

А.Н.Цой

ПАРАМЕТРЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СОВРЕМЕННЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что при бронхиальной астме (БА) в слизистой дыхательных путей имеется хронический воспалительный процесс, в формировании которого участвуют очень сложные и не до конца выясненные патофизиологические механизмы [4]. В соответствии с этим, в опубликованных руководствах по диагностике и лечению астмы [1,10,14] однозначно подчеркивается, что наиболее важной целью лечения должно быть предотвращение обострений БА и поддержание качества жизни больных, достигаемое адекватным контролем за симптомами заболевания при помощи длительной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

ИГКС признаны средствами первой линии в ступенчатой терапии больных БА, их применяют, начиная уже с легкой персистирующей астмы, причем первоначальная доза должна быть в пределах 800 мкг/сутки или более в зависимости от тяжести течения заболевания. В случае тяжелого течения суточная доза может превышать 2 мг/сутки или же рекомендуют дополнить лечение длительно действующими β_2 -адреностимуляторами (β_2 АС) — салметеролом, формотеролом при среднем и тяжелом течении БА [3,14,27].

Обоснованием для длительного применения ИГКС является наблюдаемое на фоне терапии улучшение функции легких, снижение вариабельности в дневном колебании пикового объема форсированного выдоха, снижение потребности в пероральном приеме глюкокортикостероидов (ГКС) [4]. Более того, при длительном применении ИГКС предотвращается антигениндуцированный бронхоспазм, снижается частота обострений, госпитализаций, смертности больных, а также предотвращается развитие необратимой обструкции дыхательных путей [2].

Выраженность проявлений местных (легочных) эффектов зависит не только от активности самой молекулы ГКС, степени сродства ГКС к рецептору, силы противовоспалительной активности, определяемой на кожном тестом побледнения (вазоконстрикторный тест *Mc Kenzie* [22]), но и от локальных фармакокинетических свойств препарата в органах и клетках мишенях. Про-

тивовоспалительная (местная) активность ИГКС определяется такими свойствами препаратов, как: 1) липофильность; 2) способность препарата задерживаться в тканях; 3) неспецифическое (не рецепторное), тканевое сродство; 4) сродство к глюкокортикоидным рецепторам (ГКР); 5) высокий первичный эффект инактивации в печени; 6) длительность связи с клетками мишени [11,20,26].

Модификация и галогенизация стероидной структуры привела к синтезу ГКС с высокой противовоспалительной и минимальной минералокортикоидной активностью (дексаметазон), а главное, к изменению фармакокинетических свойств — увеличению липофильности, быстрой инактивации препаратов после абсорбции с укорочением периода полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови, что обеспечивает максимально выраженный местный противовоспалительный эффект и минимальные проявления системных эффектов [11,20,26].

К препаратам местного ингаляционного применения относятся флунизолид (ингакорт), триамсинолон ацетонид — ТАА (азмакорт), беклометазон дипропионат — БДП (бекотид, бекломет) и современной генерации препараты будесонид (пульмикорт, бенакорт) и флутиказон пропионат — ФП (фликсотид). Для ингаляционного применения препараты выпускаются в виде аэрозолей, сухой пудры с соответствующими устройствами для их употребления, а также растворы или суспензии для применения с помощью небулайзеров.

В связи с разнообразием устройств для ингаляций ИГКС и из-за недостаточного умения больных пользоваться ингаляторами необходимо учесть, что количество ИГКС, доставляемого в дыхательные пути в виде аэрозолей или сухой пудры, определяется не только номинальной дозой ГКС, но и характеристикой устройства для доставки препарата — типом ингалятора, а также техникой ингаляции больного.

Несмотря на местное воздействие ИГКС на дыхательные пути, существуют разноречивые сведения о проявлении системных нежелательных эффектов (НЭ) ИГКС, начиная от их отсутствия и вплоть до выраженных, представляющих риск для больных, особенно у детей [31]. К такого рода НЭ необходимо отнести

Таблица 1

Селективность ИГКС

Препарат	Местная активность	Системная активность	Отношение местной/системной активности
Будесонид	1,0	1,0	1,0
БДП	0,4	3,5	0,1
Флунизолид	0,7	12,8	0,05
ТАА	0,3	5,8	0,05

подавление функции коры надпочечников, воздействие на метаболизм костной ткани, кровоподтеки и утончение кожи, образование катаракты [2].

