

Эффективность и безопасность ингаляционных и интраназальных глюкокортикостероидов: особенности препаратов будесонида

Н.А. Вознесенский, Н.П. Княжеская

В настоящее время **бронхиальную астму** (БА) рассматривают как особое хроническое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с прогрессирующим течением этого воспаления без специальной терапии. Основой терапии для длительного контроля воспалительного процесса являются **ингаляционные глюкокортикостероиды** (ИГКС), которые следует применять при персистирующей БА любой степени тяжести.

Аллергический ринит (АР) часто сочетается с БА и служит фактором риска ее развития. В отчете рабочей группы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), разработанном в сотрудничестве со Всемирной организацией здравоохранения, указывается на общность патогенеза и течения АР и БА. Выдвинутая концепция “единая дыхательная система, единое заболевание” требует своевременного и адекватного лечения АР.

Глюкокортикостероиды (ГКС) были синтезированы в конце 1940-х годов и вначале существовали исключительно в виде системных (пероральных и инъекционных) форм. Практически сразу было начато их применение в лечении тяжелых форм БА, однако оно ограничивалось выраженными системными **нежелательными эффектами** (НЭ): развитием стероидного васкулита, остеопороза, синдрома Кушинга и т.д. Поэтому врачи и пациенты считали назначение ГКС крайней мерой, “терапией отчаяния”.

Попытки ингаляционного применения системных ГКС не увенчались успехом, поскольку при таком способе введения сохранялись их НЭ, а терапевтическое действие было минимальным. Надо отметить, что и в наше время некоторые врачи рекомендуют пациентам использовать системные ГКС через небулайзер, что является недопустимым. Для разработки топических (ингаляционных и интраназальных) форм ГКС потребовалось около 30 лет. Впервые топический ГКС (беклометазона дипропионат) был применен в 1971 г. при АР, а в 1972 г. – и при БА.

Эффективность и безопасность ИГКС

К ГКС (ингаляционным и интраназальным) относятся беклометазона дипропионат, будесонид, мометазон

на фуроат, триамцинолона ацетонид, флунизолид и флутиказона пропионат. Они выпускаются в виде дозированных аэрозольных ингаляторов, порошковых ингаляторов, растворов для использования через небулайзер, интраназальных спреев. В многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях у больных БА показана эффективность всех доз ИГКС в сравнении с плацебо (уровень доказательности А). Все ИГКС в эквивалентных дозах обладают одинаковым противовоспалительным действием (уровень доказательности А).

Противовоспалительный эффект ИГКС при БА связан с их ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы (включая продукцию цитокинов, лейкотриенов и простагландинов). ИГКС увеличивают продукцию противовоспалительных белков (липокортина-1), усиливают апоптоз эозинофилов, стабилизируют клеточные мембраны, уменьшают проницаемость сосудов, улучшают функцию β_2 -адренорецепторов, повышая их чувствительность и стимулируя их синтез.

ИГКС отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстротой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно учитывать, что лечение ИГКС является местным, обеспечивая выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных НЭ.

Системная биодоступность ИГКС складывается из пероральной и легочной биодоступности. Пероральная биодоступность зависит от абсорбции в желудочно-кишечном тракте той части дозы ИГКС, которая при ингаляции осела в ротоглотке и была проглочена, и от выраженности пресистемного метаболизма (эффекта “первого прохождения” через печень), благодаря которому в системный кровоток поступают неактивные метаболиты (за исключением беклометазона 17-монопропионата – активного метаболита беклометазона дипропионата). Легочная биодоступность обусловлена легочной депозицией ИГКС (что зависит от ингаляционного устройства и правильности выполнения маневра) и абсорбцией препарата в дыхательных путях.

Риск развития системных НЭ определяется системной биоактивностью препарата, которая в свою очередь зависит от нескольких фармакокинетических параметров: липофильности, объема распределения и периода полувыве-

Николай Арнольдович Вознесенский – канд. мед. наук, зав. лабораторией НИИ пульмонологии ФМБА.
Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

ведения. Для более липофильных препаратов (флутиказона пропионат и мометазона фураат) характерен большой объем распределения, что может сопровождаться увеличенным риском развития системных НЭ. Чем больше объем распределения, тем лучше препарат проникает в ткани и внутрь клеток и тем больше период его полувыведения. Другими словами, ИГКС с большей липофильностью в целом эффективнее, но при этом они могут иметь худший профиль безопасности.

