

Применение глюкокортикоидов при обострении хронической обструктивной болезни легких

Н.А.Кароли[✉], А.П.Ребров

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, Саратовская область, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это прогрессирующее заболевание, характеризующееся высокой смертностью. Благодаря постоянно растущему социальному и экономическому бремени значительное внимание уделяется оптимальному ведению пациентов с ХОБЛ и связанным с ней обострениям. В настоящее время глюкокортикоиды (ГК) остаются стандартом лечения для обострений ХОБЛ, что основано на их документированной эффективности в снижении выраженности бронхообструкции, улучшении газообмена (повышение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и PaO₂), а также в уменьшении одышки, снижении сроков госпитализации и процента рецидивов в течение ближайших 30 дней. Пероральные ГК более предпочтительны, чем парентеральные, как в плане стоимости, так и простоты применения. Ингаляционные ГК могут применяться при нетяжелых обострениях ХОБЛ в качестве альтернативы системным стероидам, пока не будут получены данные других исследований.

Несмотря на отсутствие крупных рандомизированных контролируемых исследований, имеющиеся данные поддерживают более короткий срок лечения ГК, чем ранее рекомендованный 10–14-дневный курс терапии. В частности, результаты недавно опубликованного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования свидетельствуют, что 5-дневный курс системных ГК продемонстрировал не меньшую эффективность, чем традиционная 14-дневная схема лечения. Учитывая эти данные, вполне вероятно, многие пациенты необоснованно подвергаются негативному воздействию более продолжительного курса лечения ГК.

Необходимо отметить, что в отношении применения ГК при обострениях ХОБЛ ряд вопросов так и остаются открытыми. Так, например, отсутствуют исследования по непосредственному сравнению разных ГК и режимов их применения у пациентов с разной тяжестью обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, глюкокортикоиды.

[✉]andreyrebrov@yandex.ru

Для цитирования: Кароли Н.А., Ребров А.П. Применение глюкокортикоидов при обострении хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 59–64.

The use of corticosteroids in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

N.A. Karoli[✉], A.P. Rebrov

Saratov State Medical University. 410012, Russian Federation, Saratovskaya oblast', Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease characterized by a high mortality rate. Due to the ever-growing social and economic burden, considerable attention is paid to the optimal management of patients with COPD and related exacerbations. Currently glucocorticoid (GC) remains the standard treatment for COPD exacerbations, that is based on their documented efficacy in reducing the severity of bronchial, improving gas exchange (increased forced expiratory volume in 1 second and PaO₂), as well as dyspnea, decreased hospital stays and the percentage relapse over the next 30 days. Oral GC preferred over parenteral, both in terms of cost and ease of use. Inhaled GC can be used in non-severe exacerbations of COPD as an alternative to systemic steroid until other studies will be obtained.

Despite the absence of large randomized controlled studies, the available data support a shorter period of treatment GK than previously recommended by the 10–14-day course of therapy. In particular, the results of a recently published randomized, double-blind, placebo-controlled studies have shown that 5-day course of systemic GC showed no less effective than the traditional 14-day regimen. Given these data, it is likely many patients are unnecessarily exposed to the negative impact of a longer course of treatment GK.

It should be noted that the application of the Civil Code in exacerbations of COPD, a number of issues still remain open. For example, there are no studies on the direct comparison of different modes of HA and their use in patients with varying severity of exacerbations of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, glucocorticoids.

[✉]andreyrebrov@yandex.ru

For citation: Karoli N.A., Rebrov A.P. The use of corticosteroids in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 59–64.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет значительную экономическую и социальную проблему. За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ в большинстве стран мира. Если в 1990 г. это заболевание занимало 6-е место среди причин смерти, в 2000 г. – 4-е, то к 2020 г. ожидается, что ХОБЛ будет находиться на 3-м месте среди основных причин смерти [1, 2].

ХОБЛ – заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ [3].

