по преодолению кортикостероидной резистентности представляет назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов (в комбинации с ИГКС или в монотерапии) или низких доз теофиллина. ☼