При интраназальном введении ГКС быстрый мукоцилиарный клиренс переносит препарат из носа в ротоглотку, где значительная часть введенной дозы проглатывается. Более высокая липофильность интраназального ГКС уменьшает его растворимость в воде и увеличивает процент препарата, удаленный назоцилиарным клиренсом до проникновения в клетки-мишени, т.е. снижает его эффективность. В ряде исследований показано, что при АР меньшие дозы менее липофильных препаратов (будесонид) так же эффективны, как более липофильные ГКС – флутиказона пропионат и мометазона фураат. Напротив, риск угнетения функции надпочечников при использовании высоколипофильных ГКС больше. Терапия интраназальным флутиказона пропионатом (200 мкг/сут) в течение 2 нед приводила к достоверному снижению утреннего уровня кортизола в сыворотке и суточной экскреции кортизола.

Большинству больных для достижения контроля БА достаточно использовать низкие или средние дозы ИГКС. Поскольку кривая “доза–эффект” в области высоких доз ИГКС практически выходит на плато (по таким показателям, как симптомы БА, параметры функции внешнего дыхания, бронхиальная гиперреактивность), то перевод на высокие и сверхвысокие дозы значительно не улучшает контроль БА, но увеличивает риск развития НЭ.

Существует, однако, четкая связь между дозой ИГКС и эффективностью профилактики тяжелых обострений БА. Следовательно, у ряда больных тяжелой БА предпочтительно длительное назначение высоких доз ИГКС, которое позволяет уменьшить потребность в курсах системных ГКС или избежать их длительного (постоянного) применения. При этом профиль безопасности высоких доз ИГКС гораздо более благоприятный, чем у пероральных ГКС.

Тактика лечения ИГКС и комплайнс

ИГКС рассматриваются в качестве средств первой линии при терапии всех патогенетических вариантов БА персистирующего течения начиная с легкой степени тяжести. Чем выше тяжесть течения БА, тем более высокие дозы ИГКС следует применять. По данным ряда исследований, у пациентов, начавших лечение ИГКС не позже 2 лет от дебюта БА, удается добиться существенно больших успехов в лечении БА, чем при старте лечения ИГКС в более поздние сроки (>5 лет).

ИГКС безопасны и не вызывают системных НЭ даже при длительном применении в высоких дозах. Тем не ме-

нее назначение ИГКС по-прежнему вызывает опасения не только у пациентов, но и у врачей. Больные БА часто считают, что их заболевание находится в той стадии, когда еще можно не принимать ИГКС. Нередко и врачи, не занимающиеся лечением БА, отговаривают пациентов от приема ИГКС. Зачастую осложнения от длительного приема системных ГКС отождествляются с НЭ, возможными при использовании ИГКС, путаются понятия “поддерживающая терапия для контроля заболевания” и “привыкание к лекарственным препаратам”. Кроме того, многие пациенты пытаются использовать ИГКС для купирования симптомов БА и, не получая желаемого облегчения, считают их неэффективными. Неправильная тактика лечения БА приводит к усилению симптомов заболевания, снижению качества жизни, развитию толерантности к лекарственным препаратам и к увеличению их использования.

Отсутствие адекватной терапии ИГКС может привести не только к неконтролируемому течению БА, но и к развитию жизнеугрожающих состояний, требующих назначения системной терапии ГКС. В свою очередь, длительная терапия даже небольшими дозами системных ГКС может сформировать ятрогенные болезни.

В беседах с пациентом следует обращать внимание на то, что нельзя самостоятельно прекращать назначенное базисное лечение при уменьшении и даже исчезновении симптомов. Врач, назначающий ингаляционные препараты, должен тщательно объяснять пациентам технику ингаляции, а на последующих приемах – проверять правильность ее выполнения. При использовании ИГКС правильная техника ингаляции особенно важна для обеспечения должной эффективности лечения и профилактики местных НЭ. Современные ингаляционные устройства, в том числе порошковые ингаляторы, позволяют облегчить проведение ингаляции, улучшить комплайнс пациентов и контроль БА.

Особой проблемой у больных БА служат сопутствующие заболевания верхних дыхательных путей – аллергический ринит и **полипозный риносинусит** (ПРС), которые отягощают течение БА и серьезно ухудшают качество жизни пациентов.

Основой терапии среднетяжелого/тяжелого АР служат интраназальные ГКС, которые уменьшают все симптомы АР, включая заложенность носа – наиболее резистентный к лечению симптом.