Социальное бремя болезни, ее распространенность, смертность от ХОБЛ, бесспорно, одна из актуальных проблем для российского здравоохранения. Сегодня эта болезнь диагностируется на стадиях инвалидизирующих

осложнений и высокой преждевременной смертности. В то же время кислородная терапия для гипоксемических пациентов и прекращение курения – единственные вмешательства, которые могут изменить единственную историю ХОБЛ.

Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных. Обострения ХОБЛ становятся причиной 13 млн обращений в год в США и определяют 31–68% всех затрат на ХОБЛ в США и Европе [4–6]. Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. В то же время взаимосвязь между частотой обострений ХОБЛ и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) окончательно не ясна, в последнее время предполагается возможная роль экстрапульмональных факторов в генезе воспалений. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более низкому качеству жизни и более быстрому прогрессированию заболевания. При стационарном лечении около 1/3 пациен-

Рекомендации по использованию системных ГК при обострениях ХОБЛ					
	Россия, 2014 г.	GOLD, 2013 г.; Китай, 2014 г.	ATS/ERS, 2011 г.	Великобритания, 2010 г.	Канада, 2008 г.
Препарат	Преднизолон	Преднизолон	Преднизон	Преднизолон	Преднизон или аналоги
Доза, мг	30–40	30–40	30–40	30	25–50
Длительность, дней	5–14	10–14	10–14	7–14	10–14

тов отмечают повторное возникновение симптомов в течение ближайших 14 дней после выписки, а в 17% случаев рецидив обострения является причиной госпитализации. Более того, тяжелое обострение заболевания – основная причина смерти больных ХОБЛ. У пациентов, имеющих 3 и более обострения ХОБЛ в год, отмечается более низкая пятилетняя выживаемость [4]. В новой редакции GOLD 2013 г. добавлено положение о том, что при наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации (т.е. тяжелого обострения), больного необходимо относить к группе высокого риска.

Общепринятого определения обострения ХОБЛ на сегодняшний день пока нет. Рабочей группой специалистов США и Европы по болезням легких было предложено следующее определение: обострение ХОБЛ – это относительно длительное (не менее 24 ч) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии [4]. Согласно определению GOLD (2013 г.): «Обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии».

Таким образом, обострения ХОБЛ связаны с очень существенными затратами здравоохранения, нарушениями качества жизни и пациентов и ведут к заметным ухудшениям легочной функции. Соответственно, предотвращение обострений ХОБЛ или уменьшение их тяжести должны иметь благоприятный клинический и экономический эффекты у больных.

За последние годы многочисленные исследования подтвердили важную роль воспаления дыхательных путей и паренхимы легких в патогенезе ХОБЛ, определяли центральную патогенетическую роль воспаления в развитии обострения ХОБЛ. Разные инфекционные и неинфекционные стимулы могут стимулировать воспалительный ответ, связанный с обострением ХОБЛ. В связи с этим наряду с интенсивной терапией бронхолитическими и антибактериальными препаратами при обострениях ХОБЛ показано применение терапии глюкокортикоидами (ГК). Несмотря на то, что эффективность глюкокортикоидной терапии в лечении обострений ХОБЛ не вызывает сомнений, оптимальный режим дозирования (доза и частота), выбор препарата, длительность терапии продолжают обсуждаться. Целью настоящего обзора литературы является обобщение опубликованных данных относительно эффективности, пути введения и оптимальной продолжительности терапии ГК у пациентов с обострением ХОБЛ.

Препарат и доза

Несмотря на то, что количество прямых сравнительных исследований по выбору ГК и их дозировке ограничено, все основные руководства рекомендуют низкие дозы пероральных ГК для лечения обострений ХОБЛ (см. таблицу) [6–8].