Проявления же системных эффектов преимущественно определяется фармакокинетикой препарата и зависят от общего количества ГКС, поступающего в системный кровоток (системная биодоступность, F) и величины клиренса ГКС. Исходя из этого, можно предполагать, что выраженность проявлений тех или иных НЭ зависят не только от больших доз, но больше — от фармакокинетических свойств препаратов.

Поэтому основным фактором, определяющим эффективность и безопасность ИГКС является селективность препарата по отношению к дыхательным путям — наличие высокой местной противовоспалительной активности и низкой системной активности (табл.1).

В клинической практике ИГКС отличаются между собой величиной терапевтического индекса, представляющего отношение между выраженностью клинических (желательных) эффектов и системных (нежелательных) эффектов [4], поэтому при высоком терапевтическом индексе имеется лучшее соотношение выгода/риск.

Биодоступность. ИГКС быстро всасываются с клеточных мембран желудочно-кишечного тракта и дыха-

тельных путей. На абсорбцию ГКС из легких могут оказывать влияние размеры ингалируемых частиц, так как частицы размером менее 0,3 мкм откладываются в альвеолах и всасываются в легочный кровоток [18].

При вдыхании аэрозолей из дозированных ингаляторов через спейсер с большим объемом (0,75 л — 0,8 л) увеличивается процент доставки препарата в периферические дыхательные пути [5,21]. При использовании дозированных ингаляторов с аэрозолями или сухой пудры ГКС через дискахалер, турбухалер и др. устройства только 10—20% ингалированной дозы откладывается в дыхательных путях, а до 90% дозы откладывается в ротоглоточной области и проглатывается [11]. Далее эта часть ИГКС, абсорбируясь из желудочно-кишечного тракта, попадает в печеночный кровоток, где большая часть препарата (до 80% и более) инактивируется, т.е. ИГКС подвергаются первичному эффекту прохождения через печень [26]. В системный кровоток препараты поступают преимущественно в виде неактивных метаболитов, за исключением активного метаболита БДП — беклометазона 17- монопропионата (17-БМП) и только незначительная часть (от 23% ТАА до менее 1% ФП) в виде неизмененного, интактного препарата. Поэтому системная оральная биодоступность (F_{oral}) у ИГКС очень низкая, почти «0» в случае ФП.

Однако следует учесть, что часть дозы ИГКС, примерно 20% от номинально принятой, поступая в дыхательные пути и быстро абсорбируясь, также поступает в системный кровоток, представляя собой ингаляционную биодоступность (F_{inh}). Более того, эта часть дозы также может оказывать внелегочные системные НЭ, особенно при назначении высоких доз ИГКС, причем здесь немаловажное значение может иметь тип используемого ингалятора с ИГКС, так как при вдыхании сухой пудры будесонида через турбухалер легочное отложение препарата увеличивалось в 2 раза и более по сравнению с ингаляцией из дозированных аэрозолей [28].

Таблица 2

Фармакокинетические параметры ИГКС

Параметры	Будесонид	Флунизолид	ТАА	БДП/17МП	ФП
Биодоступность, %					
пероральная	11 (6—13)	21	23	15/нд	<1
ингаляционная	25 (28—38)	39	22	25/нд	20 (16—30)
общая	36 (34—51)	60	45	40/нд	16—30
Свободные фракции в плазме, %	12	20	29	13/нд	10
Tmax, час	0,5—1	0,03—1	1—2	0,08/3,0	0,7
Vdss, л/кг	4,8	1,8	1,3	нд/нд	12,1
CL, л/мин	1,4	1,0	0,7	3,8/нд	0,9—1,3
T _{1/2} , час	2,8	1,6	1,5	0,1/6,5	8—14
Сродство к рецептору (DEX=100)	935	180	233	53/1345	1800
T _{1/2} ГКС+Рецептор, час	5,1	3,5	3,9	7,5/нд	10,5

Примечание. нд — нет данных.

Таким образом, высокий процент отложения препарата во внутрилегочных дыхательных путях в норме приведет к лучшему терапевтическому индексу для тех ИГКС, которые имеют низкую системную биодоступность при оральном пути введения. Это относится, например, к БДП, имеющему системную биодоступность за счет кишечной абсорбции, в отличие от будесонида, имеющего системную биодоступность преимущественно за счет легочной абсорбции [32].

Для ИГКС с «0» биодоступностью после пероральной дозы (флютиказон), характер устройства и техника ингаляции больного определяет только эффективность лечения и не влияет на терапевтический индекс [7].

Поэтому при оценке системной биодоступности необходимо учитывать общую биодоступность, т.е. не только низкую оральную биодоступность (почти «0» у флютиказона и 6—13% у будесонида), но и ингаляционную, колебания средних величин которых составляют в пределах от 20 (ФП) до 39% (флунизолид) [11] — табл.2.

