

**Л. В. Юдина**  
**ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ**  
**ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ**

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика*

В последние годы большое внимание уделяется хронической обструктивной болезни легких (ХОЗЛ). Это часто встречающееся заболевание и во всех промышленно развитых странах мира представляет важнейшую медицинскую и социальную проблему. За последние годы умершие от ХОЗЛ составили 82% всех умерших от хронических неспецифических заболеваний легких. Примерно 2,75 миллионов смертей ежегодно связывают с ХОЗЛ, что позволяет расценить ХОЗЛ как второе по распространенности инфекционное заболевание в мире. Оно занимает четвертое место в структуре смертности с тенденцией к увеличению в ближайшие десятилетия [3, 8].

Основу патогенеза ХОЗЛ составляет хроническое диффузное, неаллергическое воспалительное поражение дыхательных путей. Оно характеризуется перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки бронхов, сопровождающейся гиперсекрецией, нарушением очистительной функции, подавлением других защитных механизмов и развитием периодически обостряющегося инфекционного, чаще вирусно-бактериального воспаления в бронхах. При ХОЗЛ в процесс вовлекаются терминальные бронхи и респираторные отделы легких с развитием перибронхиального фиброза, эмфиземы, обструктивного синдрома и прогрессирующего нарушения легочной вентиляции [2].

Нарушение бронхиальной проходимости у больных ХОЗЛ создается за счет обратимого и необратимого компонентов. Обратимый компонент формируется из спазма гладкой мускулатуры, воспалительного отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи, возникающих под влиянием повышения тонуса блуждающего нерва или недостаточной  $\beta$ -адренорецепции бронхиальной стенки. Клинически это проявляется кашлем, выделением мокроты и одышкой, не связанными с поражением других органов и систем.

Постоянное воздействие факторов риска (курение, промышленные вредности, загрязненность атмосферы) приводит к развитию хронического персистирующего (т.е. непрерывнотекущего) воспаления. Оно протекает с преобладанием нейтрофилов и повышенной активностью миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы. Возникает дисбаланс в системах протеиназы — ингибиторы протеиназ и оксиданты — антиоксиданты. Воспалительная реакция связана с нейтрофильной инфильтрацией в очаг воспаления при повышенной активности интерлейкина — 8 (IL-8) и туморнекротического фактора (TNF $\alpha$ ). В результате местного истощения антипротеазного потенциала происходит разрушение структурных элементов альвеол и формирование центриацинарной эмфиземы. В связи с развитием оксидантного стресса, т.е. непомерно большим выделением свободных радикалов, обладающих разрушительным действием на все легочные структуры, происходят не только функциональные, но и морфологические нарушения:

- нарушение соединительной ткани;

- уменьшение микроциркуляторного русла;
- повреждение и уменьшение клеток реснитчатого эпителия, что оголяет нервные окончания и ведет к гиперреактивности бронхов;
- частичное замещение мерцательного эпителия бокаловидными клетками;
- гиперплазия желез и изменение состава слизи;
- нарушение мукоцилиарного клиренса;
- уменьшается количество сурфактанта [2, 3, 8].

Таким образом, важнейшим патогенетическим механизмом ХОЗЛ является хроническая воспалительная реакция, которая требует длительного лечения.

При обострении ХОЗЛ традиционными компонентами терапии являются антибиотики, бронхолитики, кислородотерапия (GOLD, 2003). В последнее десятилетие проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, в которых получены доказательства положительной роли глюкокортикостероидов (ГКС) при обострении ХОЗЛ. В этих исследованиях показана способность системных ГКС приносить дополнительный эффект в улучшении функциональных показателей, снижать риск "неудач" терапии и сокращать длительность пребывания больных в стационаре [7, 9]. Поэтому современные международные руководства рекомендуют назначение системных (внутривенных и оральных) форм ГКС всем госпитализированным больным с обострением ХОЗЛ.

Предпосылками положительного эффекта при обострении ХОЗЛ являются умеренное увеличение числа эозинофилов в слизистой дыхательных путей и повышение уровня воспалительных цитокинов, т.е. воспалительный ответ, который может быть подавлен кортикостероидами. При отсутствии обострения ХОЗЛ в развитии воспаления принимают участие другие клеточные популяции (нейтрофилы, Т-лимфоциты) и цитокины (IL-8, TNF $\alpha$ ), что объясняет невысокий эффект ГКС вне обострения заболевания [12].

Поскольку ГКС являются наиболее мощными противовоспалительными средствами, их стали использовать для длительной терапии ХОЗЛ не только в фазе обострения, но и в фазе ремиссии. В соответствии с рекомендациями GOLD регулярное лечение ингаляционными ГКС (ИГКС) показано в тех случаях, когда у пациента по данным спирометрии отмечается их положительное влияние, или у пациентов с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) менее 50 % и повторяющимися обострениями, требующими лечения антибиотиками или системными ГКС. Однако указывается, что длительное лечение ИГКС не влияет на долгосрочное прогрессирующее снижение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОЗЛ. Это же руководство рекомендует проведение пробной терапии ИГКС сроком от 6 недель до 3 месяцев для выявления пациентов с положительным эффектом длительной стероидной ингаляционной терапии. Для решения вопроса о целесообразности длительного применения ингаляционной кортикостероидной терапии следует провести пробную пероральную терапию: 20–30 мг/сутки из расчета 0,4–0,6 мг/кг (по преднизолону) в течение 3 недель. Нараста-

ние ответа на бронхолитики в бронходилатационном тесте на 10% от должных величин ОФВ<sub>1</sub> или увеличение ОФВ<sub>1</sub> хотя бы на 200 мл за это время свидетельствует о положительном влиянии кортикостероидов на бронхиальную проходимость, что может служить основанием для их применения [3]. Длительное лечение системными ГКС при ХОЗЛ не рекомендуется.

Есть и другое мнение, свидетельствующее о том, что преднизолоновый тест не является надежным показателем эффективности. Так, в известном исследовании ISOLDE (The Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe) существенное влияние лечения флютиказоном пропионатом не могло быть предсказано по реакции на преднизолон [6], ибо среди исследуемой группы больных очень высока была доля пожилых людей с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, язвенная болезнь), и терапия ГКС даже на протяжении короткого срока могла бы привести к развитию серьезных побочных эффектов [9].

ИГКС отличаются от системных своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстротой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно учитывать, что лечение ИГКС является местным (топическим), что обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях. Количество ИГКС, доставляемое в дыхательные пути, зависит от номинальной дозы препарата, типа ингалятора или отсутствия пропеллента, а также техники выполнения ингаляции. Следует учитывать, что около 80 % пациентов испытывают сложность при использовании дозированных аэрозолей.

Проведено большое количество исследований, сравнивших относительную эффективность и безопасность различных препаратов ИГКС. В настоящее время принято считать, что дозы беклометазона, будесонида и флунизолида сравнимы по своей эффективности и числу развития побочных эффектов. Исключение составляет флютиказон, эффективная доза которого соотносится как 1 : 2 по сравнению с другими ИГКС [1]. Об этом сообщено в метаанализе N. Barnes с соавт., которые доказали, что флютиказон в половинных дозах обладает такой же эффективностью или даже более эффективен (по влиянию на функциональные показатели), чем другие ИГКС. Данный положительный эффект достигается при меньшем подавлении функции коры надпочечников, т.е. по сравнению с другими препаратами флютиказон обладает лучшим соотношением эффективность / безопасность [4, 5]. Обострение ХОЗЛ ассоциируется с ухудшением сердечного статуса. В исследовании ISOLDE показано, что лечение 613 больных с умеренной и тяжелой ХОЗЛ с использованием флютиказона пропионата уменьшает число обострений, благодаря чему в значительной мере уменьшается отрицательное воздействие обострения на сердце [11].

В известном документе "Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы" (GINA-2002) введено понятие эквивалентных, или эквивалентных доз, указывающее на то, что различные ИГКС отличаются друг от друга по степени противовоспалительного действия. Приблизительные эквивалентные дозы указаны в табл. 1 [4].

Сведения относительно системного эффекта ИГКС весьма разноречивы. Системная биодоступность склады-

вается из пероральной и легочной. ИГКС быстро всасываются с клеточных мембран желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. Часть ингалированной дозы откладывается в ротоглоточной области, проглатывается и после абсорбции попадает в печеночный кровоток, где большая часть ( $\approx 80\%$ ) инактивируется, т.к. ИГКС подвергается первичному эффекту прохождения через печень.