Международное руководство GOLD (2013 г.) рекомендует применение 30–40 мг преднизолона в течение 10–14 дней во время обострений ХОБЛ. Эти рекомендации находят отражение в других национальных руководствах. Например, в Великобритании также рекомендуют преднизон

30 мг ежедневно в течение 7–14 дней. Канадское торакальное общество рекомендует 25–50 мг преднизолона или эквивалентной дозы, в течение 10–14 дней для пациентов с умеренным или тяжелым обострением. Все эти рекомендации основаны на результатах нескольких небольших исследований, позволяющих оценить эффективность низких доз ГК при обострении ХОБЛ [6, 9]. В одном из последних опубликованных метаанализов были проанализированы данные 12 исследований (1172 пациента) [9]. Результаты метаанализа свидетельствуют об отсутствии преимуществ высоких доз системных ГК перед низкими дозами (30–80 мг) в лечении пациентов с обострениями ХОБЛ.

Несмотря на это, по результатам опубликованного в 2014 г. фармакоэпидемиологического исследования (17239 пациентов) 64% больных, обратившихся за неотложной помощью с обострением ХОБЛ, получали высокие дозы ГК [10]. При этом необходимо отметить, что высокими дозами в данной работе считалась доза метилпреднизолона более 240 мг/сут.

Эффективность и безопасность системных ГК

Опубликованный метаанализ 16 исследований (n=1787) продемонстрировал, что применение системных ГК значительно уменьшает риск неудачи лечения (отношение шансов – ОШ 0,48, доверительный интервал – 95% ДИ 0,35–0,67) и рецидива (относительный риск – ОР 0,78, 95% ДИ 0,63–0,97) в течение 30 дней наблюдения при обострении ХОБЛ [11]. Кроме того, использование системных ГК способствует более быстрому восстановлению функции легких [достоверное увеличение ОФВ₁ в среднем на 140 мл (95% ДИ 90–200 мл) за 72 ч в сравнении с плацебо], тем самым снижая длительность пребывания пациента в стационаре (-1,22 дня, 95% ДИ от -2,26 до -0,18). Применение системных ГК существенно не влияет на смертность, но и не увеличивает вероятность неблагоприятного события (ОР 2,33, 95% ДИ 1,60–3,40). Аналогичные данные были получены в метаанализе, опубликованном в 2014 г. [5].

Необходимо отметить, что большинство исследований в отношении применения ГК при обострении ХОБЛ не включали тяжелых пациентов, госпитализированных в реанимационные отделения и нуждающихся в респираторной поддержке. Рекомендации по применению системных ГК у этой группы пациентов основывались на экстраполяции данных, полученных у менее тяжелых больных [5]. В 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа 12 клинических исследований применения системных ГК у больных ХОБЛ, госпитализированных в отделения реанимации (1331 пациент) [5]. Анализ показал разную эффективность системных ГК у реанимационных пациентов и у менее тяжелых больных. В подгруппе пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отмечен незначительный эффект (ОШ 1,34, 95% ДИ 0,61–2,95; $p=0,46$), в то время как у нерезанимационных больных эффект был значительный (ОШ 1,87, 95% ДИ 1,18–2,99; $p=0,01$). Результаты эффективности ГК среди пациентов, лечившихся в ОРИТ, не зависели от того, проводилась ли больным интубация трахеи (ОР 1,85, 95% ДИ 0,14–23,34; $p=0,63$) или использовалась неинвазивная вентиляция (ОР 4,88, 95% ДИ 0,31–75,81; $p=0,25$). Не выявлено влияния ГК на уровень смертности (ОР 1,07, 95% ДИ 0,67–1,71; $p=0,77$). В то же время частота неблагоприятных событий значительно возрастала на фоне при-

менения ГК (ОР 2,36, 95% ДИ 1,67–3,33; $p < 0,0001$). В частности, лечение системными ГК значительно увеличивало риск гипергликемических эпизодов, требующих начала или изменения инсулинотерапии (ОР 2,96, 95% ДИ 1,69–5; $p < 0,0001$).

Имеются указания, что эффективность системных ГК выше у пациентов с обострением ХОБЛ, имеющих уровень эозинофилов периферической крови 2% и более [11]. Так, по объединенным данным двух исследований, число неудач лечения обострения у больных с уровнем 2% и более составляет 66% в группе, не получавшей преднизолона, и 11% – в группе пациентов, получавших преднизолон.

