



## Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов

**В.В. Архипов**

В статье подробно освещены механизмы формирования геномных и внегеномных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), обсуждаются вопросы о клинической эффективности ИГКС в лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких. Рассматриваются особенности назначения ИГКС с учетом их фармакокинетических параметров, профиля побочных эффектов и различных способов доставки. Отмечается, что ИГКС являются наиболее мощными противовоспалительными препаратами, позволяющими контролировать течение БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основными средствами для поддерживающей терапии бронхиальной астмы (БА) и должны назначаться всем больным, у которых симптомы БА возникают регулярно. Также ИГКС применяются для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при муковисцидозе и для купирования стенозирующего ларинготрахеита [1]. Препараты этой группы обладают выраженным противовоспалительным потенциалом и по своей активности существенно превосходят пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) [2, 3]. Например, будесонид в дозе 1 мг по своему противовоспалительному эффекту у больных БА эквивалентен 33 мг перорального преднизолона [4].

### Геномные эффекты ГКС

Глюкокортикостероиды взаимодействуют со специфическими рецепторами в цитоплазме клеток. Пары активированных рецепторов образуют димеры, которые поступают в ядро клетки, где вместе с коактиваторами связываются с определенными участками ДНК. В результате контакта ГКС с ГКС-связывающим элементом ДНК изменяется транскрипция примерно 200 генов. В частности, происходит репрессия (подавление активности) генов, кодирующих цитокины, медиаторы воспаления, факторы адгезии. В результате синтез молекул, необходимых для

поддержания воспаления в дыхательных путях, уменьшается, кроме того, под воздействием ГКС активируются некоторые гены, отвечающие за синтез противовоспалительных факторов.

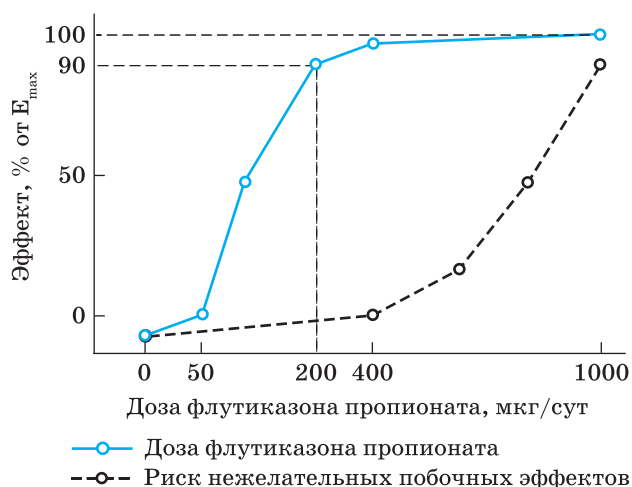
В комплексе с коактиваторами ГКС увеличивают активность фермента гистондеацетилазы-2, который отвечает за связь ДНК с белками-гистонами и блокирует процессы транскрипции. Таким образом, ГКС выступают в качестве антагонистов ядерного фактора NF-κB – универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [5].

**Таблица 1.** Основные причины снижения активности ГКС у больных с заболеваниями дыхательных путей (по [11], с дополнениями)

Причины снижения активности ГКС	Медиаторы	Механизм
Курение	NO, O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Блокада гистондеацетилазы-2
Инфекция	TLR, LPS	Нарушение транслокации ГКС-рецепторов
Аллергия	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13	Снижение аффинности ГКС-рецепторов
Ожирение	Лептин, оксидативный стресс	Активация транскрипции факторов воспаления
Недостаточность витамина D <sub>3</sub>	ИЛ-10, TGF-β	Снижение уровня ИЛ-10

Обозначения: LPS – липополисахариды, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, TLR – Toll-подобные рецепторы, специфичны к нуклеиновым кислотам бактериального и вирусного происхождения.

**Владимир Владимирович Архипов** – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.



Соотношение доза–эффект для ИГКС (по [14]).  
E<sub>max</sub> – максимальный эффект.

Глюкокортикостероиды особенно активны при аллергическом воспалении. У больных бронхиальной астмой ИГКС вызывают апоптоз эозинофилов, подавляют синтез цитокинов эпителиальными клетками и Т-хелперами, уменьшают проницаемость эндотелия капилляров. Благодаря этому на фоне терапии ГКС у больных полностью восстанавливается поврежденная воспалительным процессом структура эпителия бронхов. Кроме того, дыхательные пути становятся более устойчивыми к воздействию аллергенов и триггерных факторов, вызывающих бронхоспазм у больных БА [6].

