

Н.М.Ненасева

Безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы

ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

N.M.Nenasheva

Safety of inhaled corticosteroids in the therapy of bronchial asthma

State Institution Russian Medical Postgraduate Academy, the Health Ministry of Russia; Moscow, Russia

Summary

Inhaled corticosteroids (ICS) are the basic medication providing long-term control of asthma. They have a significant antiinflammatory effect leading to decreased mortality, improved lung function, relief of symptoms, reduced exacerbation rate and improved quality of life. Different ICS molecules have different therapeutic index but they act equally in equipotent doses. The maximal effect of ICS is generally seen even in mild to moderate doses which are preferable for regular treatment. Adequate use of mild to moderate doses of ICS is typically accompanied by lower rate of adverse events but the risk of adverse events increase as the dose increase.

Pharmacokinetic properties and mechanism of ICS action, potential systemic and local adverse events and ways to prevent their occurrence have been described in the article.

Key words: bronchial asthma, inhaled steroids, adverse events, beclomethasone dipropionate / formoterol.

Резюме

Основными препаратами, с помощью которых обеспечивается длительный контроль над бронхиальной астмой (БА), являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), обладающие выраженным противовоспалительным эффектом. При воздействии иГКС снижается уровень смертности при БА, улучшается функция легких, облегчаются симптомы, уменьшается число обострений и повышается качество жизни пациентов. Молекулы иГКС могут различаться по своему терапевтическому индексу, но в эквивалентных дозах они одинаково эффективны. Максимальный эффект иГКС проявляется уже при применении низких / средних доз, предпочтительных для длительного лечения БА. При корректном использовании в диапазоне низких / средних доз иГКС проявляется мало нежелательных эффектов (НЭ), однако риск их возникновения увеличивается с повышением доз.

Данная статья посвящена фармакокинетическим свойствам и механизму действия иГКС, возможным локальным и системным НЭ и мерам их профилактики.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, побочные эффекты, беклометазона дипропионат / формотерол.

Глюкокортикостероиды (ГКС), обладающие противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, применяются при лечении бронхиальной астмы (БА) давно. Впервые эффективность системных ГКС при обострении БА была показана еще в 1956 г. [1]. В последующие годы в ряде исследований подтверждена эффективность системных ГКС при лечении острой и хронической БА. Однако одновременно с отмеченной эффективностью системных ГКС были выявлены и нежелательные эффекты (НЭ) этих препаратов, связанные с угнетением функции коры надпочечников, увеличением массы тела, метаболическими нарушениями. Первый ингаляционный ГКС (иГКС) — беклометазона дипропионат (БДП) появился в 1972 г. [2], продемонстрировав свое основное преимущество перед системными ГКС — высокую местную противовоспалительную активность и незначительный системный эффект, что в последующем доказано многочисленными клиническими исследованиями и реальной практикой.

Сегодня очевидно, что иГКС — это революция в лечении БА, обусловившая снижение смертности.

В Российской Федерации для лечения БА зарегистрированы и применяются следующие молекулы иГКС: БДП, будесонид, флутиказона пропионат, циклесонид и мометазона фураат.

Механизм действия иГКС

Противовоспалительный эффект иГКС связан с влиянием на клетки воспаления, формирующие основные патофизиологические изменения при БА (рис. 1).

Механизм этого влияния заключается в следующем [3]: молекула ГКС проникает в цитоплазму клетки и связывается с неактивным глюкокортикоид-рецепторным комплексом, который находится в связи с 2 молекулами белка теплового шока (HSP90) (рис. 2). Образовавшийся комплекс глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор (ГК—ГКР) перемещается в ядро, где связывается с глюкокортикоид-чувствительным элементом ДНК и коактивирующими молекулами. При данном взаимодействии активируется ацетилирование гистонов — белков, с помощью которых снижается плотность хроматина

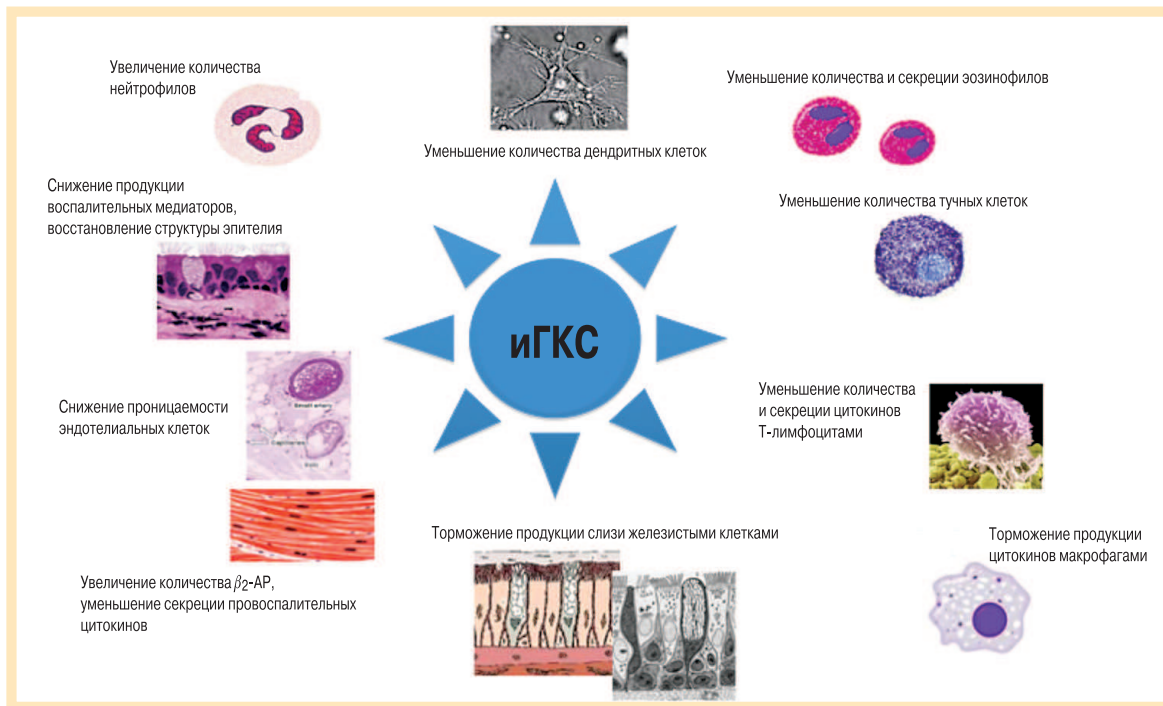


Рис. 1. Влияние ГКС на клетки воспаления в дыхательных путях
Примечание: β_2 -АР – β_2 -адренорецепторы.

и увеличивается доступность ДНК для РНК-полимеразы II, которая обеспечивает синтез мРНК и образование белков, обладающих противовоспалительным эффектом: липокортина-1, β_2 -АР, интерлейкина-10 (IL-10), нейтральной эндопептидазы (НЭП), ингибитора транскрипционного ядерного фактора (iNF)- $\kappa\beta$ и т. п. Этот геномный эффект ГКС называется трансактивацией.

Однако известен и внегеномный эффект ГКС [3], заключающийся в непосредственном взаимодействии ГКС с факторами транскрипции: NF- $\kappa\beta$, активирующим протеином-1 (AP-1) и другими молекулами в цитоплазме клетки. Результатом этой связи становится торможение транскрипции генов, кодирующих синтез провоспалительных белков (IL-1–6, 8, 17, фактора некроза опухоли- α , макрофагального

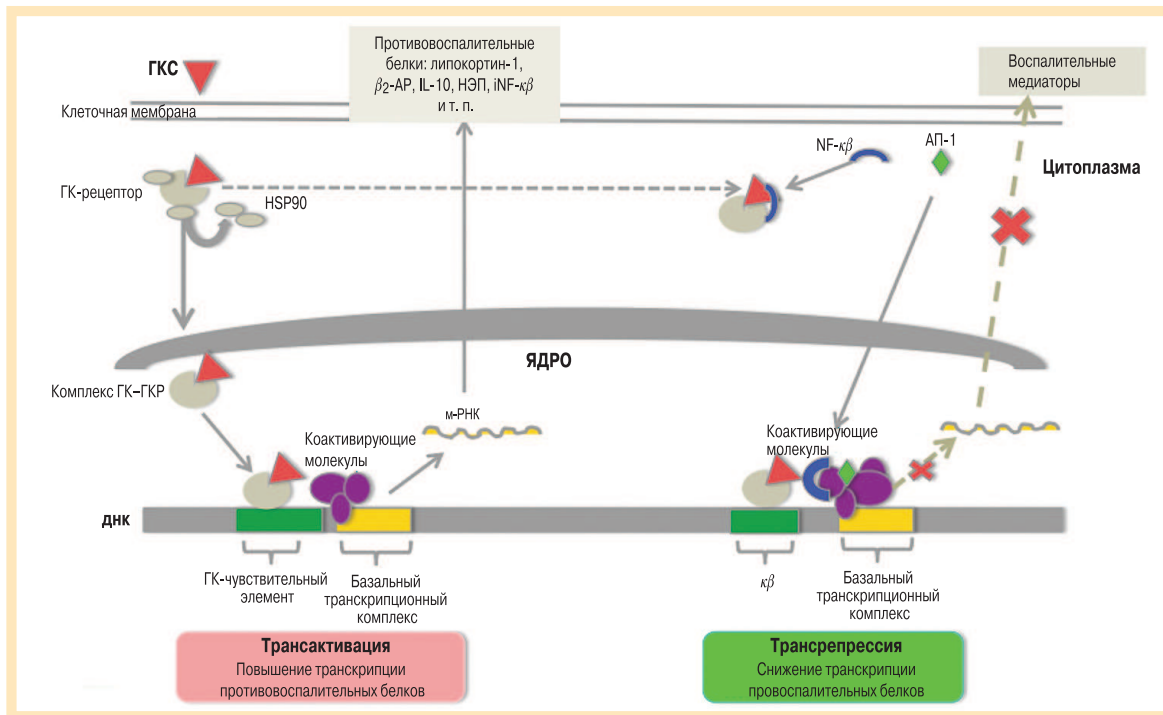


Рис. 2. Механизм действия ГКС

Фармакокинетические свойства различных молекул иГКС [5]

иГКС	Оральная биодоступность, %	Связывание с белками, %	Клиренс, л / ч	Объем распределения, л	Время полужизни, ч
БДП	15	87	230	20	0,1
17-БМП	26	Нет данных	120	424	2,7
Будесонид	11	88	84	183	2,8
Циклесонид	< 1	99	152	207	0,4
Дезциклесонид	< 1	99	396	1 190	3,6–5,1
Флутиказона пропионат	< 1	90	69	318	14,4
Мометазона фуруат	< 1	98	53,5	332	4,5

Примечание: 17-БМП – беклометазона-17-монопропионат.

колониестимулирующего фактора, эотаксина, фосфолипазы А₂, молекул адгезии и т. п.). Этот процесс называется трансрепрессией.

НЭ ГКС опосредуются трансактивацией и связыванием комплекса ГК–ГКР с ДНК, т. е. геномным эффектом, тогда как противовоспалительный эффект преимущественно обусловлен трансрепрессией транскрипционных факторов, т. е. внегеномным эффектом [3]. Поэтому одно из направлений исследования данного класса препаратов нацелено на создание селективного агониста глюкокортикоидного рецептора, индуцирующего преимущественно трансрепрессию, при отсутствии влияния на трансактивацию, что сможет позволить безопасно применять высокие дозы ГКС [4].

Фармакокинетика и фармакодинамика иГКС

Важными фармакокинетическими характеристиками иГКС являются: биодоступность при ингаляционном применении – количество препарата, поступающее в системный кровоток (% к введенной дозе); связывание с белками (пропорция препарата, связывающаяся с белками крови и ставшая неактивной); клиренс, определяемый по объему крови, из которого препарат выводится за единицу времени; объем распределения, отражающий долю препарата во внесосудистом пространстве и характеризующий его липофильность; период полужизни – время, за которое концентрация препарата в плазме уменьшается в 2 раза. В табл. 1 представлены основные фармакокинетические характеристики иГКС [5].

Этими свойствами молекул иГКС определяется терапевтический индекс, т. е. соотношение местной противовоспалительной активности препарата и его системного действия. Более современные молекулы иГКС были созданы в т. ч. с целью повышения терапевтического индекса, но оказалось, что терапевтический индекс уменьшается с повышением дозы любого иГКС (рис. 3) [6]. Поэтому определение минимально эффективной для контроля над БА дозы иГКС является целью безопасной длительной терапии иГКС, а в случае неэффективности низких / средних доз иГКС целесообразно добавление препарата другого класса (длительно действующие β_2 -агонисты или антагонисты лейкотриеновых рецепторов), а не увеличение дозы иГКС.

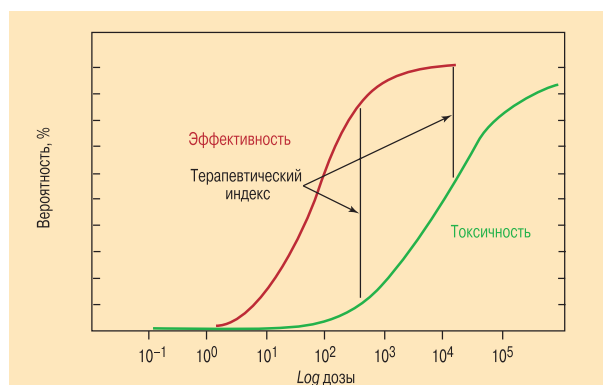


Рис. 3. Кривая доза–ответ: эффективность / токсичность иГКС [6]

Все иГКС в эквивалентных дозах одинаково эффективны (сила рекомендаций А), что доказано многочисленными клиническими исследованиями. В табл. 2 приводятся эквивалентные дозы иГКС, доступных в России [7].

Клинический эффект иГКС развивается постепенно, становясь очевидным с 5–7-го дня терапии. Начальная доза иГКС определяется степенью выраженности клинических проявлений БА и нарушения функции легких. У большинства взрослых больных БА эффект достигается при применении сравнительно низких доз иГКС, эквивалентных 400 мкг в сутки будесонида, но для достижения стабильного контроля над БА необходим длительный постоянный прием иГКС в адекватных для пациента дозах. После достижения стабильного контроля поддерживающая

Таблица 2

Эквивалентные дозы иГКС для базисной терапии БА у взрослых и подростков старше 12 лет (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА, 2013) [7]

Препарат	Доза, мкг		
	низкая	средняя	высокая
БДП нЭМД, ДАИ	200–500	> 500–1 000	> 1 000–2 000
ЭМД БДП, ДАИ	100–250	> 250–500	> 500–1 000
Будесонид, ДАИ, ДПИ	200–400	> 400–800	> 800–1 600
Флутиказона пропионат, ДАИ, ДПИ	100–250	> 250–500	> 500–1 000
Мометазона фуруат, ДПИ	200	≥ 400	≥ 800
Циклесонид, ДАИ	80–160	> 160–320	> 320–1 280

Примечание: данные лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от ингаляционной техники; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ЭМД – экстрамелкодисперсный; нЭМД – неэкстрамелкодисперсный.

доза иГКС подбирается индивидуально. Если контроль над БА поддерживался на протяжении ≥ 3 мес., возможно уменьшение дозы иГКС на 50 % [7]. При терапии иГКС достигается полный контроль над БА, но заболевание не излечивается, а с прекращением приема иГКС в подавляющем большинстве случаев симптомы болезни возвращаются.

Нежелательные эффекты иГКС

Все возможные НЭ иГКС делятся на местные и системные.

Местные НЭ: орофарингеальный кандидоз, дисфония, фарингит, рефлексорный кашель и парадоксальный бронхоспазм.

Ротоглоточный кандидоз встречается у 5–25 % взрослых больных БА, получающих иГКС [8]. Считается, что кандидоз ротовой полости и глотки развивается в результате снижения локального иммунного ответа вследствие подавления функции нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов слизистой оболочки, а также при повышении уровня глюкозы в слюне, что стимулирует рост *Candida albicans*. Частота развития кандидоза увеличивается с возрастанием дозы и кратности приема иГКС, а также при сопутствующем применении оральных ГКС, антибактериальных и антидиабетических препаратов [9]. Для лечения ротоглоточного кандидоза применяется полоскание рта и горла с нистатином или амфотерицином В, сублингвальный прием нистатина.

Дисфония, или осиплость голоса является самым частым локальным НЭ при приеме иГКС и встречается у 5–58 % больных, получающих эти препараты [9, 10]. Этиология дисфонии до конца не ясна, но считается, что у пациентов, получающих иГКС, развивается стероидная миопатия мышц, поддержива-

ющих голосовые связки. Развитие дисфонии зависит от дозы иГКС и чаще встречается у лиц с повышенной голосовой нагрузкой. В некоторых исследованиях показано, что при приеме иГКС с помощью ДПИ снижается частота развития дисфонии, что, возможно, обусловлено разной позицией голосовых связок при использовании ДПИ и ДАИ [11]. Лечение дисфонии заключается в соблюдении голосового режима, сокращении дозы иГКС до минимально необходимой для контроля над БА, использовании ДПИ или применении иГКС, являющихся пролекарством (БДП, циклесонид).

Фарингит встречается у 4–25 % больных, получающих иГКС [9], и сопровождается такими симптомами, как боль и першение в горле, болезненность при глотании. Эти симптомы связывались с наличием фреонового пропеллента (хлорфторуглерод), который ранее использовался в ДАИ. Рекомендуются традиционные мероприятия (теплое питье, леденцы со смягчающим действием).

Парадоксальный бронхоспазм является редким НЭ иГКС, тогда как кашель может возникать довольно часто [9]. Причиной кашля чаще всего являются наполнители – лактоза, содержащаяся в ДПИ, или пропелленты в ДАИ.

В большинстве случаев локальные НЭ не являются столь серьезными, как системные НЭ иГКС, но они могут снижать приверженность больных к лечению, препятствовать достижению контроля над БА и ухудшать качество жизни больных. Локальные НЭ иГКС были оценены в метаанализе результатов 23 плацебо-контролируемых исследований с участием $> 4\ 300$ пациентов с персистирующей БА [12]. Показано, что иГКС в любой дозе и независимо от устройства доставки (ДАИ или ДПИ) были ассоциированы с большей частотой орального кандидоза

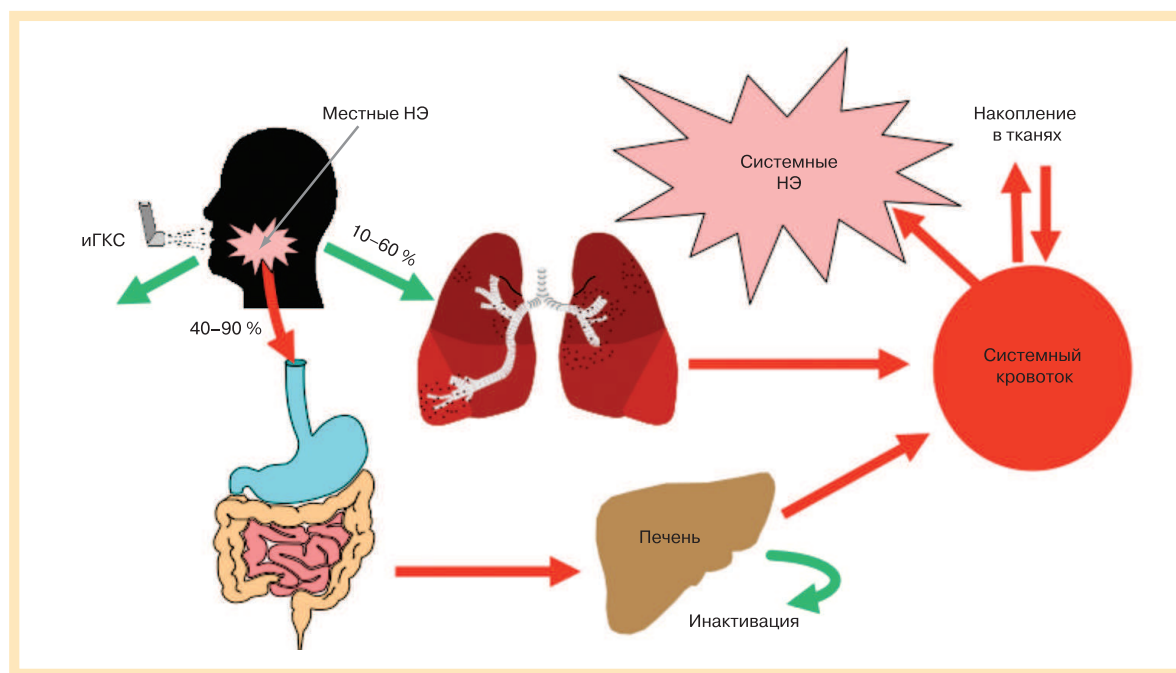


Рис. 4. Фармакокинетика иГКС (адаптировано из [5])

(отношение шансов – ОШ = 3,6; $p < 0,001$), дисфонии (ОШ = 5,2; $p < 0,001$) и фарингита (ОШ = 2,2; $p < 0,023$) по сравнению с плацебо. Несколько больший риск развития ротоглоточного кандидоза был отмечен при применении иГКС через ДАИ по сравнению с ДПИ, тогда как частота развития дисфонии была одинакова для обоих устройств доставки. Установлено, что локальные НЭ могут развиваться на любой иГКС, однако их частота уменьшается при использовании ДАИ со спейсером и полоскании полости рта и горла водой после ингаляции [12].

Местные НЭ являются результатом депозиции фармакологически активного иГКС в ротоглотке в процессе ингаляции (рис. 4). Многие факторы влияют на риск орофарингеальных НЭ: собственно молекула иГКС, устройство доставки, техника ингаляции и приверженность пациента правилам применения иГКС. Большинство молекул иГКС применяются в фармакологически активной форме, за исключением БДП и циклесонида, которые являются пролекарством и ингалируются в фармакологически неактивной форме, превращаясь в активные метаболиты (17-БМП и десциклесонид) непосредственно в легких под действием эстераз эпителиальных клеток [5]. Преимущественное присутствие эстераз в легких приводит к очень незначительной активации этих молекул в ротоглотке, в результате чего уменьшается риск развития местных НЭ.

Увеличение легочной депозиции иГКС закономерно связано с уменьшением ротоглоточной фракции и сокращением риска местных НЭ, что было продемонстрировано при появлении экстрамелкодисперсных (ЭМД) аэрозолей иГКС, имеющих средний аэродинамический диаметр частиц < 2 мкм [9]. Так, при ингаляции обычного БДП с хлорфторуглеродным пропеллентом (фреон) в ротоглотке оседает 90–94 % дозы, а при ингаляции ЭМД БДП с пропеллентом гидрофторалканом (ГФА) – около 30 % [13]. В нашей стране ЭМД БДП представлен в виде фиксированной комбинации с формотеролом (Фостер), которая является единственной ЭМД-комбинацией иГКС и β_2 -агониста длительного действия. Ингационное устройство Фостера (ДАИ с ГФА) производится по инновационной технологии Модулит, позволяющей генерировать ЭМД частицы аэрозоля, которые способны распределяться по всему бронхиальному дереву, включая мелкие бронхи [14]. Легочная депозиция Фостера не зависит от выраженности бронхиальной обструкции и превышает 30 % номинальной дозы [14]. Следствием увеличения легочной депозиции ЭМД-аэрозоля явилось уменьшение эквивалентной дозы БДП: одинаковый клинический эффект достигается при применении в 2 раза меньшей дозы БДП в составе Фостера по сравнению с неэкстрамелкодисперсными (нЭМД) препаратами (см. табл. 2). Уменьшение эквивалентной дозы также способствует снижению риска локальных и системных НЭ [15]. При использовании технологии Модулит создается медленно движущееся облачко аэрозоля, облегчающее ингаляцию и сокращающее риск раздражающих эффектов со стороны верхних ды-

хательных путей [14]. Важным свойством ГФА-аэрозолей является отсутствие эффекта "холодного фреона", при котором в результате раздражения дыхательных путей возникает рефлекторный кашель [16].

Доля иГКС, оседающая в ротоглотке, зависит от особенностей ингаляционного устройства. Так, эффективность ДПИ в отношении доставки препарата в легкие зависит от силы инспираторного потока, который способен создать пациент, и внутреннего сопротивления устройства. Большая орофарингеальная депозиция, а следовательно, и более частые местные НЭ связаны с низким сопротивлением ингалятора по сравнению с ДПИ, обладающим более высоким внутренним сопротивлением [10]. При использовании ДАИ сокращения ротоглоточной фракции можно добиться с помощью применения спейсера [17]. Основной недостаток обычных спейсеров – большой объем, что снижает портативность ДАИ и делает неудобным их применение. Кроме того, при накоплении электростатического заряда на пластмассовых стенках камеры спейсера уменьшается доза препарата, попадающая в нижние дыхательные пути [17]. Альтернативой обычному спейсеру служит джет-система, представляющая собой компактный спейсер с вихревым потоком частиц. Устройство не требует синхронизации вдоха с активацией ингалятора (пауза между нажатием на баллончик и вдохом может достигать 10 с) и может использоваться даже у пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией. В виде ДАИ с джет-системой выпускается препарат беклометазона – Кленил Джет (250 мкг / доза). Данный тип устройства может быть использован у детей с 6 лет.

Индивидуальные особенности пациента также оказывают существенное влияние на доставку иГКС и риск развития локальных НЭ. Неправильная техника ингаляции и преимущественная депозиция иГКС в ротоглотке чаще наблюдается у детей и пожилых пациентов, при когнитивных нарушениях, патологии суставов и мышц и т. д. В одном из исследований показано, что доля препарата, доставленная в легкие с помощью ДАИ, может изменяться от 7 до 20 %, в зависимости от техники ингаляции [18]. Поэтому проблемным категориям пациентов, в т. ч. детям и пожилым людям, больным с физическими и когнитивными нарушениями рекомендуется применение ДАИ со спейсером.

Таким образом, сокращению риска развития местных НЭ иГКС способствует назначение иГКС в виде пролекарств, применение ДАИ с ГФА, использование ЭМД-аэрозолей, спейсеров и обязательное полоскание рта и горла после ингаляции иГКС.

В результате длительного лечения высокими дозами иГКС могут развиваться системные НЭ: угнетение коры надпочечников [19], снижение минеральной плотности костной ткани [20], замедление линейного роста у детей [21–24], изменение массы тела, катаракта и глаукома, истончение кожи и склонность к образованию синяков [25]. Системные эффекты иГКС определяются фракцией препа-

рата, которая всасывается из легких, и ротоглоточной фракцией, и зависят от активности молекулы, дозы иГКС, системы доставки, системной биодоступности, метаболизма при первом прохождении через печень, клиренса (см. рис. 4, табл. 1).

Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проявляющееся снижением секреции эндогенного кортизола, может развиваться при длительном применении высоких доз иГКС.

В метаанализе, проведенном по результатам исследования системных эффектов различных иГКС, было определено подавляющее влияние на эндогенный кортизол флутиказона пропионата в дозе > 750 мкг в сутки, будесонида и БДП в дозе > 1 500 мкг в сутки, при этом флутиказона пропионат оказывал достоверно более сильное супрессивное действие на функцию надпочечников по сравнению с БДП и будесонидом, а между собой БДП и будесонид достоверно не различались по этому показателю [26]. Считается, что более современные молекулы иГКС (мометазона фураат и циклесонид) обладают наименьшим системным действием в силу минимальной оральной биодоступности и высокого связывания с белками плазмы [6]. Однако при исследовании "старой" молекулы иГКС БДП также продемонстрирована его высокая безопасность [15, 27]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность и безопасность БДП в различных формах (ДАИ + спейсер и суспензия для небулайзерной терапии – Кленил УДВ) в течение 3 нед. у 40 взрослых больных БА [27]. Даже очень высокие дозы суспензии БДП (1 600 и 3 200 мкг в сутки) не вызвали подавления эндогенной секреции кортизола и не уступали по безопасности плацебо (рис. 5).

С появлением иГКС в виде ЭМД-аэрозолей появились опасения относительно большего риска развития системных НЭ. Однако по результатам исследований, в которых сравнивалось влияние разных доз БДП с хлорфторуглеродным пропеллентом и БДП с ГФА на секрецию эндогенного кортизола (оценивались кортизол сыворотки крови и 24-часо-

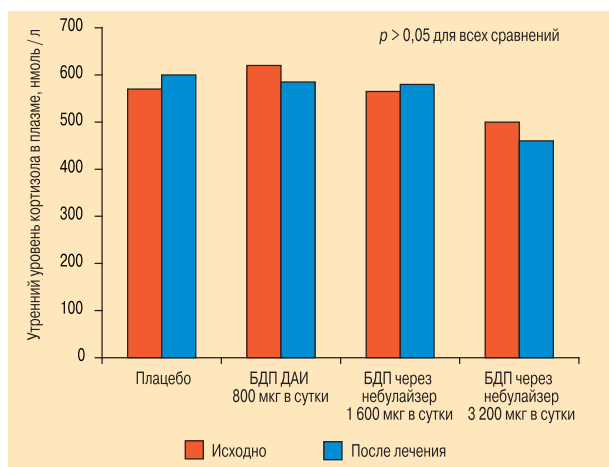


Рис. 5. Влияние различных форм и доз БДП на эндогенную секрецию кортизола [27]

вой свободный кортизол в моче), не было выявлено значимых различий между этими формами БДП [28]. При сравнении эквивалентных доз нЭМД и ЭМД БДП (в составе Фостера) были доказаны более низкая системная биодоступность БДП и меньшее подавление секреции эндогенного кортизола при использовании ЭМД-препарата (рис. 6, 7) [29].

С целью профилактики угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, как и всех системных эффектов иГКС, рекомендуется применять их в минимальной эффективной дозе [7]. В качестве маркера относительной системной биодоступности иГКС по рекомендации FDA (Агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) целесообразно использовать определение экскреции с мочой свободного кортизола в течение 24 ч [30].

Снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз не являются частыми осложнениями терапии иГКС. В Кокрановском обзоре 7 клинических исследований у больных ($n = 1\,989$; возраст – 30–52 лет), получавших обычные дозы иГКС в течение 2–3 лет, не обнаружено различия в частоте изменения массы тела и переломов костей по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [31]. В других исследованиях отмечается снижение активности остеобластов у лиц, получавших высокие дозы иГКС, и уменьшение плотности костной ткани в результате длительной терапии высокими дозами иГКС [32, 33]. Факторами риска для развития остеопороза у больных, получающих иГКС, являются: возраст старше 60 лет; низкий индекс массы тела

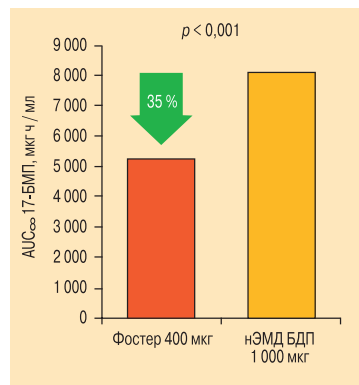


Рис. 6. Системная биодоступность БДП (AUC фармакокинетики 17-БМП) после ингаляции 1 000 мкг БДП из обычного (нЭМД) ДАИ или 400 мкг ЭМД БДП (в составе Фостера) [29]. Примечание: AUC – площадь под кривой (Area Under Curve).

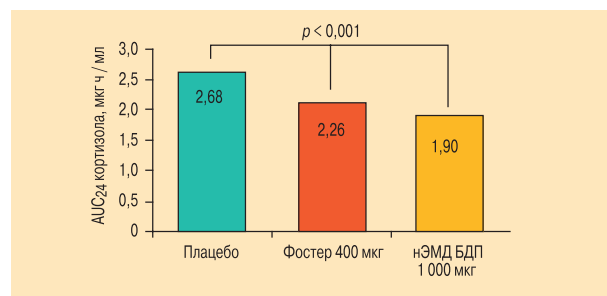


Рис. 7. Подавление секреции эндогенного кортизола (AUC концентрации кортизола в течение 24 ч) после ингаляции 1 000 мкг БДП из обычного (нЭМД) ДАИ или 400 мкг ЭМД БДП (в составе Фостера) [29]

(< 24 кг / м²); сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия, воспалительные заболевания кишечника, перенесенная трансплантация); курение; злоупотребление алкоголем; полиморфизм ГКС-рецепторов; длительное применение высоких доз иГКС; исходно низкая плотность костной ткани [20]. Профилактические мероприятия в отношении данного побочного эффекта иГКС включают: здоровый образ жизни с адекватной физической нагрузкой; назначение препаратов кальция и витамина D; сокращение дозы иГКС до минимальной необходимой для контроля над симптомами БА.

Замедление линейного роста у детей. В детстве выделяются 3 основные фазы роста: зависящая от питания – в младенчестве, определяемая секрецией гормона роста – в препубертатный период и фаза роста в пубертатный период. Механизмы, с помощью которых ГКС оказывают влияние на эти процессы, включают стимуляцию секреции гипоталамического соматостатина, при действии которого ингибируется высвобождение гормона роста, что приводит к даун-регуляции рецепторов гормона роста и их связывающей активности, при этом снижается уровень инсулиноподобного фактора роста-1. В препубертатный период у детей при терапии низкими / средними дозами иГКС в течение первых нескольких лет рост может замедлиться в среднем на 1 см [21–24]. Существуют разноречивые данные ретроспективных исследований, часть из которых свидетельствует об отсутствии [34, 35], а другая – о наличии [36] влияния терапии иГКС в детском возрасте на рост во взрослом возрасте. В недавнем Кокрановском обзоре, в котором сравнивались интермиттирующее и ежедневное применение иГКС у детей ($n = 532$) и взрослых с БА, выявлена умеренная супрессия роста (–0,41 см) в группе детей, получающих иГКС ежедневно, по сравнению с теми, кто получал иГКС по потребности [37]. По-видимому, существует некоторое тормозящее влияние иГКС-терапии на рост детей. Но данный факт следует рассматривать в сравнении со значимо большим тормозящим влиянием неконтролируемой БА на рост и развитие детей, которое возникает в результате отсутствия или неадекватной терапии иГКС.

Повышенный риск развития катаракты, подобно остеопорозу, связан с дозой и продолжительностью терапии иГКС у пожилых пациентов, что было показано в большом популяционном исследовании, проведенном в Австралии [38]. При использовании высоких доз иГКС (> 1 000 мкг в сутки БДП или будесонида) в течение ≥ 2 лет существенно повышается риск развития катаракты у больных старше 70 лет. Вместе с тем у детей и подростков в проспективном исследовании с длительностью наблюдения 4–6 лет и дополнительным 8-летним периодом наблюдения не отмечено влияния иГКС на развитие катаракты [36].

Итак, риск развития задней субкапсулярной катаракты у получающих иГКС детей и подростков ми-

нимален, но он может существенно повышаться у пожилых пациентов с БА, принимающих высокие дозы иГКС. Профилактика данного осложнения заключается в применении правильной техники ингаляции, избегании попадания иГКС в глаза и использовании минимальной эффективной дозы иГКС у пожилых пациентов.

Не выявлено повышения риска развития глаукомы у пациентов, получающих терапию иГКС, однако все же при постоянном лечении иГКС предлагается периодически измерять внутриглазное давление [39].

В некоторых исследованиях продемонстрирован повышенный риск истончения кожи и образования синяков у пациентов, получающих иГКС [40, 41], связанный, скорее всего, с дозой, продолжительностью использования иГКС и половой принадлежностью (чаще встречается у женщин) [42].

Таким образом, риск развития всех системных НЭ иГКС повышается с возрастанием доз препаратов и длительности их применения, причем наиболее уязвимыми категориями больных являются дети и пожилые пациенты. Минимизация дозы и кратности применения иГКС, назначение комбинированной терапии (иГКС + длительно действующие β_2 -агонисты или иГКС + антагонисты лейкотриеновых рецепторов) и оптимизация техники ингаляции позволяют избежать системных НЭ иГКС у подавляющего большинства больных БА. У пациентов, получающих высокие дозы иГКС, необходимо мониторировать уровень эндогенного кортизола, а также проводить костную денситометрию и офтальмоскопию с периодичностью в зависимости от возраста и пола, но не реже чем 1 раз в 6–12 мес.

Литература / References

1. Controlled trial of effects of cortisone acetate in status asthmaticus; report to the Medical Research Council by the subcommittee on clinical trials in asthma. *Lancet*. 1956; 271 (6947): 803–806.
2. Clark T.J. Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. *Lancet*. 1972; 1 (7765): 1361–1364.
3. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163: 29–43.
4. Schacke H., Schottelius A., Docke W.D. et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 227–232.
5. Derendorf H., Nave R., Drollman A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1042–1050.
6. Stoloff S.W., Kelly H.W. Updates on the use of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 11 (4): 337–344.
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Пульмонология. 2014; 2: 11–32. / Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. Federal guidelines for the diagnosis and treatment bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2014; 2: 11–32 (in Russian).

8. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: S1–S53.
9. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy.* 2006; 61: 518–526.
10. Roland N.J., Bhalla R.K., Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest.* 2004; 126: 213–219.
11. Selroos O., Backman R., Forsen K.O. et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids – a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy.* 1994; 49: 888–890.
12. Rachelefsky G.S., Liao Y., Faruqi R. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from a meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98 (3): 225–238.
13. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E., Boudreau R.J. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest.* 2002; 122: 510–516.
14. Acerbi D., Brambilla G., Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (3): 290–303.
15. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in single inhaler. *Respir. Med.* 2009; 103: 41–49.
16. Gabrio B.J., Stein S.W., Velasquez D.J. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Intern. J. Pharm.* 1999; 186 (1): 3–12.
17. Lavorini F., Fontana G.A. Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2009; 6 (1): 91–102.
18. Newman S.P., Weisz A.W., Talae N., Clarke S.W. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurized aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax.* 1991; 46: 712–716.
19. Ahmet A., Kim H., Spie S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011, 7: 13. DOI: 10.1186/1710-1492-7-13.
20. Buehring B., Viswanathan R., Binkley N., Busse W. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on effects and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132: 1019–1030.
21. Ferguson A.C., Van Bever H.P., Teper A.M. et al. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respir. Med.* 2007; 101: 118–129.
22. Pedersen S., Warner J., Wahn U. et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics.* 2002; 109: e92.
23. Sharek P.J., Bergman D.A. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2000; 106: E8.
24. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1054–1063.
25. Kelly H.W., Nelson H.S. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (3): 469–478.
26. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999, 159: 941–955.
27. Bousquet J., Meziane H., Chanez P. et al. The response of two different dosages of beclomethasone dipropionate suspension for nebulization versus a standard dose of beclomethasone dipropionate via a metered-dose inhaler on bronchoprovocation testing in adults with asthma. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. B): S11–S14.
28. Thompson P.J., Davies R.J., Young W.F. et al. Safety of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Respir. Med.* 1998; 92 (Suppl. A): 33–39.
29. Bousquet J., Poli G., Acerbi D. et al. Systemic exposure and implications for lung deposition with an extra-fine hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate / formoterol fixed combination. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48 (6): 347–358.
30. Kelly H.W. Comparison of inhaled corticosteroids: An update. *Ann. Pharmacother.* 2009; 43 (3): 519–527.
31. Jones A., Fay J.K., Burr M. et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (1): CD003537.
32. Packe G.E., Douglas J.G., McDonald A.F. et al. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax.* 1992; 47: 414–417.
33. Wong C.A., Walsh L.J., Smith C.J. et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet.* 2000; 355: 1399–1403.
34. Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1064–1069.
35. Agertoft L., Pedersen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 940–945.
36. Kelly H.W., Sternberg A.L., Lescher R. et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 904–912.
37. Chauhan B.F., Chartrand C., Ducharme F.M. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (2): CD009611.
38. Cumming R., Mitchell P., Leeder S. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 8–14.
39. Garbe E., LeLorier J., Boivin J., Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *J.A.M.A.* 1997; 277: 722–727.
40. Mak V., Melchor R., Spiro S. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1068–1074.
41. Autio P., Karjalainen J., Risteli L. et al. Effects of an inhaled steroid (budesonide) on skin collagen synthesis of asthma patients in vivo. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1172–1175.
42. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir. Med.* 2006; 100 (8): 1307–1317.

Информация об авторе

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

Поступила 26.05.14
© Ненашева Н.М., 2014
УДК 616.248-085.234.032.23