Для ИГКС с высокой фракцией ингаляционной биодоступности (будесонид, ФП) может отмечаться увеличение системной биодоступности при наличии воспалительных процессов в слизистой бронхиального дерева. Это было продемонстрировано при сравнительном исследовании системных эффектов по уровню снижения кортизола в плазме крови после однократного назначения будесонида и БДП в дозе 2 мг в 22 час у здоровых курящих и некурящих лиц [32]. Только после ингаляции будесонида было выявлено на 28% большее снижение уровня кортизола у курящих лиц по сравнению с некурящими.

Авторами сделан вывод о том, что наличие воспалительных процессов в слизистой дыхательных путей при астме и хроническом обструктивном бронхите может изменить системную биодоступность тех ИГКС, которые имеют легочную абсорбцию, в данном исследовании будесонид, но не БДП, имеющий кишечную абсорбцию.

Таким образом, системная биодоступность ИГКС представляет собой сумму ингаляционной и оральной биодоступности, т.е. общее количество препарата, попадающего в системный кровоток путем абсорбции из легких и проглоченной части из желудочно-кишечного тракта после эффекта первого прохождения через печень. У флунизолида системная биодоступность примерно составляет 60%, что несколько превышает сумму оральной и ингаляционной биодоступности других ИГКС.

Связь с белками плазмы крови. ИГКС имеют довольно высокую связь с белками плазмы (см.табл.2), у будесонида и флютиказона она несколько выше (88 и 90%) по сравнению с флунизолидом и триамсинолоном — 80 и 71%, соответственно. Обычно для проявления фармакологической активности лекарственных средств большую роль играет уровень свободной фракции препарата в плазме крови. У современных более активных ИГКС будесонида и ФП она составляет 12—10%, что несколько ниже, чем у флунизолида и ТАА — 20 и 29%, соответственно, и эти данные

могут свидетельствовать о том, что в проявлении активности будесонида и ФП кроме уровня свободной фракции препаратов большое значение имеют другие фармакокинетические свойства препаратов.

Объем распределения. Объем распределения (Vd) ИГКС указывает на степень внелегочного тканевого распределения препарата. Большой Vd свидетельствует о том, что более значительная часть препарата распределена в периферических тканях. Однако большой Vd не может служить показателем высокой системной фармакологической активности ИГКС, так как последняя зависит от количества свободной фракции препарата, способной вступать в связь с ГКР. На уровне равновесной концентрации наибольший Vdss выявлен у ФП (12,1 л/кг) — см.табл.2, который во много раз превышает значение других ИГКС и в данном случае это может указывать на высокую липофильность ФП.

Липофильность. Фармакокинетические свойства ИГКС на уровне тканей преимущественно определяются их липофильностью, являющейся ключевым компонентом для проявления селективности и времени задержки препарата в тканях. Липофильность способствует откладыванию ИГКС в дыхательных путях, замедляет их высвобождение из тканей, увеличивает сродство и удлиняет связь с ГКР, хотя до сих пор не определена грань оптимальной липофильности ИГКС [9].

В наибольшей степени липофильность проявляется у ФП, далее у БДП, будесонида, а ТАА и флунизолид являются водорастворимыми препаратами [15]. Высоколипфильные - ФП, будесонид и БДП быстрее и лучше захватываются из респираторных просветов и дольше задерживаются в тканях дыхательных путей по сравнению с неингаляционными ГКС — гидрокортизоном и дексаметазоном, назначенными ингаляционно, что, возможно, объясняет относительно неудовлетворительную антиастматическую активность и селективность последних [25]. О проявлении высокой селективности будесонида свидетельствуют данные, что его концентрация в дыхательных путях через 1,5 часа после ингаляции 1,6 мг препарата в 8 раз превышала значения в плазме крови и это соотношение удерживалось на протяжении от 1,5 до 4 час после ингаляции [34]. В другом исследовании [17] было выявлено большое распределение ФП в легких, так как через 6,5 час после приема 1 мг обнаруживалась высокая концентрация ФП в ткани легких и низкая в плазме и соотношение легкие/плазма ФП колебалось от 70:1 до 165:1. Таким образом, ФП имеет более чем в 10 раз превышающее отложение в легких, чем системное отложение.