У больных ХОБЛ центральную роль в воспалении дыхательных путей играют макрофаги и

нейтрофилы. Эти клетки менее восприимчивы к действию ГКС, чем эозинофилы, поэтому ГКС у больных ХОБЛ менее эффективны, чем у больных БА [7]. Тем не менее у больных ХОБЛ прием ГКС приводит к снижению числа нейтрофилов и лимфоцитов [8].

Эффекты ГКС, опосредованные через регуляцию активности генов, получили название **геномных эффектов**. Проявляются эти эффекты лишь через 16–24 ч после назначения препарата, т.е. тогда, когда регуляция активности генов проявляется на уровне биосинтеза белка [9]. Устойчивый лечебный эффект достигается спустя месяцы лечения.

Ряд факторов могут уменьшать противовоспалительное действие ГКС, что актуально примерно для 1/4 больных БА [10]. Например, у курящих под воздействием супероксидного аниона (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и оксида азота (NO) происходит блокада фермента гистондеацетилазы-2, который необходим для подавления активности генов, отвечающих за развитие воспаления в дыхательных путях.

Провоспалительные цитокины, концентрация которых повышена у больных БА и ХОБЛ, способны уменьшать действие ГКС, так как под воздействием этих цитокинов активируются ферменты, фосфорилирующие ГКС-рецепторы [5]. Кроме того, под воздействием интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) активируется фактор транскрипции NF-κB, действие которого противоположно действию ГКС. В табл. 1 приведены основные причины снижения активности ГКС у больных БА и ХОБЛ.

Снижение активности ГКС частично преодолевается при назначении более высоких доз этих препаратов. Истинная резистентность к ГКС, связанная с мутациями ГКС-рецепторов, встречается крайне редко.

### Соотношение доза–эффект

Ингаляционные ГКС отличаются нелинейным соотношением между дозой и лечебным действием. При этом 90% эффекта ИГКС достигается при назначении этих препаратов в низких и средних дозах. Например, больные БА, получающие будесонид в дозе 400 мкг, имеют примерно 80% преимуществ, связанных с приемом этого препарата в суточной дозе 1600 мкг [12]. А назначение флутиказона пропионата (ФП) в дозе 200–300 мкг обеспечивает 90% максимального эффекта препарата [13]. При дальнейшем увеличении дозы отмечается лишь незначительный дополнительный эффект, но при этом существенно увеличивается риск нежелательных лекарственных

Таблица 2. Эквивалентные дозы ИГКС (по [15, 16])

Препарат	Эквивалентная доза, мкг
Беклометазона дипропионат	
ДАИ СФС	400
ДАИ модулит (Кленил)	400
ДАИ НФА	200
Будесонид	
ДАИ	400
ПИ	320
Флутиказона пропионат	
ПИ	200
ДАИ	175
Мометазона фураат, ПИ	200
Циклесонид, ДАИ	160

Обозначения: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ – порошковый ингалятор, СФС – ингалятор с пропеллентом на хлорфторуглеродной основе, НФА – ингалятор с пропеллентом на фторуглеродной основе.



ных реакций (рисунок). Если лечебное действие ИГКС достигает плато при повышении дозы, то риск нежелательных эффектов увеличивается с повышением дозы практически линейно.

На практике это означает, что перевод больного на прием ИГКС в высоких дозах дает ему незначительные клинические преимущества.

Все ИГКС при терапии БА оказывают сходное терапевтическое влияние на процессы воспаления в дыхательных путях. Но из-за различий в активности препаратов лечебный эффект достигается при использовании разных доз. Дозы, при которых лечебное действие двух препаратов одинаково, называются эквивалентными (табл. 2). Используя эквивалентные дозы, можно безопасно переводить больного с одного препарата на другой.

### Внегеномные эффекты ГКС

Кроме взаимодействия с внутриклеточными ГКС-рецепторами ГКС могут взаимодействовать с рецепторами и ионными каналами на поверхности клеток [17]. Например, сразу после ингаляции ГКС блокируют ЕМТ-каналы (каналы экстракнейрональных транспортеров моноаминов) [18]. Эти каналы служат для транспорта катехоламинов и  $\beta_2$ -агонистов внутрь клеток, где они разрушаются под воздействием катехоламинметилтрансферазы. Блокируя ЕМТ-каналы, ГКС повышают концентрацию  $\beta_2$ -агонистов снаружи клеток, т.е. в области  $\beta_2$ -адренорецепторов, тем самым усиливая их бронхолитическое действие.

Кроме того, ГКС уже через 15 мин после ингаляции снижают объем кровотока в капиллярах, что приводит к уменьшению отека воспаленных дыхательных путей [19].

Эти эффекты ГКС не связаны с влиянием препаратов на активность генов и называются **внегеномными**.

У больных, которые получают  $\beta_2$ -агонисты длительное время и/или в высоких дозах, чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов значительно снижается. Например, при приеме короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов в течение 1 нед чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов снижается примерно на 20%, а эффективность длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов у больных ХОБЛ снижается на 50% к концу года их приема [20, 21]. Еще одним внегеномным эффектом ГКС является способность этих препаратов увеличивать количество активных  $\beta_2$ -адренорецепторов. Таким образом, ГКС дозозависимо повышают активность  $\beta_2$ -агонистов, что является одним из важных аргументов для назначения ГКС и  $\beta_2$ -агонистов в виде комбинированных препаратов [22].

Внегеномное действие ГКС имеет важное значение для препаратов, применяемых в терапии неотложных состояний (лечение с помощью ИГКС через небулайзер обострений БА и ХОБЛ, терапия стенозирующего ларинготрахеита у детей). При этом противовоспалительная активность ИГКС (геномные эффекты) не всегда совпадает с выраженностью внегеномного действия. Например, будесонид примерно в 2 раза уступает ФП по своей противовоспалительной активности, но при этом значительно превосходит этот препарат по выраженности внегеномных эффектов [23]. Среди ИГКС наиболее выраженным внегеномным действием отличаются будесонид и мометазон.

### Время наступления эффекта

Время наступления эффекта у ИГКС обусловлено несколькими факторами. Во-первых, следует упомянуть степень липофильности молекулы ГКС<sup>1</sup>: липофильные препараты способны быстрее проникать сквозь фосфолипидные мембраны клеток и обладают более высоким сродством к ГКС-рецепторам. Например, при терапии аллергического ринита эффект мометазона отмечается спустя 7 ч после использования, а действие циклесонида и ФП развивается спустя 12 ч и 1–2 сут соответственно [24–26]. Именно в этом порядке указанные препараты располагаются по степени своей липофильности. Но вместе с тем на время начала эффекта большое влияние оказывает внегеномная активность ГКС, поэтому будесонид, обладающий минимальной липофильностью по сравнению с другими ГКС, можно успешно использовать для неотложной терапии приступов БА и ложного крупа. Эффект будесонида в этом случае достигается уже в первые часы после ингаляции [17].

### Терапевтическое действие ИГКС у больных БА и ХОБЛ

Терапевтическое действие ИГКС у больных БА и ХОБЛ существенно различается. Для больного бронхиальной астмой ИГКС – важнейший компонент поддерживающей терапии, их использование снижает риск летального исхода, уменьшает число обострений и позволяет достигнуть контроля над симптомами заболевания [27]. Глюкокортикостероиды у больных БА

<sup>1</sup> В качестве меры липофильности обычно используют логарифм отношения растворимости ( $\log P$ ) препарата в октанолу и в воде. Чем выше это отношение, тем более выражены липофильные свойства молекулы ГКС. Наиболее липофильными ГКС являются мометазон фуорат ( $\log P$  октанол/вода 5,5) и циклесонид ( $\log P$  октанол/вода 5,5). Для ФП, беклометазона дипропионата и будесонида  $\log P$  октанол/вода составляет 3,7; 3,5 и 1,6 соответственно.



Таблица 3. Действие ИГКС у больных БА и ХОБЛ

Эффект	БА	ХОБЛ
Снижение летальности	++	+
Снижение количества обострений	+++	++
Профилактика прогрессирования заболевания	+++	++
Повышение качества жизни	++	-
Увеличение показателей спирометрии	+++	+
Усиление эффекта $\beta_2$ -агонистов	+++	+++
Контроль над симптомами	++	+/-
Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений	-	++

восстанавливают поврежденную воспалением структуру эпителия и предотвращают прогрессирование заболевания.

Ингаляционные ГКС единственные препараты, предотвращающие ремоделирование мезенхимального матрикса бронхов: гипертрофию гладких мышц, отложение коллагена в стенке дыхательных путей. Поэтому раннее назначение ГКС для поддерживающей терапии у больных БА имеет принципиальное значение и предотвращает развитие необратимой бронхообструкции [28].

При хронической обструктивной болезни легких ИГКС уменьшают количество обострений и незначительно сокращают ежегодное снижение показателей спирометрии. Однако в целом эффект ГКС у больных ХОБЛ существенно более скромный, чем у больных БА [7].

В то же время у больных ХОБЛ, принимающих ИГКС, уменьшается выраженность системного воспаления. Под действием этих препаратов в тканях легких сокращается синтез цитокинов и медиаторов воспаления, таким образом, снижается поступление этих веществ в системный кровоток (ИЛ-8, С-реактивный протеин, ФНО- $\alpha$ ) [29, 30]. Между тем высокие концентрации в крови С-реактивного протеина и ФНО- $\alpha$  существенно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, например инфаркта миокарда и инсульта [31].