ПРС выявляется у 5–10% взрослых больных БА, причем при аспириновой БА – еще чаще (до 40%). Сочетание полипоза носа и БА представляет собой серьезную проблему. В этом контексте ПРС оказывается важен не только как упорно рецидивирующая болезнь, но и как фактор риска манифестации БА, ее тяжелого течения и жизнеугрожающих обострений. Интраназальные ГКС значительно уменьшают размеры полипов и отек слизистой оболочки, не приводя даже при длительном лечении к атрофическим изменениям слизистой. Особенно важно, что длительное лечение интраназальными ГКС предотвращает нарастание

бронхиальной гиперреактивности и бронхиальной обструкции у больных ПРС.

Особенности будесонида

Из всех ИГКС будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к ГКС-рецепторам и низкой системной биоактивностью.

Для будесонида доказана возможность применения один раз в сутки. Это обусловлено тем, что будесонид формирует внутриклеточное депо в дыхательных путях благодаря обратимой эстерификации. Будесонид способен образовывать внутри клеток конъюгаты с длинноцепочечными жирными кислотами (олеиновой, стеариновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой). Эти конъюгаты отличаются исключительно высокой липофильностью, которая значительно превышает таковую у других ИГКС. При снижении концентрации свободного будесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, и высвобождающийся из эфиров будесонид вновь связывается с рецептором. Подобный механизм не свойствен другим ГКС и способствует пролонгации противовоспалительного эффекта.

В ряде исследований показано, что внутриклеточное депонирование может оказаться более важным для активности препарата, чем сродство к рецептору. Интенсивность образования эфиров будесонида неодинакова в разных тканях: при внутримышечном введении будесонида крысам в мышечной ткани эстерифицируется около 10% препарата, а в легочной – 30–40%. При интратрахеальном введении эстерифицируется не менее 70% будесонида, а в плазме его эфиры не определяются. Таким образом, будесонид обладает выраженной селективностью в отношении ткани легких.

Вне связи с жирными кислотами будесонид обладает наименьшей липофильностью среди используемых в настоящее время ингаляционных и интраназальных ГКС и, следовательно, имеет меньший объем распределения. Этому способствует также незначительная эстерификация препарата в мышечной ткани (определяющая значительную долю системного распределения препарата в организме) и отсутствие липофильных эфиров в системной циркуляции. Доля свободного будесонида, не связанного с белками плазмы, немногим превышает 10%, а период полувыведения составляет всего 2,8 ч, поэтому можно предполагать, что потенциальная системная активность будесонида будет незначительной. Вероятно, именно этими факторами объясняется меньшее воздействие будесонида на синтез эндогенного кортизола в сравнении с более липофильными препаратами.

Будесонид является единственным ИГКС, эффективность и **безопасность** которого были подтверждены в значительном количестве исследований **у детей в возрасте от 6 мес.** Кроме того, будесонид является единственным препаратом из числа ИГКС, который по классификации

FDA (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) относится к категории В – препаратам, для которых нет доказательств риска применения **при беременности.**

При регистрации нового лекарственного препарата в США FDA присваивает ему определенную категорию риска при применении у беременных женщин. Определение категории производится на основании результатов исследований его тератогенности у животных и информации о предшествующем применении у беременных женщин. В США всеми фармацевтическими компаниями на основании специально разработанного руководства ведется регистр, в котором учитываются все случаи применения препаратов у беременных женщин. Естественно, вначале данные имеются только по оригинальному препарату, однако по мере клинического использования появляются новые данные о безопасности у беременных как оригинального, так и генерических препаратов и может производиться пересмотр категории. В FDA создана специальная группа (Pregnancy Labeling Task Force), основной задачей которой является пересмотр категорий риска на основании появляющейся информации.

Согласно главе 21 Свода федеральных нормативных актов США при обозначении категории риска при беременности на этикетке лекарства должно быть указано международное (генерическое), а не торговое название препарата. По определению FDA генерическим является препарат, сравнимый с оригинальным по форме выпуска, дозе, пути введения, качеству, производимым эффектам и показаниям. Следовательно, в FDA считается, что генерический препарат будет оказывать те же эффекты при беременности, что и оригинальный препарат. Категория риска при беременности применима как для оригинального препарата, так и для генерических препаратов надлежащего качества. Для генерических препаратов существует упрощенная процедура получения разрешения FDA, согласно которой нет необходимости проводить дорогостоящие исследования на животных и у людей.