Таким образом, по данным клинических исследований, посвященных обострениям ХОБЛ, потребовавших госпитализации пациентов в стационар, системные ГК сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ₁) и уменьшают гипоксемию (РаО₂), а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность и стоимость пребывания в стационаре, частоту необходимости в инвазивной вентиляции [5, 7, 10, 11]. Полученные данные касаются прежде всего пациентов с менее тяжелым обострением ХОБЛ и не распространяются на случаи тяжелого обострения, требующего респираторной поддержки.

Системные ГК не влияют на смертность, связанную с обострением ХОБЛ, и ассоциируются с известными побочными эффектами, прежде всего с повышением частоты гипергликемии [5, 12, 13]. Имеются данные, что 3 и более курса системных ГК в течение 1 года повышают риск новых случаев диабета в 1,36 раза [14]. В то же время необходимо отметить, что в ряде проведенных исследований, в которых были получены данные о более высокой частоте гипергликемии на фоне терапии системными ГК, чаще выявлялись больные с предшествующим диабетом [6]. В опубликованном в 2014 г. исследовании выявлено отсутствие достоверного повышения уровня гликированного гемоглобина у больных с диабетом типа 2 и обострением ХОБЛ [15].

Помимо гипергликемии системные ГК оказывают и другие, в частности эндокринные, неврологические, психические, офтальмологические и желудочно-кишечные побочные эффекты. Существует влияние на опорно-двигательный аппарат, обмен веществ и электролитный баланс. При этом отмечено, что дозировка и длительность терапии определяют риск развития этих нежелательных явлений [16]. Для большинства побочных эффектов точная дозировка ГК, вызывающая их, не определена. Такие нежелательные реакции, как задержка жидкости, гипертензия и сердечная недостаточность, могут возникать непосредственно после начала лечения преднизолоном. Психические расстройства, такие как депрессия, мания, тревога и психоз, могут возникнуть в течение 1-й недели [17]. Даже краткосрочные, низкие дозы системных ГК повышают риск развития надпочечниковой недостаточности [18]. Известным долгосрочным осложнением является остеопороз [19, 20]. Многие пациенты с ХОБЛ получают лечение преднизолоном несколько раз в год. Кумулятивная доза ГК тесно коррелирует с риском развития перелома позвонков из-за потери минеральной плотности костной ткани [20]. Именно поэтому в условиях сопоставимой эффективности ГК в низких и высоких дозах при обострениях ХОБЛ предпочтительнее их использовать в низких дозах.

Длительность терапии

Имеется ограниченное количество клинических исследований, которые были проведены в попытке определить оптимальную продолжительность применения ГК в лечении обострений ХОБЛ. В одном из таких исследований сравнивалась эффективность разной продолжительности глюкокортикоидной терапии в уменьшении обструкции и улучшении газообмена, облегчении симптомов и

предотвращении рецидивов у пациентов с обострением ХОБЛ ($n=36$) [21]. Пациенты с тяжелой ХОБЛ были рандомизированы для получения метилпреднизолона внутривенно в течение 3 дней или 10 дней. Все пациенты были госпитализированы на период не менее 10 дней, получили высокие дозы ингаляционных β -агонистов, ипратропиум, теофиллин. Хотя ОФВ₁ у пациентов обеих групп лечения значительно возросла от исходного уровня, увеличение ОФВ₁ у больных группы 10-дневного лечения было значительно выше аналогичного показателя у пациентов группы 3-дневной терапии (236 мл и 68 мл соответственно; $p=0,019$). По сравнению с исходными показателями наблюдалось значительное клиническое улучшение у пациентов обеих групп лечения. В то же время симптомы, связанные с обострением ХОБЛ, были менее выражены у больных группы 10-дневной терапии по сравнению с пациентами группы 3-дневного лечения ($p=0,009$). Не было отмечено различий в частоте рецидивов между двумя группами больных при наблюдении 6 мес (35% в группе 3-дневного лечения и 29% в группе 10-дневной терапии). Не отмечено существенных различий в уровне гипергликемии между двумя группами лечения. Однако у одного пациента в группе десятидневной терапии развился глюкокортикоидсвязанный психоз.