Благодаря способности снижать выраженность системного воспаления ИГКС уменьшают у больных ХОБЛ риск нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и снижают летальность от сердечно-сосудистых причин [32, 33].

Особенности действия ИГКС у больных БА и ХОБЛ представлены в табл. 3.

Ингаляционные ГКС при назначении в высоких дозах (2000 мкг) через небулайзер могут служить альтернативой системным ГКС при терапии обострений БА и ХОБЛ [34, 35].

### Абсорбция ИГКС с поверхности бронхов, их биодоступность и период полувыведения

Эпителий бронхов покрыт тонким (10–50 мкм) слоем жидкости, которая под воздействием ресничек эпителиоцитов перемещается со скоростью порядка 60 мкм/с. Общее количество жидкости на поверхности эпителия бронхов, по разным оценкам, составляет от 15 до 70 мл [36].

Ингаляционные ГКС являются липофильными соединениями с низкой растворимостью в воде. Поэтому для преодоления слоя жидкости на поверхности эпителия некоторым препаратам может потребоваться значительное время. Например, среднее время абсорбции ФП составляет более 8 ч, а менее липофильному будесониду для абсорбции требуется всего 6 мин [37, 38].

Преодолев слой жидкости, ИГКС абсорбируются на поверхности слизистой оболочки бронхов, молекулы ГКС поступают в клетки или проникают в капилляры и оказываются в системном кровотоке. При этом биодоступность ГКС через дыхательные пути может быть существенно выше, чем биодоступность через желудочно-кишечный тракт.

Глюкокортикостероиды, которые медленно абсорбируются с поверхности бронхов и длительное время поступают в кровь, создают относительно постоянную концентрацию препарата в плазме. Например, период полувыведения ФП составляет примерно 9 ч, таким образом, при назначении препарата каждые 12 ч организм к моменту очередной ингаляции не успевает полностью удалить из крови предыдущую дозу препарата [39]. Важно отметить, что организм реагирует на постоянное присутствие ГКС в крови снижением синтеза собственного кортизола [40]. Было доказано, что ФП обладает наиболее выраженным неблагоприятным влиянием на функцию надпочечников и “отвечает” за 91% всех случаев острой надпочечниковой недостаточности, связанной с приемом ИГКС [41]. На этом фоне будесонид или беклометазона дипропионат (БДП), обладающие существенно более короткими периодами полувыведения (табл. 4), выглядят более безопасными, несмотря на то что после однократного назначения пиковая концентрация в крови у этих препаратов существенно выше, чем у ФП [39].

Короткий период выведения и высокий системный клиренс представляются двумя главными условиями безопасности ИГКС для больного. При назначении ИГКС с периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ), равным 2,3 ч, ожидаемая супрессия кортизола составляет 17%, при увеличении  $T_{1/2}$  до 5,8 ч синтез кортизола подавляется уже на



Таблица 4. Сравнительная характеристика ИГКС (по [52])

Параметры	БДП/БМП	Будесонид	ФП	ЦИК/дез-ЦИК	МФ
Биодоступность при приеме внутрь, % от дозы	<1 (БДП) 26 (БМП)	11	<1	<1 (ЦИК) <1 (дез-ЦИК)	<1
Активация in situ	Частично	Нет	Нет	Есть	Нет
Активный метаболит	БМП	Нет	Нет	Дез-ЦИК	Нет
Эстерификация	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
Относительная аффинность к ГКС-рецептору (аффинность дексаметазона принята за 100)	53 (БДП) 1345 (БМП)	935	1800	12 (ЦИК) 1200 (дез-ЦИК)	1235
Липофильность	Средняя (БДП) Высокая (БМП)	Низкая	Высокая	Очень высокая	Очень высокая
Свободная фракция препарата в плазме, %	13 (БДП)	12	10	1	1
$T_{1/2}$ , ч	0,5 (БДП) 2,7 (БМП)	2,8	7,8	0,36 (ЦИК) 3,40 (дез-ЦИК)	4,5
$V_d$ , л	20 (БДП) 424 (БМП)	183	318	207 (ЦИК) 897 (дез-ЦИК)	–
Cl, л/ч	15 (БДП) 120 (БМП)	84	69	152 (ЦИК) 228 (дез-ЦИК)	53,5
Эффект первого прохождения через печень	Препарат метаболизируется эстеразами, присутствующими в большинстве тканей	Нет	Есть	Препарат активируется in situ, печеночный метаболизм не имеет значения	Есть
Метаболизм в печени		СУРЗА4			Нет данных
Обозначения: БМП – беклометазона монопропионат, МФ – мометазона фуруат, ЦИК – циклесонид, дез-ЦИК – дезизобутирилциклесонид, дезциклесонид, Cl – клиренс, СУРЗА4 – цитохром P450, $T_{1/2}$ – период полувыведения, $V_d$ – объем распределения.					

37,5%, а при  $T_{1/2}$  11,6 ч – на 61,7% [42]. Таким образом, более безопасным представляется использование препаратов с минимальным значением  $T_{1/2}$  [43].

Биодоступность ИГКС зависит от формы доставки. Например, при ингаляции ФП в виде порошка в крови оказывается значительно меньше препарата, чем при использовании дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с НФА (с пропеллентом на фторуглеродной основе). Современные мелкодисперсные аэрозоли обеспечивают более высокий уровень легочной депозиции, так как продуцируют существенно более мелкие частицы аэрозоля, способные достигать бронхиол и альвеол, где всасывание ИГКС в кровь облегчается, так как в альвеолах толщина слоя ткани между эпителием и просветом капилляра составляет всего 0,2–0,5 мкм. Таким образом, повышение легочной депозиции может сопровождаться значительным увеличением количества препарата, достигшего системного кровотока [44].

Проблема безопасности при терапии ИГКС была решена лишь с появлением нового поколения препаратов, которые практически не абсорбируются в системный кровоток. Например, у циклесонида и мометазона фуруата доля пре-

парата, поступающего в системный кровоток после ингаляции, составляет менее 1% от дозы. Благодаря низкой биодоступности циклесонид безопасен даже при назначении в виде мелкодисперсного аэрозоля, обеспечивающего легочную депозицию препарата на уровне 55% [45].

Другим ИГКС, который после ингаляции практически не поступает в системный кровоток, является мометазон. При использовании этого препарата у здоровых добровольцев в дозе 1000 мкг (максимальная терапевтическая доза составляет 800 мкг/сут) концентрация мометазона в крови у 92% испытуемых оказалась ниже порога чувствительности (50 пг/мл) [46]. Для сравнения: после ингаляции БДП в дозе 200 мкг его концентрация в крови примерно в 1000 раз выше, чем концентрация мометазона [44].

Еще одним свойством, повышающим безопасность терапии ГКС, является активация препарата непосредственно в месте его действия. Пока этим свойством обладает только циклесонид, молекула которого имеет очень низкую ГКС-активность (относительная аффинность<sup>2</sup> 12). Однако в эпителии дыхательных путей цик-

<sup>2</sup> По отношению к дексаметазону, аффинность которого принята за 100.



лесонид гидролизуеться до существенно более активного дезциклесонида (относительная аффинность 1200) [47]. Гидролиз циклесонида избирательно происходит в эпителии бронхов и полости носа, однако в тканях ротоглотки, на поверхности кожных покровов и в плазме крови циклесонид относительно стабилен и лишь в незначительной степени превращается в свою активную форму [48]. Это свойство препарата снижает риск развития местных (в ротоглотке) и системных нежелательных эффектов.

Таким образом, ИГКС первого поколения БДП и будесонид достаточно активно проникают в системный кровоток, но так же быстро покидают организм, так как обладают коротким (2–3 ч) периодом полувыведения [49, 50]. Кроме того, активность этих препаратов ниже, чем активность ГКС последующих поколений.

Флутиказона пропионат обладает низкой биодоступностью, но при этом в 2 раза более активен по сравнению с БДП и отличается большим периодом полувыведения (8–9 ч) [51]. Длительное пребывание этого препарата в крови создает условия для снижения синтеза кортизола в организме.

Глюкокортикостероиды последнего поколения (мометазон и циклесонид), несмотря на высокую активность, обладают низкой биодоступностью и сравнительно более коротким периодом полувыведения, что делает эти препараты достаточно безопасными.

### Объем распределения ИГКС

Объем распределения ( $V_d$ ) – фармакокинетический показатель, позволяющий охарактеризовать способность препарата распределяться из кровотока в органы и ткани организма. С помощью величины  $V_d$  можно прогнозировать риск нежелательных реакций, связанных с поступлением ГКС в ткани. Препараты с более высоким  $V_d$  более активно накапливаются в тканях, что увеличивает риск нежелательных эффектов.

Из представленных на отечественном рынке ИГКС наибольшим объемом распределения обладает активный метаболит БДП – 17-беклометазона монопропионат (см. табл. 4). Таким образом, хотя БДП уступает по противовоспалительной активности будесониду и ФП, он может превосходить эти препараты в плане риска побочных эффектов, таких, например, как задержка роста у детей.

### Связь с белками плазмы

В плазме часть препарата связывается с белками. Связанная с белками плазмы фракция препарата утрачивает способность распределяться в

ткани организма и, как следствие, не может вызывать нежелательных эффектов. Высокий уровень связи с белками плазмы (см. табл. 4) служит фактором, повышающим безопасность ИГКС.

