

Ингаляционные глюкокортикостероиды и их отмена

Скотников А.С., МГМСУ

Резюме:

Целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания. Лекарственные препараты для лечения бронхиальной астмы делят на препараты, контролирующие течение заболевания (поддерживающая терапия) и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов). Препараты для поддерживающей терапии принимают ежедневно и длительно, так как благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями бронхиальной астмы. К этой группе препаратов относятся системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антилейкотриеновые средства, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия в комбинации с ИГКС, метилксантины замедленного высвобождения, кромоны, антитела к иммуноглобулину Е (анти IgE) и другие системные стероидсберегающие средства.

ИГКС являются наиболее эффективными средствами из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии, эти лекарственные средства действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя его симптомы. В настоящее время именно эта группа препаратов является наиболее эффективным противовоспалительным лечением бронхиальной астмы. Широкий спектр воздействия препаратов этой группы на процессы воспаления определяет эффективность кортикостероидов, в том числе, как средств превентивной терапии. В ряде международных клинических исследований показано, что ИГКС эффективно уменьшают выраженность

симптомов БА, улучшают качество жизни и функцию легких [1], уменьшают бронхиальную гиперреактивность [2], угнетают воспаление в дыхательных путях [3], снижают частоту и тяжесть обострений [4], а также частоту смертей при БА [5].

Эти эффекты можно объяснить липофильностью, селективностью, высоким аффинитетом к рецепторам, низкой системной биодоступностью данных лекарственных средств, а также разрушением в печени всосавшейся части препаратов уже при первом прохождении через неё.

Ингаляционные кортикостероиды почти не обладают системным действием, поскольку не всасываются в бронхах. Наиболее частыми местными нежелательными эффектами ИГКС являются орофарингеальный кандидоз и дисфония. Однако ИГКС всасываются из легких, что вносит определенный вклад в их системную биодоступность. Разные ИГКС обладают системными эффектами различной выраженности. Риск системных нежелательных эффектов ИГКС зависит от их дозы, активности, системы доставки, системной биодоступности, метаболизации (превращения в неактивные метаболиты) при первом прохождении через печень, времени полужизни фракции препарата, поступившего в системный кровоток (из легких и, возможно, кишечника) [6].

Системные побочные эффекты длительной терапии высокими дозами ИГКС включают склонность к образованию синяков [7], угнетению коры надпочечников [8] и снижению минеральной плотности костной ткани [9, 10]. В одномоментных (поперечных) исследованиях также была отмечена взаимосвязь терапии ИГКС с развитием катаракты [11] и глаукомы [12, 13], но данные проспективные исследования не показали увеличения риска задней подкапсулярной катаракты [14, 15, 16]. Нет доказательств того, что использование ИГКС повышает риск легочных инфекций, в том числе туберкулеза [17].

В нескольких сравнительных исследованиях было показано, что циклесонид, будесонид и флутиказона пропионат в эквивалентных дозах

обладают наименьшим системным действием [18, 19]. Современные данные позволяют утверждать, что применение ИГКС в дозе, не превышающей эквивалентной 400 мкг/сут будесонида, не сопровождается системными эффектами.

Несмотря на доказанную безоговорочную эффективность ИГКС, они не излечивают бронхиальную астму полностью и, в связи с риском развития вышеуказанных побочных эффектов, зачастую периодически отменяются врачами, после чего у части пациентов в течение недель или месяцев происходит ухудшение состояния [20, 21]. Кроме того безопасность долгосрочного применения высоких доз ИГКС еще не доказана [22].

Другим поводом для отмены ИГКС служит сохранение длительной ремиссии бронхиальной астмы (6 месяцев и более) с дальнейшим переводом больного на высокие дозы кромогликата или недокромила натрия, которые должны быть назначены за месяц до предполагаемой отмены ингаляционных кортикостероидов.



Дело в том, что к ступенчатой терапии бронхиальной астмы существуют два принципиально разных подхода. В одном случае

лечение начинают со ступени, соответствующей тяжести болезни, а при отсутствии эффекта переходят на более высокую ступень, добавляя медикаменты (подход *step up*). В другой же ситуации лечение начинают с более высокой ступени, чтобы добиться быстрого эффекта (например, путем короткого курса ИГКС в средней или высокой дозах), а после достижения контроля над болезнью переходят на более низкую ступень, отменяя лекарственные препараты (подход *step down*). Несмотря на отсутствие результатов прямых сравнительных исследований двух подходов, эксперты

полагают, что лучше придерживаться тактики step down, которая обеспечивает быстрое подавление воспаления в дыхательных путях и, в конечном итоге, позволяет контролировать течение болезни низкими дозами противовоспалительных препаратов. Переход на предыдущую ступень лечения должен быть постепенным, учитывая возможность обострения бронхиальной астмы. По мнению экспертов, дозу ИГКС можно снижать примерно на 25% каждые 2-3 месяца до минимальной дозы, достаточной для поддержания контроля над бронхиальной астмой.

Следует отметить, что при полной отмене ингаляционных кортикостероидов может развиваться обострение, поэтому большинству больных персистирующей астмой необходима постоянная противовоспалительная терапия. Пересматривать эффективность терапии следует каждые 3-6 месяцев после того, как достигнут контроль над астмой. Таким образом, решение об отмене ИГКС или переходе на негормональные противовоспалительные средства должно приниматься заблаговременно. По данным J. Toogood при резкой отмене ингаляционных кортикостероидов у больных астмой средней тяжести течения, которые лечились низкими дозами ингаляционных препаратов, в 50% наблюдений возникает рецидив заболевания через 10 дней и в 100% – через 50 дней [23].

В первом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании отмены ингаляционных глюкокортикостероидов COPD риск развития обострения был значительно выше у тех пациентов, которым лечение ИГКС было остановлено. Прекращение приёма ИГКС привело к обострению намного ранее, а симптомы бронхообструкции нарастали существенно интенсивнее. Больные, которым приём ИГКС был приостановлен в первый месяц после отмены сообщали о вновь появившихся хрипах и значительном увеличении кратности использования их дозированных аэрозольных ингаляторов. Как правило, эти пациенты как можно скорее хотели вернуться к приему ИГКС в прежнем режиме дозирования. Необходимо заметить, что в подгруппе пациентов с легким течением болезни и незначительной

бронхообструкцией вслед за отменой ИГКС отмечалась подобная отрицательная динамика симптомов.

Данное исследование было мотивировано наблюдениями P. Burge и R. Pauwels, показавших, что отмена ИГКС приводит к незначительному улучшению ОФВ₁ без дальнейшего снижения легочной функции, что можно объяснить наличием в анамнезе большинства исследуемых пациентов длительного приёма ИГКС [24, 25].

В исследования ISOLDE у пациентов, ранее получавших терапию ИГКС, обострения развились в 38% случаев по сравнению с 6% в группе больных без предшествующего гормонального лечения. В данном исследовании большинство обострений произошло в первые 7 недель [26].

Исследование A. O'Brien и его коллег показало, что отмена ИГКС у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ приводит к ухудшению вентиляционной функции и повышению одышки, а поэтому работа продемонстрировала наличие тенденции к увеличению частоты обострений в когорте больных с отмененными ИГКС. Однако к результатам этого небольшого перекрестного исследования следует относиться с большой осторожностью, так как лишь 15 из 24 пациентов завершили исследование, а общая продолжительность исследования составила только 12 недель [27].

Результаты других работ также могут быть подвержены сомнениям, так как в большинстве своём вторичные результаты и обострения плохо определены, описаны или измерены. В исследовании P. Jones было показано, что прекращение приема ИГКС ухудшает качество жизни, за счёт развития обострений, обусловленных появлением респираторных симптомов и нарушением физической активности, но не влияет на повседневную жизнь [28]. Эти данные подтвердились и в работе S. Spencer, который доказал, что отмена ИГКС имеет наибольшее влияние не только на изменение физических аспектов здоровья, но и на его психосоциальные функции [29]. **Таким образом, целесообразность и безопасность длительного приёма ингаляционных**

глюкокортикостероидов, а в частности будесонида, подтверждена в ряде рандомизированных международных исследований, но ситуация с решением вопроса об их отмене у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ до сих пор остаётся не до конца ясной. Всё это означает, что проведение дальнейших исследований в этой области имеет огромный практический смысл, но уже сегодня отмена ИГКС практикующими врачами должна осуществляться крайне осторожно и только в особых клинических ситуациях.