Учитывая данные, которые свидетельствуют, что результаты лечения при применении коротких курсов системных ГК сопоставимы с эффективностью более продолжительных курсов лечения обострений ХОБЛ, было проведено рандомизированное исследование REDUCE по сравнению результатов коротких и продленных курсов системных ГК [22]. Все пациентов с обострением ХОБЛ получили однократную внутривенную инфузию метилпреднизолона, после чего были рандомизированы на применение перорального преднизона 1 раз в день в течение 5 дней ($n=155$) или 14 дней ($n=156$). В дополнение к системным ГК все пациенты получали ингаляционные β_2 -агонисты 2 раза в день, тиотропий 1 раз в день и ингаляционные ГК 2 раза в день на протяжении всего исследования. Все пациенты получали антибиотик широкого спектра действия в течение 7 дней и по мере необходимости пользовались короткодействующими бронхолитиками через небулайзер. Оценка проводилась ежедневно в период стационарного лечения и на 6, 15, 30, 90, 180-й дни после выписки из стационара. Первичной конечной точкой было время до следующего обострения ХОБЛ в течение последующих 6 мес. Вторичные конечные точки включали смертность от всех причин, изменение в ОФВ₁, кумулятивные дозы ГК, клиническую эффективность.

Большинство участников исследования имели ХОБЛ IV стадии (52,1%), средний ОФВ₁ составлял 31,5% от должного. Длительность обострения достоверно не отличалась у пациентов с 5-дневным и 14-дневным курсом системных ГК. У 56 (35,9%) пациентов с коротким курсом развилось обострение в ближайшие 6 мес, что было сопоставимо с больными 14-дневной группы лечения (57 больных – 36,8%). У пациентов с повторным обострением время до его развития составило 43,5 дня в 5-дневной группе лечения и 29 дней в 14-дневной группе терапии. Общая выживаемость не отличалась между 2 группами лечения, не возникла потребность в механической вентиляции легких во время госпитализации. Облегчение одышки и улучшение качества жизни пациента происходило в течение первых 5 дней лечения, и существенно не различалось между 2 группами пациентов. У больных, рандомизированных в группу получения краткосрочной терапии ГК, длительность пребывания в стационаре была значимо меньше (медиана продолжительности пребывания в стационаре 8 дней, 95% ДИ 7–9 дней) по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение системными ГК (медиана продолжительности пребывания в стационаре

9 дней, 95% ДИ 8–10 дней; $p=0,04$). ОФВ₁ значительно улучшилось к 6-му дню и оставалось стабильным в обеих группах. Хотя больные в группе 14-дневной терапии получили значительно более высокую кумулятивную дозу системных ГК, чем пациенты в группе 5-дневной терапии (560 и 379 мг соответственно, $p<0,001$), побочные явления в обеих группах не различались. Появление впервые или ухудшение гипергликемии наблюдалось у 74 (56,9%) пациентов в группе краткосрочной терапии и у 74 (57,4%) больных в группе 14-дневного лечения. Артериальная гипертензия впервые развилась или ухудшилась у 15 (11,6%) пациентов в группе 5-дневной терапии и у 23 (17,8%) больных в группе 14-дневного лечения ($p=0,22$). Риск серьезных инфекционных осложнений также был несколько выше в группе пациентов, получавших системные ГК в течение 8 нед, чем у больных в группе 14-дневной терапии и плацебо (13,8, 1,2, и 3,6% соответственно) [6, 23].

Системный обзор, в котором проводили анализ результатов пяти исследований (519 больных), не выявил достоверных различий между коротким (7 дней и менее) и длительным (более 7 дней) курсами терапии обострений ХОБЛ по таким показателям, как длительность госпитализации, неудачи лечения, ОФВ₁ при выписке, время до следующего обострения [24].