### Эстерификация

Ряд ИГКС (будесонид и циклесонид) способны образовывать эфиры с жирными кислотами в клетках легочного эпителия. Эфиры будесонида и циклесонида не обладают ГКС-активностью. Эстерификация этих ГКС является обратимой, таким образом, когда концентрация свободного препарата в клетках снижается, эстерифицированная фракция под воздействием липаз восстанавливается до свободного препарата [53]. Эфиры ГКС обладают высокой липофильностью и задерживаются в клетках на значительный период. Таким образом, эстерификация существенно удлиняет время пребывания препарата в дыхательных путях и, следовательно, продолжительность действия [54]. Благодаря этому имеется возможность назначать препараты, способные к эстерификации, 1 раз в день<sup>3</sup>. Кроме того, эстерификация снижает системную абсорбцию препарата и делает лечение более безопасным.

### Нежелательные лекарственные реакции ИГКС

Риск возникновения и выраженность нежелательных лекарственных реакций увеличиваются пропорционально дозе ГКС и продолжительности лечения. К числу нежелательных эффектов относят: орофарингеальный кандидоз, изменение тембра голоса (дисфония), угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (угнетение синтеза кортизола и острая надпочечниковая недостаточность при внезапной отмене ГКС), различные проявления синдрома Кушинга, снижение костной плотности у взрослых, развитие катаракты (пожилые) и глаукомы, появление капиллярпатий и истончение кожного покрова.

Дисфония (охриплость голоса) встречается в той или иной степени почти у половины больных, использующих ИГКС в виде ДАИ. Причина дисфонии заключается в миопатии мышц гортани. Применение спейсера не уменьшает риск развития этого нежелательного явления, однако после отмены ГКС дисфония исчезает [55]. Другим частым нежелательным эффектом ГКС яв-

<sup>3</sup> Наряду с будесонидом и циклесонидом 1 раз в день может назначаться мометазон. Хотя этот препарат не подвергается эстерификации, благодаря высокой липофильности молекулы мометазона задерживаются в клетках дыхательных путей на длительное время, что создает условия для применения препарата 1 раз в день.



ляется развитие орофарингеального кандидоза (риск кандидоза имеет дозозависимый характер) [56]. Ингаляции через спейсер и полоскание полости рта после ингаляции достоверно снижают риск этой инфекции. Все остальные нежелательные явления при использовании ГКС встречаются существенно реже.

Особенно остро стоит вопрос о безопасности ИГКС у детей. В частности, предметом постоянной дискуссии является задержка роста у детей, принимавших ИГКС. В проведенных исследованиях установлено, что влияние ИГКС на рост может колебаться от слабого замедления роста в течение первого года лечения до отсутствия долгосрочного влияния на рост во взрослом состоянии [57].

### Ингаляционные ГКС и риск развития пневмонии

Помимо противовоспалительного и внегеномного действия все ИГКС способны в различной мере выступать в качестве агентов, обладающих иммуносупрессивной активностью. По оценкам *in vitro*, способность ГКС угнетать активность клеток иммунной системы может значительно различаться. Так, в сравнительных исследованиях было выявлено, что ФП оказывает иммуносупрессивное воздействие на альвеолярные макрофаги примерно в 10 раз сильнее, чем будесонид [58].

Долгое время было принято считать, что иммуносупрессивное действие ГКС у больных БА проявляется лишь незначительным увеличением частоты вирусных инфекций. Однако исследования последних лет показали, что наряду с вирусными инфекциями больные БА, получающие ИГКС, чаще подвергаются риску пневмонии [59]. Например, по сравнению с больными, которым были назначены низкие ( $\leq 200$  мкг/сут) дозы БДП, у больных, получавших ФП в дозе до 250 мкг, риск пневмонии оказался на 36% выше, а при приеме ФП в дозах, превышающих 250 мкг, развитие пневмонии отмечалось на 87% чаще. Назначение больным бронхиальной астмой БДП и будесонида не приводило к достоверному повышению риска развития пневмонии, хотя тенденция к увеличению числа случаев пневмонии прослеживалась и при назначении этих препаратов.

В любом случае у больных БА в целом отмечаются низкие показатели заболеваемости пневмонией, поэтому повышение риска развития этого заболевания под воздействием ГКС не имеет существенного клинического значения, особенно с учетом отношения польза–риск от применения ГКС для терапии БА.

