

- гиена труда и проф.заболевания. — 1984. — № 4. — С.15-18.
12. Матюхин В.А., Кривошеков С.Г., Демин Д.В. Физиология перемещений человека и вахтовый труд. — Новосибирск, 1986.
 13. Меерсон Ф.З. Общие механизмы адаптации и профилактики. — М., 1973. — 300 с.
 14. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс, профилактика. — М., 1981. — 210 с.
 15. Мойкин Ю.В., Белецкая Л.А., Иванов В.Б. Адаптация организмов к природным условиям. — Сыктывкар, 1982. — С.230.
 16. Ротов А.В. Характеристика функционального состояния рабочих семидневных вахт нефтяной промышленности // В кн.: Вопросы теоретической и клинической медицины. — Томск, 1984. — С.113-114.
 17. Berliner D.L., Dougherty T.F. Influence of retic-

- uloendothelial and other cells on metabolic fate of steroids // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1960. — Vol.88. — P.14-29.
18. Ingle D.J. The role of the adrenol cortex in homeostasis // J. Endocrinol. — 1952. — Vol.8. — P.XXII-XXXVII.

ANFLUENCE OF EXPEDITION SCHEDULES ON THE CONDITION OF INTEGRAL SYSTEMS OF ORGANISM IN THE TIME TRANSMERIDIANAL TRANSITIONS

N.O.Saraeva, T.P.Sizykh, J.A.Verchozin

These investigations bear witness about ungrateful course of period of adaptation in peoples working to expedition schedules. This shedule isn't physiological.

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.248:615.357

SIDE EFFECTS OF INHALED STEROID THERAPY FOR ASTHMA ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ СТЕРОИДАМИ ПРИ АСТМЕ

J.H.Toogood (Дж.Х.Тугуд)

Canada, Toronto (Канада, Торонто)

Ингаляционная стероидная терапия при астме дает меньший риск развития осложнений, оказывающих влияние на заболеваемость и смертность по сравнению с терапией, связанной с применением таких антиастматических средств, как преднизон, теофиллин и бронходилатирующие бета-агонисты. Однако применение ингаляционных стероидов не свободно полностью от риска. Некоторые из потенциальных побочных эффектов, связанных с их использованием, обсуждаются ниже.

ВИДЫ РИСКА

А. Инфекции.

Увеличение частоты бактериальной, вирусной и грибковой инфекций легких не является проблемой у больных, леченных ингаляционными стероидами, по крайней мере в Северной Америке и Европе. Однако осмотрительность диктует необходимость избегать применения ингаляционного стероида или использовать его очень осторожно у больных астмой, которые помимо прочего имеют структурные повреждения легких, в которых могут скрываться грибковые поражения или резистентный к препаратам туберкулез, или атипичный туберкулез, а также у лиц с ослабленным иммунитетом.

Диссеминацию инфекции и смерть наблюдали у нескольких больных, перенесших вет-

ряную оспу или корьевую инфекцию при приеме внутрь кортикостероидов. На сегодняшний день не описано таких случаев у больных, получавших монотерапию ингаляционным стероидом. Однако так как фракция каждой дозы ингаляционного препарата системно биодоступна, больных очень разнит восприимчивость к системной активности глюкокортикоидов, и не все еще известно, каким образом путь введения, величина суточной дозы или длительность ингаляционной стероидной терапии действует и такие осложнения не исключаются. В зависимости от обстоятельств эти меры могут включать использование иммуноглобулина против ветряной оспы, гамма-глобулина и/или временную отмену приема стероида внутрь и/или ингаляционного стероида.

Б. Использование во время беременности или лактации.

В нескольких крупных исследованиях при применении низких доз беклометазона не обнаружили побочных действий на организм беременных женщин или плода. Хорошо известен риск для организма плода и матери, связанный с плохо контролируемой астмой, а с другой стороны, отсутствуют опубликованные работы о повреждении плода при применении обычных доз, кортикостероидов, принимаемых внутрь, парентерально или ингаляционных стероидов. Ингаляционные

стероиды должны использоваться у беременных женщин, страдающих астмой, если в этом имеется явная клиническая необходимость.

Известно, что небольшие концентрации некоторых системно вводимых глюкокортикоидов обнаруживаются в материнском молоке. Возможно, может наблюдаться замедление роста грудных детей, хотя это в настоящее время не зарегистрировано у людей. Нет соответствующих данных относительно появления в грудном молоке какого-либо из ингаляционных стероидов, длительно используемых для лечения астмы.

В. Местные эффекты на дыхательные пути

Исследования бронхиальных биоптатов с помощью световой и электронной микроскопии, взятых до и после длительной терапии ингаляционными стероидами, не показали вредного воздействия на ткани дыхательных путей. Напротив, они показали наличие цилиогенеза и восстановление ранее поврежденного эпителия.

Орофарингеальные осложнения в результате использования ингалируемых стероидов, то есть молочница и дисфония, встречаются довольно часто [12,13]. Однако их можно предупредить, и они легко лечатся в большинстве случаев. Они скорее являются неудобством, чем серьезной угрозой.

В настоящее время беспокойство врачей в отношении этих препаратов сосредотачивается главным образом на их возможных побочных эффектах на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (Г-Г-Н) ось, на глаза, а также рост и плотность костей.

Г. Эффекты на Г-Г-Н ось

Опубликовано несколько сообщений о лечении детей и взрослых, у которых при применении низких доз беклометазона, триамцинолона ацетонида и будезонида или высокой дозы беклометазона развивались гиперкортизонизм — Кушингоидные признаки и/или существенное снижение выработки кортизола.

Описано несколько случаев атрофии надпочечников и острой надпочечниковой недостаточности среди взрослых и включая ребенка, который получал общую дозу 0,5 мг/день препарата через нос для лечения астмы. Неясно, метаболизируют ли такие индивидуумы глюкокортикоиды медленнее, чем обычные больные, или они использовали более высокие дозы препарата, чем предписанные им, или то и другое вместе.

Кроме ежедневных доз, важное значение для возникновения токсичности имеет кумуляция препарата. Мы наблюдали в группе получающих будезонид больных, находящихся под систематическим наблюдением в отношении лекарственной безопасности во время длительного лечения, несколько человек, хорошо переносивших высокие дневные дозы на протяжении нескольких лет без появле-

ния побочных системных эффектов, но в конце концов имевших значительное снижение уровней кортизола после достижения совокупной дозы будезонида в 1 г. У одного из них развился эпизод Аддисонова криза, спровоцированный острой кишечной вирусной инфекцией. Этим лицам требовалась высокая доза будезонида для контроля астмы, и большинство из них, кроме того, использовали утром преднизон прерывисто или через день в низких дозах.

В связи с малочисленностью описанных случаев вызванный стрессом Аддисоновый криз представляется очень редким осложнением при ингаляционной стероидной терапии. Однако является целесообразным обычное профилактическое введение дополнительно внутрь или внутривенно глюкокортикоидов всем больным, получающим ингаляционные стероидные препараты в том случае, если они перенесли серьезные травмы, хирургические вмешательства или тяжелые истощающие заболевания.

В этих случаях мы вводили 25 мг преднизолона внутрь (который проявляет свой эффект приблизительно через 1 час) или 100 мг гидрокортизона внутривенно (который проявляет свой эффект сразу). Может быть целесообразным добавление 4 мг дексаметазона внутривенно для пролонгации эффекта первого препарата. Если артериальное давление у больного резко снижалось, внутривенное введение гидрокортизона повторяли так часто, как это требовалось.

Этот превентивный подход целесообразен, так как у больных имеются различия в толерантности к глюкокортикоидным препаратам, и у некоторых может иметь место подавление функции Г-Г-Н оси даже при приеме низких доз ингаляционного стероидного препарата. Дешевле и быстрее обеспечить такую обычную профилактику всем больным, получающим ингаляционные стероидные препараты, чем проводить предварительное тестирование функции Г-Г-Н системы в попытке выявить, кто из больных имеет риск развития Аддисонова криза.

Однако следует заметить, независимо от дневной дозы используемого ингаляционного стероида и от того, подавляет ли он функцию Г-Г-Н оси, системная активность препарата постоянно ниже, чем таковая доза принимаемого внутрь преднизона, требуемая для достижения аналогичного уровня контроля астмы у одного и того же больного.

Г. Воздействие на глаза

У некоторых больных, лечившихся аэрозолями беклометазона и дексаметазона, отметили появление задних субкапсулярных катаракт. Однако описание этих отдельных случаев не позволяет установить — являются ли они следствием данной терапии, ингаляционными стероидными препаратами или предыдущим приемом их внутрь. С другой

стороны, наблюдали, что задние субкапсулярные катаракты рассасывались у детей, страдающих астмой, после того, как они изменяли предшествующий лечебный режим приема преднизолона внутрь на ингаляции низких доз беклометазона.

В большом многоцентровом исследовании, в котором сравнивали лечение беклометазоном с лечением теофиллином у детей, после одного года лечения не выявили развития задних субкапсулярных катаракт в группе получавших стероидный препарат в дозе 0,4 мг/сут. (терапевтическая доза). При проведении также двух одномоментных исследований с помощью щелевой лампы (одно у взрослых и другое — у детей) — обе группы больных длительный период ежедневно получали ингаляционный стероидный препарат в средней дозе > 1 мг/сут, но ни в одном случае не выявили каких-либо признаков развития задней субкапсулярной катаракты.

Обследование взрослых позволяло сравнить эффекты ингаляционного и принимаемого внутрь стероидного препарата, так как большинство больных получали оба лекарства. Было обнаружено, что количество примененного перорально преднизона существенно коррелировало с распространенностью задней субкапсулярной катаракты. После 20 лет приема преднизона 50% из этой группы больных имели заднюю субкапсулярную катаракту. В то же время выявлено, что ингаляционные стероидные препараты не влияли на развитие катаракты при совместном приеме их с пероральными кортикостероидами, а также не увеличивали риск ее развития у пожилых людей (больных сахарным диабетом и артритом). У больных с длительным приемом, до 21 года, ингаляционных стероидных препаратов (в среднем 9,1 лет) наблюдалась отрицательная корреляционная связь с частотой формирования задней субкапсулярной катаракты, при этом применялись высокие дозы лекарств. Это говорит о том, что лечение ингаляционным стероидом действительно может снижать риск формирования задней субкапсулярной катаракты, способствуя возможности частичной или полной отмены приема преднизолона. Это может отражать тот факт, что ингаляционные стероидные препараты в отличие от принимаемых внутрь или системных аналогов оказывают незначительный эффект или не оказывают вообще неблагоприятного эффекта на метаболизм углеводов [16,37]. Нарушения метаболизма углеводов по всей видимости играют важную роль в патогенезе вызванной глюкокортикоидами катаракты.

Эти исследования не исключают возможность индивидуальной чувствительности у некоторых больных к ингаляционным стероидным препаратам и развития у них задней субкапсулярной катаракты. Однако, взятые вместе, объединенные результаты двух одномоментных исследований (которые охватили

в целом 143 больных и 670 «пациенто-лет» в отношении воздействия препарата) показали, что риск развития катаракты незначителен в общей популяции больных астмой. Использование ингаляционных стероидных средств скорее снижает, чем увеличивает риск развития задней субкапсулярной катаракты, так как они могут компенсировать потребность в преднизоне; и что обычное офтальмологическое наблюдение больных, леченных ингаляционными стероидами, не является оправданным. Это возможно относится ко всем ингаляционным стероидам, хотя на сегодняшний день данные, обеспечивающие адекватную основу для исследования величины этого частного риска, берутся от больных, леченных только будезонидом и беклометазоном.

Глаукома в начальной стадии может обостряться при лечении астмы ингаляционными стероидными средствами, даже при их низких дозах [38]. Величина этого риска как показателя индивидуального подбора препарата или дневной дозы неизвестна, необходимо проспективное исследование.

Д. Влияние на рост

Задержка роста как осложнение терапии ингаляционными стероидными препаратами является предметом беспокойства педиатров, детских пульмонологов и аллергологов. Все ранее проводившиеся исследования влияния лечения ингаляционными стероидами на рост связаны с использованием доз менее 1 мг/день (номинальная доза). Среди проведенных до 1991 года исследований только одна работа выявила признаки замедления роста. Однако в последние годы отмечена клинически значимая задержка в росте у нескольких детей, лечившихся беклометазоном и будезонидом в различных дозах. Задержка в росте четко связана скорее с приемом препарата, чем с тяжестью астмы, так как задержка в росте прекращалась после отмены лекарства.

Вдобавок к описанию этих отдельных случаев, контролируемые исследования в Европе и Америке также показали, что как будезонид, так и беклометазон могут замедлять скорость роста. Влияние кратковременного лечения будезонидом в дозе 0,8 мг/день или длительного лечения в дозе более 0,8 мг/день на рост хотя и статистически значимо, но представляется столь малым, что не является клинически важным. С другой стороны, в большой группе детей, лечившихся беклометазоном в дозе 0,4 мг/сут (номинальная доза) в течение года, скорость роста в среднем была на 1,6 см меньше, чем в контрольной группе, лечившихся теофиллином.

Если не компенсировать «догонкой» роста к зрелости, такая задержка может стать клинически значимой. Единственное опубликованное на сегодняшний день исследование, в котором четко прослеживается рост лечившихся беклометазоном детей до их зрелости, показало, что они действительно в конечном

счете достигали своего предсказанного нормального роста. Необходимы дополнительные длительные исследования для разрешения этого спорного вопроса. Данные нескольких исследований по влиянию высоких доз ингалируемых стероидов на рост уже опубликованы. Это важно, так как эффект замедления роста от применения препарата зависит от дозы последнего, и все более распространяющееся использование концентрированных форм ингалируемых стероидных средств способствует употреблению все более высоких дневных доз. Так как связанные с дозой различия в механизмах, с помощью которых глюкокортикоиды влияют на рост, лечение высокими дозами может привести к устойчивой задержке роста, тогда как замедление роста, связанное с применением низких доз, похоже, будет компенсировано к зрелости «догонкой» роста. Триамцинолон ацетонид и флунизолид являются единственными концентрированными формами, в настоящее время продаваемыми в США. Доступные данные по применению флунизолда не показали задержки роста при дозах, достигающих 1,0 мг/день, применяемых в течение года.

Дети различаются по своей чувствительности к задержке роста, вызванной глюкокортикоидами. Похоже, часть больных астмой детей необычно восприимчива к этому осложнению, и эта чувствительность, как представляется, направлена исключительно на рост, а не на другие системы органов, нормально реагирующие на глюкокортикоидную активность.

Е. Изменения скелета

У больных астмой, длительно леченных глюкокортикоидами внутрь или парентерально, такими, как преднизон или преднизолон, скелетные осложнения встречаются чаще, чем редкие, хотя и драматические случаи острой адренокортикоидной недостаточности. Более того, контролируемые исследования показали, что риска влияния на кости нельзя избежать, если давать преднизон в альтернативные дни. Удивительно то, что до недавнего времени существовало мало данных, подтверждающих воздействие терапии ингаляционными стероидами на скелетный метаболизм и риск перелома.

Сейчас известно, что как будезонид, так и беклометазон способны к воздействию на обмен в кости. Эти метаболические эффекты зависят от дозы и от применяемого препарата, и представляется, что они более выражены при лечении беклометазоном, чем будезонидом. Однако было показано, что выраженность этих эффектов намного меньше, по крайней мере в случае применения ингаляционного будезонида, чем таковая при применении преднизолона, когда эти два препарата сравнивали при уровнях доз, где ингаляционный стероид был столь же или более эффективен по сравнению с принимаемым

внутри стероидом. О флунизолде и триамцинолона ацетониде до сих пор нет подобных данных.

Для выяснения клинического значения этих нарушений необходимо определить эффекты терапии ингаляционными стероидными препаратами на минеральную плотность кости и частоту переломов. На сегодняшний день опубликованные данные одномоментных исследований минеральной плотности кости у больных, леченных ингаляционными стероидными средствами, получены противоречивые результаты. В тех из них, в которых выявили снижение костной плотности, причинная взаимосвязь с ингаляционными стероидными средствами, по сути, остается неясной из-за наложения эффектов прошлого, либо текущего приема их внутрь или сопутствующих факторов, которые также уменьшают костную плотность.

Для изучения этого вопроса мы измеряли костную плотность и частоту случаев перелома позвоночника у 69 взрослых больных астмой, наблюдающихся в нашей клинике. Исследование было специально задумано для дифференциации любого эффекта ингаляционного стероидного препарата, который может наблюдаться, с эффектами прошлого, либо текущего приема их внутрь или эффектами других факторов, таких, как возраст, физическая активность и состояние постменопаузы. Ключевые данные из этого наблюдения следующие:

у этих взрослых людей наблюдалась прямая зависимость снижения костной плотности от дозы применяемого препарата (статистически достоверная). Плотность снижалась со стандартными отклонениями в 0,5 при каждом увеличении дозировки ингаляционного стероида на 1 мг/сут (номинальная доза).

Этот истощающий кость эффект компенсировался в клинически значимой степени противоположным эффектом, который связан с совокупной, употребленной на протяжении жизни дозой ингаляционного стероида. Этот эффект заключался в повышении костной плотности и снижении риска перелома. Мы предполагаем, что это отражает восстановление кости, связанное с отменой ранее используемого больными орально преднизона после того, как они перешли на применение ингаляционного стероида. Этот восстановительный процесс не прекращается при использовании беклометазона или будезонида в дозах, составляющих в среднем 1,2 мг/сут.

Женщины в постменопаузе из группы больных, получавших длительно терапию ингаляционным стероидом, в течение жизни в совокупной дозе более 3 г (плюс также дополнительно эстроген), имели в среднем нормальную костную плотность. Более того, этот эффект сохранялся независимо от того, как много преднизона больные приняли в прошлом и несмотря на текущее использование будезонида или беклометазона в исключи-

тельно высоких дозах, в среднем 1,6 мг/день.

Частота перелома позвоночника у этих больных существенно уменьшается с увеличением количества ингаляционного стероида, что оценивается совокупной, принятой в течение жизни дозой.

В итоге эти данные показывают, что дневная доза, а не продолжительность лечения ингаляционными стероидами, может оказывать неблагоприятное влияние на костную плотность, но терапия эстрогенами может компенсировать этот истощающий эффект у женщин в постменопаузе. Необходимы дальнейшие исследования для проверки гипотез, выдвинутых в этом исследовании, то есть: 1) существование двух противоположных эффектов терапии ингаляционными стероидами на костную плотность, один из них — прямое влияние дневной дозы и другой — не прямое воздействие длительного использования препарата с одновременным отказом от приема препаратов внутрь и парентально; и 2) очевидная способность дополнительной эстрогенной терапии предупреждать и/или корректировать вызванный глюкокортикоидами остеопороз у женщин, дополнительно к ее способности влиять на инволюционный остеопороз.

Единственное опубликованное до настоящего времени педиатрическое исследование не выявило снижения костной плотности у страдающих астмой детей в возрасте 10-12 лет, получавших средние дозы беклометазона в течение 2 лет. Однако предстоит еще определить, может ли иметь место неблагоприятное влияние на достижение максимума костной плотности у молодых людей, если они получают значительные количества ингаляционного стероида до 30-летнего возраста. Эта информация необходима, так как неполное достижение максимальной костной плотности в юности может привести к увеличению частоты связанных с остеопорозом переломов, когда эти лица достигают возраста 60 лет и старше.

УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА

Так как вопрос потенциальных рисков применения ингалируемых стероидных средств является возможно единственным наиболее важным препятствием к их использованию, и так как их системная активность зависит от дневной дозы, последняя должна регулярно снижаться до минимально эффективных уровней после установления оптимального контроля в начальном периоде наиболее агрессивного дозирования. Некоторые меры могут облегчить подбор таких доз.

Одинаковая степень антиастматического эффекта может быть достигнута более низкими и менее токсичными дозами, если дневная доза ингаляционного стероидного препарата применяется более часто. Различия достаточно велики, чтобы быть клинически значимыми. Таким образом там, где это возмож-

но, и особенно больным, которым требуются относительно высокие дозы для контроля астмы, ингалируемые стероидные средства предпочтительнее вводить четырьмя отдельными приемами, нежели двумя. Это возможно относится ко всем ингаляционным стероидным препаратам, применяемым в настоящее время для лечения астмы, хотя наиболее определенные данные получены в исследованиях с будезонидом.

Если ежедневные дозы ингаляционных стероидных средств принимают чаще в утренние часы, чем в дневные, могут отмечаться существенно повышенные уровни сывороточного кортизола и остеокальцина в утреннее время. Однако параллельно этому не наблюдается умеренной вызванной стероидом эозинопении, и влияние на выработку кортизола, суммированное за 24 часа, одинаково при любом режиме приема препарата. Таким образом, маловероятно, что может быть достигнуто снижение общего риска возникновения неблагоприятных системных эффектов при использовании режима утренних доз. Добавление теофиллина (при его переносимости) может способствовать уменьшению дозировки ингалируемых и принимаемых внутрь стероидных средств до более низких и менее токсичных дозировок. Кромолин и недокромил могут также рассматриваться в качестве средств дополнительной терапии у таких больных. Однако до конца не выяснено, действительно ли они уменьшают риск развития осложнений при ингаляционной кортикостероидной терапии.

Рекомендуется, насколько это возможно, сводить к минимуму использование ингаляционных бета-агонистов из-за потенциального риска увеличения числа осложнений и смертности. Наш опыт показывает, что половине больных, которые посещали амбулаторно нашу клинику, требовалось применение ингаляционного бета-агониста реже одного раза в месяц, а многие другие использовали его только несколько раз в неделю. Сравнительные исследования показали, что лучший контроль над астмой может быть достигнут, если больных лечат ингаляционным стероидным препаратом с добавлением бета-агониста «по необходимости», чем регулярным приемом бета-агониста, используемого в качестве альтернативы, или его регулярным «добавлением» к ингаляционному стероидному средству. У больных, получающих оба лекарства, любое усиление симптомов (что может являться следствием регулярного использования бета-агониста) может приводить к постепенному увеличению дневных доз как бета-агониста, так и ингалируемого стероидного препарата в тщетной попытке скорректировать проблему, которая, как выясняется, не может быть решена стероидной терапией. Однако я наблюдал эту последовательность событий в последние годы у нескольких больных, леченных селективными бета-агониста-

ми, такими, как альбутерол или фенотерол, одновременно с постепенно увеличивающимися дозами принимаемого внутрь и/или ингалируемого стероидного средства. Потребность в высоких дозах сразу уменьшилась после того, как чрезмерное использование ингалируемого бета-агониста резко прекращалось.

Контрольные измерения факторов внешней среды должны проводиться при любом лекарственном режиме, выбранном для лечения астмы, и ингаляционная терапия стероидным препаратом не может полностью заменить эти важные измерения. У специально отобранных больных было показано, что внешний контроль за аллергически воздействующей домашней пылью или устранение домашних животных снижают заболеваемость астмой и потребность в лекарствах, а также значительно улучшают чувствительность дыхательных путей при условии, что контроль строго соблюдается и поддерживается в течение многих месяцев. Исключение неаллергических пусковых факторов, в частности табачного дыма, также очень важно.

КОНТРОЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

В настоящее время не существует системы контроля безопасности, которая могла бы быть формально рекомендована для использования у больных, получающих лечение ингаляционными стероидными средствами. Система, приведенная ниже и используемая в настоящее время в нашей клинике, по существу эмпирическая, развившаяся на основе персональных наблюдений, проведенных за 20 лет клинических исследований с беклометазоном и будезонидом.

У каждого больного, использовал ли он низкую или высокую дозу ингаляционного стероидного препарата, при каждом последующем визите мы фиксировали наличие или отсутствие легко распознаваемых признаков гиперкортизонизма, таких, как стероидная пурпура или Кушингоидные признаки, а также регистрировали вес тела. У детей также фиксировали рост.

У тех больных, которым для контроля астмы требовалась доза будезонида более 1,6 мг/день (составляла около 10%), мы регистрировали утренние уровни кортизола один или два раза в год, особенно в тех случаях, если им ежедневно, через день или периодически требовался преднизон. Если уровни кортизола были сниженными при двух подряд тестах, дозировку ингаляционного стероидного препарата снижали в попытке восстановить уровень кортизола до нормального и ликвидировать какое-либо из сопутствующих проявлений хронического гиперкортицизма. Для поддержания контроля астмы при необходимости добавляли нестероидные препараты.

Уровень сыровоточного кортизола является не только прямым критерием выработки кортизола в организме, но также косвенно

свидетельствует о системных эффектах влияния лечения ингаляционным стероидным препаратом на кости.

Если уровень сыровоточного кортизола существенно снижен, то есть составляет менее 210 нмоль/л при радиоиммунологическом исследовании, постоянно используемом в нашей лаборатории, можно утверждать, что уровень сыровоточного остеокальцина (показатель функции остеобластов и формирования кости) скорее всего значительно снижен.

Более того, если женщина в постменопаузе имеет уровни утреннего кортизола ниже 210 нмоль/л, наши данные показывают, что выброс андрогенов у нее близок к нулю. Так как эстрогеновый дефицит является детерминантой высокого риска остеопороза и перелома у женщин в менопаузе, и так как остаточное содержание эстрогена полностью зависит от биотрансформации андрогенов надпочечникового происхождения, снижение выброса андрогенов может увеличивать риск костных осложнений у таких пожилых женщин, если они лечатся от астмы высокой дозой ингаляционного стероидного препарата или комбинацией ингаляционный/оральный стероидный препарат без добавления эстрогена. Аналогичную ситуацию, после лечения высокой дозой беклометазона на протяжении 2 лет, наблюдали у молодого мужчины с первичной тестикулярной недостаточностью и неадекватным тестостероновым возмещением.

В настоящее время наша тактика заключается в проведении костной денситометрии у определенных категорий больных, таких, как пожилые мужчины и женщины или женщины в постменопаузе, жалующиеся на боль в спине или верхней части бедра и/или имеющие постоянные лабораторные или явные клинические признаки гиперкортизонизма. Стероидная пурпура может быть пригодным для диагностики признаком, так как некоторые клинические исследования показывают существенную ее корреляцию с остеопорозом, вызванным стероидными препаратами.

С тех пор, как наше исследование взрослых, а также исследования других авторов у детей, показывают, что терапия ингаляционными стероидными средствами, вероятно, не является значимым фактором риска развития задней субкапсулярной катаракты, мы считаем, что рутинное наблюдение за возможностью развития катаракты нецелесообразно у больных, получающих терапию ингаляционными стероидными препаратами. Офтальмологический осмотр поэтому ограничивается у тех больных, которые жалуются на ухудшение остроты зрения.

Наш клинический опыт и доступные метаболические данные показывают, что нет необходимости вести мониторинг в плане неблагоприятных влияний на сыровоточные уровни глюкозы, электролитов и липидов у больных, получающих терапию ингаляционными стероидами.