

Н.П. Княжеская, А.Г. Чучалин

Ингаляционные глюкокортикостероиды — основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид)

В настоящее время бронхиальную астму (БА) рассматривают как особое хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с прогрессирующим течением этого воспаления без специальной терапии. Имеется достаточное количество различных лекарственных препаратов, которые позволяют эффективно бороться с этим воспалением. Основой терапии для длительного контроля воспалительного процесса являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые следует применять при персистирующей БА любой степени тяжести.

История вопроса

Одним из наиболее значимых достижений медицины XX века явилось внедрение в клиническую практику глюкокортикостероидных препаратов. Широкое применение эта группа препаратов получила и в пульмонологии.

ГКС были синтезированы в конце 40-х годов прошлого века и вначале существовали исключительно в виде системных препаратов (пероральные и инъекционные формы). Практически сразу началось их применение при лечении тяжелых форм бронхиальной астмы, однако, несмотря на положительный ответ на терапию, их использование ограничивалось выраженными системными побочными эффектами: развитием стероидного васкулита, системного остеопороза, стероид-индуцированного сахарного диабета, синдрома Иценко-Кушинга и т. д. Поэтому врачи и пациенты считали назначение ГКС крайней мерой, «терапией отчаяния». Попытки ингаляционного применения системных ГКС не увенчались успехом, поскольку независимо от способа введения этих препаратов сохранялись их системные осложнения, а терапевтический эффект был минимальным. Таким образом, невозможно даже рассматривать использование системных глюкокортикостероидов через небулайзер.

Первая публикация об успешном применении топических стероидов датирована 1971 годом и касалась применения беклометазона дипропионата (БДП) при аллергическом рините, а в 1972 году этот препарат был успешно применен для лечения бронхиальной астмы.

В настоящее время ИГКС рассматриваются в качестве средств первой линии в терапии бронхиальной астмы.

ИГКС являются базисными, то есть основными препаратами в лечении всех патогенетических вариантов БА персистирующего течения начиная с легкой степени тяжести.

Топические формы практически безопасны и не вызывают системных осложнений даже при длительном применении в высоких дозах.

Несвоевременная и неадекватная терапия ИГКС может привести не только к неконтролируемому течению БА, но и к развитию жизнеугрожающих состояний, требующих назначения гораздо более серьезной системной стероидной терапии. В свою очередь, длительная системная стероидная терапия даже небольшими дозами может сформировать ятрогенные болезни. Следует учитывать, что препараты для контроля заболевания (базисная терапия) следует применять ежедневно и длительно. Поэтому основное требование к ним — они должны быть не только эффективными, но и прежде всего безопасными.

ИГКС отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстрой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно учитывать, что лечение ИГКС является местным (топическим), что обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях. Количество ИГКС,

доставляемое в дыхательные пути, будет зависеть от номинальной дозы препарата, типа ингалятора, наличия или отсутствия пропеллента, а также техники выполнения ингаляции.

К ИГКС относятся БДП, будесонид, флутиказон пропионат (ФП), мометазон фууроат (МФ). Они выпускаются в виде дозированных аэрозолей, сухой пудры, а также в виде растворов для использования в небулайзерах (Пульмикорт).

Особенности будесонида как ИГКС

Из всех ИГКС будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике.

Отличительными особенностями будесонида среди других препаратов этой группы являются: промежуточная липофильность, длительная задержка в ткани благодаря конъюгации с жирными кислотами и высокая активность в отношении кортикостероидного рецептора. Сочетание этих свойств определяет исключительно высокую эффективность и безопасность будесонида в ряду других ИГКС.

Он отличается несколько меньшей липофильностью в сравнении с другими современными ИГКС, такими как флутиказон и мометазон. Меньшая липофильность позволяет будесониду быстрее и более эффективно проникать через слой слизи, покрывающий слизистую оболочку в сравнении с более липофильными препаратами. Эта очень важная особенность данного препарата во многом определяет его клиническую эффективность. Предполагается, что в основе большей эффективности будесонида в сравнении с ФП при применении в виде водных суспензий при аллергическом рините лежит именно его меньшая липофильность. Попадая внутрь клетки, будесонид образует эфиры (конъюгаты) с длинноцепочечными жирными кислотами, такими как олеиновая и ряд других. Липофильность таких конъюгатов очень высока, благодаря чему будесонид может длительное время задерживаться в тканях.

Доказана возможность однократного применения этого ИГКС. Фактором, способствующим эффективности применения будесонида один раз в сутки, является его ретенция в дыхательных путях посредством формирования внутриклеточного депо благодаря обратимой эстерификации (образованию эфиров жирных кислот). Будесонид способен образовывать внутриклеточные конъюгаты (эфиры в 21 положении) с длинноцепочечными жирными кислотами (олеиновой, стеариновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой). Эти конъюгаты отличаются исключительно высокой липофильностью, которая значительно превышает таковую у других ИГКС.

Было установлено, что интенсивность образования эфиров будесонида не одинакова в разных тканях. При внутримышечном

введении препарата крысам в мышечной ткани эстерифицируется около 10% препарата, а в легочной — 30-40%. При этом 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. При снижении концентрации свободного будесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, высвобождающийся из эфиров препарат вновь связывается с глюкокортикоидным рецептором. Подобный механизм не свойственен другим ГКС и способствует пролонгации противовоспалительного эффекта.

В ряде исследований показано, что внутриклеточное депонирование может оказаться более важным в плане активности препарата, чем сродство к рецептору. Как было показано, будесонид задерживается в ткани трахеи и главных бронхов крысы значительно дольше, чем ФП. Необходимо отметить, что конъюгация с длинноцепочечными жирными кислотами является уникальной особенностью будесонида, благодаря чему создается внутриклеточное депо препарата и обеспечивается его продолжительное действие (до 24 ч).

Кроме того, будесонид отличается высоким сродством к кортикостероидному рецептору и местной кортикостероидной активностью, превышающей показатели «старых» препаратов беклометазона (включая активный метаболит — беклометазон 17-монопропионат, Б-17-МП), флунизолида и триамцинолона и сопоставимой с активностью ФП.

Кортикостероидная активность будесонида практически не отличается от таковой ФП в широком диапазоне концентраций.

Таким образом, будесонид сочетает в себе все необходимые свойства ингаляционного кортикостероида, обеспечивающие клиническую эффективность этого класса лекарственных средств: за счет умеренной липофильности быстро проникает в слизистую; за счет конъюгации с жирными кислотами длительно задерживается в ткани легких; при этом препарат обладает исключительно высокой кортикостероидной активностью.

При использовании ингаляционных кортикостероидов возникают определенные беспокойства, связанные с потенциальной способностью этих препаратов оказывать системное действие. В целом системная активность ИГКС зависит от их системной биодоступности, липофильности и объема распределения, а также от степени связи препарата с белками крови.

Системная биодоступность складывается из пероральной и легочной. Пероральная доступность зависит от абсорбции в желудочно-кишечном тракте и от выраженности эффекта «первого прохождения» через печень, благодаря чему в системный кровоток поступают уже неактивные метаболиты (за исключением Б-17-МП — активного метаболита БДП). Легочная биодоступность зависит от процента попадания препарата в легкие (что зависит от типа используемого ингалятора), наличия или отсутствия носителя

(лучшие показатели имеют ингаляторы, не содержащие фреон) и от абсорбции препарата в дыхательных путях.

Общая системная биодоступность ИГКС определяется той долей препарата, которая попала в системный кровоток с поверхности слизистой оболочки бронхов, и частью проглоченной доли, которая не была метаболизирована при первом прохождении через печень (оральная биодоступность). В среднем около 10-50% препарата оказывает свое терапевтическое действие в легких и в последующем попадает в системный кровоток в активном состоянии. Эта фракция полностью зависит от эффективности легочной доставки. 50-90% препарата проглатывается, и конечная системная биодоступность этой фракции определяется интенсивностью последующего метаболизма в печени. Будесонид входит в число препаратов с наименьшей оральной биодоступностью.

Большинству больных для достижения контроля бронхиальной астмы достаточно использовать низкие или средние дозы ИГКС, поскольку кривая «доза-эффект» достаточно плоская для таких показателей, как симптомы заболевания, параметры функции внешнего дыхания, гиперреактивность дыхательных путей. Перевод на высокие и сверхвысокие дозы значительно не улучшает контроль бронхиальной астмы, но увеличивает риск развития побочных эффектов. Однако существует четкая связь между дозой ИГКС и профилактикой тяжелых обострений бронхиальной астмы. Следовательно, у ряда больных с тяжелой астмой предпочтительно длительное назначение высоких доз ИГКС, которые позволяют уменьшить или отменить дозу пероральных ГКС (или избежать их длительного применения). При этом профиль безопасности высоких доз ИГКС явно более благоприятный, чем у пероральных ГКС.

Следующее свойство, определяющее безопасность будесонида — это его промежуточная липофильность и объем распределения. Препараты с высокой липофильностью отличаются большим объемом распределения. Это значит, что большая доля лекарственного средства может оказывать системный эффект, а значит, меньше препарата находится в циркуляции и доступно для превращения в неактивные метаболиты. Будесонид имеет промежуточную липофильность и относительно небольшой объем распределения в сравнении с БДП и ФП, что, безусловно, влияет на профиль безопасности этого ингаляционного кортикостероида. Липофильность влияет и на потенциальную способность препарата оказывать системное действие. Для более липофильных препаратов характерен значительный объем распределения, что теоретически может сопровождаться несколько большим риском развития системных побочных эффектов. Чем больше объем распределения, тем лучше препарат проникает в ткани и внутрь клеток, он имеет больший период полувыведения. Другими словами, ИГКС с большей липофильностью в целом будут эффективнее (особенно при ингаляционном применении), но при этом могут иметь худший профиль безопасности.

Вне связи с жирными кислотами будесонид обладает наименьшей липофильностью среди используемых в настоящее время ИГКС и, следовательно, имеет меньший объем внелегочного 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. Принимая во внимание то, что доля свободного будесонида, не связанного с белками плазмы, как и у многих других ИГКС, несколько превышает 10%, а период полувыведения составляет всего 2,8 ч, можно предполагать, что потенциальная системная активность этого препарата будет совсем незначительной. Вероятно, именно этим объясняется меньшее воздействие будесонида на синтез кортизола в сравнении с более липофильными препаратами (при применении в высоких дозах).

Будесонид является единственным ИГКС, эффективность и безопасность которого были подтверждены в значительном количестве исследований у детей в возрасте от 6 месяцев и старше.

Третья составляющая, обеспечивающая препарату низкую системную активность — это степень связывания с белками плазмы крови. Будесонид относится к ИГКС, обладающим наибольшей степенью связи, не отличаясь от БДП, МФ и ФП.

Таким образом, будесонид отличается высокой кортикостероидной активностью, длительным действием, что обеспечивает его клиническую эффективность, а также низкой системной биодоступностью и системной активностью, что, в свою очередь, делает этот ингаляционный кортикостероид одним из наиболее безопасных.

Необходимо также отметить, что будесонид является единственным препаратом этой группы, у которого нет доказательств риска применения при беременности (уровень доказательности В) и по классификации FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США).

Как известно, при регистрации любого нового препарата FDA присваивает определенную категорию риска при применении данного препарата у беременных женщин. Определение категории производится на основании данных о результатах исследований тератогенности у животных и информации о предшествующем применении у беременных женщин.

В инструкциях к будесониду (формы для ингаляционного и интраназального введения) под разными торговыми названиями, которые официально зарегистрированы в США, указана одинаковая категория применения при беременности. Кроме того, во всех инструкциях ссылаются на результаты исследований у беременных, проведенных в Швеции, с учетом данных которых будесонид была присвоена категория В.

Таким образом, будесонид обладает следующими свойствами:

- эффективность: контроль симптомов астмы у большинства пациентов;
- хороший профиль безопасности, отсутствие системных эффектов в терапевтических дозах;
- быстрое накопление в слизистых респираторного тракта и быстрое наступление противовоспалительного эффекта;
- длительность действия до 24 ч;
- не влияет на конечный рост при длительном применении у детей, на минерализацию кости, катаракту, не вызывает ангиопатию;
- допускается применение у беременных — не вызывает увеличения числа аномалий плода;
- хорошая переносимость; обеспечивает высокий комплаенс.

Беспорно, пациенты с персистирующей бронхиальной астмой должны использовать адекватные дозы ИГКС для достижения противовоспалительного эффекта. Но следует заметить, что для ИГКС точное и правильное выполнение дыхательного маневра является особенно важным (как ни для одного другого ингаляционного препарата), чтобы обеспечить необходимую депозицию препарата в легких.

