

В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ И
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Если задать вопрос: «Какая фармакологическая группа препаратов наиболее часто применяется в клинической пульмонологии для лечения не только ХОЗЛ, но и других болезней?», то многие в аудитории назовут антибиотики. Это неправильный ответ. Чаще всего применяются глюкокортикостероиды (ГКС). Эти препараты в ингаляционных формах являются одними из ведущих средств базисной терапии ХОЗЛ и астмы, а при обострениях применяются и системные ГКС. А в той области пульмонологии, которая занимается интерстициальными болезнями легких, а их более 200, трудно назвать нозологическую форму или синдром, при которых не используются ГКС.

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами, обладающими выраженной противовоспалительной активностью. Подразделяются на системные, ингаляционные и назальные.

Механизм противовоспалительного действия ГКС весьма сложен, он связан с проникновением препарата в цитоплазму и ядро клетки и реализуется путем трансформации синтеза белков. В результате активируется синтез противовоспалительных белков и уменьшается синтез белков, обладающих провоспалительными свойствами.

Механизм противовоспалительного действия ГКС связан с непосредственным воздействием на клетки, принимающие участие в развитии воспаления дыхательных путей.

Системные глюкокортикостероиды

Системные ГКС подразделяются по происхождению:

- природные (гидрокортизон);
- синтетические (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон);
- по продолжительности действия:
 - препараты короткого (гидрокортизон), средней продолжительности (преднизолон, метилпреднизолон) и длительного (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) действия.

Период полувыведения системных глюкокортикостероидов. Мы знаем, что одним из основных побочных эффектов системных ГКС является угнетение функции и атрофия коры надпочечников. Чтобы минимизировать этот эффект прием системных ГКС необходимо адаптировать к естественному ритму продукции эндогенного кортизола, то есть использовать их в первой половине дня. Это очень важно. Такие препараты как триамцинолон (к удивлению, популярный полькортолон), дексаметазон и бетаметазон невозможно приспособить к этому естественному ритму, поскольку период их полу-

выведения из тканей превышает 24 часа. Применение дексаметазона коротким курсом для купирования обострения оправдано. Это безопасно. А вот длительное использование таблетированного триамцинолона и пролонгированных форм триамцинолона (кеналог) и бетаметазона (дипроспан) приносит большой вред.

Может быть, эти препараты превосходят препараты короткого действия по выраженности противовоспалительного действия? Дексаметазон — да, бетаметазон — да, но никак не триамцинолон, который не превосходит преднизолон и метилпреднизолон. Препараты длительного действия обладают меньшей минералокортикоидной активностью, но задержка натрия и воды не может составить конкуренцию такому серьезному побочному действию как атрофия коры надпочечников.

Режимы дозирования системных ГКС

- кратковременная (до 10 суток) ГКС-терапия даже в больших дозах не приводит к развитию побочных эффектов, в этом случае возможна их быстрая отмена
- при длительной терапии препаратами выбора являются преднизолон и метилпреднизолон, так как они имеют короткий период полувыведения, что позволяет моделировать физиологический суточный ритм секреции ГКС, наиболее близки по химической структуре к кортизолу и оказывают наименьшее угнетающее действие на функцию коры надпочечников
- препараты длительного действия (триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон) не позволяют имитировать естественный суточный ритм секреции кортизола и приводят к быстрому угнетению коры надпочечников
- в начале лечения применяют максимально эффективные дозы ГКС. При получении эффекта дозу постепенно снижают — по 5 мг, затем по 2,5 мг с интервалами в 3–5 сут, отменяя сначала более поздние приемы. Отмена препаратов проводится тем медленнее, чем дольше применялась ГКС-терапия.

Пролонгированные ГКС

- применяются только в фазе ремиссии астмы или других заболеваний при низкой дисциплине больных и заболеваниях пищеварительной системы, когда возникают трудности с всасыванием препаратов
- кеналог (в 1 мл — 40 мг триамцинолона ацетонида), дипроспан (в 1 мл — 2 мг бетаметазона фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата), депо-медрол (в 1 мл — 40 мг метилпреднизолона ацетата) назначают в/м 1 раз в 2–4 недели
- недостаток пролонгированных ГКС — при их введении не воспроизводится естественный ритм секре-

ции кортизола, поэтому эти препараты могут подавлять активность системы «гипоталамус-гипофиз-надпочечники».