В системный кровоток они поступают в виде неактивных метаболитов (за исключением беклометазона 17-монопропионата (17-БМП) — активного метаболита БДП) в незначительном количестве (от 23 % триамсинолона ацетонида до менее 1 % флютиказона-пропионата ФП). Таким образом, самая низкая системная оральная биодоступность ИГКС у ФП (таблица 2, 3).

Примерно 20 % от номинально принятой дозы, поступающей в дыхательные пути, быстро абсорбируется и поступает в легочный, т.е. в системный кровоток, и представляет собой ингаляционную, легочную биодоступность, которая может оказывать внелегочные побочные эффекты, особенно при назначении высоких доз ИГКС. Легочная биодоступность зависит не только от номинальной дозы ИГКС, но и характеристики ингалятора:

- типа ингалятора, предназначенного для доставки водных растворов и сухой пудры;
- наличия в качестве пропеллента хлорфторуглерода (фреона) или его отсутствия (безфреоновые ингаляторы);
- объема используемого спейсера;
- техники выполнения ингаляции.

Оказалось, что 30 % взрослых и 70–90 % детей испытывают трудности при пользовании дозированными аэрозольными ингаляторами, связанные с проблемой синхронизации нажатия на баллончик с дыхательным маневром. Плохая техника влияет на доставку дозы в дыхательные пути и оказывает влияние на величину терапевтического индекса, уменьшая легочную биодоступность

Таблица 1

#### Расчетные эквивалентные дозы (мкг) ингаляционных глюкокортикостероидов

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Взрослые			
Беклометазон дипропионат	200–500	500–1000	>1000
Будесонид	200–400	400–800	>800
Флунизолид	500–1000	1000–2000	>2000
Флутиказон	100–250	250–500	>500
Триамсинолон ацетонид	400–1000	1000–2000	>2000

Таблица 2

#### Дозы ИГКС

Препарат	Доза препарата		
	оральная	легочная	суммарная
БДП	20	20	40
БУД	11	25	36
ФЛУ	20	39	59
ФП	1	20	21

Фармакокінетика ІКС (Pedersen, O'Byrne, 1997)

Препарат	Растворимість в воді (мкг/мл)	Період полужиття в плазмі (ч)	Об'єм розподілення (л/кг)	Кліренс (літр/кг)	Пропорція активного препарату після проходження через печінку (%)
Беклометазона дипропіонат	0,1	0,1	—	—	10
Будесонід	14	2,3–2,8	2,7–4,3	0,9–1,4	6–13
Флютиказона пропіонат	0,04	3,7–14,4	3,7–8,9	0,9–1,3	< 1
Флунизолід	100	1,6	1,8	1,0	21
Триамцінолона ацетонід	40	1,5	2,1	1,2	22

Таблиця 4

## Розподілення частиць аерозолю в дихальних путях в залежності від їх розмірів (7)

Величина частиць	Місце розподілення частиць аерозолю ІГКС
5–10 мкм	Ротоглотка, гортань, трахея
2–5 мкм	Нижні дихальні шляхи
0,5–2 мкм	Осаджено в альвеолах
< 0,5 мкм	Не осідають в легенях

и, відповідно, селективність препарату. Так, при вдиханні сухої пудри будесоніда через турбухалер легочне відкладення препарату збільшується в 2 рази і більше порівняно з інгаляцією дозованих аерозолів, що ухвалено при встановленні порівняльних доз різних ІГКС. Дози ІГКС до 1000 мкг/сут мають мінімальним системним дією, що не можна порівняти з будь-яким системним стероїдом.

Доставка препарату в дихальні шляхи залежить від розміру частиць лікарського аерозолю. Для інгаляційної терапії представляють інтерес респірабельні частиці розмірами до 5 мкм (таблиця 4). Фракція препарату, доставляемого в дихальні шляхи, залежить більше від комбінації — препарат / пристрій доставки, ніж самостійно від пристрою.

При порівняльному дослідженні біодоступності препаратів (БДП), що містять фреон (Ф-БДП) або без нього (БФ-БДП), виявлено значительне переваження місцевої легочної абсорбції над системною оральною при використанні препарату без фреона. Соотношение "легочная / оральная фракції" біодоступності складало 0,92 (БФ-БДП) проти 0,27 (Ф-БДП).

Використання спейсера великого об'єму (около 750 мл) дозволяє не тільки зменшити небажану депозицію препарату в порожнині рота і покращити виконання пацієнтом дихального маневра, але і значительно (до 2 раз) збільшити доставку препарату в легені.

Для тривалої симптоматичної терапії ХОЗЛ використовуються бронхолітики тривалої дії. Приоритетне значення мають холінолітики (тіотропіум бромід) і β-агоністи (сальметерол, формотерол).

Сальметерол:

- надає тривалий (12 годин) бронхолітичний ефект;
- має найвищу селективність до β-адренорецепторів;
- тривалість його дії не залежить від дози;

- надає протизапальну і мембраностабілізуючу дію;

- зменшує набуття слизової оболонки бронхів;
- забезпечує захист епітеліальних клітин дихальних шляхів від *Pseudomonas aeruginosa* і продуктів його агресії, а також *Haemophilus influenzae*, тим самим зменшує частоту інфекційних обострень ХОЗЛ;

- покращує мукоциліарний кліренс;
- не викликає тахіфілаксії;
- не призводить до зменшення чутливості до β-агоністів.

Комбінація успішних бронхолітичних і протизапальних властивостей дозволила з'єднати сальметерол і флютиказона пропіонат в одному препараті — серетид, який наказом № 499 МЗ України рекомендовано для лікування ХОЗЛ. Англійські вчені повідомили про те, що комбіноване застосування ІГКС і β<sub>2</sub>-агоністів тривалої дії зв'язують з зменшенням числа повторних госпіталізацій і смерті [10].

В даний час, виходячи з сучасних міжнародних рекомендацій:

- лікування ХОЗЛ включає в себе глюкокортикоїдну терапію;
- всім хворим, госпіталізованим в стаціонар по приводу обострення ХОЗЛ, рекомендується призначення короткого курсу системних ГКС;
- тривалу протизапальну терапію рекомендується проводити ІГКС;
- альтернативою системним ГКС може служити небулізаційний ІГКС;
- оптимальною терапією ХОЗЛ поза обострення є призначення бронхолітика тривалої дії в поєднанні з інгаляційним ГКС. Тривалість застосування ІГКС поки не встановлена.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Глобальна стратегія лікування і профілактики бронхіальної астми. Пересмотр 2002 г. / Перевод с английского: Москва: Атмосфера. — 2002. — 160 с.
2. Жданов В. Ф. Противовоспалительная терапия при хронических бронхитах — актуальная проблема // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2001. — № 3. — С. 79–83.
3. Чучалин А. Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. — Москва, 2003. — 63 с.
4. Barnes N. C., Hallett C, Harris T. A. J. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less // Respir. Med. — 1998. — Vol. 92. — P. 95–104.
5. Barry P. W., O'Callaghan C. The output of budesonide from nebulizers // J Allergy Clin Immunol. — 1998. — Vol. 102. — P. 321–322.
6. Burge P. C., Calverley P. M., Jones P. W. et al (2003). Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease:

- result from the ISOLDE study. // *Thorax*. — 2003. — Vol. 58, № 8. — P. 654–658.
7. *Davies L., Angus R. M., Calverly P. M.* Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 456–460.
  8. *Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD)*. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report. The 2003 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
  9. *Hiewoehner D. E., Erbland M. L., Denprey R. H., et al.* Effect of systemic glucocorticoids on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Eng. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1941–1947.
  10. *Soriano J. B., Kiri V. A., Pride N. B., Vestbo J.* Inhaled corticosteroids with / without long — acting beta — agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients // *Am J Respir Med.* — 2003. — № 2. — P. 67–74.
  11. *Sencer S., Calverly P.M., Burge P. S., Jones P. W.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD // *Eur Respir J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 698–702.
  12. *Wedzicha J. A.* Oral corticosteroids for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. — 2000. — Vol. 55 (Suppl 1). — P. 23–27.
- 
-