Способ введения

Текущие рекомендации по ведению ХОБЛ предлагают использовать низкие дозы пероральных ГК для лечения обострений. Пероральные ГК имеют хорошую биодоступность (обычно более 85%), простое применение и низкую стоимость. Несмотря на доказательства эффективности пероральных ГК по сравнению с плацебо и рекомендации существующих руководств, внутривенные ГК по-прежнему регулярно используются для лечения обострений ХОБЛ. Исследования, сравнивающие внутривенный и пероральный способ применения ГК при бронхиальной астме, рекомендуют использовать пероральные стероиды. В настоящее время существует ограниченное число исследований, сравнивающих внутривенный и пероральный режимы применения ГК.

В одном из проведенных исследований были рандомизированы 435 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ [25]. Больные получали преднизолон перорально (60 мг) или в эквивалентной дозе внутривенно 1 раз в сутки. После 5-го дня проводилось постепенное снижение дозы ГК. Все больные были старше 40 лет с минимум 10-летним стажем курения. Необходимо отметить, что в исследование не включались больные с тяжелым обострением, имеющие признаки дыхательной недостаточности (рН артериальной крови менее 7,26 или $\text{PaCO}_2 > 9,3$ кПа). В группе внутривенного введения доля пациентов с неудачей лечения (смертность от всех причин, реанимация, повторная госпитализация из-за ХОБЛ, необходимость интенсификации терапии) составила 61,7% по сравнению с 56,3% в группе перорального приема преднизолона. Вторичные конечные точки (ОФВ₁, качество жизни, длительность госпитализации) были сопоставимы между двумя группами. Таким образом, исследование подтверждает преимущество использования пероральных ГК при обострениях ХОБЛ. Эти данные были в дальнейшем поддержаны результатами исследований у пациентов с бронхиальной астмой, в которых было продемонстрировано отсутствие преимуществ парентеральных ГК перед пероральными. В то же время проведенное исследование не отвечает на вопрос о возможном преимуществе высоких доз внутривенных ГК перед низкими дозами пероральных ГК, а также о возможности экстраполяции полученных результатов для больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, которые были исключены из исследования на этапе скрининга.

Другое большое наблюдательное исследование включало данные из 414 больниц США, в которых проанализированы данные о разных режимах применения ГК у 79 985 пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ [26]. Пациенты получали низкие дозы пероральных ГК (20–80 мг преднизона ежедневно) или высокие дозы внутривенных ГК (120–180 мг преднизона ежедневно) в качестве начальной терапии (1–2-й день госпитализации). 92% (73 765) пациентов получали инициальную терапию парентеральными ГК, в то время как лишь 8% (6220) больных получали пероральные ГК. Средняя суммарная доза парентеральных ГК в течение первых 2 дней составила 600 мг преднизона внутривенно и 60 мг перорально. Использование пероральных ГК показало сопоставимые по эффективности с парентеральными ГК результаты лечения (первичная точка – число неудач лечения), но было ассоциировано со снижением больничных расходов и с меньшей продолжительностью стационарного лечения. Ограничениями данного исследования являются его наблюдательный дизайн, а также исключение тяжелых пациентов, госпитализированных в реанимацию, что ограничивает применение результатов у этой категории больных.

Таким образом, результаты проведенных исследований, данные о высокой биодоступности ГК, обширные данные об эффективности ГК при обострениях бронхиальной астмы представили доказательства преимуществ использования низких доз пероральных ГК для лечения пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ (за исключением госпитализированных в реанимационное отделение).

Ингаляционные ГК

Хотя низкие дозы пероральных ГК рекомендуются для лечения обострений ХОБЛ, системная биодоступность может ассоциироваться со значительными побочными эффектами. Негативные эффекты, такие как артериальная гипертензия, гипергликемия, миопатия, остеопороз, истончение кожи, образование заднекапсулярной катаракты, нарушения липидного обмена, больше, чем любые другие факторы, связаны с кумулятивной дозой ГК. В связи с этим особую озабоченность вызывают пациенты с частыми обострениями, поскольку они получают многократные курсы лечения ГК и часто более высокие дозы препарата для контроля обострений [27].

