

### ХОББ – хистон-деацетилаза

Увеличената експресия на многобройни възпалителни гени води до прогресивно възпаление на белодробния паренхим и на малките дихателни пътища – основен патогенетичен механизъм на ХОББ. Активирането на тези гени се прекъсва чрез процеси на деацетилиране от хистон-деацетилазата - ключов нуклеарен ензим, чиято активност и експресия се редуцира в периферията на белия дроб и в алвеоларните макрофаги на болни с ХОББ. Това редуциране, дължащо на окислителния и азотния стрес при ХОББ, обуславя нарастване на възпалителния отговор и на кортикоостероидната резистентност. Използването на антиоксиданти и на инхибитори на синтеза на азотния оксид при болните с ХОББ може да възстанови чувствителността им към кортикоостероиди. Това може да се осъществи и с прилагането на малки дози теофилин, който е активатор на хистон-деацетилазата.

*P. Barnes CHEST 2006; 129:151*

### ХОББ – резултати от приложение на инхалаторни кортикостероиди

Съгласно препоръките на GOLD 2006, инхалаторни кортикостероиди може да се прилагат при болни от ХОББ при стойност на ФЕО под 50% от предвидената и в случаи на екзацербация – най-малко един път в годината. Наблюдава се агресивно използване на инхалаторни кортикостероиди (ИКС) при поне 50% от болните с ХОББ. Обсъжда се най-добрият начин на оценка на ефекта от приложение на ИКС и за механизма на тяхната ефективност. Резултатите от проведени големи, плацебо-контролирани проучвания при 12-месечно лечение (при комбинирането им с кратко-действащи бронходилататори) показват минимални промени в снижаване на белодробната функция. Два мета-анализа, независими един от друг, установяват, че стойностите на понижаване на ФЕО<sub>1</sub> се подобряват в най-добрия случай с по-малко от 10 мл годишно. Друго проучване установява, че наблюдаваното в първите 6 месеца подобрене е транзиторно и отпада при по-продължително наблюдение. Всичко това демонстрира невъзможността на ИКС да модифицират благоприятно стойностите на ФЕО<sub>1</sub>. Потвърждение, че липсва добра корелация между промените в клиничната картина, е състоянието на болните и ФЕО<sub>1</sub>. Тези промени корелират по-добре с промените в честотата на екзацербациите, качеството на живот и физическия капацитет. Други проучвания установяват, че комбинацията от ИКС с бронходилататори с удължено действие (будезонид с формотерол или флутиказон със салметерол) е по-ефективна от плацебо. Смъртността за ХОББ от всички причини при използване на монотерапия с ИКС намалява с 25% при сравнение с плацебо.

*Sutherland ER CHEST 2007; 131: 648*

### ХОББ – заболяване при „остаряване“ на белия дроб

Водещ фактор в патогенезата на ХОББ, наред с възпалението, е оксидантният стрес.

Той води до няколко вредни последици, като активира възпалителни гени, потиска активирането на хистон-деацетилазата (ключов нуклеарен ензим, инхибиращ ак-

тивацията на възпалителните гени), инхибира ефекта на анти-остаряващи молекули (SIRTUIN, SIRT 1) и води до ускорено остаряване на белия дроб с последващо спадане на белодробната функция.

Авторите на статията, основавайки се на нарастващите доказателства за връзката между състаряване и хронични възпалителни заболявания, разглеждат данните за ускореното състаряване на белия дроб в отговор на оксидантния стрес, който играе роля в патогенезата и прогресията на емфизема при ХОББ. След приключване на репродуктивния етап от живота настъпва процес на стареене, характеризиращ се с прогресивно спадане на хомеостазата и увеличен риск за заболявания и смърт. Процесът на стареене има две разновидности: програмирано – резултат от телеметрично скъсяване, дължащо се на повтарящи се клетъчни деления, и непрограмирано – невъзможност на органите да поправят причиненото от оксидативния стрес увреждане на ДНК. Процесът на стареене на белия дроб се характеризира с нарастване на възпалителните процеси и структурни промени в белодробния паренхим с влошаване на белодробната функция – сенилен емфизем. Вредното въздействие на фактори от околната среда (професионални, битови газове и частички) ускорява остаряването на белия дроб. Роля за това имат и дефекти в защитата срещу възпалението чрез потискане на ефекта на анти-състаряващи молекули (хистон-деацетилаза, sirtuins). Безспорно, всичко това води до ускорено прогресивно нарастване на ХОББ. В момента се провежда интензивна научно-изследователска дейност за откриване на нови анти-стареещи молекули, което разкрива реални възможности за нов ефикасен подход към лечението на ХОББ.