Ингаляционный путь введения лекарств является основным при бронхиальной астме, поскольку эффективно создает высокие концентрации препарата в дыхательных

путях и позволяет свести к минимуму системные нежелательные эффекты. Существуют различные типы систем доставки: дозированные аэрозольные ингаляторы, порошковые ингаляторы, небулайзеры.

Само слово «небулайзер» (от латинского «nebula» — туман, облачко), впервые было употреблено в 1874 году для обозначения устройства, «превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей». Разумеется, современные небулайзеры отличаются от своих исторических предшественников по своей конструкции, техническим характеристикам, размерам, но принцип действия остался прежним — превращение жидкого лекарственного препарата в лечебный аэрозоль с определенными характеристиками.

Можно выделить несколько категорий больных, для которых небулайзерная терапия является оптимальным решением:

- дети;
- лица с расстройствами интеллекта;
- лица со сниженной реакцией;
- больные в состоянии обострения БА;
- некоторые пожилые больные.

Место суспензии Пульмикорт для небулайзеров в терапии бронхиальной астмы

• Базисная терапия в случае неэффективности других форм ингаляционной глюкокортикостероидной терапии или невозможности использования других форм доставки, в том числе базисная терапия детей до 2 лет

Суспензию Пульмикорт возможно применять у детей первых лет жизни. Безопасность Пульмикорта для детей складывается из нескольких составляющих: низкая легочная биодоступность, задержка препарата в тканях бронхов в эстерифицированной форме и т. д. У взрослых поток воздуха, создаваемый при вдохе, существенно превосходит поток, созданный небулайзером. У подростков дыхательный объем меньше, чем у взрослых, следовательно, поскольку поток небулайзера остается неизменным, дети при ингаляциях получают более концентрированный раствор, чем взрослые. Но при этом после назначения в виде ингаляций в крови взрослых и детей разного возраста Пульмикорт обнаруживается в одинаковых концентрациях, хотя отношение принятой дозы к массе тела у детей 2-3 лет в несколько раз выше, чем у взрослых. Эта уникальная особенность имеется только у Пульмикорта, так как независимо от начальной концентрации большая часть препарата «задерживается» в легких и не поступает в кровь. Таким образом, суспензия Пульмикорт не только безопасна для детей, но и более безопасна, чем у взрослых.

Эффективность и безопасность суспензии Пульмикорт подтверждены многочисленными исследованиями, проведенными в самых разных возрастных группах, начиная с периода новорожденности и самого раннего возраста (это большинство исследований) до подросткового и старшего подросткового возраста.

Эффективность и безопасность суспензии Пульмикорт для небулайзерной терапии оценивалась в группах детей с персистирующей бронхиальной астмой разной степени тяжести, а также при обострениях заболевания. Таким образом, Пульмикорт, суспензия для небулайзера, является одним из наиболее изученных препаратов базисной терапии, применяемых в педиатрии.

Применение суспензии Пульмикорт при помощи небулайзера сопровождалось существенным снижением потребности в препаратах скорой помощи, положительным влиянием на функцию легких и частоту обострений.

Также было установлено, что при терапии суспензией Пульмикорт в сравнении с плацебо значительно меньшему количеству детей было необходимо дополнительное назначение системных кортикостероидов.

Суспензия Пульмикорт для небулайзера также хорошо зарекомендовала себя как средство стартовой терапии у детей с бронхиальной астмой, начиная с возраста 6 мес.

• Купирование обострений бронхиальной астмы как альтернатива назначению системных стероидов, а в ряде случаев совместное назначение суспензии Пульмикорт и системных стероидов

Было установлено, что применение суспензии Пульмикорт в высокой дозе эквивалентно использованию преднизолона при обострениях астмы. При этом одинаковые изменения функции легких наблюдались как после 24, так и 48 ч терапии.

В исследованиях также было установлено, что применение ингаляционных кортикостероидов, включая суспензию Пульмикорт, сопровождается достоверно большим показателем ОФВ₁ в сравнении с использованием преднизолона уже через 6 ч после начала лечения.

Более того, было показано, что при обострениях астмы у взрослых пациентов дополнительное введение системного кортикостероида в терапию суспензией Пульмикорт не сопровождается дополнительным эффектом. При этом эффективность монотерапии этим препаратом также не отличалась от таковой системных кортикостероидов.

Применение небулайзерной терапии суспензией Пульмикорт у взрослых с обострениями бронхиальной астмы не сопровождалось изменениями синтеза кортизола и метаболизма кальция. В то время как использование преднизолона, не отличаясь большей клинической эффективностью, приводит к выраженному снижению синтеза эндогенных кортикостероидов, снижению уровня сывороточного остеокальцина и повышению экскреции кальция с мочой.

Таким образом, применение небулайзерной терапии суспензией Пульмикорт при обострениях БА у взрослых сопровождается быстрым и клинически значимым улучшением функции легких, в целом имеет эффективность, сопоставимую с таковой системных кортикостероидов, в отличие от которых не приводит к угнетению функции надпочечников и изменению метаболизма кальция.

• Базисная терапия для снижения дозы системных стероидов

Применение высокодозовой небулайзерной терапии суспензией Пульмикорт дает возможность эффективно отменить системные кортикостероиды у пациентов, чья астма требует их регулярного применения. Было установлено, что на фоне терапии суспензией Пульмикорт в дозе 1 мг дважды в день возможно эффективно снизить дозу системного кортикостероида при сохранении уровня контроля астмы. Высокая эффективность небулайзерной терапии ингаляционным кортикостероидом позволяет уже через 2 месяца применения уменьшить дозу системных глюкокортикостероидов без ухудшения функции легких.

Снижение дозы системного кортикостероида на фоне применения суспензии будесонида сопровождается предотвращением обострений. Было показано, что в сравнении с использованием плацебо пациенты, использовавшие суспензию Пульмикорт, имели вдвое меньший риск развития обострений при снижении дозы системного препарата.

Также было установлено, что при отмене системных кортикостероидов на фоне терапии суспензией Пульмикорт в течение года происходит не только восстановление базового синтеза кортизола, но и нормализация функции надпочечников и их способности обеспечивать «стрессовую» системную кортикостероидную активность.

Таким образом, применение небулайзерной терапии суспензией Пульмикорт у взрослых позволяет эффективно и быстро снизить дозу системных кортикостероидов при сохранении исходной функции легких, улучшении симптоматики и меньшей частоте обострений в сравнении с плацебо. Этот подход сопровождается также уменьшением частоты побочных эффектов от системных кортикостероидов и восстановлением функции коры надпочечников.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении. «Русский медицинский журнал», т. 16, № 22, 2008 г.



- Ингаляционный глюкокортикостероид для небулайзерной терапии
- Базисная терапия бронхиальной астмы
- Для всех пациентов, начиная с 6-ти месячного возраста
- Готовая форма для проведения ингаляции
- Возможность однократного применения
- Единственная альтернатива, когда нельзя использовать другие системы доставки

Краткая информация по медицинскому применению препарата ПУЛЬМИКОРТ® (будесонид)
суспензия для ингаляций по 0,25 мг или 0,5 мг в 1 мл

Фармакологические свойства.
Будесонид — глюкокортикостероид с сильным местным противовоспалительным действием.

Показания к применению. Бронхиальная астма.

Способ применения и дозы:
Доза препарата подбирается индивидуально.

Начальная доза
Дети старше 6 месяцев: 0,25–0,5 мг в сутки.
При необходимости дозу можно увеличить до 1 мг в сутки.

Взрослые: 1–2 мг в сутки.
Поддерживающая доза
Дети старше 6 месяцев: 0,25–2 мг в сутки.

Взрослые: 0,5–4 мг в сутки. В тяжелых случаях доза может быть увеличена.

Пульмикорт, суспензия для ингаляций, можно смешивать с раствором натрия хлорида 0,9% и/или с растворами для аэрозолей, содержащими тербуталин, салбутамол, фенотерол, ацетицистеин, натрия кромогликат или ипратропиума бромид.

Побочное действие. Кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки, легкое раздражение слизистой оболочки горла, кашель, осиплость голоса.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к будесониду или любому другому ингредиенту. Возраст до 6 месяцев.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией для медицинского применения. Условие отпуска. По рецепту.

Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA5552/11.02.
Текст составлен в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению, утвержденной МЗ Украины 22.10.2008 г.
Текст подготовлен: декабрь 2008 года
Пульмикорт — торговая марка, собственность компании АстраЗенека
© AstraZeneca 2008–2009

За полной информацией обращаться в Представительство компании АстраЗенека в Украине: 04080, г. Киев, ул. В. Хвойки, 15/15, тел. 391-52-82