В отличие от системных ГК введение ГК через небулайзер отличается минимальной биодоступностью, незначительной системной абсорбцией и минимальным количеством системных побочных эффектов [27]. Кроме того, ингаляционные ГК обладают высоким уровнем местной противовоспалительной активности [27–30]. В настоящее время рекомендации GOLD предлагают использовать будесонид через небулайзер в качестве альтернативы пероральным ГК в лечении обострений ХОБЛ. Указывается, что 8 мг будесонида через небулайзер эквивалентны 40 мг орального преднизолона [8].

Результаты первого двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности будесонида через небулайзер в сравнении с применением перорального преднизолона и плацебо были опубликованы в 2002 г. [30]. В исследование были включены 199 пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ. Пациенты были рандомизированы в одну из 3 групп лечения:

- 1) будесонид через небулайзер 2 мг каждые 6 ч в течение 72 ч (+ таблетки плацебо), затем ингаляции будесонида 2 мг в течение 7 дней;
- 2) преднизолон 30 мг перорально каждые 12 ч (+ плацебо через небулайзер), затем преднизолон 30 мг перорально ежедневно в течение 7 дней;
- 3) группа плацебо.

Всем пациентам назначали тербуталин или сальбутамол/ипратропиум через небулайзер, а также антибиотики и кислород.

Первичной конечной точкой было изменение постбронходилатационного ОФВ₁ через 72 ч. Положительный результат определялся как увеличение ОФВ₁ не менее 0,15 л и снижение РаСО₂ не менее 5 мм рт. ст. Среднее изменение ОФВ₁ через 72 ч было больше у пациентов в группах активного лечения по сравнению больными в группе плацебо: будесонид в сравнении с плацебо 0,10 л (0,02–0,18 л), преднизолон по сравнению с плацебо 0,16 л (0,08–0,24 л). Разница в ОФВ₁ (-0,06 л) у пациентов в группах применения будесонида и преднизолона была незначительной (от -0,14 до 0,02 л). Частота нежелательных явлений была сопоставима во всех трех группах. Как и ожидалось, на фоне приема преднизолона отмечено больше пациентов, у которых развилась гипергликемия (n=7), чем среди пациентов, получавших будесонид (n=1). Таким образом, результаты исследования демонстрируют сопоставимую эффективность перорального преднизолона и будесонида через небулайзер по влиянию на бронхиальную обструкцию у пациентов с обострением ХОБЛ.

В работе Н. Gunep и соавт. (2007 г.) также оценивали эффективность будесонида через небулайзер в качестве альтернативы системным ГК [19]. В данном проспективном исследовании пациенты были рандомизированы в 3 группы: пациенты 1-й группы получали стандартную бронхорасширяющую терапию (СБТ), пациенты 2-й – 40 мг преднизолона + СБТ; пациенты 3-й группы – 1500 мкг будесонида через небулайзер + СБТ. Аналогично результатам предыдущего исследования, эффективность терапии во 2 и 3-й группах была сопоставима (оценивали результаты спирометрии и изменение газов артериальной крови). Однако пациенты, получавшие системные ГК, имели достоверно более значимое увеличение уровня гликемии.

Хотя руководство GOLD в настоящее время допускает использование будесонида через небулайзер в качестве альтернативы (хотя и более дорогостоящей) применения системным ГК при обострении ХОБЛ, необходимы более крупные исследования, чтобы подтвердить их долгосрочную эффективность, оценить оптимальный препарат и дозы.