*Ito K, Barnes PJ CHEST 2009; 135: 178*

### ХОББ – влияние на сърдечно-съдови и онкологични заболявания

Авторите на статията, изхождайки от статистически проучвания, че при болни от ХОББ 1 и 2 (лек и умерен) стадий по GOLD – повече от 80% от всички болни с ХОББ, водеща причина за заболяемост са сърдечно-съдови болести (ССБ), а водеща причина за смърт – белодробния рак, си поставят задача да установят влиянието на тези съпровождащи заболявания върху ХОББ, връзката и механизмите между тях.

Използване на данни от мета-анализи на редица проучвания установява, че независимо от тютюнопушене и възраст, редуцирането на ФЕО<sub>1</sub> е свързано с приблизително двукратно увеличен риск за сърдечно-съдова смъртност. Лица с най-малки стойности на ФЕО<sub>1</sub> са по-ложени на най-голям риск от сърдечно-съдова смърт – трикратно по-голям риск, независим от тютюнопушенето. При тези болни рискът се засилва от друг рисков фактор за сърдечно-съдовата смъртност – артериалната хипертония. При болните с редуциран ФЕО<sub>1</sub> и хипертония честотата на мозъчния инсулт нараства четворно. Комбинацията от редуциран ФЕО<sub>1</sub> и камерни дисаритмии повишава 2 пъти риска за коронарен инцидент. Бързото намаляване на ФЕО<sub>1</sub> обуславя по-честото хоспитализиране и смъртност, както и по-чести сърдечно-съдови нарушения. Тежестта на емфиземния фенотип на ХОББ е свързана с по-чести прояви на атеросклероза. Рискът за настъпване на смърт от ИБС, свързан с регу-

циране на  $FEO_1$ , е 26% при мъжете и 24% при жените, независимо от  $\alpha_1$ -мюнопушенето. Рискът от редуцията на  $FEO_1$  за сърдечно-съдовата смъртност е равен на този от хипертония и хиперхолестеролемиа. Изводът е ясен – сърдечно-съдовата смъртност може да бъде елиминирана или намалена, ако се справим успешно с ХОББ.

Според проучването Lung Health Study-3 водеща причина за хоспитализация на болните с ХОББ е сърдечно-съдовата болест (почти половината от хоспитализациите и 22% от смъртните случаи), а водеща причина за смърт – белодробния рак (33% от всички смъртни случаи). Даже при по-напредналите стадии на ХОББ (GOLD – 3 и 4), проучването TORCH (Toward a Revolution in COPD Health) установява сърдечно-съдова смъртност 26% и 21% от белодробен рак.

Точният механизъм за връзката между редуцирания  $FEO_1$  при ХОББ и смъртността от сърдечно-съдовите болести не е напълно известен. Предполага се, че играят роля невро-хуморални нарушения, изразяващи се в повишена симпатиковска активност и намален вазусов тонус във връзка с хипоксемията (повишена пулсова честота при покой и увеличен риск от аритмии). Поставя се въпросът за риска от бронходилататорите (бета<sub>2</sub>-агонисти и антихолинергици) при лечението на ХОББ – увеличен при някои чувствителни болни, но като цяло – умерен.

Друг механизъм, свързващ ХОББ и сърдечно-съдови заболявания, е възпалението и особено наличието на системно възпаление при ХОББ. Въпреки че засега липсва точна дефиниция на системното възпаление, натрупващите се данни сочат, че циркулиращи биомаркери (като CRP и фибриноген) са били използвани за показатели на системното възпаление. Въпреки спекулациите около тези показатели, скорошно проучване установи, че повишението на плазменото ниво на фибриногена с 1 г/л е свързано с 2.7 пъти увеличена смъртност от коронарен инцидент, с 3.7 пъти по-голяма смъртност от ХОББ, с 2.3 пъти увеличена смъртност, свързана с  $\alpha_1$ -мюнопушене.

Нивата на CRP предсказват смъртността от сърдечно-съдови заболявания при болните с ХОББ. С нарастване на плазмените нива на CRP нараства и рискът от смъртност при ХОББ, дължаща се на сърдечно-съдови заболявания и други причини. Счита се, че двата процеса – белодробното и системното възпаление, са взаимно свързани. Системното възпаление оказва вреден ефект върху системната и коронарната съдова мрежа.

