

УДК: 616.248-085:615.835.5

Ю.И. ФЕЩЕНКО

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ СТЕРОИДЫ В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Институт физиотриии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

В последнее десятилетие доказано, что в основе патогенеза бронхиальной астмы (БА) лежит аллергического характера воспаление бронхиального дерева.

Анализ использования противовоспалительных средств в Европе и мире показывает явные предпочтения ингаляционных стероидов в качестве средств долговременной патогенетической базисной терапии БА.

Сравнение ситуации в Украине и других странах по частоте их использования оказываются не в нашу пользу. Так, мы все еще наблюдаем ситуацию когда плановая противовоспалительная терапия БА не проводится, или проводится препаратами обладающими низким противовоспалительным потенциалом (кромоны, антигистаминные средства первого поколения, теофиллины) с необоснованно завышенным использованием симптоматических бронхолитических средств.

Это очень хорошо видно при сравнении потребления лекарственных средств для лечения БА в 2001 году на Украине и в Латвии (страны в которой население в 14 раз меньше, чем в Украине). Так, в Латвии первое место по потреблению занимают ингаляционные стероиды, далее — β_2 -агонисты короткого действия и намного менее значительное место в этой пирамиде занимают ксантины и кромоны. Совершенно иная ситуация складывается на Украине: — на первом месте выступают β_2 -агонисты короткого действия, далее идут ксантины и совсем незначительное (3-е) место отводится ингаляционным кортикостероидам.

Интересна статистика потребляемости основных лекарственных средств для лечения БА в Украине за 2 квартал 2000 и 2001 годов. Так, в 2001 году, по сравнению с 2000 годом, потребляемость ингаляционных стероидов возросла примерно в 2 раза и переместилась с 4 места в 2000 году на 3-е место в 2001, т.е. отмечается положительная тенденция.

Основой воспаления при БА является повышенная активность эозинофилов, тучных клеток, макрофагов, T_2 -лимфоцитов-хелперов, эпителиальных, резистентных клеток, эндотелиальных клеток гладкой мускулатуры бронхов с последующим выделением и активацией цитокинов и различных медиаторов воспаления, способствующих хронизации болезни.

Наиболее мощными противовоспалительными средствами при лечении БА являются кортикостероиды. Они

применяются как в поддерживающей противовоспалительной терапии, так и при обострении заболевания. Оптимальное соотношение эффективности и безопасности кортикостероидной терапии БА достигается при применении топических ингаляционных стероидов с использованием современных средств доставки (небулайзеры, спейсеры, изихалеры, дискхалеры, турбухалеры).

Глюкокортикоиды обладают молекулярным механизмом действия и блокируют многие пути воспаления, активированные при БА, действуя на генетическом уровне, они повышают транскрипцию противовоспалительных генов, уменьшают количество и функциональную активность эозинофилов, при продолжительном применении снижают количество тучных клеток, подавляют высвобождение хемокинов и провоспалительных цитокинов из альвеолярных макрофагов, снижают количество T_2 -лимфоцитов-хелперов, блокируют провоспалительный эффект лимфоцитов, ингибируя клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов, ингибируют цитотоксичность нейтрофилов в период вирусной инфекции, сокращают повышенный уровень синтазы оксида азота в эпителии бронхов, воздействуют на транскрипцию воспалительных протеинов в эпителиальных клетках, уменьшают количество бокаловидных клеток и ингибируют секрецию слизи, увеличивают количество и функциональную активность β_2 -адренергических рецепторов.

Таким образом, очевидно, что противовоспалительный эффект глюкокортикоидов не селективен. Они мощно влияют на большинство звеньев аллергического воспаления при БА. В полной мере противовоспалительный эффект ингаляционной противовоспалительной терапии проявляется после нескольких месяцев ее проведения, когда подавляется ответ на специфические или неспецифические провоцирующие факторы, бронхиальная гиперреактивность.

Влияние ингаляционных стероидов на воспаление в бронхах обусловлено как силой применяемого стероида, так и дозой и продолжительностью его применения, что хорошо видно по ингибирующей способности каждого из них на выделение оксида азота в выдыхаемом воздухе. Сильный, с высоким сродством к рецепторам ингаляционный стероид флутиказон в суточной дозе 1000 мкг в течение 4-х недель применения уменьшает аллергическое воспаление в бронхах в большей степени, чем преднизолон в дозе 60–70 мг в сутки в коротком курсе.

Клинические эффекты ингаляционных стероидов при астме многообразны. Это: сокращение или полное прекращение дневных и ночных симптомов заболевания, нормализация или достижение наилучших возможных для пациента показателей функции внешнего дыхания, уменьшение нестабильности, вариабельности проходимости бронхов, сокращение использования скоромощных средств — бронхолитиков короткого действия; сокращение обострений заболевания, госпитализаций, инвалидизации и смертности от БА.

Согласно международным и отечественным соглашениям ингаляционные стероиды назначаются на II-IV степенях БА, если есть ежедневные симптомы, β_2 -агонисты короткого действия применяются по требованию более 3-х раз в неделю. Некоторыми авторами предлагается более раннее назначение ингаляционных стероидов при интермиттирующей БА. Раннее введение ингаляционных стероидов в плановую терапию БА позволяет достичь: лучших значений функции внешнего дыхания, более быстрого и полноценного снижения гиперреактивности бронхов, подавления воспаления в бронхиальном дереве, модификации течения заболевания.

Консенсус 2000 года предлагает и тактику применения сочетанного назначения высоких доз ингаляционных стероидов и системных пероральных стероидов на 4-й степени заболевания.

Требует специального обсуждения и вопрос о дозировании ингаляционных стероидов при лечении БА. Старая стратегия лечения предполагала инициальное назначение низкой дозы ингаляционного стероида с постепенным подъемом ее до оптимально эффективной до достижения максимально возможных показателей бронхиальной проходимости, но при этом не наступает быстрое улучшение состояния больного, продолжают беспокоить симптомы астмы, не снижается вариабельность показателей пикфлоуметрии, длительное время не возрастают их абсолютные значения, теряется доверие пациента к назначенному лечению, падает комплаенс, под угрозой становится перспектива длительной, плановой противовоспалительной терапии.

Новая же стратегия предполагает инициальное назначение наиболее высокой вероятно эффективной дозы ингаляционного стероида с последующим, после стабильного улучшения симптомов и снижения бронхиальной гиперреактивности, снижением дозы до эффективно поддерживающей соответственно степени тяжести БА.

Правомочность и эффективность новой стратегии применения стероидов при БА обусловлена их механизмом действия.

При назначении исходно низких доз ингаляционных стероидов факторы транскрипции провоспалительных цитокинов блокируют глюкокортикоидные рецепторы и ингаляционные стероиды малоэффективны. При назначении исходно высоких доз ингаляционных стероидов, они блокируют факторы транскрипции провоспалительных цитокинов, что делает глюкокортикоидные рецепторы доступными ингаляционным стероидам. Высокие дозы ингаляционных стероидов

назначают как минимум на протяжении 3-х месяцев (времени необходимого для достижения максимального клинического эффекта и снижения гиперреактивности бронхов в ответ на раздражающие стимулы).

Современная тенденция к увеличению дозы ингаляционных стероидов и назначению их на III-й и IV-й степени БА в качестве альтернативы системным стероидам предполагает некоторые особенности ведения больных.

Так, при назначении ингаляционных стероидов в плановой терапии отмечается относительно отсроченное начало их терапевтического действия по сравнению с системными стероидами. Сроки достижения оптимального состояния бронхиальной проходимости, достоверного снижения астма-счета, снижения бронхиальной гиперреактивности бронхов могут достигать 6 недель и более.

При достижении стабильного состояния больного и попытке снижения планово применяемой дозы ингаляционных стероидов необходим постоянный мониторинг симптомов и показателей функции дыхания (пикфлоуметрия, спирометрия) для сохранения контроля БА.

При продолжительном применении ингаляционных стероидов развитие побочных эффектов со стороны ротоглотки, частота их возникновения зависит от дозы, кратности применения и используемой системы доставки ингаляционных стероидов.

Жалобы на осиплость голоса (дисфонию) предъявляет приблизительно половина больных, использующих ингаляционные дозирующие аэрозоли. Дисфония несколько уменьшается при использовании спейсеров и заметно меньше беспокоит больных при ингаляции сухого порошка. Дисфония связана с миопатией ларингеальной мускулатуры и легко проходит при прекращении лечения.

Орофарингеальный кандидоз (молочница) в связи с приемом ингаляционных стероидов может возникнуть чаще у пожилых пациентов, при сочетании ингаляционных и оральных стероидов, при проведении многократных ингаляций в течение дня. Уменьшить или снять эту проблему можно используя спейсер, сократив дозу и кратность приема препарата.

При назначении высоких доз ингаляционных стероидов необходимо обсудить и вероятность развития системных побочных эффектов такой терапии. Системная активность и безопасность ингаляционных стероидов обусловлена рядом факторов. Это: доза ингаляционных стероидов, назначенная больному, сила препарата, фармакокинетическая инактивация (степень первичного метаболизма в печени), место осаждения ингаляционных стероидов (легкие и желудочно-кишечный тракт), средство доставки, правильный инструктаж больного и контроль оптимального использования препарата, индивидуальные отличия ответа на стероиды у различных пациентов.

Известно, что большинство современных ингаляционных стероидов характеризуются низкой системной биодоступностью. Кроме того, уменьшить желудочно-кишечную абсорбцию возможно с помощью использо-

вания спейсера, современных средств доставки для проведения ингаляций.

Опыт длительного использования ингаляционных стероидов показал, что клинически значимая адреналовая супрессия при их применении чрезвычайно редка.

Безопасность ингаляционных стероидов в плане побочных системных эффектов доказана опытом 30-летнего их применения. Долговременное лечение ингаляционными стероидами не подавляет функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы если они применяются в дозе не более 1500 мкг у взрослых и не более 400 мкг у детей.

Данные долговременного исследования влияния ингаляционных стероидов на рост детей показывают, что рост хотя и замедляется, но продолжается дольше и суммарный рост взрослого пациента оказывается нормальным. Нет данных об отрицательном влиянии ингаляционных стероидов на плотность костной ткани, не отмечено риска развития задней субкапсулярной катаракты у лиц длительно применяющих ингаляционные стероиды. Не получено данных об увеличении частоты орофарингеальных инфекций. Не отмечено существенных метаболических нарушений (содержание глюкозы, триглицеридов, инсулина).

Оценка эффективности проводимой с помощью ингаляционных стероидов базисной терапии БА проводится при постоянном мониторинговании состояния больного, который ведет дневник самонаблюдения в котором фиксирует утренние и вечерние значения пиковой объемной скорости выдоха, измеренной с помощью пикфлоуметра, кратность и дозы используемых для снятия симптомов болезни β_2 -агонистов короткого действия, астма-счет дневных и ночных симптомов заболевания.

При необходимости титрования дозы ингаляционных стероидов важную информацию о степени выраженности аллергического воспаления в бронхах дают определяемые инвазивным путем содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе, содержание эозинофилов в индуцированной мокроте, неспецифическая гиперреактивность бронхов (PC_{20}) в тестах с гистамином и метахолином. Полезно также периодическое определение бронхиальной проходимости в пробах с бронхолитиками спирографически, показатели которой коррелируют со степенью аллергического воспаления в бронхах.

При проведении противовоспалительной терапии ингаляционными стероидами оптимальные результаты могут быть не достигнуты по причине ряда ошибок. Одна из них это назначение низких доз ингаляционных стероидов неадекватных степени тяжести БА согласно ступенчатого подхода или степени тяжести обострения БА. Частой ошибкой является и несоблюдение принципа постоянства терапии ингаляционными стероидами, когда при обострении заболевания и госпитализации пациент получает системные стероиды парентерально, переводится на ингаляционные стероиды, но прекращает их прием после достижения стабильно хорошего состояния, а затем по прошествии определенного времени деста-

билизируется, снова наступает обострение, госпитализация, в/венная терапия стероидами и т.д. В то время как оптимальные и стабильные результаты лечения достигаются при постоянном применении ингаляционных стероидов с титрованием дозы под контролем известных маркеров аллергического воспаления в бронхах.

Одной из причин дестабилизации состояния больного является и отмена большими ингаляционными стероидами перед освидетельствованием во ВТЭК, с необходимостью пересмотра профилактической дозы ингаляционных стероидов в последующем.

Ошибочной и малоэффективной является терапия ингаляционными стероидами в низких дозах аспириновой астмы, когда эффективной является комбинированная терапия высокими дозами ингаляционных стероидов с модификаторами лейкотриенов, либо системными стероидами, возможен и вариант сочетания ингаляционных стероидов, модификаторов лейкотриенов и системных стероидов в дозе ниже Кушинговской пороговой.

Альтернативой назначения высоких доз ингаляционных стероидов является комбинированная терапия, когда средние дозы ингаляционных стероидов сочетаются с препаратами, обладающими определенным потенциалом противовоспалительного действия: пролонгированными β_2 -агонистами, медиаторами лейкотриенов, пролонгированными теофиллинами, кромонами, антигистаминными препаратами III поколения, препаратами подавляющими синтез Ig E.

Особая ставка в последнее время делается на использование комбинированной плановой терапии БА, когда ингаляционные стероиды (флутиказон) сочетаются с пролонгированным β_2 -агонистом (сальметеролом) в одной лекарственной форме для ингаляционного применения — препарат Серетид. При этом достигается синергидный противовоспалительный эффект, улучшается комплаенс вследствие простых режимов терапии, улучшается профиль безопасности лечения в более ранние сроки, достигаются должные или на более высоком уровне наилучшие для больного показатели бронхиальной проходимости, снижается общий счет симптомов астмы, улучшается качество жизни больных с астмой.

При сравнении динамики утренних показателей $ПОС_{вд}$ при проведении пикфлоуметрии при лечении серетидом в дозе 50/100 мкг и будесонидом в дозе 400 мкг на протяжении 12 недельного периода, серетид оказывал более выраженное влияние на показатель утреннего $ПОС_{вд}$, статистически достоверное по сравнению с будесонидом.

Исследование сравнительной эффективности серетиды 50/100 мкг, флутиказона пропионата 100 мкг, сальметерола 50 мкг и плацебо, применявшихся на протяжении 84 дней продемонстрировало выраженное преимущество серетиды по сравнению с остальными препаратами: показатель утреннего $ПОС_{вд}$ значительно превышал таковой при лечении референтными медикаментами как в начале лечения, так и в долго-временной терапии.

Применение серетиды более экономически выгодно для больного, по сравнению с флутиказона пропионатом. Так, процент недель, когда пациент успешно лечился, практически в 2 раза был выше при лечении серетидом, как в дозе 50/100 мкг 2 раза в день по сравнению с флутиказона пропионатом в дозе 100 мкг 2 раза в день, так и в дозах 50/250 мкг дважды в день серетиды и 250 мкг 2 раза в день флутиказона.

Несколько худшие результаты по основным оценочным параметрам эффективности лечения достигаются при применении другой комбинации медикаментов в плановой терапии — сочетание ингаляционного стероида флутиказона и антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста. Это сочетание, однако, обоснованно и эффективно применяется у больных аспириновой астмой, когда значительна патогенетическая роль нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, синтеза лейкотриенов, но применения только

одних модификаторов лейкотриенов недостаточно для купирования симптомов заболевания, а дополнительное введение потенциально сильного ингаляционного стероида значительно улучшает клинический эффект.

Частые госпитализации больных с парентеральным введением системных стероидов, проведение интенсивной терапии является следствием отсутствия проведения плановой терапии ингаляционными стероидами на первых ступенях персистирующей БА, несвоевременного назначения или неназначения оральных стероидов или высоких доз ингаляционных стероидов при обострении БА и недостаточном клиническом эффекте от использования ингаляционных стероидов в заниженных дозах.

При своевременной диагностике, полноценном лечении с использованием ингаляционных стероидов и постоянном клинико-функциональном контроле, БА должна стать проблемой, решаемой при амбулаторном наблюдении больных.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. *Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики бронхиальной астмы. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и Всемирной организации здравоохранения (март, 1993) // Пульмонология (приложение). — 1996. — 134 с.*
2. *Бронхиальная астма / Под ред. акад. РАМН Чучалина А.Г., Т. 1. — Москва: Агар, 1997. — 332 с.*
3. *Фещенко Ю.И. Основные принципы современного лечения бронхиальной астмы // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 22-24.*
4. *Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Лекарственная терапия бронхиальной астмы // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 6. — С. 55-60.*