

Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении бронхиальной астмы

 А.Б. Строк

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

В настоящее время **ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)** являются наиболее эффективными препаратами для базисной терапии **бронхиальной астмы (БА)**. В большом числе исследований доказана способность ИГКС уменьшать выраженность симптомов БА, улучшать функцию внешнего дыхания (ФВД), снижать гиперреактивность бронхов, в итоге приводя к улучшению качества жизни.

В клинической практике при БА в настоящее время используют следующие ИГКС (табл. 1):

- беклометазона дипропионат (БДП);
- будесонид (БУД);
- триамцинолона ацетонид (ТА);
- флунизолид (ФЛУ);
- флутиказона пропионат (ФП).

Механизм действия ИГКС

Для возникновения противовоспалительного эффекта молекула глюкокортикоидного стероида (ГКС) должна активировать внутриклеточный рецептор. Молекулы ГКС, осевшие при ингаляции на поверхности эпителия дыхательных путей, благодаря своей липофильности диффундируют через клеточную мембрану и проникают в цитоплазму клетки. Там они взаимодействуют со связывающей областью стероидного рецептора, образуя комплекс ГКС–рецептор. Этот активный комплекс за счет формирования димера проникает через ядерную мембрану и связывается с геном-мишенью в участке, называемом элементом ГКС-ответа. В результате ГКС влияет на генную транскрипцию, подавляя транс-

крипцию провоспалительных молекул или увеличивая транскрипцию противовоспалительных. Этот процесс называется трансактивацией.

В конце взаимодействия рецепторный комплекс отрывается от ДНК или фактора транскрипции, ГКС-составляющая высвобождается и подвергается метаболизму, а

Таблица 1. Препараты ИГКС

Торговое название	Действующее вещество	Форма выпуска (разовая доза, мкг)
Беклазон Эко	БДП	ДАИ (100, 250)
Беклазон Эко Легкое дыхание	БДП	ДАИ, активируемый вдохом (100, 250)
Беклоджет	БДП	ДАИ со спейсером (250)
Беклофорте	БДП	ДАИ (250)
Бекотид	БДП	ДАИ (50, 100)
Бенакорт	БУД	ДПИ (200)
Пульмикорт суспензия	БУД	Суспензия для ингаляции через небулайзер (250, 500 мкг/мл)
Пульмикорт турбухалер	БУД	ДПИ (100, 200)
Фликсотид	ФП	ДАИ (25, 50, 125, 250), ДПИ (50, 100, 250, 500)
Серетид*	Сальметерол + ФП	ДПИ (50/100, 50/250, 50/500), ДАИ (25/50, 25/125, 25/250)
Симбикорт турбухалер*	БУД + формотерол	ДПИ (80/4,5; 160/4,5)

Обозначения: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.
* Комбинированные препараты, содержащие ИГКС и длительнодействующий β_2 -агонист.

Таблица 2. Фармакокинетические показатели ИГКС (по Expert Panel Report-2, 1997; Цой А.Н., 1999)

Фармакокинетические показатели	БДП	БУД	ТА	ФЛУ	ФП
Пероральная биодоступность, %	20	11	23	20	<1
Ингаляционная биодоступность, %	25	28	22	39	16
Свободная фракция препарата в плазме, %	13	12	29	20	10
Время полувыведения, ч	0,1	2,8	2,0	1,6	7,8
Местная активность*	600	980	330	330	1200
Время полудиссоциации с ГКС-рецептором, ч	7,5	5,1	3,9	3,5	10,5
Аффинность к ГКС-рецептору**	13,5	9,4	3,6	1,8	18,0
Системный клиренс, л/ч	230	84	37	58	69

* В тесте МакКензи, где активность дексаметазона принята за 1.

** По сравнению с дексаметазоном.

рецептор вступает в новый цикл функционирования.

Фармакокинетика ИГКС

ИГКС различаются по соотношению системного действия и местной противовоспалительной активности, которая часто оценивается по сосудосуживающему эффекту препаратов на кожу (тест МакКензи).

Местная активность ИГКС определяется следующими их свойствами:

- липофильность;
- способность задерживаться в тканях;
- неспецифическое (не рецепторное) тканевое средство;
- сродство к ГКС-рецепторам;
- степень первичной инактивации в печени;
- длительность связи с клетками-мишенями.

Фармакокинетические показатели ИГКС представлены в табл. 2.

Биодоступность ИГКС складывается из биодоступности дозы, абсорбированной из

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и биодоступности дозы, абсорбированной из легких. При использовании ДАИ (без спейсера) приблизительно 10–20% дозы препарата попадает в легкие и затем в системный кровоток, а большая часть (около 80%) проглатывается. Конечная системная биодоступность этой фракции зависит от эффекта первого прохождения через печень. Безопасность препарата определяется, главным образом, его биодоступностью из ЖКТ и находится в обратной пропорциональной зависимости от нее.

Меры, уменьшающие оседание препарата в ротоглотке (применение спейсера, активизируемого вдохом ДАИ, полоскание рта и горла после ингаляции), значительно снижают пероральную биодоступность ИГКС. Снизить количество ГКС, поступающего в кровоток из легких, теоретически можно, если усилить его метаболизм в легких, но при этом снижается и сила местного действия.

ИГКС различаются и по **липофильности**. Наиболее липофильный препарат — ФП, далее располагаются БДП и БУД, а ТА и ФЛУ являются гидрофильными препаратами.

Клиническая эффективность ИГКС

Значительный интерес представляет выбор суточной дозы ИГКС, в результате назначения которой можно достигнуть быстрого и устойчивого эффекта.

Доза ИГКС, необходимая для предотвращения обострений БА, может отличаться от необходимой для контроля симптомов стабильной БА. Показано, что низкие дозы ИГКС эффективно уменьшают частоту обострений и потребность в β_2 -агонистах, улучшают показатели ФВД, снижают выраженность воспаления в дыхательных путях и бронхиальную гиперреактивность, но для лучшего контроля воспаления и максимального снижения бронхиальной гиперреактивности требуются высокие до-

зы ИГКС. Кроме того, контроль течения БА может быть достигнут значительно быстрее при применении более высоких доз ИГКС (уровень доказательности А). Однако с повышением дозы ИГКС увеличивается вероятность системных нежелательных эффектов (НЭ). Тем не менее ИГКС в низких и средних дозах редко вызывают клинически значимые НЭ и характеризуются хорошим соотношением риск/польза (уровень доказательности А).

Все это свидетельствует о необходимости корректировать терапию ИГКС (дозировки, смена препарата или устройства доставки) в зависимости от состояния больного и с учетом фармакокинетического профиля ИГКС. Приведем основные позиции медицины доказательств относительно применения ИГКС при БА.

Все препараты ИГКС в эквивалентных дозах одинаково эффективны (уровень доказательности А).

Данные о дозозависимости эффектов ФП неоднозначны. Так, некоторые авторы отмечают их дозозависимое возрастание, тогда как в других исследованиях применение низких (100 мкг/сут) и высоких (1000 мкг/сут) доз ФП оказывается эффективным практически в равной степени.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование START (Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma Study) было призвано получить ответ на вопрос о пользе раннего назначения ИГКС (будесонида) пациентам с легкой БА. При анализе динамики ФВД был подтвержден благоприятный эффект ранней терапии ИГКС.

При применении ИГКС 4 раза в сутки их эффективность несколько выше, чем при использовании 2 раза в сутки (уровень доказательности А).

При недостаточном контроле БА добавление к ИГКС лекарственного средства другого класса предпочтительнее, чем увеличение дозы ИГКС (уровень доказательности А). Наиболее эффективной признана

комбинация ИГКС с длительнодействующими β_2 -агонистами (сальметеролом или формотеролом).

Больные с очень тяжелым течением БА, которым требуется постоянный прием системных ГКС, должны наряду с ними получать ИГКС (уровень доказательности А).

В ряде руководств содержится рекомендация удваивать дозы ИГКС в случае обострения БА, но эта рекомендация не опирается на какие-либо доказательства. Напротив, рекомендация назначать системные ГКС при обострении БА относится к уровню доказательности А.

Безопасность ИГКС

Проблема изучения безопасности ИГКС является особенно актуальной, учитывая число больных, страдающих БА и вынужденных принимать ИГКС годами.

Системные НЭ у ИГКС различны и зависят от их дозы, фармакокинетических параметров и типа ингалятора. **Потенциальные системные НЭ включают:**

- угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС);
- снижение скорости линейного роста у детей;
- влияние на костный метаболизм;
- воздействие на липидный обмен;
- развитие катаракты и глаукомы.

Наиболее частым предметом дискуссий остается влияние на ГГНС и скорость линейного роста у детей.

Влияние на ГГНС

К самым чувствительным тестам для оценки функции ГГНС относятся: мониторинг сывороточного уровня кортизола в течение суток; измерение кортизола мочи, собранной за ночь или за сутки; тест со стимуляцией аденокортикотропным гормоном (АКТГ).

Влияние различных ИГКС на ГГНС было предметом многих исследований. Их результаты нередко были противоречивыми.

Так, у взрослых добровольцев отмечено, что БДП обладает большим, чем БУД, действием на ГГНС, оцененным по суточной экскреции кортизола с мочой. В другом исследовании БДП, БУД, ТА и ФП в дозе 2000 мкг/сут вызывали статистически достоверную супрессию плазменного кортизола, причем в наибольшей степени — ФП. В третьем испытании при сравнении одинаковых доз ФП и БДП (1500 мкг/сут), применявшихся в течение 1 года для лечения среднетяжелой и тяжелой БА, не было выявлено различий между группами по состоянию ГГНС (уровню кортизола плазмы и экскреции кортизола с мочой).

Таким образом, способность угнетать ГГНС была показана для всех ИГКС (особенно в высоких дозах), и был сделан вывод о важности использования минимальной дозы ИГКС, необходимой для сохранения контроля над симптомами БА.

Влияние на скорость линейного роста у детей

В исследовании START скорость линейного роста у детей в возрасте 5–15 лет при лечении будесонидом была достоверно меньше, чем при применении плацебо: разница между группами составила 0,43 см в год. Следует отметить, что задержка роста существенно не отличалась между детьми, получавшими будесонид в дозах 200 или 400 мкг/сут. Задержка роста была более выраженной в течение первого года лечения, а затем уменьшалась. Сходные данные были получены и в других длительных исследованиях ИГКС у детей с БА.

Местные НЭ

Местные НЭ ИГКС включают кандидоз полости рта и ротоглотки, дисфонию, кашель, возникающий вследствие раздражения верхних дыхательных путей, парадоксальный бронхоспазм.

При приеме низких доз ИГКС частота развития местных НЭ невелика. Так, кандидоз полости рта встречается у 5% паци-

ентов, использующих низкие дозы ИГКС, а при использовании высоких доз его частота может достигать 34%. Дисфония отмечается у 5–50% больных, применяющих ИГКС, и также ассоциирована с высокими дозами.

В некоторых случаях возможно развитие рефлекторного кашля или даже парадоксального бронхоспазма в ответ на ингаляцию ГКС. В клинической практике прием бронходилататоров часто маскирует бронхоконстрикцию такого рода. При использовании фреонсодержащих ДАИ эти НЭ могут быть связаны с низкой температурой (эффект холодного фреона) и большой скоростью струи аэрозоля на выходе из баллончика, а также с гиперреактивностью дыхательных путей на воздействие лекарственного средства или дополнительных компонентов аэрозоля. Для бесфреоновых ДАИ (например, Беклазон Эко) характерна меньшая скорость и более высокая температура аэрозоля, что снижает вероятность рефлекторного кашля и бронхоспазма.

Для предотвращения развития местных НЭ больные, регулярно принимающие ИГКС, должны после ингаляций полоскать рот водой и пользоваться спейсером (уровень доказательности А). При использовании ДАИ со спейсером отпадает необходимость в координации вдоха и нажатия на баллончик. На стенках спейсера оседают крупные частицы лекарства, благодаря чему уменьшается его депозиция на слизистой оболочке рта и глотки и, как следствие этого, минимизируется системная абсорбция ИГКС. Эффективность комбинации ДАИ со спейсером сопоставима с таковой при использовании небулайзеров.

Влияние средств доставки ИГКС на эффективность терапии БА

Основное преимущество ингаляционного пути доставки ГКС непосредственно в дыхательные пути — более эффективное создание высоких концентраций препарата в дыхательных путях и минимизация сис-

темных НЭ. Эффективность ингаляционной терапии БА напрямую зависит от депозиции препарата в нижних дыхательных путях. Легочная депозиция препаратов при использовании различных ингаляционных устройств колеблется в пределах от 4 до 60% от отмеренной дозы.

Среди всех ингаляционных устройств наименее эффективны обычные ДАИ. Это связано со сложностями проведения ингаляции и прежде всего с синхронизацией вдоха и нажатия на баллончик. Только 20–40% больных могут воспроизвести правильную технику ингаляции при использовании обычных ДАИ. Особенно остро этот вопрос стоит у пожилых людей, детей, а также при тяжелых формах БА.

Решить проблемы с техникой ингаляции позволяет использование спейсера или других типов ингаляторов, которые не требуют от пациента точной координации движений во время ингаляции. К таким устройствам относятся ДПИ (турбухалер, мультидиск и др.) и ДАИ, активируемые вдохом (Беклазон Эко Легкое дыхание).

Современные мультидозовые **порошковые ингаляторы** (турбухалер, мультидиск) позволяют повысить легочную депозицию препаратов приблизительно в 2 раза по сравнению с ДАИ. Однако следует учитывать, что ряд больных по субъективным или объективным причинам не могут пользоваться ДПИ, к тому же их распространение ограничивает высокая стоимость.

ДАИ, активируемые вдохом, представлены в России ингаляционным устройством под названием **Легкое дыхание**. В виде такого ингалятора выпускается ИГКС беклометазона дипропионат (**Беклазон Эко Легкое дыхание**). Этот препарат не содержит фреона, а новый пропеллент гидрофторалкан при распылении создает ультрадисперсный аэрозоль БДП. Более мелкие частицы аэрозоля лучше проникают в нижние

дыхательные пути — легочная депозиция Беклазона Эко в 2 раза выше, чем у других препаратов БДП. Это отражается в подходе к дозированию Беклазона Эко: при переходе на этот препарат с других препаратов БДП или будесонида доза уменьшается в 2 раза, а при переходе с флутиказона пропionato — остается такой же.

ДАИ Легкое дыхание исключает сложности с ингаляцией: при открывании колпачка ингалятора взводится пружина, автоматически высвобождающая дозу лекарства в момент вдоха. Нет необходимости нажимать на ингалятор и правильно вдыхать, так как ингалятор “подстраивается” под вдох (если мундштук не обхвачен губами и не начат вдох, то высвобождения препарата не происходит). Также благодаря новому пропелленту отсутствует необходимость встряхивать баллончик перед ингаляцией.

Детям особенно трудно координировать вдох с нажатием на баллончик. Поэтому Беклазон Эко Легкое дыхание может быть использован и в педиатрической практике.

Немаловажная деталь: Беклазон Эко Легкое дыхание комплектуется оптимайзером — компактным спейсером, что оказывает дополнительное профилактическое действие в отношении НЭ и улучшает качество лечения.

Рекомендуемая литература

- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
- Емельянов А.В., Шевелев С.Э., Амосов В.И. и др. Терапевтические возможности ингаляционных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме // Тер. архив. 1999. № 8. С. 37–40.
- Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов // Пульмонология. 1999. № 2. С. 73–79.
- Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 1997. Т. 2. С. 213–269.