

ІНГАЛЯЦІЙНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ: ПЕРЕШКОДИ НА ШЛЯХУ ЗАСТОСУВАННЯ Редакційна післямова

Ольга Толох

Історія застосування препаратів інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у терапії бронхіальної астми бере початок з кінця 60-х років, коли в лабораторіях компанії “Glaxo” було синтезовано препа-

рат із сприятливим співвідношенням місцевої та системної активності — беклометазону дипропіонат. У 1972 році цей засіб було дозволено до застосування у Великобританії, через 4 роки — і в інших країнах, та й донині він стійко утримує позицію “золотого

Упродовж останнього десятиліття саме інгаляційні форми кортикостероїдів з властивими їм потужними протизапальними властивостями визнані основними та найефективнішими засобами базисної терапії астми

стандарту” серед препаратів ІКС. Підходи до лікування бронхіальної астми зазнали кардинальних змін з кінця 80-х років, коли було доведено ключову роль запалення в патогенезі цього захворювання. Ступінь виразності запалення зумовлює важкість перебігу, прогноз і розвиток ускладнень. Упродовж останнього десятиліття саме інгаляційні форми кортикостероїдів з властивими їм потужними протизапальними властивостями визнані основними та найефективнішими засобами базисної терапії астми. На сторінках “Медицини світу” раніше висвітлювалась роль ІКС у лікуванні астми, подавалася схема ступеневого підходу до терапії згідно з основними міжнародними документами (1998; 5(3): 155—159; 4(4): 205—207). У запропонованій читачам оглядовій статті з відомого журналу “Journal of Allergy and Clinical Immunology” глибоко проаналізовано вплив препаратів ІКС на різнобічні аспекти бронхіальної астми, він обґрунтований результатами численних клінічних досліджень. Статтю не випадково обрано для перекладу й ознайомлення з нею широкої лікарської громади. Адже і в Україні зростають поширеність астми як серед дорослих, так і дітей, інвалідизація, не є рідкісними смертельні випадки від астми. Це призводить до великих матеріальних та соціальних втрат. Тому надзвичайно актуальним є удосконалення методів лікування цього захворювання.

Нині великого значення набувають “стандартні” методи діагностики та ведення хворих на астму, консенсуси провідних спеціалістів. Рекомендації “Глобальної ініціативи з астми” (GINA) стали основою лікувальних програм більш ніж у 50 країнах світу. У запропонованій статті наголошено на змінах і поправках рекомендацій з лікування астми в 1997 році, які в 1998 році було затверджено Виконавчим комітетом GINA. Можливості вирішення багатьох проблем щодо астми в Україні суттєво відрізняються. На шляху збільшення застосування протизапальних препаратів як основних засобів базисної терапії (засобів-“контролерів”) є кілька перешкод, справжніх і уявних:

1. Недостатнє розуміння як пацієнтами, так і лікарями того, що астма є хронічним запальним захворюванням і вимагає довготривалого (нерідко постійного) лікування протизапальними засобами. Практичний лікар, який приймає рішення про лікування хворого на астму, повинен усвідомлювати складність механізмів запалення і передусім їх різноманітність, знати особливості впливу різних груп про-

Таблиця 1.
Механізми дії ІКС та антилейкотрієнових препаратів

Препарати ІКС	Антилейкотрієнові препарати
<ul style="list-style-type: none"> ■ Пригнічення синтезу цитокінів і хемокінів шляхом зниження транскрипції генів ■ Стимуляція синтезу протизапальних білків ■ Підвищення експресії β_2-рецепторів ■ Зменшення міграції та виживання клітин запалення 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Блокування цистеїнових і лейкотрієнових рецепторів ■ Пригнічення 5-ліпоксигенази або 5-ліпоксигеназоактивуючого білка

тизапальних засобів, врешті-решт, зуміти подолати заяви на кшталт: “Помру, але гормони не прийматиму!”, “Інтал цементує легені” тощо. Оскільки в коло методів базисної терапії в наш час стрімко “вриваються” і стають популярними нові протизапальні препарати, зокрема антилейкотрієни, доцільно порівняти протизапальну активність ІКС та антилейкотрієнових засобів (табл. 1).

Препарати ІКС мають універсальну протизапальну дію, тоді як антилейкотрієновим засобам властивий вузький спектр дії — блокування лише одного фактору запалення.

2. В Україні астма залишається недостатньо діагностованим захворюванням. За деякими даними, у світі 5—7% населення хворіє на бронхіальну астму, тоді як згідно із статистичними даними в Україні — 0,38—0,86%. Серйозність, грізність цієї хвороби все ще недооцінюється самими пацієнтами. Тому зі скаргами на періодичний приступоподібний кашель, пробудження серед ночі через затруднене дихання вони частіше звертаються до сусідів і знайомих, ніж до лікарів. Звідси і найпопулярніші серед населення засоби-“помічники”: еуфілін, теофедрин, діазолін, численні протикашлеві мікстури. І так втрачається час, коли ще можна відвернути, “вимкнути” хворобу. Пульмонологи, алергологи в Україні, на жаль, працюють переважно вже з хворими на астму середньої важкості та важку. Саме відсутність лікування запалення на початку захворювання часто призводить до “астми в кінцевій стадії” або “незворотної астми”.

Суттєво нижчі показники захворюваності на астму в Україні від світових зумовлені ще й гіпердіагностикою хронічного обструктивного бронхіту, в основному тому, що пацієнти помилково вважають “бронхіт” більш доброякісним захворюванням, ніж “астма”. І лікар часто не докладає зусиль переконати хворого як у діагнозі, так і в необхідності тривалого чи постійного прийому протизапальних засобів.

3. У нашій країні серед хворих на астму, та й серед медиків панує не просто “стероїдофобія”, а її найвищий ступінь вираженості — “стероїдоістерія”. І далеко не завжди “лякають” наших пацієнтів можливі побічні дії чи ускладнення довготривалого застосування кортикостероїдів (часто вони не обізнані з ними), як їх хибні переконання в тому, що навіть короткий курс чи одноразовий прийом інколи так необхідної преднізолонотерапії відразу ж зумовить стероїдну залежність чи резистентність до інших терапевтичних засобів. При несвоєчасному застосуванні таблетованих кортикостероїдів у випадку важких приступів, які можуть бути навіть і при легкій інтермітуючій астмі, посилюється набряк слизової бронхів, що спричинює повторні приступи, неефективність та небезпечність терапії β_2 -агоністами,

виникає потреба в госпіталізації та призначенні високих доз кортикостероїдів протягом кількох днів для стабілізації стану. **Короткий курс дозволяє відразу відмінити терапію кортикостероїдами без необхідності проведення поступової, ступеневої відміни препарату.** Це можливо тому, що гальмування секреції кортикостероїдів здійснюється не відразу на рівні наднирників, а опосередковано через гіпофіз. Тому тривалість застосування глюкокортикоїдів без ризику зниження секреції АКТГ збільшується до 5–7 днів. Триваліша терапія зумовлює зменшення продукування АКТГ, що призводить до зниження рівня кортизолу і потребує поступової відміни препарату.

Ефективними і безпечними засобами для досягнення і підтримання контролю над астмою є інгаляційні форми кортикостероїдів. *Нині одним із сучасних принципів призначення ІКС є принцип від великих стартових доз до поступового зниження доз — “start high — go low”.* Рекомендовані діапазони добових підтримуючих доз ІКС наведено в табл. 2.

Таблиця 2.
Оптимальні добові дози препаратів ІКС для дорослих
(у мікрограмах)

Препарати	Низькі дози	Середні дози	Високі дози
Беклометазону дипропіонат	200-600	600-1000	> 1000
Будезонід	200-400	400-600	> 600
Флунізолід	500-1000	1000-2000	> 2000
Флютиказону пропіонат	100-300	300-750	> 750
Тріамцинолону ацетонід	400-1000	1000-2000	> 2000

Численні порівняльні дослідження засвідчили, що найсприятливіше співвідношення “ефективність/безпечність” має флютиказону пропіонат (Flixotid фірми “GlaxoWellcome”). Як видно з таблиці, рекомендовані дози для цього засобу є приблизно у 2 рази нижчими, ніж для інших препаратів, що зумовлено його найвищою локальною протизапальною активністю та найменшою системною біодоступністю. Застосування високих доз саме флютиказону пропіонату забезпечує:

- ◆ усунення залежності від малих та середніх доз системних кортикостероїдів;
- ◆ досягнення достатньо швидкого впливу у хворих з важкими приступами, еквівалентного за ефективністю з коротким курсом таблетованих кортикостероїдів.

4. Багато лікарів ще не знають рекомендацій щодо необхідності раннього застосування препаратів ІКС. *Терапія ІКС на ранніх стадіях астми є ще одним сучасним принципом застосування цих засобів.* Аргументами для раннього призначення препаратів ІКС стали такі результати досліджень:

- ◆ терапія ІКС високоефективна у досягненні оптимального контролю над астмою;
- ◆ терапія ІКС “відвертає” погіршення легеневої функції та структурні зміни;
- ◆ терапія ІКС є безпечніша, ніж еквівалентна за ефективністю інша терапія. На ранніх стадіях астми лікувальні дози препаратів ІКС не перевищують 800 мкг/добу, а в переважній більшості достатньо і < 500 мкг/добу. При застосуванні таких доз немає ризику розвитку системних побічних ефектів, що дозволяє рекомендувати таке лікування протягом тривалого періоду.

Усі дослідження щодо застосування терапії ІКС при легкій персистуючій, уперше виявленій астмі, які описано в запропонованій статті, стали передумовою для початку нового, найбільшого, найтривалішого (5 років), глобального дослідження START (Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy) ранньої форми астми; воно охоплює понад 6000 пацієнтів, дітей і дорослих з легкою, вперше діагностованою астмою. Діти віком < 11 років отримують будезонід у дозі 200 мкг/добу, а віком > 11 років і дорослі — будезонід у дозі 400 мкг/добу. Результати цього дослідження забезпечать цінну базу даних з інформацією щодо багатьох аспектів терапії ІКС.

5. Вартість медикаментів — це ще одна перешкода на шляху застосування препаратів ІКС, особливо коли ці засоби не вважають необхідними ні лікар, ні пацієнт. Проте той, хто оцінив якісно нове життя, підрахував попередні затрати на придбання найрізноманітніших медикаментів, а насправді медикаментозного “dumping”-у, той переконався навіть у заощадженні коштів. Та й вартість багатьох препаратів ІКС є суттєво нижчою порівняно з іншими протизапальними засобами.

6. Ставлення пацієнта до необхідності тривалого лікування і його занепокоєння з приводу побічних дій (воно є іншим, ніж у лікаря) посилює проблему недотримання режиму терапії. Це і є найвагомішою перешкодою на шляху застосування препаратів ІКС. Досягнення піддатливості до лікування стане першочерговою запорукою успіху терапії бронхіальної астми. Цьому сприятимуть:

- ◆ прості медикаментозні режими: прийом препаратів один раз чи двічі на добу, зменшення числа медикаментів, можливість комбінованої терапії;
- ◆ добрий взаємозв'язок між лікарем і пацієнтом;
- ◆ відповідна письмова інформація та інструкції для пацієнтів;
- ◆ зменшення можливих побічних дій медикаментів;
- ◆ освітні програми для пацієнтів.

Подолання наведених перешкод дозволить реально поліпшити лікування хворих на бронхіальну астму. Тоді застосування кортикостероїдів перестане бути “трагедією”.