Выводы

ХОБЛ – это прогрессирующее заболевание, характеризующееся высокой смертностью. Благодаря постоянно растущему социальному и экономическому бремени значительное внимание уделяется оптимальному ведению пациентов с ХОБЛ и связанных с ней обострений. В настоящее время ГК остаются стандартом лечения для обострений ХОБЛ, что основано на их документированной эффективности в снижении выраженности бронхообструкции, улучшении газообмена (повышение ОФВ₁ и РаО₂), уменьшении одышки, снижении сроков госпитализации и процента рецидивов в течение ближайших 30 дней. Пероральные ГК являются более предпочтительными, чем парентеральные, как в плане стоимости, так и простоты применения. Ингаляционные ГК могут применяться при нетяжелых обострениях ХОБЛ в качестве альтернативы системным ГК, пока не будут получены данные других исследований.

Несмотря на отсутствие крупных рандомизированных контролируемых исследований, имеющиеся в настоящее время данные поддерживают более короткий срок лечения ГК, чем ранее рекомендованный 10–14-дневный курс терапии. В частности, недавно опубликованное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что 5-дневный курс системных ГК продемонстрировал не меньшую эффективность, чем традиционная 14-дневная схема лечения [22]. Учитывая эти дан-

ные, вполне вероятно, многие пациенты необоснованно подвергаются негативному влиянию более продолжительного курса лечения ГК.

Необходимо отметить, что в отношении применения ГК при обострениях ХОБЛ ряд вопросов так и остаются открытыми. Так, например, отсутствуют исследования по непосредственному сравнению разных ГК и режимов их применения у пациентов с разной тяжестью обострений ХОБЛ.

Литература/References

- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–57.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397–412.
- Global Strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf
- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ* 2007; 29: 1224–38.
- Abroug F, Ouanes I, Abroug S et al. Systemic corticosteroids in acute exacerbation of COPD: a meta-analysis of controlled studies with emphasis on ICU patients. *Ann Intensive Care* 2014; 26 (4): 32.
- Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, Pinner NA. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 421–30.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2014; <http://pulmonology.ru/publications/guide.php> / Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2014; <http://pulmonology.ru/publications/guide.php> / [in Russian]
- Cai BQ, Cai SX, Chen RC et al. Expert consensus on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the People's Republic of China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 381–95. doi: 10.2147/COPD.S58454. eCollection 2014. Review.
- Cheng T, Gong Y, Guo Y et al. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J* 2013; 7 (4): 305–18. doi: 10.1111/crj.12008. Epub 2012 Nov 28. Review.
- Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ et al. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (9): 1052–64.
- Bafadhel M, Davies L, Calverley PM et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J* 2014; 44 (3): 789–91. doi: 10.1183/09031936.00062614.
- Walters JA, Tan DJ, White CJ et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD001288. doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub4. Review.
- Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2527–36.
- Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009; 15: 469–74.
- Habib G, Dar-Esaif Y, Bishara H et al. The impact of corticosteroid treatment on hemoglobin A1C levels among patients with type-2 diabetes with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Med* 2014; 108 (11): 1641–6.
- Vondracek S, Hemstreet BA. Retrospective evaluation of systemic corticosteroids for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Helath Syst Pharm* 2006; 63: 645–52.
- Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1361–7.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Schild U et al. Effect of a 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic pituitary-adrenal-axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 1.
- Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 289–94.
- Schuets P, Leuppi JD, Tamm M et al. Short versus conventional term glucocorticoid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13109
- Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsal I. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 726–30.

22. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223–31.
23. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941–7.
24. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD006897. doi: 10.1002/14651858.CD006897.pub3. Review.
25. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; 132: 1741–7.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). 2010. <http://guidance.nice.org.uk/cg101>. Accessed March 17, 2014.
27. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 660–7.
28. Johansson SA, Andersson KE, Brattsand R et al. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. *Eur J Respir Dis (Suppl.)* 1982; 122: 74–82.
29. Brogden RN, McTavish D. Budesonide: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992; 44: 375–407.
30. Maltais F, Ostinelli J, Borbeau J et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 698–703.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кароли Нина Анатольевна – д-р мед наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного фак. ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: e-mail andreyrebrov@yandex.ru
Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии лечебного фак. ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского.