

А.В. Емельянов

**ИНГАЛЯЦИОННЫЕ И ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МОСКВА

2012 г.

Пособие составлено заведующим кафедрой пульмонологии «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» доктором медицинских наук, профессором *Александром Викторовичем Емельяновым*.

Рецензент: канд. мед. наук, доцент *К.Н.Крякунов*

В пособии рассматриваются механизмы действия, клиническая фармакология и практические вопросы использования ингаляционных и назальных глюкокортикоидов при заболеваниях органов дыхания.

Пособие предназначено для пульмонологов, аллергологов-иммунологов, терапевтов, педиатров, оториноларингологов, клинических ординаторов и интернов.

© Емельянов А.В. Санкт-Петербург, 2012

Все права защищены. Никакая часть данного пособия для врачей не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Данное пособие для врачей опубликовано при финансовой поддержке ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с мнением компании. ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за любые возможные нарушения авторских прав и иных прав третьими лицами в результате опубликования и распространения данной информации.

Глюкокортикоиды широко используются при лечении заболеваний органов дыхания. Они относятся к числу лекарственных средств, обладающих выраженной противовоспалительной активностью. Настоящее пособие посвящено ингаляционным и назальным глюкокортикоидам.

Механизм действия

Механизмы действия глюкокортикоидов являются предметом активных исследований. В последние десятилетия сформировалось представление о классической двухэтапной модели их действия. Согласно этой концепции, стероиды путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и взаимодействуют с цитозольными (α -) рецепторами, которые в неактивном состоянии образуют комплексы с двумя молекулами белка теплового шока (hps 90). Последние необходимы для поддержания оптимальной конформации гормон-связывающего рецепторного домена, что обеспечивает нахождение свободного рецептора в цитоплазме клетки.

Образовавшийся комплекс гормон-рецептор перемещается в виде димера в ядро, где связывается с ко-активирующими молекулами (белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент (СВР), ко-активатор стероидного рецептора (SRC-1) и др.) и чувствительным элементом генов (геномный эффект). СВР обладает активностью ацетилтрансферазы, которая активирует ацетилирование гистонов, приводящее к уменьшению плотности хроматина и увеличению доступа к ДНК фермента РНК-полимеразы II. Последняя катализирует синтез матричных РНК. Таким образом, в клетках активируются процессы транскрипции (трансактивация) генов и образование белков, обладающих противовоспалительным эффектом (рис. 1):

1. Липокортина-1, тормозящего фосфолипазу A_2 и продукцию арахидоновой кислоты в некоторых клетках. Известно, что ингаляционные глюкокортикоиды не увеличивают синтез этого протеина в легких и не оказывают существенного влияния на секрецию липидных медиаторов.
2. Секреторного ингибитора протеаз лейкоцитов эпителиальными клетками легких.
3. Ингибитора ядерного фактора каппа В (NF- κ B). NF- κ B, как известно, активирует экспрессию «воспалительных» генов в клетках и играет ключевую роль в развитии воспаления дыхательных путей.
4. Интерлейкина (ИЛ)-10, который уменьшает транскрипцию провоспалительных цитокинов и хемокинов.
5. Антагониста рецепторов ИЛ-1.
6. Нейтральной эндопептидазы, разрушающей брадикинин и тахикинины.
7. β_2 -адренорецепторов клеток легких. Стероиды увеличивают их количество и чувствительность к агонистам.

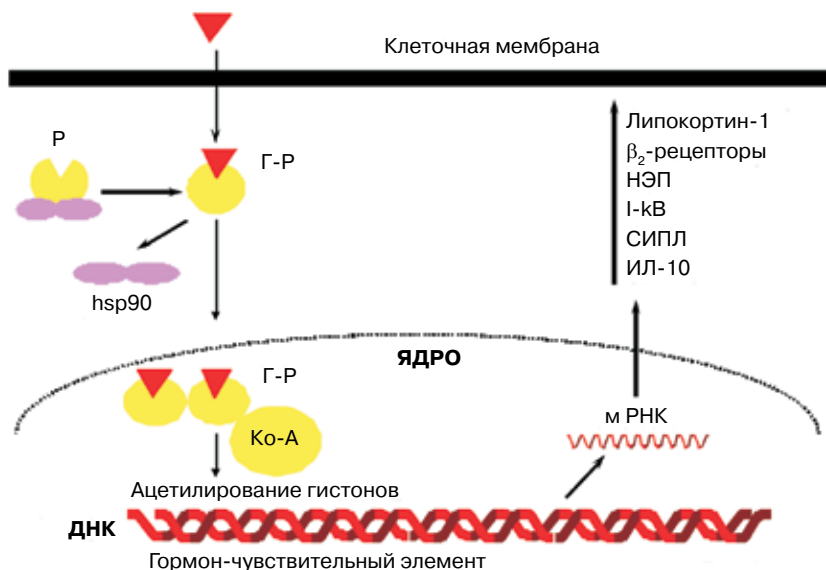


Рис. 1. Геномный эффект стероидов.

Р – рецептор; Г – глюкокортикоид; Г-Р – комплекс «гормон-рецептор», КоА – ко-активирующие молекулы; hsp90 – белки теплового шока; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота, мРНК – матричная РНК; НЭП – нейтральная эндопептидаза; I-кВ – ингибитор ядерного фактора транскрипции NF-κB; СИПЛ – секреторный ингибитор протеаз лейкоцитов; ИЛ – интерлейкин; АП-1 – фактор транскрипции «активирующий протеин-1»; NF-κB – ядерный фактор транскрипции.

В последние годы установлено, что гормон-рецепторные комплексы (в виде мономера) непосредственно и через молекулы СВР взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий протеин 1 (AP-1), NF-κB и др.), которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект). Итогом этого является торможение транскрипции «воспалительных» генов (транс-репрессия). Последнее в свою очередь уменьшает образование в клетках следующих белков и пептидов (рис. 2):

1. Провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8, -11, -13, -16, -17, -18, фактора некроза опухоли α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, RANTES, эотаксина, воспалительного белка макрофагов, хемотаксического белка моноцитов и др.).
2. Индуцибельной синтазы оксида азота (NO). Известно, что NO стимулирует пролиферацию Т-хелперов-2 и повышает проницаемость сосудистой стенки.

3. Индуцибельной циклооксигеназы (ЦО-2), которая участвует в образовании простагландинов.
4. Индуцибельной фосфолипазы A_2 , катализирующей синтез арахидоновой кислоты.
5. Эндотелина-1, обладающего бронхоконстрикторным и провоспалительным эффектом, а также участвующим в развитии субэпителиального фиброза.
6. Молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина) лейкоцитов.
7. Рецепторов субстанции Р (NK_1 -рецепторов), брадикинина (B_2 -рецепторов).

Сравнительно недавно было показано, что одним из молекулярных механизмов торможения стероидами экспрессии «воспалительных» генов является активация фермента деацетилазы. Это вызывает деацетилирование гистонов хромосом, приводящее к уплотнению структуры хроматина и ограничению доступа к ДНК факторов транскрипции.

Помимо непосредственного влияния на транскрипцию генов в клетке глюкокортикоиды, по-видимому, могут снижать стабильность

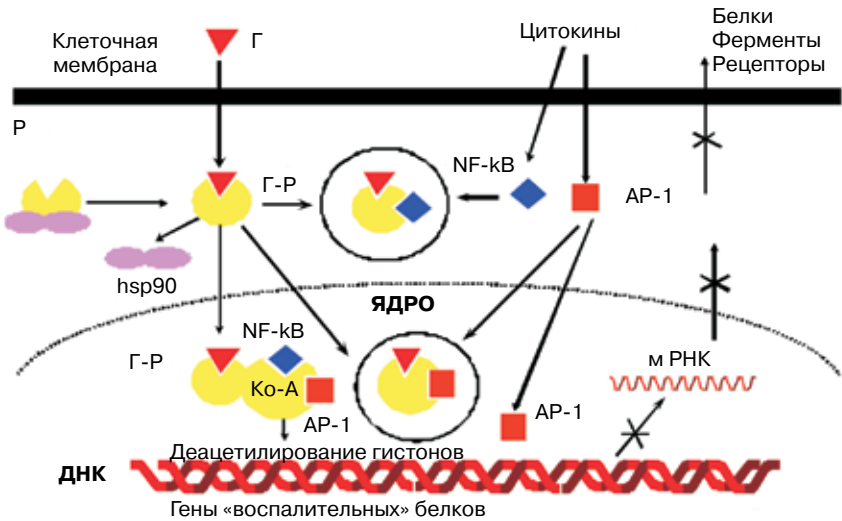


Рис. 2. Внегенный эффект стероидов

Р – рецептор; Г – глюкокортикоид; Г-Р – комплекс «гормон-рецептор», КоА – ко-активирующие молекулы; hsp90 – белки теплового шока; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота, мРНК – матричная РНК; ИЛ – интерлейкин; АП-1 – фактор транскрипции «активирующий протеин-1»; NF-κВ – ядерный фактор транскрипции.

матричной РНК (посттранскрипционный уровень) и оказывать действие на продукцию воспалительных белков в рибосомах (т. е. процессы трансляции). Показано, что это является одним из механизмов снижения синтеза циклооксигеназы, индуцибельной синтазы NO, интерлейкинов (ИЛ)-1, -6, -8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли.

В последние годы установлено, что фосфорилирование глюкокортикоидных рецепторов, являющихся фосфопротеинами, может определять их специфичность, взаимодействие с ко-активирующими молекулами, субклеточную локализацию, стабильность и функциональную активность. Оно касается главным образом аминокислоты серина, расположенной в различных участках полипептидной цепочки. Так, фосфорилирование в 203-м положении происходит при нахождении рецепторов в цитоплазме в свободном состоянии. Взаимодействие с молекулой глюкокортикоида сопровождается активацией фосфорилирования серина в положении 211 и приводит к повышению транскрипции генов в ядре. Напротив, фосфорилирование в 226-м положении приводит к торможению их экспрессии. Эти процессы происходят под влиянием фермента митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК). Таким образом, в зависимости от преимущественной локализации фосфорилирование может приводить либо к активации, либо к торможению функции глюкокортикоидных рецепторов (см. ниже).

Известные в настоящее время сведения о геномном и внегеномном эффектах глюкокортикоидов суммированы на рис. 3. Следует отметить, что за счет непосредственного взаимодействия с ДНК стероиды

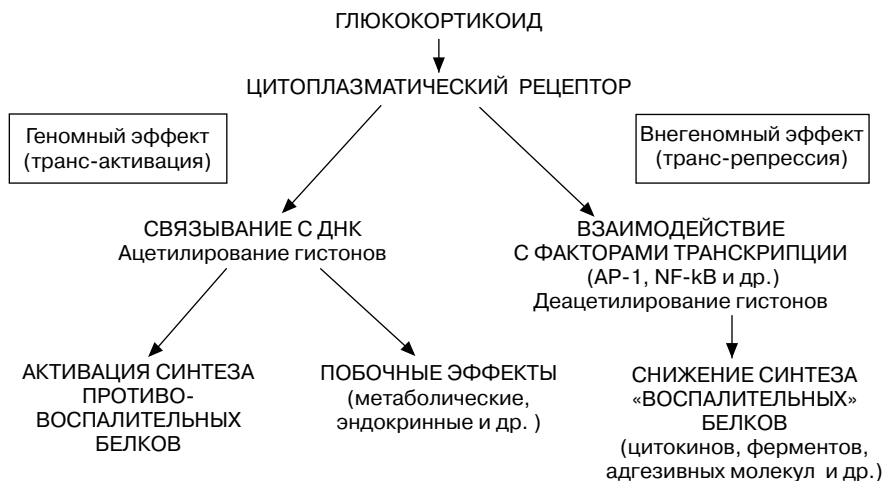


Рис. 3. Механизм действия глюкокортикоидов

Примечание: AP-1 – активирующий протеин – 1, NF-kB – ядерный фактор каппа В.

могут оказывать неблагоприятное действие на обмен веществ. Поэтому одним из направлений дальнейшего совершенствования этого класса лекарственных препаратов является создание средств с преимущественно внегеномным механизмом действия. Вероятно, это позволит повысить их безопасность и уменьшить потенциальную возможность развития системных побочных эффектов (см. ниже).

Некоторые авторы высказывают предположение о мембранном этапе действия глюкокортикоидов. По их мнению, взаимодействие стероидов с рецепторами плазматической мембраны различных клеток повышает внутриклеточный уровень цАМФ и снижает концентрацию ионов Ca^{+2} . Согласно этой гипотезе, внутриклеточные рецепторы глюкокортикоидов опосредуют их влияние на ядро клеток, а мембранные – на системы вторичных посредников. Следует отметить, что доказательства значимости мембранных рецепторов в реализации клинических эффектов стероидов пока не получены.

Описанный выше молекулярный механизм действия глюкокортикоидов лежит в основе их действия на различные клетки (табл. 1).

Таблица 1. Влияние глюкокортикоидов на клетки, принимающие участие в развитии воспаления дыхательных путей

Клетки	Эффект глюкокортикоидов
Эозинофилы	Уменьшение количества (активация апоптоза) и торможение секреции
Тучные клетки	Уменьшение количества
Т-лимфоциты	Торможение продукции цитокинов, уменьшение количества (торможение пролиферации, активация апоптоза)
Макрофаги	Торможение продукции цитокинов
Дендритные клетки	Уменьшение количества
Нейтрофилы	Увеличение количества (торможение апоптоза)
Эпителиальные клетки	Торможение продукции медиаторов воспаления, восстановление структуры эпителия дыхательных путей
Эндотелиальные клетки	Снижение проницаемости (активация синтеза вазокортина?) Подавление ангиогенеза (высокие дозы)
Гладкие мышцы	Увеличение количества β_2 -адренорецепторов, торможение продукции провоспалительных цитокинов
Железистые клетки	Торможение продукции слизи

Механизмы взаимодействия ингаляционных глюкокортикоидов с другими лекарственными средствами

β_2 -адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды

Показано, что β_2 -адреномиметики длительного действия (салметерол и формотерол) и ингаляционные глюкокортикоиды обладают комплементарным действием и синергизмом. Эти лекарственные средства воздействуют на различные звенья патологического процесса при бронхиальной астме (БА) (рис. 4). Показано, что стероиды повышают синтез β_2 -адренорецепторов, предупреждают развитие их десенситизации при длительном использовании β_2 -агонистов и под влиянием медиаторов воспаления. В свою очередь β_2 -адреномиметики длительного действия фосфорилируют глюкокортикоидные рецепторы и повышают их чувствительность к молекулам стероидов. Они стимулируют транслокацию цитозольных рецепторов в ядро клетки и увеличивают время нахождения в нем.

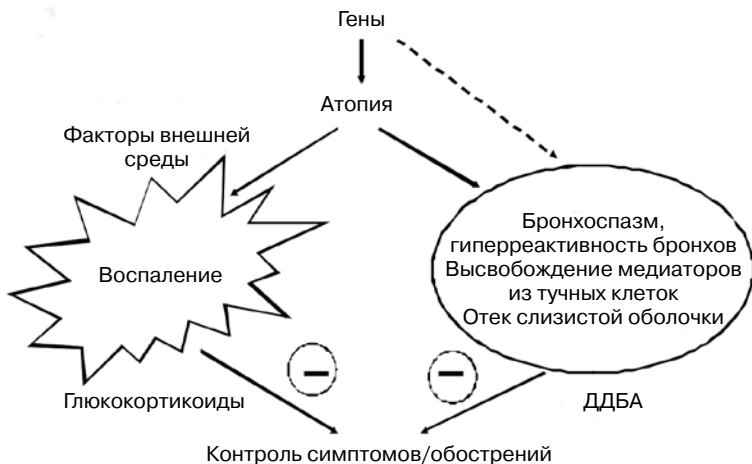


Рис. 4. Комплементарность β_2 -агонистов длительного действия и ингаляционных глюкокортикоидов

Мета-анализ существующих клинических наблюдений доказал, что добавление салметерола к низким и средним дозам ингаляционных стероидов более эффективно, чем увеличение дозы последних. Показано, что использование комбинации будесонида и формотерола в течение года достоверно снижает выраженность симптомов, частоту обострений БА, улучшает качество жизни больных и уменьшает стоимость лечения по сравнению с монотерапией низкими и высокими дозами будесонида. Эти данные явились предпосылкой для создания «оригинальных» ком-

бинированных препаратов: салметерол/флутиказона пропионат (Серетид), формотерол/будесонид (Симбикорт, Форадил комби), формотерол/беклометазона дипропионат (Фостер), формотерол/мометазон*, которые являются высокоэффективными средствами для лечения бронхиальной астмы.

Применение длительно действующих β_2 -адреномиметиков без сопутствующих ИГКС при астме недопустимо. С учетом проблемы недостаточной комплаентности части пациентов предпочтительно использовать фиксированные комбинации, содержащие оба компонента в одной ингаляционной дозе. Если пациент получает ИГКС и длительно действующий β_2 -адреномиметик отдельно, крайне важно регулярно проверять, насколько четко он соблюдает предписанный режим применения препаратов.

Теофиллин и ингаляционные глюкокортикоиды

В последние годы показано, что теофиллин в низких дозах обладает не только бронхорасширяющим, но и противовоспалительным эффектом. Предполагается, что одним из механизмов действия этого препарата является активация деацетилазы гистонов, приводящая к торможению транскрипции «воспалительных» генов. Показано, что низкие дозы теофиллина повышают активность деацетилазы в биоптате бронхов, что сопровождается уменьшением эозинофилии дыхательных путей. Глюкокортикоиды вызывают активацию этого же фермента другим путем. Таким образом, теофиллин может усиливать противовоспалительную активность стероидов. Вероятно, этим можно объяснить увеличение клинического эффекта ингаляционных глюкокортикоидов при добавлении к ним низких доз теофиллина у больных астмой.

Ингаляционные глюкокортикоиды

Ингаляционные стероиды (ИГКС) занимают важное место в лечении БА и ХОБЛ. В отличие от пероральных глюкокортикоидов они имеют следующие преимущества, которые обеспечивают их высокую эффективность и минимальное системное действие:

1. высокое сродство к рецепторам;
2. выраженную местную противовоспалительную активность;
3. более низкие (примерно в 100 раз) терапевтические дозы;
4. низкую биодоступность.

В настоящее время в клинической практике используют беклометазона дипропионат (БДП), триамцинолона ацетонид (ТАА)**, флунизолид (ФЛУ)**, будесонид (БУД), флутиказона пропионат (ФП), мометазона фураат (МФ) и циклезонид (ЦИК)**. Большинство этих препаратов имеют формы для введения в бронхи (табл. 2) и полость носа. Новый

* В настоящее время в России не зарегистрирован.

** Препараты, не зарегистрированные или не используемые в России в настоящее время.

Таблица 2. Лекарственные формы ингаляционных глюкокортикоидов

Международное непатентованное название	Торговые названия	Форма выпуска	Высшие суточные дозы (мкг)
Беклометазона дипропионат	Беклазон Эко, Бекотид и др.	ДАИ, ПИ 50, 100, 250 мкг/доза	1600–2000
Триамцинолона ацетонид	Азмакорт*	ДАИ со спейсером 100 мкг/доза	2000
Флунизолид	Ингакорт*	ДАИ со спейсером, 250 мкг/доза	2000
Будесонид	Пульмикорт Турбухалер	ПИ 200 мкг/доза	1600–2000
Флутиказона пропионат	Фликсотид	ДАИ, ПИ 25, 50, 125, 250 мкг/доза	2000
Мометазона фураат	Асманекс	ПИ (Твистхалер) 200 и 400 мкг/доза	200–800
Флутиказона пропионат/ салметерол	Серетид	ПИ (Мультидиск) 100/50, 250/50, 500/50 мкг/доза; ДАИ 50/25, 125/25, 250/25 мкг/доза	1000/100
Будесонид/формотерол	Симбикорт	ПИ (Турбухалер) 160/4,5 80/4,5 и 320/9 мкг/доза	1280/36 (1920/54 – Турбухалер в режиме одного ингалятора)
Будесонид + формотерол	Форадил комби	ПИ (Аэролайзер) 200/12 и 400/12 мкг/капсула	1600+48
Беклометазона дипропионат/формотерол	Фостер	ДАИ 100/6 мкг	400/24

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ – порошковые ингаляторы.

* Препараты, не зарегистрированные или не используемые в России.

– Приведены преимущественно торговые названия оригинальных препаратов; у некоторых ИГКС возможно наличие генериков.

глюкокортикоид флутиказона фуроат пока имеет только лекарственную форму для интраназального введения (Авамис).

Противовоспалительная активность ИГКС оценивается по сосудосуживающему действию препаратов на кожу и их способности тормозить продукцию цитокинов. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что по противовоспалительному потенциалу ИГКС можно расположить следующим образом: ФП>МФ>БУД=БДП>ТАА=ФЛУ.

Фармакокинетика ингаляционных глюкокортикоидов

Системная активность топических стероидов обусловлена их фракцией, поступающей в кровоток (рис. 5). Она складывается из количества, которое оседает в полости рта, проглатывается и всасывается в кишечнике, а также из порции препарата, поступающей в кровь из легких. Поэтому важными фармакокинетическими характеристиками стероидов являются биодоступность при пероральном и ингаляционном приеме (количество препарата, поступающее в системный кровоток, в процентах к введенной дозе), клиренс (объем крови, из которого препарат выводится в единицу времени), объем распределения (характеризует липофильность соединения) и период полувыведения из крови и легких (время, необходимое для уменьшения концентрации препарата вдвое) (табл. 3). Эти показатели определяют терапевтический индекс глюкокортикоидов, т.е. соотношение их местной противовоспалительной активности и системного действия. Очевидно, что он наиболее оптимален у тех соединений, которые длительно сохраняются в легких после ингаляции и полностью инактивируются при поступлении в кровь.

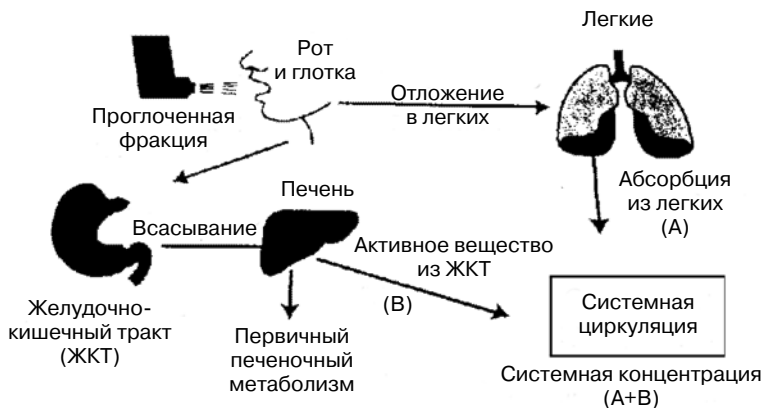


Рис. 5. Системная концентрация ингаляционных глюкокортикоидов

Таблица 3. Фармакокинетика ингаляционных глюкокортикостероидов

Препарат	Биодоступность при проглатывании (%)	Биодоступность при ингаляциях (%)	Клиренс (л/ч)	Объем распределения (л)	T _{1/2} из крови (ч)	T _{1/2} из легких (ч)
БДП/Б17-МП	< 26	2/36	150/120	20/424	0,5/2,7	0,1/1,5-6,5
Флутиказон*	21	39-40 (СГС-ДАИ)	58	96-138	1,3-1,7	1,7-3,7
Триамцинолона ацетонид*	10,6-23	22 (СГС-ДАИ)	37	100-148	1,4-2,0	3,6
Будесонид	11-13	39 (Турбухалер)	84	183-196	1,7-3,4	2,0
Флутиказона пропionato	<1	5,5-17 (Мультидиск) 5,3-16 (НФА-ДАИ)	66-69	318	7,8	14,4
Мометазона фуорат	<0,1	1-11 (Твистхалер)	53,5	4,5	4,5	н/д
Циклезонид* / дез-ЦИК	<1/<1	<50 (НФА-ДАИ)	-/396	-/1190	0,71/3,5	-/6,4

Примечание: БДП/БМП – Беклометазон дипропионат/беклометазон монопропионат; дез-ЦИК – дезизобутирил-циклезонид (активный метаболит циклезонида); ДАИ – дозированный ингалятор; СГС-ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие хлорфторуглерод (фреон); НФА-ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие гидрофторалкан (норфлуран); н/д – нет данных.

* Препараты, не зарегистрированные или не используемые в России.

БДП – эталонный препарат группы ингаляционных глюкокортикоидов. Впервые введен в клиническую практику в 1973 г. Установлено, что он является пролекарством, которое в легочной ткани быстро превращается в беклометазона 17-монопропионат (Б-17-МП). Абсолютная биодоступность БДП составляет 2%. БМП – 62%. Период его полувыведения из крови – 0,5 ч, из легких – 0,1 ч. Поступивший в циркуляцию БДП превращается в печени в активный метаболит 17-БМП и неактивное соединение 21-БМП. Эффект первого прохождения препарата через гепатоциты составляет ~70%. Известно, что период полувыведения 17-БМП из легочной ткани равен 1,5–6,5 ч. Вероятно, это обусловлено высокой липофильностью препарата (табл. 4).

ТАА обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам. Его биодоступность при пероральном приеме составляет от 10,6 до 23%, при ингаляциях – 22%. Препарат инактивируется в печени и выводится преимущественно с желчью. Первичный печеночный метаболизм ТАА составляет 80–90%. Его период полувыведения из крови – 1,4–2,0 ч, из легких – 3,6 ч (табл. 3).

ФЛУ имеет системную биодоступность при пероральном приеме 20%, при ингаляционном – 39–40%. Его период полувыведения из крови (1,6 ч) приближается к скорости элиминации эндогенного кортизола (табл. 3).

БУД – единственный негалогеенизированный стероид, состоящий из 2 изомеров (лево- и правовращающего). Обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам. Его системная биодоступность составляет 11–13 % при приеме *per os* и 26–38% (в зависимости от системы доставки) – при ингаляциях. Препарат быстро (~на 90%) метаболизируется в печени и выводится из циркуляции в виде неактивных продуктов обмена ($T_{1/2}$ – 1,7–3,4 ч) (табл. 3). Установлено, что в клетке будесонид образует комплексы с жирными кислотами, которые являются внутриклеточными депо препарата. Этим объясняется продолжительность его противовоспалительного эффекта. ФП обладает наиболее выраженной среди всех стероидов противовоспалительной активностью. ФП обладает низкой системной биодоступностью: при приеме *per os* она составляет менее 1%, при ингаляциях – 5,3–17% (табл. 3). Эффект первого прохождения через печень высок (~99%). Эквивалентные терапевтические дозы ФП почти в два раза меньше, чем у беклометазона дипропионата (табл. 4).

Важным параметром фармакокинетики является также липофильность, обеспечивающая увеличение аффинности и длительности связывания препарата с глюкокортикоидным рецептором. Для ИГКС высокая липофильность является желательной характеристикой, которая обеспечивает длительное присутствие препарата в ткани бронхов и медленную абсорбцию в кровоток, а также усиленный метаболизм в печени, что обуславливает благоприятное соотношение его местного и системного действия. По липофильности ФП в 3 раза превосходит беклометазона пропионат и в 300 раз – будесонид. Несмотря на то что ФП значитель-

Таблица 4. Эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикоидов

Препарат	Низкие дозы (мкг)		Средние дозы (мкг)		Высокие дозы (мкг)	
	Взрослые	Дети от 5 до 12 лет	Взрослые	Дети от 5 до 12 лет	Взрослые	Дети от 5 до 12 лет
Беклометазона дипропионат	200–500	100–200	>500–1000	>200–400	>1000–2000	>400
Будесонид	200–400	100–200	>400–800	>200–400	>800–1600	>400
Флунизолид*	500–1000	500–750	>1000–2000	750–1250	>2000	>1250
Циклезонид*	80–160	80–160	>160–320	>160–320	>320–1280	>320
Флутиказона пропионат	100–250	100–200	>250–500	>200–500	>500–1000	>500
Мометазона фураат	200–400	100–200	>400–800	>200–400	>800–1200	>400
Триамцинолона ацетонид*	400–1000	400–800	>1000–2000	>800–1200	>2000	>1200

Примечание: * Препараты, не зарегистрированные или не используемые в России.

но превосходит по своей активности беклометазон и будесонид, риск местных и системных побочных эффектов при его использовании не превышает, а в некоторых наблюдениях он ниже, чем при использовании эквивалентных доз других ИГКС. Например, мета-анализ 7 многоцентровых исследований показал, что при среднетяжелой и тяжелой БА флутиказона пропионат обладает более благоприятным соотношением эффективность/системные эффекты (терапевтическим индексом), чем будесонид и БДП.

МФ характеризуется низкой биодоступностью (<0,1% при проглатывании и 1–11% при ингаляциях). Препарат интенсивно метаболизируется в печени цитохромом P450 до полярных соединений, выводится с желчью и мочой.

ЦИК является негалоенизированным глюкокортикоидом, представляющим собой пролекарство. Под влиянием эндогенных эстераз он превращается в клетках легочной ткани в активное соединение дезизобутирил – циклезонид. Преимущество локальной активации ЦИК заключается в повышении направленности его действия, снижении вероятности развития местных и системных побочных эффектов. Кроме этого, ЦИК и его метаболит образуют обратимые комплексы с жирными кислотами, которые служат их депо в клетках. Это может увеличивать продолжительность противовоспалительного эффекта препарата.

Эквивалентность различных ИГКС при астме является предметом интенсивных исследований. Предложена градация их доз на низкие, средние и высокие (табл. 4). Она отражает различную противовоспалительную активность препаратов. Эффективность эквивалентных доз ИГКС одинакова.

Соотношение между дозой и эффектом ИГКС представлено на рис.6. Большая часть клинических эффектов наблюдается при их использовании в сравнительно низких дозах (БУД 400 мгк/сут или эквивалентные дозы других препаратов). В зоне благоприятного терапевтического индекса кривая, отражающая эффективность этих средств, возрастает без существенного увеличения числа побочных эффектов. Использование высоких доз повышает риск их развития и не сопровождается усилением положительного действия препаратов. Это является обоснованием для назначения пациентам с БА комбинированной терапии при неэффективности низких и средних доз ИГКС (см. ниже).

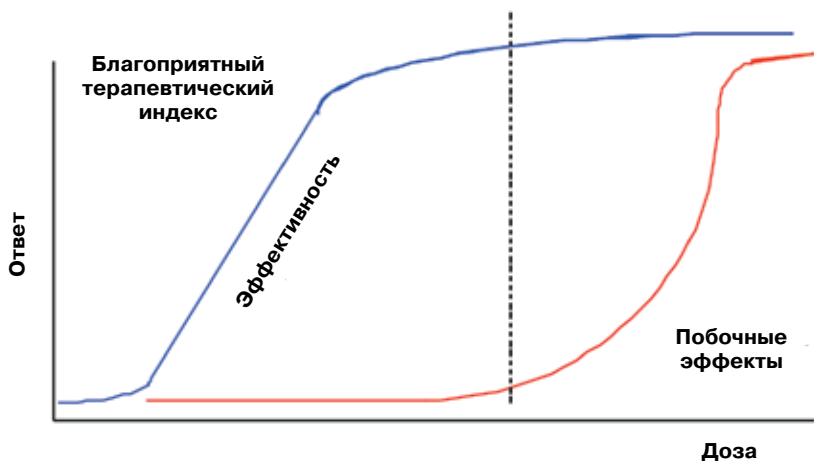


Рис. 6. Кривая «доза—ответ» ингаляционных глюкокортикоидов

Системы доставки ингаляционных глюкокортикоидов

К числу факторов, определяющих эффективность ингаляционных глюкокортикоидов и приверженность больных лечению, относятся системы их доставки в дыхательные пути. В качестве последних используются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ со спейсером, порошковые ингаляторы, небулайзеры. При применении современных порошковых ингаляторов (Мультидиск, Турбухалер, Твистхалер и др.) по сравнению с ДАИ у больных реже возникают местные побочные эффекты (кандидоз и осиплость голоса), что связано с уменьшением отложения ИГКС в полости рта. Дозированный порошковый ингалятор

Мультидиск отличается удобством в применении (нет съемных частей, очень прост в использовании, снабжен точным счетчиком доз, имеет невысокое внутреннее сопротивление, что обеспечивает стабильность дозирования даже при относительно низкой скорости инспираторного потока). По данным исследования, включавшего более 3800 пациентов, частота ошибок в технике ингаляции при использовании Мультидиска была ниже, чем при использовании дозированного аэрозольного ингалятора или Турбухалера. При этом доля пациентов, совершивших при ингаляции критические ошибки (способные повлиять на объем доставленной дозы), среди пользователей Мультидиска составила 11% (при использовании ДАИ и Турбухалера критические ошибки совершали 28 и 32% пациентов соответственно).

В последние годы в соответствии с международным соглашением («Субстанции, вызывающие истощение озонового слоя земли», Монреаль, 1987) налажено производство ДАИ с новым пропеллентом норфлураном (гидрофторалканом, HFA 134a).

В настоящее время в клинической практике используется небулайзерная терапия растворами ингаляционных стероидов для введения. Обсуждается ее место в лечении БА. Она может заменить таблетированные стероиды при лечении нетяжелых обострений БА. В некоторых исследованиях показано, что использование растворов ИГКС позволяет существенно уменьшить дозу пероральных глюкокортикоидов у больных гормонозависимой астмой. Вероятно, небулайзерная терапия может оказаться особенно полезной у больных, которые не могут правильно использовать другие дозирующие устройства. К числу факторов, сдерживающих широкое применение такого способа введения ингаляционных глюкокортикоидов, относится его высокая стоимость.

Клиническое применение ингаляционных глюкокортикоидов

Бронхиальная астма

ИГКС эффективны у больных БА любого возраста и тяжести течения. Они оказывают следующие терапевтические эффекты:

1. Уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания (частоту приступов удушья, потребность в β_2 -агонистах короткого действия и др.).
2. Повышают качество жизни больных.
3. Улучшают бронхиальную проходимость и снижают гиперреактивность бронхов к аллергенам (раннюю и позднюю астматическую реакцию) и неспецифическим раздражителям (физической нагрузке, холодному воздуху, поллютантам, гистамину, метахолину, аденозину, брадикинину).
4. Предупреждают обострения астмы и снижают частоту госпитализаций пациентов.

5. Уменьшают летальность от астмы.
6. Предупреждают развитие необратимых изменений дыхательных путей (ремоделирование) и способствуют их частичному обратному развитию при использовании в высоких дозах.

ИГКС показаны пациентам с БА средней тяжести и тяжелого течения. Установлено, что эффективность лечения ими тем выше, чем раньше они назначены. GINA 2006–2010 указывает, что в настоящее время ИГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения персистирующей астмы. В качестве альтернативной терапии у пациентов с легкой персистирующей астмой и у части пациентов с аспириновой астмой могут быть использованы антилейкотриеновые препараты. Тем не менее при монотерапии эффект антилейкотриеновых препаратов в целом слабее, чем низких доз ИГКС.

При использовании ИГКС рекомендуется:

1. Начинать лечение с дозы, соответствующей тяжести течения астмы, с последующим ее постепенным снижением до минимально необходимой. Несмотря на быструю положительную динамику клинических симптомов, улучшение показателей бронхиальной проходимости и гиперреактивности бронхов происходит более медленно. Обычно для достижения стойкого эффекта терапии требуется не менее 3 мес, после чего доза препарата может быть изменена.
2. Лечение ИГКС должно быть длительным (не менее 3 мес) и регулярным. Их отмена сопровождается ухудшением течения астмы. При достижении контроля за течением БА снижение дозы должно быть постепенным (на 50%) каждые 3 мес. При использовании низкой дозы ИГКС больного можно перевести на однократный прием препарата в день.
3. Кратность приема ИГКС при стабильном течении астмы 2 раза в день. При ухудшении контроля астмы целесообразно рассмотреть увеличение объема терапии (повышение дозы) либо назначение комбинации с другими классами препаратов.
4. Комбинация длительно действующих β_2 -адреномиметиков, антилейкотриеновых препаратов или теофиллинов длительного действия с ИГКС по эффективности превосходит увеличение дозы последних при лечении БА средней тяжести и тяжелого течения. При этом добавление к ИГКС длительно действующих β_2 -адреномиметиков более эффективно, чем других препаратов. Использование комбинированной терапии позволяет снизить дозу топических глюкокортикоидов. Показанием для ее назначения является недостаточная эффективность лечения больных низкими и средними дозами ИГКС

5. Применение ИГКС позволяет уменьшить дозу таблетированных глюкокортикоидов. Установлено, что по эффективности 400–600 мкг/сут БДП эквивалентны 5–10 мг преднизолона, при этом безопасность ИГКС значительно выше, чем у системных стероидов. Следует помнить, что клинический эффект отчетливо проявляется на 7–10-й день использования ИГКС. При их одновременном применении с таблетированными препаратами дозу последних можно начинать снижать не ранее этого срока.
6. Высокие дозы ИГКС (например, будесонид через небулайзер) могут быть использованы для лечения обострений астмы.

Данные о комлементарности действия и синергизме ИГКС и β_2 -адреномиметиков длительного действия, а также результаты клинических исследований (см. выше) явились основанием для создания «оригинальных» комбинированных препаратов: салметерол/флутиказона пропионат (Серетид), формотерол/будесонид (Симбикорт), формотерол+будесонид (Форадил комби), формотерол/беклометазон дипропионат (Фостер) и др. Показано (исследование GOAL), что использование Серетида в течение 1 года позволяет добиться полного и хорошего контроля за течением астмы у большего числа больных, чем при использовании монотерапии ФП. Комбинированная терапия позволяла достичь более быстрого эффекта при использовании низких доз ФП. Результаты этого исследования явились основой для разработки представлений о разных уровнях контроля астмы, нашедших отражение в международных согласительных документах (GINA 2006–2010).

Хроническая обструктивная болезнь легких

В последние годы широко обсуждается вопрос о возможности использования ИГКС у больных ХОБЛ, которая характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением дыхательных путей. В целом эти препараты не оказывают влияния на прогрессирующее снижение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ, хотя на основании данных исследования TORCH эксперты GOLD отмечают, что у пациентов с ОФВ1 < 60% фармакотерапия ИГКС, β_2 -адреномиметиками длительного действия и их комбинацией уменьшала скорость снижения функции легких. Высокие дозы ИГКС могут улучшать качество жизни пациентов и снижать частоту обострений ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения.

Причины относительной стероидной резистентности воспаления дыхательных путей при ХОБЛ являются предметом интенсивных исследований. Возможно, она обусловлена тем, что кортикостероиды увеличивают продолжительность жизни нейтрофилов за счет торможения их апоптоза (табл. 5). Молекулярные механизмы, лежащие в основе устойчивости к действию глюкокортикоидов, изучены недостаточно. Появились сообщения о снижении под влиянием курения и свободных

радикалов активности деацетилазы гистонов, являющейся мишенью для действия стероидов. Это может уменьшать тормозящее влияние глюкокортикоидов на транскрипцию «воспалительных» генов и ослаблять их противовоспалительное действие.

В последнее время получены новые данные об эффективности комбинированных препаратов (САЛ/ФП 500/50 мкг, 1 инг 2 раза в день и БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг, 2 инг 2 раза в день) у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения. Показано, что их длительное (для БУД/ФОРМ – до 12 мес, для САЛ/ФП – до 36 мес) назначение улучшает бронхиальную проходимость, снижает выраженность симптомов, потребность в бронхолитиках, частоту средней тяжести и тяжелых обострений, а также улучшает качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией ИГКС, β_2 -адреномиметиками длительного действия и плацебо. Показано, что САЛ/ФП (500/50 мкг 2 раза в день) достоверно снижает активность воспаления дыхательных путей. Отмена ИГКС у таких больных может приводить к ухудшению течения ХОБЛ. При использовании Серетид (50/500 мкг 2 раза в сут) в течение 3 лет (исследование TORCH) у больных отмечалась тенденция к снижению общей летальности, хотя достоверных различий между группами активного лечения и плацебо установить не удалось ($p=0,052$).

Согласно международным согласительным документам, использование ИГКС показано у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (при $ОФВ_1 < 50\%$ должного) при наличии частых обострений заболевания. Применение фиксированных комбинаций ИГКС с β_2 -адреномиметиками длительного действия более эффективно, чем отдельные компоненты. Комбинированный препарат салметерол/флутиказона пропионат (Серетид) зарегистрирован для применения у пациентов с ХОБЛ при $ОФВ_1 < 60\%$ от должного (до ингаляции бронходилататора) и повторными обострениями в анамнезе, у кого выраженные симптомы сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

Побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов

Местные

Местные побочные эффекты свойственны всем известным ИГКС. Они зависят от дозы препаратов и вида дозирующего устройства.

1. Ротоглоточный кандидоз (реже – кандидоз пищевода)

По данным разных авторов, встречается у 5–25% больных. Проявляется жжением во рту и белесоватыми высыпаниями на слизистых. Установлено, что частота его развития прямо пропорциональна дозе и кратности приема ингаляционных кортикостероидов. Для его лечения используется сублингвальный прием нистатина.

Профилактика кандидоза:

- а) полоскание рта после каждой ингаляции;
- б) использование спейсера с дозированными аэрозолями или порошковых ингаляторов;
- в) применение ингаляционных стероидов в меньших дозах и с меньшей кратностью введения (в фазу ремиссии астмы).

2. Дисфония (осиплость голоса)

Наблюдается у 30–58% больных. Зависит от дозы стероидов и вида дозирующего устройства. Обусловлена отложением препарата в гортани и развитием стероидной миопатии ее мышц. Чаще развивается у людей, чья профессия связана с повышенной голосовой нагрузкой (певцы, лекторы, педагоги, дикторы и др.)

Для лечения дисфонии используют:

- а) щажение голоса;
- б) замену ДАИ на порошковые ингаляторы;
- в) уменьшение дозы ингаляционных стероидов (в фазу ремиссии).

3. Ирритация верхних дыхательных путей.

Проявляется кашлем и бронхоспазмом. Может вызываться лактозой, содержащейся в порошковых ингаляторах, и пропеллентом ДАИ.

При развитии этого осложнения перед использованием ИГКС назначают β_2 -агонисты быстрого действия и применяют спейсер.

4. Кандидоз пищевода

Считалось, что кандидоз пищевода вследствие применения ИГКС встречается достаточно редко, но при использовании эндоскопических методов исследования частота этого побочного эффекта может достигать 35–37%. Для ФП частота развития кандидоза пищевода также является дозозависимой. Было показано, что сразу после ингаляции 200 мкг ФП в пищеводе обнаруживается значительное количество (3,3 мкг) препарата, и если пациент ложился спать, то через 30 мин сохранялось 0,67 мкг, а если оставался в вертикальном положении, то 0,11 мкг. Соответственно, пациентам рекомендуется не ложиться сразу после ингаляции ФП, а также применять препарат до завтрака и ужина, чтобы его частицы удалялись из пищевода с пассажем пищи.

5. Пневмония (при ХОБЛ)

В исследовании TORCH было установлено, что частота пневмонии в группе больных ХОБЛ, получавших лечение ФП/САЛ в дозе 500/50 мкг 2 раза в день и ФП (500 мкг 2 раза в день) в течение 3 лет, выше, чем у пациентов, лечившихся плацебо и салметеролом. Пневмония встречалась чаще у больных пожилого и старческого возраста,

с низкими уровнями $ОФВ_1$ (<50% от должного) и индекса массы тела, выраженной одышкой. Лечение ИГКС не сопровождалось увеличением числа летальных пневмоний. В нескольких крупных исследованиях частота смертей от пневмонии на фоне использования ИГКС снижалась. Механизмы развития этого нежелательного явления остаются неясными.

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют о возможности развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ при длительном назначении высоких доз любых ИГКС. При появлении признаков обострения заболевания на фоне лечения этими препаратами следует обязательно выполнять рентгенографию органов дыхания в 2 проекциях с целью исключения легочной инфильтрации и назначения антибактериальной терапии в случае ее развития.

Системные эффекты

Низкие и средние дозы ИГКС не вызывают развития системных эффектов. Появление последних возможно только при длительном использовании высоких доз любых ИГКС. Сведения о побочных эффектах суммированы в табл. 5.

Таблица 5. Системные побочные эффекты высоких доз ИГКС

Точка приложения	Степень доказательности	Заключение
Минеральная плотность костей	A	Применение ИГКС не связано со снижением минеральной плотности костей у детей с астмой
	C	Обычно у взрослых пациентов с астмой не отмечается существенного снижения минеральной плотности костей, но в случае многолетнего применения высоких доз ИГКС их влияние может стать клинически значимым
Катаракта	C	Риск возникновения субкапсулярной или нуклеарной катаракты при использовании ИГКС у молодых незначителен, но может повышаться у пациентов старшего возраста
		Данных о сравнительном риске возникновения катаракты при использовании разных ИГКС недостаточно. Соотношение доза-эффект между использованием ИГКС и возникновением катаракты не определено

Окончание таблицы 5

Точка приложения	Степень доказательности	Заключение
Глаукома		Риск возникновения глаукомы, связанной с применением ИГКС, представляется небольшим и требует дальнейших исследований. Данных о сравнительном риске возникновения глаукомы при использовании разных ИГКС недостаточно. Предполагается, хотя пока изучено недостаточно, наличие дозозависимого эффекта между применением ИГКС и возникновением глаукомы
Рост	A	Терапия ИГКС связана с краткосрочным замедлением роста у детей, но выраженность этого эффекта мала и нивелируется при длительном лечении
	C	Рост взрослых людей, которые в детстве получали ИГКС для лечения астмы, не отличается от роста людей, не страдающих астмой
	C	Недостаточно данных, чтобы сделать выводы о сравнительном влиянии на рост разных препаратов ИГКС
Кожа	B	У пациентов, получающих ИГКС, риск истончения кожи и ее легкой ранимости повышен. На уровень риска большое влияние оказывают доза, длительность применения ИГКС и пол пациента.
		Данных о сравнительном риске истончения и ранимости кожи при использовании разных ИГКС недостаточно
	B	Предполагается наличие дозозависимого эффекта между применением ИГКС и истончением/ранимостью кожи

Примечание: Доказательство А – имеется достаточно данных для оценки связи между препаратом и осложнением. Заключение основано на результатах по крайней мере 2 хорошо выполненных рандомизированных слепых клинических исследованиях. Доказательство В – имеется достаточно данных для оценки связи между препаратом и осложнением. Заключение основано на результатах более чем 1 хорошо выполненного обсервационного исследования, но не подтверждено проспективными, рандомизированными клиническими исследованиями. Доказательство С – имеется достаточно данных для оценки связи между препаратом и осложнением. Заключение основано на большом числе доказательств. Однако имеются высокого качества противоречивые данные, что требует осторожности в интерпретации данных.

При ХОБЛ безопасность ИГКС при длительном применении изучена недостаточно. В клинических исследованиях при ХОБЛ использовались средние либо высокие дозы ИГКС. В двух исследованиях отмечена повышенная частота появления кожных гематом у небольшой части пациентов с ХОБЛ. Одно длительное наблюдение не выявило влияния будесонида на минеральную плотность костной ткани и частоту переломов, в то время как другое исследование показало, что терапия триамцинолона ацетонидом приводила к снижению плотности костной ткани. Лечение в течение трех лет высокими дозами флутиказона пропионата, в том числе в комбинации с салметеролом, не приводило к снижению плотности костной ткани в группе пациентов с ХОБЛ и высокой частотой остеопороза.

Таким образом, результаты имеющихся клинических исследований не исключают потенциальной возможности развития побочных эффектов при лечении больных БА и ХОБЛ высокими дозами любых ИГКС. Следует подчеркнуть, что их риск значительно ниже, чем при применении системных глюкокортикоидов.

Наиболее чувствительны к высоким дозам ИГКС: 1. больные пожилого возраста; 2. пациенты, имеющие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы, гипогонадизм); 3. курильщики и лица, злоупотребляющие алкоголем; 4. больные с ограниченной физической активностью. Динамическое наблюдение за этими пациентами должно включать: осмотр полости рта и глотки (для исключения грибкового поражения), офтальмоскопию и измерение внутриглазного давления, костную денситометрию (позвонки, шейка бедра) каждые 6–12 мес.

Меры профилактики возможных побочных эффектов

1. Использование минимально необходимой дозы ИГКС. Этого позволяет добиться комбинированная терапия (см. выше).
2. Использование спейсеров и порошковых ингаляторов.
3. Правильная техника ингаляции (препарат не должен попадать в глаза).
4. Полоскание рта после приема стероидов.
5. Предупреждение ультрафиолетовой экспозиции глаз (ношение темных очков, шляп и др.).
6. Назначение витамина D₃ и кальция.
7. Нормализация физической активности, отказ от вредных привычек (курение, алкоголизм).
8. Обучение пациентов.

Интраназальные глюкокортикоиды

Интраназальные глюкокортикоиды (ИнГКС) играют важную роль в лечении заболеваний верхних дыхательных путей (аллергического и неаллергического ринита, полипоза носа, синусита).

В настоящее время в клинической практике используют беклометазона дипропионат (БДП), будесонид (БУД), флутиказона пропионат (ФП), мометазона фуруат (МФ) и флутиказона фуруат (ФФ), которые имеют различные системы доставки для введения в полость носа (табл. 6)

Таблица 6. Лекарственные формы интраназальных глюкокортикоидов

Химическое название	Торговое название	Форма выпуска	Суточные дозы и кратность введения (мкг)
Беклометазона дипропионат	Альдецин	Назальный спрей (50 мкг/доза)	200–400
	Насобек	Назальный спрей (50 мкг/доза)	2 раза/сут
	Ринокленил	Назальный спрей (100 мкг/доза)	1 раз/сут
Будесонид	Тафен назаль	Назальный спрей (50 мкг/доза)	200–400
	Бенарин	капли (0,05%, 1 капля – 15–17 мкг)	1–2 раза/сут 2 капли 2 раза/сут
Мометазона фуруат	Назонекс	Назальный спрей (50 мкг/доза)	200–400 (1 раз/сут)
Флутиказона пропионат	Фликсоназе, назарел	Назальный спрей 50 мкг/доза	200–400 (1–2 раза/сут)
Флутиказона фуруат	Авамис	Назальный спрей 27,5 мкг/доза	55–110 мкг (1 раз/сут)

Следует отметить, что гидрокортизон, преднизолон и дексаметазон, до сих пор применяющиеся в нашей стране интраназально, характеризуются очень высокой биодоступностью и могут вызывать характерные для системной кортикостероидной терапии побочные явления.

Фармакокинетика интраназальных глюкокортикоидов

После интраназального введения более 70% поступившей дозы проглатывается и всасывается в кишечнике. Другая часть всасывается в кровь со слизистой оболочки носа. Показатели фармакокинетики назальных глюкокортикоидов представлены в табл. 7. Низкая биодоступность современных топических стероидов объясняется их минимальной абсорбцией из желудочно-кишечного тракта и почти полной (около 100%) биотрансформацией до неактивных метаболитов при первом прохождении через печень. Этим объясняется минимальная вероятность развития системных побочных эффектов при использовании рекомендуемых доз интраназальных глюкокортикоидов (см. ниже).

В последние годы появились новые препараты этой группы. К их числу относится флутиказона фуруат (ФФ) – синтетический трифторированный глюкокортикоид с наиболее высокой аффинностью и

Таблица 7. Показатели фармакокинетики интраназальных глюкокортикоидов

Препараты	Биодоступность при проглатывании, %	Биодоступность при интраназальном введении, %	Объем распределения л/кг	Клиренс пл., л/мин	$T_{1/2}$ из плазмы крови, ч
Беклометазона дипропионат	15–20	41–44	н/д	н/д	0,5
Флунизолид	20	40–50	1,8	0,96	1,6
Триамцинолона ацетонид	10,6–23	н/д	1,9	0,96	1,5 (4*)
Будесонид	11	34	2,7	1,3	2,3 (2,9*)
Флутиказона пропионат	<1	Не определяется в терапевтических дозах (200 мкг/сут)	318	1,1	7,8
Мометазона фураат	<1	<0,1	н/д	н/д	5,8
Флутиказона фураат	<1	Не определяется в терапевтических дозах (110 мкг/сут)**	н/д	н/д	н/д

Примечание: Биодоступность – количество препарата, поступающее в системный кровоток, в процентах к введенной дозе; $T_{1/2}$ – период полувыведения (т. е. снижения концентрации препарата в плазме на 50%).

* период полувыведения при интраназальном введении (т. е. снижения концентрации препарата в плазме на 50%); объем распределения характеризует распределение глюкокортикоида в тканях и во многом зависит от его липофильности; клиренс – скорость выведения препарата из крови; н/д – нет данных.

** абсолютная биодоступность в дозе 2640 мкг/сут составляет 0,5%.

селективностью к глюкокортикоидному рецептору среди всех существующих препаратов этой группы. Он представляет собой комбинацию молекулы флутиказона и 17 α -фуроатного эфира, которые обеспечивают его основные свойства. Хотя ФФ структурно похож на флутиказона пропionate (ФП), они различаются химическими и фармакологическими свойствами. Ни один из препаратов не метаболизируется в печени до флутиказона. Они инактивируются ферментом CYP3A4 системы P450 с преобразованием 17 β -фторметилтиоэфирной группы и получением в итоге различных неактивных метаболитов

Особенностью ФФ является его высокая тропность к легочной ткани и эпителию слизистой оболочки носовой полости, а также хорошая растворимость в назальном секрете. Он характеризуется высокой внутриклеточной аккумуляцией и низкой скоростью выхода из клетки.

Благодаря наличию у флутиказона фуроата эфирной группы, которая взаимодействует с 17 α -липофильным сайтом глюкокортикоидного рецептора, молекула характеризуется высоким сродством к рецептору, быстрой ассоциацией и медленной диссоциацией. Высокая аффинность к рецептору и длительное персистирование в тканях объясняют высокий противовоспалительный потенциал ФФ.

Системы доставки интраназальных глюкокортикоидов

Эффективность и безопасность ИнГКС во многом определяются системами их доставки в полость носа. Совершенствование последних является одним из направлений повышения приверженности пациентов к проводимому лечению и в конечном счете совершенствования лечения АР.

Основной системой доставки ИнГКС является назальный спрей, реже используется турбухалер (в России для интраназального введения не зарегистрирован). Опрос 7000 пациентов со средней тяжестью и тяжелым АР показал, что менее 50% считают существующие системы доставки легкими для использования. Их основными недостатками были названы:

1. Неприятный вкус и запах
2. Отсутствие информации об остатке препарата в резервуаре
3. Трудности нажатия на баллон, особенно у пожилых и детей
4. Длинный и ригидный наконечник, что вызывает боль и кровотечение при ингаляции
5. Распыление препарата в виде струи, вызывающее дискомфорт, переполнение носа и затекание препарата в глотку
6. Большие размеры
7. Необходимость активации перед регулярным использованием

Для ФФ разработано новое устройство, которое состоит из резервуара с дозирующей помпой, помещенного во внешний контейнер. Инновационная система доставки обеспечивает стабильность и физиологическое

распределение препарата в носовой полости, удобство применения и достоверно повышает приверженность пациентов к терапии. Она получила в 2008 году золотую награду Medical Design Excellence Awards за блестящую разработку устройства, ориентированного на потребности пациента. Основные преимущества этой инновационной системы суммированы на рис. 7.

Спрей

- Нет запаха и послевкусия
- Нет или почти нет затекания в глотку
- Меньший объем спрея
- Не вызывает механического раздражения слизистой

Боковое окно

- Позволяет оценить заполненность балончика



Удобный короткий распылитель

- Удобен для пациента

Легкая в применении боковая кнопка

- Нужны незначительные усилия для активации

Небольшой размер

Рис. 7. Устройство доставки Флутиказона Фуроата

Устройство для интраназального введения ФФ разрабатывалось в течение 2 лет. Проводилось тестирование 5 систем с последующим интервью пациентов и врачей о достоинствах и недостатках каждой из них. Пациенты отмечали легкость использования системы доставки ФФ, удобный аппликатор и надежность по сравнению с предшествующими системами интраназального введения препаратов.

Клиническое использование интраназальных глюкокортикоидов

ИнГКС используются в клинической практике с 1973 года. Все ИнГКС показаны для лечения интермиттирующего и персистирующего аллергического ринита (АР), отдельные представители класса показаны при неаллергическом рините с эозинофилией, идиопатическом (вазомоторном), медикаментозном и профессиональном ринитах, полипозе носа, острого и обострений хронического синусита. За счет выраженного противовоспалительного действия они уменьшают ринорею, зуд и чихание, восстанавливают носовое дыхание, снижают назальную гиперреактивность и улучшают качество жизни пациентов больных АР. Мета-анализ 35 исследований эффективности ИнГКС в отношении глазных симптомов АР (Keith P and Scadding G. Allergy Asthma Proc 2008) показал, что флутиказона фуруат был эффективен во всех исследованиях, ФП – в 60% исследований (6 из 10), МФ – в 36% исследований (4 из 11), БДП – в 50% исследований (1 из 2), БУД – в 50% исследований (3 из 6). В ходе исследований эффективности было показано, что ФФ уменьшает выраженность глазных симптомов аллергического ринита за счет торможения назоокулярного рефлекса.

Отдельные ИнГКС (МФ, БДП, БУД), согласно зарегистрированным в России показаниям, уменьшают размеры полипов и предупреждают их рецидивы после оперативного лечения. Следует отметить, что, по современным представлениям, полипоз носа не рассматривается в качестве заболевания, которое изначально требует хирургического лечения. Операция показана при отсутствии эффекта от применения короткого (до 3 нед) курса системных глюкокортикоидов или назначения топических стероидов в течение 3–6 мес.

ИнГКС являются высокоэффективными средствами для лечения и профилактики обострений АР. Их действие развивается в течение первых суток после приема и обычно наиболее отчетливо представлено на 3–5-й день терапии. При выраженном отеке слизистой оболочки носа перед введением этих препаратов рекомендуется использование сосудосуживающих средств или короткого курса (4–5 дней) таблетированных кортикостероидов.

Эффективность ИнГКС при АР выше, чем H_1 -блокаторов, кромоглитатов и деконгестантов. В международных согласительных документах при тяжелом течении этого заболевания регламентируется использование сочетания современных антигистаминных средств и топических глюкокортикоидов. Такая комбинация позволяет добиться более быстрого эффекта, усиливает терапевтическую активность стероидов и их влияние на глазные симптомы АР.

В последние годы установлено, что ИнГКС (БДП, ФП) уменьшают выраженность назальных симптомов, гиперреактивность бронхов к метахолину, число эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и периферической крови у больных БА, сочетающейся с АР. В трех ретроспективных исследованиях показано, что терапия АР интраназальными глюкокортикоидами достоверно снижает частоту обострений сопутствующей астмы, обращений больных за медицинской помощью и госпитализаций.

Результаты цитируемых выше работ свидетельствуют о положительном влиянии назальных стероидов на течение не только АР, но и БА. Его механизмы изучены пока недостаточно. Вероятно, они заключаются в торможении ринобронхиального рефлекса, восстановлении носового дыхания и уменьшении действия на нижние дыхательные пути аллергенов, поллютантов и холодного воздуха. По-видимому, важное значение имеет снижение секреции в полости носа медиаторов IgE-зависимой аллергической реакции, которые путем аспирации и через кровь могут попадать в бронхи и способствовать развитию воспалительных изменений их слизистой оболочки.

Пациенты, страдающие АР и БА, нередко пользуются как ингаляционными, так и интраназальными глюкокортикоидами. Это следует учитывать при расчете суточной дозы топических стероидов.

Безопасность интраназальных глюкокортикоидов

Местные побочные эффекты

Локальные эффекты (зуд в носу и чихание, сухость и жжение слизистой носа и глотки, носовые кровотечения) наблюдаются у 2–10% пациентов. Как правило, эти эффекты появляются в течение первых дней лечения и редко являются поводом для отмены препаратов. При их появлении рекомендуется снизить используемую дозу и кратность введения препарата. Для предупреждения сухости слизистой оболочки рекомендуется регулярное закапывание в каждую половину носа нейтрального масла или физиологического раствора после ингаляций глюкокортикоидов.

При использовании ИнГКС описаны единичные случаи перфорации носовой перегородки. Для профилактики этого возможного побочного эффекта рекомендуется вводить препарат в полость носа в строго сагитальном направлении.

Следует отметить, что длительное (1–5,5 года) лечение назальными глюкокортикоидами (БДП, ТАА, БУД, МФ, ФП, ФФ) в терапевтических дозах не сопровождается развитием атрофии слизистой оболочки полости носа.

Системные побочные эффекты

Риск их развития при использовании ИнГКС низкий. Это обусловлено невысокими терапевтическими дозами препаратов и их низкой биодоступностью. В большинстве исследований не установлено отрицательного влияния ИнГКС на систему гипофиз-гипоталамус-надпочечники, обмен костной ткани, внутриглазное давление, прозрачность хрусталика глаза и рост у детей.

Например, изучение безопасности флутиказона фуората при круглогодичном аллергическом рините осуществлялось в течение 12 мес в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 806 пациентов (12 лет и старше) из 75 центров 13 стран мира. Для оценки безопасности проводились исследования 24-часовой экскреции кортизола, офтальмоскопия и измерение внутриглазного давления, регистрация ЭКГ, риноскопия, клинические лабораторные анализы и определение концентрации ФФ в крови. Частота нежелательных явлений в группах активного лечения и плацебо была сопоставимой, за исключением кровянистых выделений из носа, которые встречались несколько чаще у больных, получавших ФФ. Не выявлено различий между остальными параметрами безопасности у пациентов 1- и 2-й групп. Концентрацию ФФ в крови определить не удалось.

В отдельных работах показано, что интраназальное введение БДП (168 мкг 2 раза в день) в течение 1 года детям в возрасте 6–9 лет приводило к небольшой (0,9 см), но статистически значимой задержке роста.

Вместе с тем длительные (4–13 лет) наблюдения показали, что дети с БА и АР, получавшие назальные и ингаляционные глюкокортикоиды, имеют нормальный рост, становясь взрослыми.

Таким образом, результаты цитируемых выше работ свидетельствуют о высокой эффективности ИнГКС. В рекомендуемых дозах и при правильном применении они не вызывают серьезных побочных эффектов. Накопленный опыт по использованию этих препаратов будет способствовать их обоснованному и правильному назначению пациентам с заболеваниями верхних дыхательных путей в соответствии с общепринятыми международными и национальными рекомендациями.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Емельянов А.В. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикоидов. *Росс. Аллергол. Журн.* 2005, № 2, с. 5-20.
2. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, Publication number 02-3659, revised 2006. Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина: М., Атмосфера. 2007, 103 с.
3. Barnes P. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995, v. 152, No. 3, p. 838-860.
4. Barnes P. Corticosteroid effects on signaling cells. *Eur. Respir. J.* 2006, v. 27, No. 2, p. 413-426.
5. Barnes P.J. Scientific rationale for using single inhaler for asthma control. *Eur. Respir. J.* 2007, v. 29, No. 3, p. 587-595.
6. Bateman E.D., Boushley H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004, v. 170, p. 836-844.
7. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**). *Allergy.* 2008, v. 63, suppl 86, p. 8-160.
8. Caverly P., Anderson J., Celli B. et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2007, v. 356, No. 8, p. 775-789.
9. Celli B.R., MacNee W and committee members. Standards for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004, v. 23, No. 6, p. 932-946.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2010. www.goldcopd.com.
11. Pauwells R.A., Lodfahl C-G., Postma D. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997, v. 337, No. 20, p. 1412-1418.
12. Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserson T.J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, v. 14, No. 4-CD005533.