**Таблица 5.** Увеличение риска пневмонии (в %) у больных ХОБЛ при приеме ИГКС. Результаты клинических и наблюдательного исследований [64–66]

ИГКС	Клинические исследования	Наблюдательное исследование
Флутиказона фураат	+200 (p = 0,003)	–
Мометазона фураат	+100 (NS)	–
Флутиказона пропионат	+67 (p < 0,001)	+101
БДП	Нет данных	+41
Будесонид	+19 (NS)	+17

Обозначения: NS – недостоверно.

Более тревожным фактом является увеличение риска пневмонии у больных ХОБЛ. Так, при анализе результатов исследований с применением ФП было выявлено, что назначение этого препарата (как самостоятельно, так и в комбинации с салметеролом) вызывает от 4 до 6 дополнительных случаев пневмонии на каждые 100 больных [60, 61].

Имеющиеся в нашем распоряжении данные (табл. 5) свидетельствуют о том, что ИГКС существенно отличаются друг от друга по способности увеличивать риск пневмонии, это дает врачу возможность подбирать для терапии больных ХОБЛ более безопасные препараты. Эффективность подобной стратегии была подтверждена в шведском исследовании PATHOS (Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting  $\beta_2$  agonist: observational matched cohort study) [62]. В этом исследовании терапия будесонидом/формотеролом по сравнению с терапией ФП/салметеролом позволила в условиях реальной клинической практики сократить общее число пневмоний на 74% (p < 0,0001) и, соответственно, снизить связанную с пневмонией летальность на 76% (p < 0,0025).

Следует также отметить, что риск развития пневмонии может быть связан с дозой препарата. Так, у ФП отмечается выраженный дозозависимый эффект: при использовании этого препарата в низких дозах риск пневмонии повышается на 55%, а у больных, получающих этот препарат в высоких дозах, – на 119%. Напротив, у будесонида доза практически не влияет на увеличение частоты пневмоний: при использовании низких доз риск пневмонии повышается на 8%, при использовании высоких доз – на 10% [63, 64].

Таким образом, риск развития пневмонии у больных ХОБЛ существенно различается в зависимости от препарата. Это обстоятельство может объясняться различиями в иммуносупрессив-



ной активности ГКС и в их дозах. Однако, по-видимому, ключевое значение для понимания этого явления должно придаваться особенностям микрокинетики разных ГКС.

Как отмечалось выше, дыхательные пути человека покрыты тонким слоем жидкости в количестве 15–70 мл [36]. Для того чтобы абсорбироваться клетками эпителия, ИГКС должны сначала раствориться в этой жидкости. При этом растворимость ФП в жидкости существенно ниже, чем у будесонида (14,0 и 0,04 мкг/мл соответственно) [67]. Поэтому в то время как будесонид сравнительно быстро (минуты) растворяется и затем абсорбируется в ткани, ФП более 8 ч остается в высокой концентрации на поверхности эпителия дыхательных путей, что может приводить к значительному снижению местного иммунитета [37].

### Заключение

Класс ИГКС в настоящее время представлен несколькими препаратами, которые значительно различаются по своей противовоспалительной активности, выраженности внегеномных эффектов и безопасности. Выбирая препарат для лечения больного, следует учитывать многообразие ИГКС и различия в клинической фармакологии этих препаратов.

### Список литературы

1. Cobanoglu N. // *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2012. V. 11. № 3. P. 210.
2. Barnes P.J. // *Br. J. Pharmacol.* 2011. V. 163. № 1. P. 29.
3. Mash B. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. № 1. CD002160.
4. Toogood J.H. // *Advances in the Use of Inhaled Corticosteroids* / Ed by R. Ellul-Micallef et al. Hong Kong, 1987. P. 140–149.
5. Barnes P.J. et al. // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 25. № 3. P. 552.
6. Barnes P.J. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 38. P. 32899.
7. Sethi S. et al. // *Am. J. Med.* 2012. V. 125. № 12. P. 1162.
8. Jen R. et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012. V. 7. P. 587.
9. Barnes P.J. // *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. 2010. P. 159–199.
10. Malmstrom K. et al. // *Ann. Intern. Med.* 1999. V. 130. № 6. P. 487.
11. Barnes P.J. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. V. 131. № 3. P. 636.
12. Masoli M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 23. № 4. P. 552.
13. Holt S. et al. // *Br. Med. J.* 2001. V. 323. № 7307. P. 253.
14. Powell H., Gibson P.G. // *Med. J. Aust.* 2003. V. 178. № 5. P. 223.
15. Derendorf H. et al. // *Eur. Respir. J.* 2006. V. 28. № 5. P. 1042.
16. *British Guideline on the Management of Asthma*. May 2008 (revised January 2012). Available on the BTS web site // <https://www.brit-thoracic.org.uk>
17. Rodrigo G.J. // *Chest.* 2006. V. 130. № 5. P. 1301.
18. Horvath G., Wanner A. // *Eur. Respir. J.* 2006. V. 27. P. 172.
19. Mendes E. et al. // *ERS Annual Congress 2012 (P4827)*. <http://www.ers-education.org>
20. Salpeter S.R. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2004. V. 140. № 10. P. 802.
21. Rennard S.I. et al. // *Drugs.* 2009. V. 69. № 5. P. 549.

22. Black J.L. et al. // *Chest.* 2009. V. 136. № 4. P. 1095.
23. Mendes E.S. et al. // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 21. P. 989.
24. Berkowitz R. et al. // *Allergy Asthma Proc.* 1999. V. 20. № 3. P. 167.
25. Ratner P.H. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. V. 118. P. 1142.
26. Corren J. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. V. 104. P. S144.
27. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Global Initiative for Asthma. Updated 2012 // <http://www.ginasthma.org/documents/4>
28. Selroos O. et al. // *Respir. Med.* 2004. V. 98. № 3. P. 254.
29. Sin D. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. V. 170. P. 760.
30. Ozol D. et al. // *Respir. Med.* 2005. V. 99. № 12. P. 1494.
31. Ställberg B. et al. // *Respir. Res.* 2009. V. 10. P. 11.
32. Löfdahl C.G. et al. // *Eur. Respir. J.* 2007. V. 29. № 6. P. 1115.
33. Loke Y.K. et al. // *Eur. Respir. J.* 2010. V. 35. № 5. P. 1003.
34. Chian C.F. et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011. V. 24. № 2. P. 256.
35. Gunen H. et al. // *Eur. Respir. J.* 2007. V. 29. № 4. P. 660.
36. Rennard S.I. et al. // *J. Appl. Physiol.* 1986. V. 60. № 2. P. 532.
37. Miller-Larsson A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. V. 162. № 4. Pt. 1. P. 1455.
38. Dalby C. et al. // *Respir. Res.* 2009. V. 10. P. 104.
39. Källén A., Thorsson L. // *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2003. V. 30. № 4. P. 239.
40. Lipworth B.J. // *Arch. Intern. Med.* 1999. V. 159. № 9. P. 941.
41. Todd G.R. et al. // *Arch. Dis. Child.* 2002. V. 87. № 6. P. 457.
42. Hochhaus G. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* 1997. V. 37. № 10. P. 881.
43. *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology* / Ed. by C.J. van Boxtel et al. 2nd ed. Amsterdam; Washington, 2008.
44. Seale J.P., Harrison L.I. // *Respir. Med.* 1998. V. 92. Suppl. A. P. 9.
45. Newman S. et al. // *Respir. Med.* 2006. V. 100. № 3. P. 375.
46. Affrime M.B. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* 2000. V. 40. № 11. P. 1227.
47. Nave R. et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005. V. 18. № 6. P. 390.
48. Nave R., McCracken N. // *J. Asthma Allergy.* 2008. V. 1. P. 11.
49. Van den Bosch J.M. et al. // *Biopharm. Drug Dispos.* 1993. V. 14. № 5. P. 455.
50. Holz O. et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004. V. 17. № 4. P. 233.
51. Esmailpour N. et al. // *Eur. Respir. J.* 1997. V. 10. № 7. P. 1496.
52. Cerasoli F. Jr. // *Chest.* 2006. V. 130. № 1. Suppl. P. 54S.
53. Edsbäcker S., Brattsand R. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. V. 88. P. 609.
54. Miller-Larsson A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. V. 149. Suppl. 4. Pt. 2. P. A466.
55. Kim H.S. et al. // *J. Voice.* 2011. V. 25. № 1. P. 88.
56. Thomas M.S. et al. // *Aust. Dent. J.* 2010. V. 55. № 2. P. 128.
57. Roizen J. et al. // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012. V. 19. № 1. P. 53.
58. Ek A. et al. // *Allergy.* 1999. V. 54. № 7. P. 691.
59. McKeever T. et al. // *Chest.* 2013. V. 144. № 6. P. 1788.
60. Calverley P.M.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 356. P. 775.
61. Wedzicha J.A. et al.; INSPIRE Investigators // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 177. P. 19.
62. Janson C. et al. // *Br. Med. J.* 2013. V. 346. P. f3306.
63. Nannini L. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. № 9. CD006829.
64. Singh S., Loke Y.K. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010. V. 16. № 2. P. 118.
65. Dransfield M. et al. // *Lancet Respir. Med.* 2013. V. 1. № 3. P. 210.
66. Suissa S. et al. // *Thorax.* 2013. V. 68. P. 1029.
67. Pedersen S., O'Bryne I. // *Allergy.* 1997. V. 52. Suppl. 39. P. 1.