Побочные эффекты системных ГКС

- угнетение функции и атрофия коры надпочечников, стероидозависимость, «синдром отмены» (обострение основного заболевания, надпочечниковая недостаточность)
- истончение кожи, стрии, облысение
- остеопороз, переломы и асептические некрозы костей, задержка роста
- миопатия, гипотрофия мышц, миокардиодистрофия
- гипокалиемия, задержка натрия и воды, отеки
- повышение артериального давления (повышение чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам, задержка натрия и воды)
- поражение сосудистой стенки с развитием «стероидного васкулита», характеризуется повышенной проницаемостью сосудов (фторированные препараты — дексаметазон и триамцинолон; кровоизлияния в кожу предплечий, слизистую оболочку рта, конъюнктиву глаз, эпителий ЖКТ; витамины С и Р)
- повышение свертываемости крови
- замедление регенерации тканей (антианаболическое и катаболическое действие — снижение синтеза белков из аминокислот, усиление распада белков)
- стероидные язвы желудка и кишечника, желудочно-кишечные кровотечения (малосимптомно или бессимптомно; механизм — катаболическое действие с подавлением синтеза простагландинов, снижении образования слизи, торможение регенерации эпителия)
- панкреатит, жировая дистрофия печени, ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, жировая эмболия
- повышение возбудимости ЦНС, бессонница, эйфория, депрессия, психозы, симптомы менингизма
- задняя субкапсулярная катаракта, глаукома, экзофтальм
- стероидный сахарный диабет, гипергликемия (повышают всасывание углеводов, снижают активность инсулина, чувствительность тканей к инсулину)
- нарушение менструального цикла, сексуальных функций, задержка полового развития, гирсутизм (снижение продукции половых гормонов)
- подавление иммунитета, обострение хронических инфекционно-воспалительных процессов, в том числе туберкулеза, присоединение вторичной инфекции
- синдром Кушинга (мобилизация жира из подкожно-жировой клетчатки конечностей, избыточное отложение жира в области лица, шеи, плечевого пояса и живота и т.д.)
- гематологические изменения — проявляются нейтрофильным лейкоцитозом без сдвига формулы влево (стимуляция стероидов гранулопоэза).

Противопоказания и предостережения

Абсолютных противопоказаний нет, за исключением повышенной чувствительности к препаратам.

Системные ГКС должны применяться с осторожностью

при артериальной гипертензии, диабете, остеопорозе, глаукоме, миастении, неспецифическом язвенном колите, дивертикулах, свежих интестинальных анастомозах, активной или латентной пептической язве, психических заболеваниях.

При назначении ГКС во время беременности должен быть учтен ожидаемый лечебный эффект и отрицательное воздействие на плод (нарушение роста, атрофия коры надпочечников). Матерям, принимающим системные ГКС, необходимо прекратить грудное вскармливание.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Ингаляционные стероиды занимают исключительно важное место в лечении бронхиальной астмы. В отличие от пероральных глюкокортикостероидов, они имеют следующие преимущества, которые обеспечивают их высокую эффективность и минимальное системное действие:

- высокое сродство к рецепторам;
- выраженная местная противовоспалительная активность;
- более низкие (примерно в 100 раз) терапевтические дозы;
- низкая биодоступность.

В настоящее время в клинической практике используют бекламетазона дипропионат (БДП), флунизол (ФЛУ), будесонид (БУД), флутиказона пропионат (ФП) и триамцинолона ацетонид (ТАА). Большинство из них имеют формы для введения в бронхи и полость носа.

Противовоспалительная активность ингаляционных ГКС во многом определяется их сродством к внутриклеточным рецепторам и продолжительностью связывания с ними. По противовоспалительному потенциалу ингаляционные стероиды можно расположить следующим образом: ФП = БУД > БДП > ТАА = ФЛУ. Топическая активность МФ пока является предметом исследований.

Системная активность топических стероидов обусловлена их фракцией, поступающей в кровоток. Она складывается из количества, которое оседает в полости рта, проглатывается и всасывается в кишечнике, а также из той части, которая всасывается из легких.

Эквивалентность различных топических стероидов определяется их местной противовоспалительной активностью. Предложена градация их доз на низкие, средние и высокие.

Соотношение между дозой и эффектом ИГКС.

В зоне благоприятного терапевтического индекса кривая, отражающая эффективность, резко 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 ИКС.

К числу факторов, определяющих эффективность ИГКС, относятся системы их доставки в дыхательные пути.