Поэтому логично предположить, что более липофильные ИГКС могут откладываться на слизистой дыхательных путей в виде “микродепо” препаратов и удлинять продолжительность проявления местных противовоспалительных эффектов так, как время растворения кристаллов БДП и ФП в бронхиальной слизи более продолжительно и превышало 5—8 час по сравнению с будесонидом и флунизолидом, имеющих быструю растворимость — 6 мин или менее 2 мин соответственно [15]. Было показано, что водораство-

Таблица 3

Липофильность ИГКС и конъюгатов будесонида

ИГКС и конъюгаты будесонида	Липофильность
Будесонид	1
Будесонид — 21олеат	3000—4000
Будесонид — 21стереат	8000—10000
Будесонид — 21пальмитат	2000—2500
Будесонид — 21 пальмитолеат	500—600
Флютиказон пропионат	6,3—7,9
Беклометазон дипропионат	39,8

Примечание. Липофильность будесонида принята за 1,0.

римость кристаллов, обеспечивающая растворимость ГКС в бронхиальной слизи, является важным свойством в проявлении местной активности ИГКС [15].

Другим ключевым компонентом для проявления противовоспалительной активности ИГКС является **способность препаратов задерживаться в тканях дыхательных путей**. В исследованиях *in vitro*, проведенных на препаратах легочной ткани, показано, что способность ИГКС задерживаться в тканях довольно тесно коррелирует с липофильностью. У ФП и беклометазона она выше, чем у будесонида, флунизолида и гидрокортизона [15]. В то же время в исследованиях *in vivo* на трахее крыс будесонид и ФП задерживались дольше по сравнению с БДП [12,24], а при сравнении ФП и будесонида последний задерживался более длительно [23]. В первые 2 часа после инкубации будесонидом, ФП, БДП и гидрокортизоном высвобождение радиоактивной метки (Ра-метки) из трахеи было замедленным у будесонида, составляя 40% против 80% ФП и БДП и 100% у гидрокортизона. В последующие 6 час наблюдалось дальнейшее увеличение высвобождения будесонида на 25% и БДП на 15%, в то время как у ФП не отмечалось дальнейшего увеличения Ра-метки [25].

Эти результаты как бы противоречат общему положению о наличии корреляции между липофильностью ИГКС и их способностью к тканевой связи, так как менее липофильный будесонид задерживается дольше, чем ФП и БДП. Данный факт следует объяснить тем, что под действием ацетил-коэнзима А и аденозин трифосфата гидроксильная группа будесонида у атома углерода в положении 21 (С-21) замещается сложным эфиром жирных кислот, т.е. происходит эстерификация будесонида с образованием конъюгатов будесонида с жирными кислотами [23,24,25] подобно холестеролу или эстерогенам [8]. Этот процесс происходит внутриклеточно в тканях легких и дыхательных путей у человека и печеночных микросомах, где идентифицированы эфиры жирных кислот (олеаты, пальмитаты и др.) [33]. Конъюгация будесонида в дыхательных путях и легких происходит быстро, так как уже через 20 мин после применения препарата 70—80% Ра-метки определялось в виде конъюгатов и 20—30% в виде

интактного будесонида, а через 24 часа определялось только 3,2% конъюгатов от уровня 20 мин, причем в одинаковой пропорции в трахее и легких, свидетельствуя об отсутствии неопределенных метаболитов [25]. Конъюгаты будесонида имеют очень низкое сродство к ГКР и поэтому они не обладают фармакологической активностью [36].

Внутриклеточная конъюгация будесонида с жирными кислотами может происходить во многих типах клеток и будесонид может быть запасен в неактивной, но обратимой форме. Липофильные конъюгаты будесонида образуются в легких в тех же пропорциях, что и трахее, это указывает на отсутствие неидентифицированных метаболитов [35]. Конъюгаты будесонида не определяются в плазме и в периферических тканях.

Конъюгированный будесонид гидролизруется внутриклеточными липазами, постепенно высвобождая свободный и фармакологически активный будесонид, что может удлинить сатурацию рецептора и удлинить глюкокортикоидную активность препарата.

Если будесонид приблизительно в 6—8 и 40 раз менее липофилен, чем ФП и БДП, то липофильность конъюгатов будесонида с жирными кислотами во много десятков раз превышает липофильность интактного будесонида (табл.3), чем и объясняется длительность пребывания будесонида в тканях дыхательных путей [25].

Это подтверждаются результатами исследований, показавших, что эстерификация жирной кислотой будесонида приводит к удлинению его противовоспалительной активности. При пульсирующем назначении будесонида, имитирующим легочный кровоток, было удлинение ГКС-эффекта, в отличие от ФП. В то же время при постоянной инкубации ФП был в 6 раз сильнее будесонида в исследовании *in vitro* [35]. Возможно, это объясняется тем, что ФП более легко и быстрее извлекается из клеток, чем в большей степени конъюгированный будесонид, в результате чего примерно в 50 раз снижается концентрация ФП и соответственно и его активность [35].

Таким образом, после ингаляции будесонида в дыхательных путях и легких образуется депо неактивного препарата в виде обратимых конъюгатов с жирными кислотами, что может удлинить противовоспалительную активность препарата и это, несомненно, имеет огромное значение при лечении больных БА. Что касается БДП, более липофильного, чем ФП (табл.4), то время его задержки в тканях дыхательных путей короче по сравнению с ФП и одинаково с таковым дексаметазона, что является, по-видимому, результатом гидролиза БДП до 17-БМН и беклометазона, липофильность последнего одинакова с липофильностью дексаметазона [25]. Более того, в исследовании *in vitro* [25] длительность пребывания Ра-метки в трахее после ингаляции БДП была длительнее, чем после его перфузии, что связано с очень медленным растворением кристаллов БДП, откладываемых в респираторных просветах во время ингаляции [15].

Связь ГКС с рецептором и образование комплекса ГКС+ГКР приводит к проявлению продолжительного фармакологического и терапевтического действия ИГКС.

Начало связи будесонида с ГКР происходит медленнее, по сравнению с ФП, но быстрее, чем с дексаметазоном, однако через 4 часа не обнаруживалась разница в общем количестве связи с ГКР между будесонидом и ФП, в то время как у дексаметазона она составляла только 1/3 от связанной фракции ФП и будесонида.

Диссоциация рецептора из комплекса ГКС+ГКР отличалась после будесонида и ФП, будесонид по сравнению ФП диссоциируется быстрее из комплекса, подчиняясь 1 порядку кинетики. Длительность комплекса будесонид+рецептор *in vitro* составляет 5—6 час и короче по сравнению в ФП (10 час) и 17 БМП (8 час) [16], но более стоек по сравнению с дексаметазоном [25]. Из этого следует, что различия в местной тканевой связи будесонида, ФП, БДП не определяются на уровне рецепторов, а преимущественное влияние оказывает различия в степени неспецифической связи ГКС с клеточными и субклеточными мембранами, т.е. прямо соотносится к липофильности, к главной форме запаса ГКС.

Как было показано выше, в табл.2, наибольшее сродство к ГКР имеет ФП, приблизительно 20 раз превышающее сродство дексаметазона, 1,5 раза — 17-БМП и 2 раза — будесонида [11]. На сродство ИГКС к ГКС-рецептору может оказать влияние и конфигурация молекулы ГКС. Например, у будесонида его право- и левовращающие изомеры (22R и 22S) имеют не только различное сродство к ГКР, но и различие в силе противовоспалительной активности [20] (см.табл.4).

Сродство 22R к ГКР более чем в 2 раза превосходит сродство 22S, а будесонид (22R/22S) занимает промежуточное положение, имея сродство к рецептору, равное 7,8 и силу подавления отека 9,3 (параметры дексаметазона приняты за 1,0) (см.табл.4). Соответственно и противовоспалительная сила более выражена у 22R, чем у будесонида и 22S.

Метаболизм. БДП быстро в течение 10 мин метаболизируется в печени с образованием одного активного метаболита — 17 БМП и двух неактивных — беклометазона — 21 монопропионата (21-БМН) и беклометазона.

Таблица 4

Корреляция между сродством ГКС и их метаболитов к ГКР и степенью подавления отека (параметры дексаметазона приняты за 1,0)

ГКС, метаболиты	Сродство к ГКР	Степень подавления отека
Дексаметазон	1,0	1,0
ТАА	3,8	2,4
Будесонид (22R,22S)	7,8	9,3
22R-будесонид	11,2	13,2
22S-будесонид	4,2	6,2
6-ОН-будесонид	0,06	0,06
16α — гидроксипреднизолон	0,03	0,005

В легких из-за низкой растворимости БДП, являющейся определяющим фактором в степени образования 17-БМП из БДП, может быть замедлено образование активного метаболита. Метаболизм 17-БМП в печени происходит в 2—3 раза медленнее, чем, например, метаболизм будесонида, что может быть лимитирующим фактором перехода БДП в 17-БМН.

ТАА метаболизируется с образованием 3 неактивных метаболитов: 6-бета-триокситриамсинолон ацетонида, 21-карбокситриамсинолон ацетонида и 21-карбокси-6-бета-гидрокситриамсинолон ацетонида.

Флунизолид образует главный метаболит 6-бета-гидроксифлунизолид, фармакологическая активность которого в 3 раза превосходит активность гидрокортизона и имеет $T_{1/2}$ равную 4 час.

ФП быстро и полностью инактивируется в печени с образованием одного частично активного (1% от активности ФП) метаболита — 17-бета-карбоксильной кислоты.

Будесонид быстро и полностью метаболизируется в печени при участии цитохрома Р 450 3А (СYP3А) с образованием двух главных метаболитов: 6-бета-гидроксбудесонид (образуют оба изомера) и 16-альфа-гидроксипреднизолон (образует только 22R). Оба метаболита обладают слабой фармакологической активностью.

Кетоконазол и циметидин могут увеличить уровень будесонида в плазме после перорально принятой дозы в результате блокады СYP3А.

Клиренс и период полувыведения. ИГКС имеют быстрый клиренс (CL), его величина примерно одинакова с величиной печеночного кровотока, и это является одной из причин минимальных проявлений системных НЭ. С другой стороны, быстрый клиренс обеспечивает ИГКС высокий терапевтический индекс. Колебания клиренса ИГКС находятся в пределах от 0,7 л/мин (ТАА) до 0,9—1,4 л/мин (ФП и будесонид, в случае последнего имеется зависимость от принятой дозы). Системный клиренс для 22R составляет 1,4 л/мин и для 22S — 1,0 л/мин. Наиболее быстрый клиренс обнаружен у БДП (3,8 л/мин, или 230 л/час) — см.табл.2, превышающий скорость печеночного кровотока, что дает основание предполагать о наличии внепеченочного метаболизма БДП, в данном случае в легких, приводящего к образованию активного метаболита 17-БМП. [19] Сведения о клиренсе 17-БМП в литературе отсутствуют.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови зависит от объема распределения и величины системного клиренса и указывает на изменение концентрации препарата во времени. У ИГКС $T_{1/2}$ из плазмы крови колеблется в широких пределах — от 10 мин (БДП) до 8—14 час (ФП) (см.табл.2). $T_{1/2}$ других ИГКС довольно короткий — от 1,5 до 2,8 час (ТАА, флунизолид и будесонид) и более длительный — 6,5 часа у 17-БМН [13]. У флютикасона $T_{1/2}$ после внутривенного введения составляет 7-8 час, в то время как после ингаляции $T_{1/2}$ из периферической камеры равняется 10 час [11]. Имеются и другие данные, например, если $T_{1/2}$ из плазмы крови после внутривенного введения

был равен 2,7 (1,4—5,4) часа, то $T_{1/2}$ из периферической камеры, рассчитанный по трифазовой модели, составлял в среднем 14,4 час (12,5 — 16,7 час), что связано с относительно быстрой абсорбцией препарата из легких $T_{1/2}$ 2 (1,6—2,5) часа по сравнению с медленной системной элиминацией препарата [29]. Последняя может привести к аккумуляции препарата при длительном его применении, что было показано после 7-дневного назначения ФП через дискахалер в дозе 1000 мкг 2 раза в день 12 здоровым добровольцам, у которых концентрация ФП в плазме крови увеличилась в 1,7 раза по сравнению с концентрацией после однократной дозы 1000 мкг. Аккумуляция сопровождалась увеличением подавления уровня кортизола в плазме крови (95 против 47%) [30].

Заключение

Таким образом, при местном назначении ИГКС происходит значительно лучший захват препаратов из дыхательных путей, они более длительно удерживаются в тканях дыхательных путей, обеспечивается высокая селективность препаратов, особенно флютиказона пропионата и будесонида, лучшее соотношение выгода/риск и высокий терапевтический индекс препаратов. Внутриклеточная эстерификация будесонида жирными кислотами в тканях дыхательных путей приводит к местной задержке и формированию депо неактивного, но медленно регенерирующего свободного будесонида. Более того, большой внутриклеточный запас конъюгированного будесонида и постепенное высвобождение свободного будесонида из конъюгированной формы может удлинить сатурацию рецептора и удлинить противовоспалительную активность будесонида, несмотря на его меньшее, по сравнению с флютиказоном пропионатом и беклометазоном монопропионатом, сродство к ГКС-рецептору [24].

Длительная экспозиция и замедленная сатурация рецептора обеспечивает удлинение противовоспалительной активности будесонида в дыхательных путях и этот факт может служить основанием для однократного назначения препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы: Совместный доклад Национального института сердца, легких, крови и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общ. ред. акад. А.Г.Чучалина // Пульмонология.— 1996.— Прилож.— С.1—157.
2. Barnes N.C. Advances in inhaled steroid therapy // Eur. Respir. Rev.— 1994.— Vol.4, № 21.— P.295—300.
3. Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids: new developments relevant to updating the asthma management guidelines // Respir. Med.— 1990.— Vol.9.— P.379—384.
4. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.157.— P.S51—S53.
5. Barry P.W., Callaghan C.O. Inhalation drug delivery from seven different spacer devices // Thorax.— 1996.— Vol.51.— P.835—840.
6. Billheimer J.T., Gillies P.J. Intracellular cholesterol esterification // Advances in Cholesterol Research // Eds M.Esfahani, J.B.Swaney.— New York: The Telford Press, 1990.— P.7—145.

7. Borgstrom L.E., Derom E., Stahl E. et al. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— P.1636—1640.
8. Brattsand R., Axelsson B. New inhaled glucocorticosteroids // New Drugs for Asthma / Ed. P.J.Barnes.— London, 1992.— Vol.2.— P.193—208.
9. Brattsand R. What factors determine antiinflammatory activity and selectivity of inhaled steroids // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7.— P.356—361.
10. British Thoracic Society. The British guidelines on asthma management // Thorax.— 1997.— Vol.52.— Suppl.1.— P.S1—S21.
11. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // Respir. Med.— 1997.— Vol.91.— Suppl.A.— P.22—28.
12. Esmailpour N., Hogger P., Rabe K.F. et al. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum *in vivo* // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.1496—1499.
13. Falcoz C., Kirby S.M., Smith J. et al. Pharmacokinetic and systemic exposure of inhaled beclomethasone dipropionate (abstract) // Ibid.— 1996.— Vol.9.— Suppl.23.— P.162s.
14. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report № 2. National Institutes of Health, Bethesda, MD. (NIP Publication № 97—4051).— Bethesda, 1997.
15. Hogger P., Ravert J., Rohdewald P. Dissolution, tissue binding and kinetics of receptor binding of inhaled glucocorticoids // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.17.— P.584s.
16. Hogger P., Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor // Steroids.— 1994.— Vol.59.— P.597—602.
17. Hogger P., Erpenstein U., Sorg C. et al. Receptor affinity, protein expression and clinical efficacy of inhaled glucocorticoids // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— № A336.
18. Jackson W.F. Nebulised budesonide therapy // Asthma: Scientific and Practical Review.— Oxford, 1995.— P.1—64.
19. Jenner W.N., Kirkham D.J. Immunoassay of beclomethasone 17, 21-dipropionate and metabolites // Bioanalysis of Drugs and Metabolites / Eds E.Reid et al.— New York, 1988.— P.77—86.
20. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids // J. Allergy. clin. Immunol.— 1996.— Vol.97.— P.169—176.
21. Kenyon C.J., Thorsson L., Borgstrom L. Reduction in lung deposition of budesonide pressurized aerosol resulting from static change? In plastic spacer devices // Drug Delivery Lungs.— 1996.— Vol.7.— P.17—18.
22. McKenzie A.W., Stroughton R.B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids // Arch. Derm.— 1962.— Vol.86.— P.608—610.
23. Miller-Larsson A., Maltson R.H., Ohlsson D. et al. Prolonged release from the airway tissue of glucocorticoids budesonide and fluticasone propionate as compared to beclomethasone dipropionate and hydrocortisone (abstract) // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149.— № A466.
24. Miller-Larsson A., Jansson P., Runstrom A. et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide results in a prolonged topical anti-inflammatory activity in airways as compared to fluticasone propionate (abstract) // Ibid.— 1997.— Vol.155.— № A353.
25. Miller-Larsson A., Maltson R.H., Hjertberg E. et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide: novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue // Drug Metab. Dispos.— 1998.— Vol.26, № 7.— P.623—630.
26. Pedersen S., Byrne P.O. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma // Eur. J. Allergy clin. Immunol.— 1997.— Vol.52.— Suppl.39.— P.1—34.
27. Selroos O., Pietinalho A., Lofroos A.B., Riska A. High-dose is more effective than low-dose inhaled corticosteroids when starting medication in patients with moderately severe asthma (abstract) // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1997.— Vol.155.— № A349.
28. Thorsson L., Edsbacker S., Conradson T.B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressured metered-dose-inhaler p-MDI // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.1839—1844.
29. Thorsson L., Kallen A., Wiren J.E., Paulson J. Pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate (abstract) // Ibid.— 1996.— Vol.9.— Suppl.23.— P.164s.

30. Thorsson L., Dahlstrom K., Edsbacker S. et al. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects // Br. J. clin. Pharmacol.— 1997.— Vol.43.— P.155—161.
31. Todd G., Danlop K., Carson D., Shields M. Adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate (abstract) // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1997.— Vol.155, № 4, Pt 2.— № A356.
32. Trescoli-Serrano C., Ward W.J., Garcia-Zarco M. et al. Gastrointestinal absorption of inhaled budesonide and beclomethasone: has it any significant systemic effect? // Ibid.— 1995.— Vol.151, № 4, Pt 2.— № A375.
33. Tunec A., Sjodin K., Hallstrom G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an anti-asthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes // Drug Metab. Dispos.— 1997.— Vol.25.— P.1311—1317.
34. Van den Bosch J.M., Westermann C.J.J., Edsbacker J. et al. Relationship between lung tissue and blood plasma concentrations of inhaled budesonide // Biopharm. Drug Dispos.— 1993.— Vol.14.— P.455—459.
35. Wieslander E., Delander E.L., Jarkelid L. et al. Pharmacological importance of the reversible fatty acid conjugation of budesonide studied in a rat cell line in vitro // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.— 1998.— Vol.19.— P.1—9.
36. Wurthwein G., Render S., Rodewald P. Lipophilicity and receptor affinity of glucocorticoids // Pharm. Ztg, Wiss.— 1992.— Bd 137.— S.161—167.

Поступила 26.05.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.148-092

В.И.Немцов, Г.Б.Федосеев

ФОРМИРОВАНИЕ И РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ЧАСТЬ I

Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

В 1992 году исполнилось 100 лет с момента первого четкого определения бронхиальной астмы (БА) как воспалительного заболевания: W.Osler назвал БА особой формой воспаления мелких бронхов ("a special form of inflammation of the smaller bronchioles") в своей изданной в Нью-Йорке в 1892 году книге "The principles and practice of medicine". За прошедшие 100 лет появилось много новых данных о патофизиологии и биохимии воспаления вообще и при БА в частности. Но даже созданный в 1993 году текст "Global Strategy for Asthma Management", включающий определение БА как хронического персистирующего воспаления бронхов, содержит указания на неясность многих звеньев патогенетической цепи феноменов, которая приводит к тому особому, как писал еще W.Osler, воспалению бронхов, клинически реализующемуся в симптомокомплекс, известный под названием БА *sui generis*.

Известно большое количество факторов внешней среды (животные, растительные и пищевые аллергены, домашняя пыль, лекарства, различные irritants, в том числе табачный дым и другие поллютанты, физические воздействия, инфекционные агенты — вирусы, бактерии, грибы), которые являются для больных БА причиннозначимыми и приводят у них к воспалительным изменениям бронхов и нарушению бронхиальной проходимости. Со всеми этими факторами каждый человек встречается постоянно или эпизодически, но чаще всего они либо не оказывают на него никакого клинически явного воздействия, либо приводят к развитию острого или хронического воспаления бронхов (инфекционные агенты, поллютанты), но без формирования БА, либо вызывают острую бронхоспастическую реакцию (сильные irritants в большой

концентрации, некоторые химические соединения, специфически действующие на определенные рецепторы бронхов, например, фосфорорганические вещества), сравнительно быстро и бесследно проходящую после удаления пациента из зоны действия или (и) нейтрализации вызывающего патологическую реакцию химиката. БА является уделом 4—8% лиц из всей популяции, и совершенно очевидно, что для того, чтобы безвредные (или вызывающие другие патологические состояния) для большинства людей факторы оказались у определенной группы лиц патогенными, необходима извращенная реакция на воздействие этих факторов. Иными словами, необходимо наличие у этих людей различных биологических дефектов (БД). Под БД мы понимаем не проявляющиеся клинически (до определенного времени) нарушения функционирования различных органов и систем на разных уровнях: субклеточном, клеточном, органном и организменном. Они могут быть выявлены до развития клинически явного заболевания и у практически здоровых людей при применении нагрузочных методов исследования, а на клеточном и субклеточном уровнях — путем специальных лабораторных тестов.

БД могут быть врожденными и приобретенными, возникая в разные периоды жизни человека.

Врожденные	Приобретенные
Генетически детерминированные БД	БД, формирующиеся в ранний постнатальный период и в первый год жизни
БД, формирующиеся в процессе беременности и родов	БД, формирующиеся в течение жизни