Авторите обсъждат и ползата от сърдечни лекарства за болните от ХОББ. Използването на кардиоселективни (но не некардиоселективни) бета-блокери също намалява смъртността при ХОББ. Инхалаторни кортикостероиди в малки дози намаляват риска от МИ, аритмии и сърдечно-съдовата смъртност.

Данни от епидемиологични проучвания сочат, че болните от ХОББ са с повишен риск за онкологични заболявания (специално белодробен карцином), като този риск е в обратна зависимост от белодробната функция, измерена с  $FEO_1$ , и е по-висок при жените. Лекият стадий на ХОББ е свързан с 50% повишен риск за белодробен рак, умереният – с 2.1 пъти увеличен риск, а тежкият стадий – с 2.7 пъти увеличение, независимо от последиците на  $\alpha_1$ -мюнопушене. Рискът за развитие на плоскоклетъчен белодробен карцином е 4 пъти по-голям при болните от ХОББ в сравнение с тези без ХОББ. При леката фор-

ма на ХОББ водеща причина за смърт е развитието на белодробен рак. Механизмите на връзката между ХОББ и белодробен карцином са неясни. Нови данни сочат, че роля играе споделен генетичен риск – потенциално прекриване на канديدат-гените върху хромозома 6q и 12p за белодробен рак и ХОББ. Друга възможна причина е забавеното изчистване на инхалирани карциногени при болните от ХОББ. Единственият начин за избягване на този риск е спирането на  $\alpha_1$ -мюнопушенето.

В заключение авторите подчертават, че при болните с ХОББ се наблюдават два вида възпаление – в белия дроб и системно, които са директно свързани и допринасят за ССБ и белодробен карцином. Съществува възможност за използване на противовъзпалителни лекарства, като инхалаторни кортикостероиди и статини, за намаляване риска от ХОББ и рак. Подчертава се необходимостта от бъдещи внимателно планирани и добре изпълнени контролирани рандомизирани проучвания за реално развитие на нови терапевтични възможности.

*Sin DD, Man P Medscape CME, Current Opinion in Pulmonary Disease, 05 January 2009*

### Противовъзпалителни ефекти на салметерол/флутиказон, тиотропиум/флутиказон или тиотропиум при ХОББ

Авторите на статията са си поставили за цел да проучат ефекта на отделни инхалаторни комбинации от бронходилататори с удължено действие (Салметерол, Тиотропиум) с кортикостероид (Флутиказон) и самостоятелно Тиотропиум върху възпалението при 99 болни с ХОББ (новодиагностицирани или не приемали лекарства 3 месеци преди изследването). Противовъзпалителният ефект след 12-седмично лечение е оценяван върху клетки на възпалението и медиатори в храчките на болните от ХОББ. Болните са рандомизирани и са получавали Салметерол/Флутиказон (СФ) 100/1000 мкг дневно, Тиотропиум/Флутиказон (ТФ) 18/1000 мкг дневно или само Тиотропиум (Т) 18 мкг дневно. Авторите съобщават за следните резултати: 1) Лечението със СФ намалява значимо интерлевкин-8 и матрикспротеиназа-9 в провокирани храчки при сравнение с резултатите от лечението само с Т. Няма разлика в резултатите от лечението със СФ и с ТФ по отношение на понижението на нивата на интерлевкин-8 и матрикспротеиназа-9. Използваните лекарствени комбинации и самостоятелно Т не водят до сигнификантно намаление на броя на тоталните клетки, неутрофили, макрофаги и еозинофили в провокираната храчка. Няма разлика между трите групи по отношение подобрението на  $FEO_1$ , ФВК, CRP и качеството на живот. Вероятно противовъзпалителният ефект на СФ допринася за благоприятното протичане на ХОББ.

*Perng DW et al European Respiratory Journal 7 January 2009 (Epub ahead of print)*

### Ефикасност на амоксицилин, сравнен с амоксицилин/клавуланат при екзацербация на ХОББ

Авторите на статията си поставят задачата да сравнят ефикасността на два антибиотика – амоксицилин (АМЦ) и амоксицилин/клавуланат (АМЦКЛ) за лечение

на екзацербация на ХОББ, проведено амбулаторно от личните лекари. Касае се за рандомизирано, двоино сляпо проучване на 135 болни на възраст над 40 години с ХОББ в стадии на обостряне без критерии за хоспитализация. Замисълът е да се провери дали с по-тясно спектърен антибиотик (АМЦ) може да се постигнат добри резултати в сравнение с АМЦКЛ – антибиотик на първи избор за амбулаторно лечение на тласък на ХОББ. С АМЦ (500 мг 3 пъти дневно) са лекувани 66 болни, а с АМЦКЛ (500/125 мг) – 69 болни на средна възраст 71.4 години. Получени са средни стойности на ФЕО<sub>1</sub> 61.6%, като критериите за клинично оздравяване (изчезване или достатъчно подобрение на симптомите и признаците на обостряне без необходимост от провеждане на допълнителна антибиотична терапия) са отчитани на 10 ден от началото на лечението. По време на лечението е провеждана и съответната терапия за ХОББ – инхалаторни бета-агонисти с кратко или удължено действие, антихолинергици, теофилин, инхалаторни кортикостероиди. Резултатите от лечението установяват клинично оздравели в групата с

АМЦ – 90.9%, а в тази с АМЦКЛ – 92.8% (без значима статистическа разлика). Странични лекарствени явления са наблюдавани при общо 11 болни – стомашно-чревни оплаквания 8 (11.6 %) в групата с АМЦКЛ и 3 (4.4%) в групата на лечение с АМЦ.

Заключението е, че лечението на екзацербацията на лек и умерен стадии на ХОББ, която не налага хоспитализация и може да се проведе при домашни условия, с АМЦ е най-малко толкова клинично ефикасно, колкото и това с АМЦКЛ. Авторите изтъкват развитието на резистентност на *H. influenzae* и на пневмококите към АМЦ като основание за заместването му в последните години с АМЦКЛ. Обаче при леки и умерени форми на ХОББ с I или II екзацербация, при които не се налага хоспитализация, амбулаторното лечение би могло да се проведе с не по-лоши резултати и с по-тясно спектърен антибиотик.

*Llor K et al. International Journal Of Copd 2009; 4: 45*

*Подбрал: проф. Никола Алексиев*

## ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

За публикуване се приемат обзорни статии, оригинални статии, описание на случаи от клиничната практика и писма (коментари) до редакторите.

Текстовете и таблиците се предават в електронен ръкопис (на носител или в електронно писмо) на български език, изработен с текстообработваща програма Word (версии 5.0, 6.0 и 7.0). Фигурите се предават във формат .tif или .jpg. Обемът на статиите не трябва да надхвърля 12 стандартни страници (до 30 реда, 60-66 знака на ред, формат А4).

Под заглавието на всяка публикация се посочват пълните имена на авторите, научните звания, преподавателските степени и тяхната месторабота. Ако авторският колектив е от повече от една институция, имената се маркират с цифров индекс.

Всяка оригинална статия и описание на случай от клиничната практика се придружава от резюме на български и английски в обем до 250 думи и до 6 ключови думи (keywords). За обзорни статии не се изисква резюме.

Структурата на всяка оригинална статия задължително включва следните шест раздели: увод, цел, материал и методи, резултати, обсъждане и заключение (изводи).

Библиографията съдържа до 20 литературни източници в азбучен ред, като имената на авторите се цитират в текста на оригинален език, а поредният номер на цитираната публикация се отбелязва с арабска цифра, точка след нея. Библиографските данни се структурират по следния начин:

- цитат на статия: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по *Index Medicus*), година; том: страници (от-до).
- цитат на книга: Автор (и). Заглавие на книгата. Издателство, местоиздаване, година на издаване.
- цитат от сборник: Автор (и). Заглавие на главата. В (на латиница – *In*). Заглавие на сборника. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници (от-до). Ако авторите в библиографията са до трима, се изписва фамилията и инициалите на първия автор и инициалите и фамилията на останалите автори. Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише и съвт. (на латиница – *et al.*).

В края на електронния ръкопис задължително се отбелязва адрес за кореспонденция, съдържащ имената на авторите, пощенски и електронен адрес, телефон и факс.

Оригиналните статии се рецензират преди да бъдат приети за публикация.

Електронни ръкописи не се връщат на авторите. Редакцията изплаща хонорари.

**Материалите се изпращат на адрес:**

АРБИЛИС

e-mail: [наука.pulmologya@arbilis.com](mailto:наука.pulmologya@arbilis.com)

Тел.: 02/950 17 17

Факс: 02/950 17 16