Эффективность современных порошковых ингаляторов и дозированных ингаляторов со спейсером выше,

чем привычного дозированного ингалятора. Они увеличивают поступление препарата в легкие, уменьшают его отложение в полости рта, предупреждая развитие местных побочных эффектов. Более эффективно также применение небулайзеров, особенно у детей и больных, которые не могут правильно использовать другие дозирующие устройства.

Побочные эффекты ИГКС

Побочные эффекты ИКС наблюдаются весьма редко, при этом их частота прямопропорциональна дозе препарата.

Различают местные и системные побочные эффекты ИГКС. К местным относятся ротоглоточный кандидоз (реже — кандидоз пищевода), дисфония (осиплость голоса) и раздражение (раздражение) верхних дыхательных путей.

Частота кандидоза колеблется от 5 до 25 % больных, принимающих ИГКС; она прямопропорциональна дозе и кратности приема препарата. Проявляется жжением во рту и белесоватыми высыпаниями на слизистых оболочках. С целью профилактики кандидоза необходимо полоскание рта после каждой ингаляции, использование спейсера с дозированными аэрозолями или порошковых ингаляторов.

Осиплость голоса развивается чаще у людей, чья профессия связана с повышенной голосовой нагрузкой (певцы, лекторы, педагоги, дикторы). Наблюдается в среднем у 45 % больных, зависит от дозы стероидов. Дисфония обусловлена стероидной миопатией мышц гортани. Замена дозированных ингаляторов на порошковые, уменьшение дозы в фазе ремиссии астмы и снижение голосовой нагрузки способствуют уменьшению признаков дисфонии.

Раздражение верхних дыхательных путей вызывает, как правило, пропеллентами, содержащимися в дозированных ингаляторах. Проявляется кашлем и бронхоспазмом. Профилактика: использование β_2 -агонистов быстрого действия перед ингаляциями ГКС, применение спейсера и замена ДИ на порошковые.

Системные побочные эффекты ИКС наблюдаются редко, как правило, у пациентов, длительно принимающих высокие дозы препаратов.

Синдрома Кушинга в результате применения ИКС не бывает. Многие пациенты после назначения ИКС отмечают увеличение массы тела, но это связано с другой причиной. В результате нарушений бронхиальной проходимость возникает постоянная (в течение дня и ночи) гиперфункция дыхательных мышц. Надо учесть, что общая масса дыхательной мускулатуры у человека среднего роста и средней массы тела составляет около 5 кг. Гиперфункция дыхательных мышц сопряжена с повы-

шенным уровнем энергозатрат. Улучшение или нормализация бронхиальной проходимость в результате лечения ИКС устраняет причину гиперфункции, уменьшает энергозатраты и, как следствие, приводит к увеличению массы тела. То есть, прибавление веса — это свидетельство эффективности терапии, а не проявление побочного действия препаратов.

Стероидная остеопения и остеопороз. В единичных работах показано снижение функциональной активности остеобластов у больных, получавших высокие дозы ИКС. Однако в большинстве исследований пока не получено убедительных доказательств развития остеопороза и переломов костей у взрослых и детей, принимавших эти препараты в течение длительного времени — от 1 до 6 лет. Однако существует группа риска по остеопорозу — больные пожилого возраста, женщины в периоде менопаузы, пациенты, страдающие эндокринными заболеваниями, которым целесообразно назначать препараты кальцитонина, солей кальция, витамина D_3 .

Кровоточивость кожи обусловлена ее истончением из-за снижения продукции основного вещества фибробластами кожи. Чаще развивается у больных пожилого возраста, получающих высокие дозы ИКС. Это побочное действие не представляет существенной клинической проблемы.

Катаракта и глаукома. Использование высоких доз ИГКС более 2 лет повышает риск развития катаракты и глаукомы у больных старше 70 лет. Для профилактики возможных осложнений со стороны глаз рекомендуется правильная техника ингаляции (препарат не должен попадать в глаза) и предупреждение ультрафиолетового облучения глаз.

Высокие дозы ИКС могут вызывать небольшую и кратковременную (в течение 1 года лечения) задержку роста у детей. Вместе с тем длительные (4–9 лет) наблюдения показали, что дети, получавшие высокие дозы ИКС имеют нормальный рост, становясь взрослыми.

Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о возможности системных побочных эффектов при лечении ИКС. Группами риска их развития являются: пациенты, получающие высокие дозы этих препаратов; больные пожилого возраста; пациенты, имеющие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы); курильщики и лица, злоупотребляющие алкоголем; больные с ограниченной физической активностью.

Главным принципом профилактики возможных побочных эффектов является использование минимально необходимой дозы ИКС.