В частности, в инструкциях ко всем препаратам будесонида для ингаляционного и интраназального введения, которые официально зарегистрированы в США под разными торговыми названиями, указана одинаковая категория риска применения при беременности. При этом во всех инструкциях ссылаются на результаты одних и тех же исследований у беременных, проведенных в Швеции, с учетом данных которых будесониду была присвоена категория В. Учеными из Швеции собиралась информация о течении беременности и ее исходах у пациенток, принимавших будесонид. Данные заносились в специальный реестр Swedish Medical Birth Registry, где регистрируются практически все беременности в Швеции. При пересмотре категории риска от применения у беременных будесонида эксперты опирались на данные не только по оригинальным препаратам будесонида для ингаляционного и интраназального введения, но и по генерическим препаратам,

которые в тот момент применялись в Швеции. Можно заключить, что категория риска применения при беременности, установленная для оригинальных препаратов, применима и к генерическим препаратам надлежащего качества.

В настоящее время в России зарегистрированы высококачественные генерические препараты будесонида для ингаляционного (**Тафен Новолайзер**) и интраназального (**Тафен назаль**) применения, обладающие выраженным противовоспалительным эффектом и высоким профилем безопасности. Порошковый ингалятор Новолайзер специально разработан, чтобы исключить ошибки при ингаляции, и обеспечивает высокую легочную депозицию будесонида. Особенности фармакокинетики позволяют применять препараты Тафен назаль и Тафен Новолайзер 1 раз в сутки. Дополнительным преимуществом препарата Тафен назаль является отсутствие в его составе такого консерванта, как бензалкония хлорид, что позволяет избежать характерных для этого вещества НЭ – даже после 5 лет применения не выявляется признаков повреждения слизистой оболочки носа.

Таким образом, будесонид эффективно контролирует симптомы БА и АР у большинства пациентов, а также обладает **высокой безопасностью**:

- не вызывает в терапевтических дозах системных НЭ (в том числе остеопороза, ангиопатии и катаракты);
- при длительном применении у детей не замедляет их рост;
- не увеличивает риск аномалий плода при применении у беременных;
- хорошая переносимость обеспечивает высокий compliance.

Рекомендуемая литература

- Цой А.Н. // Аллергология. 1999. Т. 3. С. 25.
- Цой А.Н. // Рус. мед. журн. 2001. Т. 9. С. 182.
- Barnes P.J. // N. Engl. J. Med. 1995. V. 332. P. 868.
- Boorsma M. et al. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. № 7. P. 1427.
- Brattsand R., Miller-Larsson A. // Clin. Ther. 2003. V. 25. P. 28.
- Chisholm S.L. et al. // Respir. Med. 1998. V. 92. P. 421.
- Code of Federal Regulations. Title 21 // www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm
- Derom E. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 157.
- FDA Office of Generic Drugs // www.fda.gov/cder/ogd/index.htm#Introduction
- FDA Pregnancy Labeling Task Force // www.fda.gov/cder/handbook/categc.htm
- Grimfeld A. et al. // Eur. Respir. J. 1994. V. 7. P. 27.
- Guidance for Industry Establishing Pregnancy Exposure Registries // www.fda.gov/cber/gdlns/pregexp.pdf
- Källén B. et al. // Obstet. Gynecol. 1999. V. 93. P. 392.
- Lipworth B.J., Jackson C.M. // Drug Safety. 2000. V. 23. № 1. P. 11.
- Miller-Larsson A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 1455.
- Miller-Larsson A. et al. // Drug Metab. Dispos. 1998. V. 26. P. 623.
- Norjawaara E., de Verdier M.G. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. P. 736.
- Pedersen S., O'Byrne P. // Allergy. 1997. V. 52. Suppl. 39. P. 1.
- Pulmicort Respules FDA approved drug label // www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03Feb_PI/Pulmicort%20Respules_PI.pdf
- Rhinocort prescribing information // www1.astrazeneca-us.com/pi/Rhinocort_Aqua.pdf

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"



Клинические исследования. 2-е изд., испр. и доп. (автор О.Г. Мелихов)

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложены основные теоретические и практические аспекты клинических исследований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу специалистов – минимизировать риск, которому подвергаются участвующие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные данные о свойствах нового лекарственного средства. Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, вопросы планирования, проведения и контроля качества. Особое внимание уделено этическим вопросам.

Второе издание (первое издание выпущено в 2003 г.) дополнено сведениями о нормативных документах Российской Федерации и международных организаций, вышедших в свет в период с 2004 по 2007 г. 200 с.

Для специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей и всех тех, кто интересуется процессом разработки новых лекарственных средств.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru