

А.Н.Цой

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

Структурная модификация глюкокортикостероидов (ГК). По химической структуре ГК типа кортизона и гидрокортизона являются производными прегнана с кетонными группами у 3-го и 20-го и гидроксильной группой у 21-го атомов углерода, и ненасыщенной связью между 4-м и 5-м атомами. При образовании двойной связи между 1-м и 2-м атомами углерода (преднизон или преднизолон), присоединении альфа-метильной группы в 6-м положении (6-альфа-метил-преднизолон), введении фтора у 16-альфа- и ацетатной группы в 17-альфа-положение (триамсинолон) или при той же модификации в альфа- или бета- положения (дексаметазон и бетаметазон), наряду с уменьшением минералокортикоидной активности, не только усиливается их ГК активность (ГКА), но также значительно замедляется метаболизм ГК. Дальнейшая структурная модификация ГК с введением хлора в 9-альфа-положение (беклометазон дипропионат), фтора у С6 (флунизолон) и дополнительно фтора у С9, и пропионатной группы в 17-альфа-положение (флютиказон пропионат) или же асимметричное введение ацетатной группы в 16-альфа- и 17-альфа-положения (будесонид) привела к синтезу ГК, у которых при экспериментальных исследованиях было найдено уникальное соотношение

местной и системной ГКА, позволяющее при использовании их у больных достичь максимальной местной ГКА (первоначально они были синтезированы для местного кожного применения) [1,2]. Кроме того, галогенизация ГК способствовала изменению их фармакокинетических свойств: большая полярность, уменьшение абсорбции с клеточных мембран, изменение их метаболизма (высокий пресистемный метаболизм с минимальной биодоступностью проглатываемой части ингалируемого препарата) и предотвращение быстрой инактивации при ингаляционном введении [1] (табл.1).

Таким образом, ингаляционные ГК (ИГК) обладают высоким соотношением местной и системной активности и при ингаляционном применении у больных бронхиальной астмой оказывают выраженную противовоспалительную активность (ПВА). Тем не менее, при использовании высоких доз не исключается системное их влияние, однако, по сравнению с таковым при использовании системных ГК, они минимальны и не представляют риска для больного [2].

Механизм действия

Противовоспалительный механизм действия ГК связывают с ингибированием высвобождения арахидоновой кислоты и фактора активации тромбоцитов (ФАТ) из фосфолипидных мембран клеток, хотя до сих пор он точно не установлен [2]. Доказано, что молекулы ГК диффундируют через клеточные мембраны в цитозоль и связываются со специфическими глюкокортикоидными рецепторами (ГКР) [2,3], входящими в состав сложного белка, и активируют их. Затем происходит диссоциация образованного комплекса с высвобождением белка и связанного ГК + ГКР. Последний проникает в ядро, связывается с ДНК и взаимодействует с механизмами транскрипции ключевых ферментов, рецепторов и/или сложных белков, и препятствует стимуляции или образованию новых белков [2]. Таким образом ГК активируют или подавляют синтез специфических м-РНК для белков, участвующих в ГК-реакции. Ингибируя синтез цитокининов и нарушая взаимодействие клеток, участвующих в воспалении, ГК действуют на пролиферацию и миграцию клеток, участвующих в

Т а б л и ц а 1

Сравнительная биодоступность ГК

Глюкокортикостероид	% биодоступности
Кортизол	>80
Преднизолон	>80
Дексаметазон	>80
Клобетазол пропионат	50
Беклометазон дипропионат	20?
Флунизолон	20
Будесонид	11
Флютиказон пропионат	<1

Примечание. ? — отсутствуют точные данные.

Т а б л и ц а 2

Сравнительная характеристика ГК в зависимости от перорального (ПО) и ингаляционного приема

Характеристика	ПОГК	ИГК
Всасываются из желудочно-кишечного тракта	Хорошо	Плохо
Биодоступность	80%	<20%
"С" на уровне рецепторов	+	>10 раз
Большие дозы	опасны	не опасны
C_{max}	3 ч	0,5—1 ч
Пик бронхолитического эффекта*	6—10 ч	6—10 ч (4—8)

Примечание. * — ГК действуют путем синтеза белка липокортина-1, ингибирующего фермент фосфолипазу А2, поэтому имеется отставание пика бронхолитического эффекта от пика концентрации ГК в плазме крови.

воспалительной реакции, и оказывают воздействие на секрецию медиаторов [2]. Несмотря на то, что ПВ-действие ГК в большей степени связано с регрессией "цитокиновых" генов, однако огромное значение имеет активация и других генов, например, "липокортиновых", так как под влиянием ГК увеличивается синтез липокортина-1 [4], который оказывает ингибиторный эффект на фосфолипазу А2 [5] и соответственно ингибирует продукцию медиаторов липидного происхождения, таких как лейкотриены, простагландины $E_2\alpha$ и ФАТ [6,7]. ИГК не оказывают влияния на образование антител, комплексов антиген-антител и выброс гистамина при иммунном повреждении тканей, однако они подавляют воспалительную реакцию на эти факторы. К числу белков, синтез которых активируется ГК, относятся бета-адренорецепторы [8,9] и участвующие в деградации сосудосуживающих пептидов ферменты брадикинин и тикикинин, способные воздействовать на регуляцию процессов воспаления [10].

Фармакодинамика. ИГК в отличие от перорально принимаемых ГК оказывают преимущественно местное ПВ-действие на дыхательные пути в связи с высокой концентрацией препаратов на уровне ГКР в дыхательных путях (табл.2) и соответственно обладают минимальными проявлениями системных эффектов.

Выявлены различия в средстве ИГК к ГКР и степени побледнения кожи [11,12]. Обычно местную ГКА оценивают по тесту сужения кожных сосудов [13] (табл.3).

У больных бронхиальной астмой ПВ-действие ИГК в основном связывают с их влиянием на клетки и медиаторы воспаления [2]. При длительном лечении ИГК уменьшается количество тучных клеток, макрофагов, лимфоцитов и клеточных эозинофилов [2,14,15,16]. Они эффективно ингибируют активацию Т-лимфоцитов, блокируют высвобождение цитокинов и медиаторов холинергической нервной системы (субстанция Р) [2], снижают IgE-зависимый выход гистамина из лейкоцитов и выход плазмы в трахеобронхиальное дерево, снижают проницаемость эпителия дыхательных

путей [17] и реакцию дыхательных путей на гистамин и метахолин [18], приводя в конечном этапе к снижению и/или нормализации реактивности дыхательных путей [19—22]; ИГК уменьшают секрецию слизи в дыхательных путях, нормализуют соотношение слизистых и бокаловидных желез, восстанавливают пораженный эпителий дыхательных путей [9] и уменьшают плотность базальной мембраны [23]. ИГК повышают активность эндопептидазы, фермента, разрушающего медиаторы воспаления. ИГК оказывают действие на тимусзависимые лимфоциты и существенно изменяют клеточный иммунитет, уменьшая Т-клетки, вплоть до их разрушения при применении больших доз, способны подавить реакции гиперчувствительности замедленного типа без изменения выработки антител В-клетками. Кроме того, они улучшают функцию β_2 -адренорецепторов (β_2 АР) как путем синтеза новых β_2 АР, так и повышением их чувствительности, они увеличивают связь β_2 АР с их функциональными частями, увеличивают синтез катехоламинов, восстанавливают дисфункцию β_2 АР, вызванную чрезмерным применением β_2 АС [2,8,9]. Поэтому ИГК потенцируют эффекты, обусловленные β_2 АС, такие как бронхорасширяющий, ингибция медиаторов тучных клеток, стимуляция эпителиальных клеток с увеличением секреции ионов водорода в дыхательные пути и увеличение мукоцилиарного клиренса, а также снижение бронхиальной реактивности. Установлено, что ИГК эффективно контролируют симптомы астмы и снижают частоту обострения заболевания вне зависимости от возраста больных [24,25]. Они признаны средством первого выбора для постоянного профилактического лечения больных, страдающих бронхиальной астмой, если потребность в β_2 АС составляет более одного раза в сутки [24,25]. Эффективная доза ИГК устанавливается в зависимости от тяжести состояния больного и может колебаться в широких пределах от 400 мкг/сут до 1000—1500 мкг/сут и даже до 2000 мкг/сут. Как правило, большие дозы ИГК рекомен-

Т а б л и ц а 3

Соотношение средства ИГК к ГКР легких человека и местной силы побледнения кожи человека

Препарат	Средство к ГКР	Сила побледнения
Дексаметазон	1,0	1
Беклометазон		
дипропионат	0,4	600
монопропионат	13,5	450
Будесонид	9,4	980
флунизолид	1,8	330
Триамсинолон ацетонид	3,6	330
Флютиказон пропионат	18,0 (жировая ткань)	1200

Примечание. Нет сомнения, что данные накожных исследований нельзя полностью интерполировать в клинику больных с поражением дыхательных путей.

дуются для лечения более тяжелых больных [26—29], а также больных астмой и с ГК-зависимостью для снижения дозы пероральных ГК [30,31], хотя имеются данные об отсутствии разницы эффекта на снижение дозы, принимаемых системных ГК, при назначении дозы ИГК 300 мкг/сут или 1500 мкг/сут беклометазона дипропионата [32].

Что касается различий в эффективности между отдельными ИГК, несмотря на вышеуказанные данные о различиях в сродстве ИГК к ГКР, в настоящее время отсутствуют достоверные результаты сравнительных исследований с применением разных ИГК у одних и тех же больных [2]. Большинство сравнительных исследований касается беклометазона дипропионата и будесонида, свидетельствующие об отсутствии различий в эффективности при сравнении доз препаратов по 400 мкг/сут в двух группах ГК-зависимых больных [30] или же доз 1500 мкг/сут и 1600 мкг/сут соответственно у тяжелых больных бронхиальной астмой [33]. При сравнении эффективности и безопасности высоких доз флютиказона (1000 мкг/сут) и беклометазона дипропионата (2000 мкг/сут) у больных с тяжелым течением астмы [34] и одинаковой дозы препаратов — 1500 мкг/сут, назначенных больным с астмой средней тяжести течения на протяжении одного года [35], выявлено преимущество как в эффективности, так и в безопасности флютиказона, так как в первом случае доза 1000 мкг флютиказона была эквивалентна дозе 2000 мкг беклометазона в контроле за симптомами тяжело протекающей астмы, а во втором случае, несмотря на положительный эффект в обеих группах, в группе больных, получавших флютиказон, быстрее стабилизировалось состояние больных и больше увеличивались значения пикфлоуметрии.

О влиянии ИГК на функцию коры надпочечников имеется мало достоверных сведений. Беклометазон и будесонид при длительном применении или в дозах, превышающих 500 мкг/день, оказывают подавляющее действие на функцию коры надпочечников [36,37,38]. Беклометазон снижал уровень кортизола в плазме на 20%, аналогичный эффект на фоне будесонида отмечался при использовании доз, превышающих на 50—70% дозу беклометазона. Обычно рекомендуемая доза 400 мкг/день беклометазона дипропионата эквивалентна 5—7, 5—10 мг преднизолона и поэтому у части больных эта доза способна непродолжительно угнетать функцию коры надпочечников, так как после однократного применения уровень концентрации кортизола в плазме был снижен в течение 48 час, а большие дозы способны вызывать более длительное ее угнетение [38]. Ухудшение состояния больных на поддерживающей дозе ИГК и отсутствие эффекта на увеличенную дозу ИГК (более 1500 мкг/сут) означает, что больному необходимо назначать на короткие сроки преднизолон перорально. В то же время больные, получающие перорально преднизолон в дозе менее 15 мг, часто могут полностью контролироваться ИГК.

Фармакокинетика. ИГК не растворимы в воде и при их приеме только 10—20% вдыхаемого препарата достигает легочной ткани (зависит от правильности

техники ингаляции), а остальное количество проглатывается и превращается в основном в неактивные метаболиты в печени (так как активность метаболитов в 100 раз меньше, чем у применяемого препарата). Будесонид в 2—4 раза быстрее, чем беклометазон, инактивируется в печени; после применения одинаковых ингаляционных доз препаратов в крови обнаруживается через 30 мин 50% дозы беклометазона и 20% дозы будесонида (39). То есть, в отличие от перорально принимаемых КС, ИГК в значительной мере подвергаются первому эффекту прохождения через печень и потому биодоступность их низкая [40].

Триамсинолон ацетонид в дозированных аэрозолях при местном применении обладает высокой ПВ-активностью с минимальным проявлением системных эффектов. Препарат проявляет большую ПВ-активность на моделях животных, приблизительно в 2 раза активнее преднизолона и в 8 раз преднизона [41]. После его в/в и перорального введения $T_{1/2}$ составляет 88 мин, объем распределения 99,5 л и клиренс — 75 л/мин/1,73 м³, при этом $T_{1/2}$ ГК не коррелируется с его биологическим $T_{1/2}$, то есть с $T_{1/2}$ ГКА (42). Препарат метаболизируется в печени с образованием трех метаболитов — 6- β -триокситриамсинолон ацетонида, 21-карбокситриамсинолон ацетонида и 21-карбоксо-6- β -гидрокситриамсинолон ацетонида. При наличии у метаболитов 21-гидроксильной группировки может быть проявление слабой фармакологической (противовоспалительной) активности, последняя снижается при гидроксилировании в положении 6 и значительно увеличивается водорастворимость, что предполагает быстрое выведение. Препарат выводится преимущественно с желчью, хотя наблюдается быстрая почечная экскреция радиометки у некоторых видов животных.

Беклометазон дипропионат (в дозированных аэрозолях и в виде сухого порошка для ингаляции — бекодиск, ингалируемого с помощью дискхайлера), являясь сложным эфиром, быстро подвергается действию эстераз в легких. До или во время абсорбции препарата в легких он быстро превращается в беклометазон монопропионат с $T_{1/2}$ 10 мин [39,42]; обе формы хорошо абсорбируются через легочные мембраны) и потому представляет собой про-лекарство, так как для проявления его активности требуется гидролиз в области C21. Очевидно, что отщепление C21 сложного эфира происходит неполностью и потому в течение 30 мин после ингаляции 75% препарата, минуя легкие, попадает в печеночный кровоток, где 13—40% превращается в активный метаболит беклометазон монопропионат, а остальное количество находится в виде неизмененного препарата (соотношение сродства к рецепторам препарат/активный метаболит составляет 80:1022), то есть несмотря на наличие достаточного количества препарата у рецептора в легких, действие будет выражено в значительно меньшей степени из-за преимущественного внелегочного метаболизма препарата, происходящего во многих тканях, включая и легкие [39]. Ингалированная часть препарата быстро абсорбируется и $T_{1/2}$ абсорбции составляет 5—10 мин. После в/в введения вначале в крови опре-

деляется радиоактивная метка в виде неизмененного препарата, а после 5 ч — в виде метаболита. C_{\max} радиоактивной метки составляет 10—20 нг/мг через 5 мин после ингаляционной дозы 50—100 мкг, которая имеет вид двухфазной кривой. Период полувыведения беклометазона монопропионата составляет 15 ч [40]. Проглатываемая часть беклометазона дипропионата медленно абсорбируется из ЖКТ, а большая часть которого разрушается в печени (до 80% после перорального приема), что подтверждается экскрецией его полярных метаболитов преимущественно желчью и за 96 ч в кале обнаружено 67% радиоактивной метки (а в моче 36%) после приема 4 мг внутрь [39].

Таким образом, медленная абсорбция беклометазона с быстрой деградацией абсорбированной фракции предохраняет увеличение уровня концентрации препарата в крови и, соответственно, подавление функции коры надпочечников.

Будесонид (в виде дозированных аэрозолей и сухого порошка, ингалируемого с помощью турбухалера) представляет собой смесь двух его изомеров — право- и левовращающего (22R, 22S) в соотношении 1:1 и сродством к ГКР в 7 раз большей, чем дексаметазон [11]. После ингаляции 500 мкг препарата с помощью спейсера пик концентрации достигается в интервале 15—45 мин, который удерживается в течение первого часа с $T_{1/2}$ 2 ч. $T_{1/2}$ после внутривенного введения составляет 2,8 ч (500 мкг) и 2,5 ч (100 мкг) [43]. У детей, больных бронхиальной астмой, $T_{1/2}$ укорачивается до 1,5 ч, а клиренс увеличивается на 50% [43]. Системная биодоступность будесонида после перорального применения составляет 10,7%. Обнаружено, что 73% ингалируемой дозы, попадающей в легкие, полностью достигает системного кровотока. Это предполагает минимальный метаболизм препарата или почти его отсутствие в легких, а при приеме внутрь только 10% препарата достигает системного кровотока из-за выраженного первичного эффекта прохождения через печень. Поэтому будесонид не имеет риска потери ГКА в легких, а с другой стороны при поступлении в печень он быстро инактивируется. Будесонид метаболизируется в 2—3 и 4 раза быстрее по сравнению с триамсинолом ацетонидом и беклометазоном [41,39]. После в/в введения он связывается с белками плазмы на 88%. У изомера 22S несколько выше системная биодоступность и ниже плазменный клиренс. Несмотря на то, что пути метаболизма изомеров отличаются, однако оба они образуют 6-β-будесонид, а 16-α-преднизолон (важный метаболит для различных ИГКС, например, тримсинолона и ингакорта) образует только 22R [39]. Оба главных метаболита, обнаруженных у человека, обладают слабой фармакологической активностью, составляющей 1/100 активности будесонида [11].

Флунизолид (С-6-фторпроизводный синтетический ГК), при в/в его введении достигается ПВА и тимолептический эффект в 200—300 раз превышающий таковой эффект гидрокортизона. После дозированной ингаляции аэрозолей флунизолида без спейсера пик концентрации в плазме появляется в течение первого часа и $T_{1/2}$ 1,6 ч и почти идентична в/в, что пред-

полагает отсутствие метаболизма препарата в легких [44]. После приема внутрь препарат быстро абсорбируется с C_{\max} 1—5 нг/мл через 60 мин. При всех способах на пике концентрации в большей части определяются метаболиты флунизолида. Его системная биодоступность составляет 13—60%, в среднем 20%, что предполагает высокий первичный эффект прохождения через печень. $T_{1/2}$ после перорального приема составляет 1,3—2,2 ч и после в/в — 1,8—2,6 ч. Клиренс препарата составляет 0,96 л/мин/1,73 м³. Главный метаболит 6-β-гидроксифлунизолид, который по активности в 3 раза превосходит активность гидрокортизона, имеет $T_{1/2}$ равное 4 ч [44]. За 96 ч после в/в и перорального введения 50% метки флунизолида обнаруживаются в моче, из них 60—80% в виде метаболита и 40% в кале в неизмененном виде, и в форме неконъюгированных и конъюгированных метаболитов.

Флютиказон пропионат (17-α-пропионат в виде дозированных аэрозолей с содержанием в одной дозе 50, 125 и 250 мкг и ротадиск, в дисках в виде сухого порошка с содержанием в одной ячейке 50, 125, 250 и 500 мкг) относится к новой генерации ИГК. Структурная модификация придала флютиказону пропионату наибольшую ПВ-активность при минимуме минералокортикоидной активности и увеличении липофильности (из-за наличия гидроксильной группы, как у беклометазона 17,21-дипропионата) [39]. Липофильность обеспечивает лучшее проникновение препарата через кожу, чем можно объяснить высокую вазоконстрикторную силу флютиказона при проведении сравнительных исследований ИГК у здоровых добровольцев [11] (табл.4) с помощью нетравматичного кожного вазоконстрикторного теста [13].

После в/в введения флютиказона пропионата плазменный $T_{1/2}$ составляет 3 ч, а плазменный клиренс препарата очень высокий — 874 мл/мин, что практически равен печеночному кровотоку (800 мл/мин), то есть препарат полностью подвергается первичному эффекту прохождения через печень. В то же время почечный клиренс минимален и равен 0,1 мл/мин.

Т а б л и ц а 4

Сравнение вазоконстрикторной силы воздействия ИГК у здоровых добровольцев

Стероид	Вазоконстрикторная сила *
Триамсинолон ацетонид	75
Флуоцинолон ацетонид	100**
Бетаметазон валериат	360
Беклометазон дипропионат	500
Флютиказон пропионат	945
Будесонид	220

П р и м е ч а н и е. * — не следует эти данные полностью интерполировать в клинику, ** — дается сравнение препаратов с флуоцинолоном ацетонидом, вазоконстрикторная сила которого принята за 100.

Препарат быстро инактивируется в печени с образованием одного частично активного метаболита — 17 β-карбокислотной кислоты, составляющего 1% ГК-активности по отношению к флутиказону пропионату. После применения дозы 16 мг внутрь в плазме не обнаруживается активный препарат, в то время как значения метаболитов, определенных с помощью радиоактивной метки, были высокими [40]. Таким образом, биодоступность после его перорального приема ничтожная, так как препарат подвергается почти полному первичному эффекту и потому даже после назначения высоких доз также не определяется плазменная концентрация препарата, а кроме того он плохо всасывается из кишечника. После в/в введения менее 5% дозы выводится с мочой в виде метаболитов, а после перорального назначения с желчью выводится 95% метаболитов за 48 ч, из них в зависимости от перорально принятой дозы (1 или 16 мг) до 20% или 64% в виде неизмененного препарата, а остальное количество — в виде метаболита [40].

Побочные действия ИГК. Побочные эффекты ИГК редки и в большей части не представляют опасности. Системные побочные эффекты обычно могут появиться при дозе ИГК свыше 800 мкг/сут [2]. К ним в первую очередь относятся повышение восприимчивости к инфекциям дыхательных путей, в больших дозах (1500—2000 мкг/сут ИГКС) — снижение уровня кортизола в плазме, остеопороз и катаракта (чаще в детской практике) [37,45,46]. Из местных побочных эффектов наиболее частыми являются кандидозы полости рта, глотки и гортани [47,48], а редко и пищевода [48], раздражение слизистой оболочки ротовой полости и, возможно, повреждение эпителия дыхательных путей и дисфония [48]. При выявлении кандидоза дозы ИГК должны быть уменьшены до 100—200 мкг/день и необходимо назначение противогрибковых препаратов — амфотерицина, нистатина. Для профилактики кандидоза обязательным условием является полоскание горла теплой водой после каждой ингаляции ГК и использование различных приставок или спейсеров к дозированным ингаляторам, а при ингаляции сухих порошков — соответствующих приспособлений [48—50]. Появление дисфонии в большей мере зависит от назначения больших доз ИГК, но не от их частоты в течение суток [48]. Иногда применение ИГК вызывает аллергию кожи век и носа, появление “розовых угрей”. Эти явления можно предотвратить умыванием после ингаляции. При длительном применении могут появиться или обостриться гастриты и язвенная болезнь.

Показание: бронхиальная астма (для постоянного профилактического лечения и для замещения дозы пероральных кортикостероидов с учетом литературных сведений, что суточная ингаляционная доза беклометазона дипропионата 400—600 мкг эквивалентна примерно 5—10 мг преднизолона). Больные, нуждающиеся в приеме менее 15 мг преднизолона, могут быть полностью переведены на прием ИГК (последние неэффективны при выраженном бронхоспазме, астматическом статусе). Ухудшение состояния больных на поддерживающих дозах ИГК, принимаемых ежедневно,

может означать, что имеется необходимость перевода больных на кратковременное оральное введение преднизолона. При переводе больных с орального преднизолона на ИГК снижение дозы преднизолона начинают проводить не ранее чем через неделю после присоединения последних.

Противопоказания к назначению ИГК: туберкулез, грибковые и вирусные инфекции дыхательных путей; повышенная чувствительность к препарату.

Взаимодействие:

1. Дифенин, эфедрин, фенобарбитал, примидон, рифампицин укорачивают $T_{1/2}$ ГК, возможно, из-за индукции микросомальных ферментов печени
2. Тролеандомицин ингибирует клиренс метилпреднизолона
3. ГК потенцируют бронхорасширяющий эффект β₂АС и теofilлина

Контроль за эффективностью и безопасностью применения ИГК. Оценка эффективности ИГК проводится по динамике клинических симптомов заболевания, по улучшению параметров ФВД, по качеству жизни больных; у больных с ГК-зависимостью и по снижению дозы пероральных ГК.

Безопасность ИГК контролируется по выявлению известных побочных эффектов ГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johansson S.A., Andersson K.A., Brattsand R. et al. Topical and systemic glucocorticoid potences of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man // Eur. Respir. J.—1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.74—82.
2. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and Safety of inhaled corticosteroids in asthma // Am. Rev. Respir. Dis.—1993.— Vol.148.— P.S1—S26.
3. Wikstrom A.C., Bakke O., Bronnegard M., Gustafsson J.A. Intracellular localisation of the glucocorticoid receptor; evidence for cytoplasmic and nuclear localization // Endocrinology.—1987.— Vol.120.— P.1232—1242.
4. Londgren J.D., Hirata F. et al. Dexamethasone inhibits respiratory glucocorticoid secretion from airways in vitro by the induction of lipocortin (lipomodulin) synthesis // Am. Rev. Respir. Dis.—1988.— Vol.137.— P.353—357.
5. Davidson F.F., Dennis E.A. Biological relevance of lipocortins and related proteins as inhibitors of phospholipase A2 // Biochem. Pharmacol.—1989.— Vol.38.— P.3645—3651.
6. Flower R.J. Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids // Br. J. Pharmacol.—1988.— Vol.94.— P.987—1015.
7. Goudling N.J., Godolphin J.L. et al. Anti-inflammatory lipocortin-1 production by peripheral leucocytes in response to hydrocortisone // Lancet.—1990.— Vol.335.— P.1416—1418.
8. Mac J.C.W., Adcock I., Barnes P.J. Dexamethasone increases beta-2-adrenoceptor gene expression in human lung (abstract) // Am. Rev. Respir. Dis.—1992.— Vol.145.— P.A834.
9. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T.A. A comparative study of effects of an inhaled corticosteroid budesonide and of a β₂-agonists terbutaline on airway inflammation in newly diagnosed asthma // J.Allergy Clin. Immunol.—1992.— Vol.90.— P.32—42.
10. Boschetto P., Rogers D.F., Fabbri L.M., Barnes P.J. Corticosteroid inhibition of airway microvascular leakage // Am. Rev. Respir. Dis.—1991.— Vol.145.— P.605—609.
11. Dahlberg E., Thalen A., Brattsand R. et al. Correlation between chemical structure, receptor binding and biological of some novel highly active 16a, 17a-acetate-substituted glucocorticoids // Mol. Pharmacol.—1984.— Vol.25.— P.70—78.
12. Phillips G.H. Structure-activity relationship of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate // Respir. Med.—1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.19—23.

13. *Mc Kenzie A.W., Stroughton R.B.* Method for comparing percutaneous absorption of steroids // *Arch. Dermatol.*— 1962.— Vol.86.— P.608—610.
14. *Baigelman W., Chodosh S., Pzzuto D., Cupples L.A.* Sputum and blood eosinophils during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma // *Am. J. Med.*— 1983.— Vol.75.— P.929—936.
15. *Evans P.M., O'Connor B.J., Fuller R.W., Barnes P.J., Chung K.F.* Effect of inhaled corticosteroids of peripheral eosinophil counts and density profiles in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.91.— P.643—649.
16. *Martinel N., Vaillant P., Charles I. et al.* Dexamethasone modulation of tumor necrosis factor activated normal human alveolar macrophages // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol.5.— P.67—72.
17. *Van de Graaf E.A., Out T.A., Loos S.M., Jansen H.M.* Respiratory membrane permeability and bronchial hyperreactivity in patients with stable asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.362—368.
18. *Bel E.N., Timers M.C., Zwinderman A.H. et al.* The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine // *Ibid.*— 1991.— Vol.143.— P.109—113.
19. *Barnes P.J.* Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness // *Ibid.*— 1990.— Vol.141, Suppl.— P.S70—S76.
20. *Molema J., van Herwaarden C.L.A., Folgering H.T.M.* Effect of long-term treatment with inhaled cromoglycate and budesonide on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic asthma // *Eur. Respir. J.*— 1989.— Vol.2.— P.308—316.
21. *Groot C.A.A.R., Lamers J.W.J., Molema J. et al.* Effect of inhaled beclomethasone and nedocromil sodium on bronchial hyperresponsiveness to histamine and distilled water // *Ibid.*— 1992.— Vol.5.— P.1075—1082.
22. *Barnes P.J.* Antiinflammatory therapy of asthma // *Annu Rev. Med.*— 1993.— Vol.44.— P.229—249.
23. *Bettery P.K., Goldfrey R.W., Adelroth E. et al.* Effect of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.145.— P.890—899.
24. *British Thoracic society and others.* Guidelines for management of asthma in adults: I-Chronic persistent asthma // *Br. Med. J.*— 1990.— Vol.301.— P.651—653.
25. *International Consensus Report on diagnosis and management of asthma.* National Institute of health publication No. 92—3091 // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol.5.— P.601—641.
26. *Smith M.J., Hodson M.E.* High dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma // *Lancet.*— 1983.— Vol.1.— P.265—269.
27. *Toogood J.H.* High dose inhaled steroid therapy for asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.83.— P.528—536.
28. *Svendens U.G., Frolund L., Heinig J.H. et al.* High dose inhaled steroids in the management of asthma: a comparison of the effects of budesonide and beclomethasone dipropionate on pulmonary function, symptoms, bronchial responsiveness and adrenal function // *Allergy.*— 1992.— Vol.47.— P.174—180.
29. *Salmeron S., Guerin J.C., Godard P. et al.* High doses of inhaled corticosteroids in instable chronic asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.140.— P.167—171.
30. *Rafferty P., Tucker L.G., Frame M.H. et al.* Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate in patients with severe chronic asthma: assesment of relative prednisolone-sparing effects // *Br. J. Dis. Chest.*— 1985.— Vol.79.— P.244—250.
31. *Laursen L.C., Taudert E., Weeke B.* High dose inhaled budesonide in treatment of severe steroid-dependent asthma // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Vol.68.— P.19—28.
32. *Hummel S., Lehtonen L.* Comparison of oral steroid-sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severe asthma. *Lancet* 1992;340:1483—7
33. *Ebden P., Jenkins A., Houston G., Davies B.N.* Comparison of two high-dose corticosteroid aerosol treatments: beclomethasone dipropionate (1500 mq/day) and budesonide (1600 mq/day) for chronic asthma. *Thorax* 1986;41:869—74
34. *Barnes NC, Marone G, Di Maria GU et al.* A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1993;6:877—84
35. *Fabbri L, Burge PS, Croonenborg L et al.* Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax* 1993;48:817—23
36. *Smith M.J., Hodson M.E.* Effects of long-term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function // *Thorax.*— 1983.— Vol.38.— P.76—81.
37. *Stiksa G., Nemcek K., Glennow C.* Adrenal function in asthmatics treated with high-dose budesonide // *Respiration.*— 1985.— Vol.48.— P.91—93.
38. *Teelucksingh S., Padfield P.I., Dicker I. et al.* A double-blind placebo controlled crossover study of effects upon the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of beclomethasone dipropionate metered dose inhaler at 100, 350 and 500 mq four times daily in healthy adults (abstract) // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.A626.
39. *Andersson P., Ryrfeldt A.* Biotransformation of the topical glucocorticoids budesonide and beclomethasone 17a, 21dipropionate in human liver and lung homogenate // *J. Pharm. Pharmacol.*— 1984.— Vol.36.— P.763—765.
40. *Harding S.M.* The human pharmacology of fluticasone dipropionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.25—29.
41. *Mollman H., Rohdewald P., Schmidt E.W. et al.* Pharmacokinetics of trimcinolone acetone and its phosphate ester // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1985.— Vol.29.— P.85—89.
42. *Ryrfeldt A., Andersson P., Edsbacker S. et al.* Pharmacokinetics and metabolism of budesonide - a selective glucocorticoid // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl. 122.— P.86—95.
43. *Pesersson S., Steffensson G., Ekman I. et al.* Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.31.— P.579—582.
44. *Chaplin M.D., Rooks W., Svenson E.W. et al.* Flunisolide metabolism and dynamics of a metabolite // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1980.— Vol.27.— P.402—413.
45. *Allen M.B., Ray S.G., Dhillon B. et al.* Steroid aerosoles and cataract formatio // *Br. Med. J.*— 1989.— Vol.299.— P.432—433
46. *Toogood J.H., Crilly R.G., Jones G. et al.* Effect of high dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138.— P.57—61.
47. *Toogood J.H., Jennings B., Greenway R.W., Chung L.* Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1980.— Vol.65.— P.145—153.
48. *Salsman G.A., Mszczynski D.R.* Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone delivered by metered — dose inhaler alone and with aerochamber // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.81.— P.424—428.
49. *Siewert W., Holmes P., King R.W.F.* Oesophageal candidosis in patients on high-dose inhaler steroids // *Lancet.*— 1992.— Vol.339.— P.1551—1552.

Поступила 23.05.96