

О.А.Суточкинова, А.Л.Черняев, А.Г.Чучалин

## ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ и МП России

Бронхиальная астма (БА) — это заболевание легких, которое поражает людей всех возрастов и занимает значительное место в структуре заболеваний органов дыхания. Проведенные во многих странах исследования показали, что заболеваемость и смертность при БА постоянно возрастают, особенно в экономически развитых странах [3,31,102]. В основе патогенеза БА лежит воспаление и, как одно из его проявлений, гиперреактивность бронхов [30,37].

В настоящее время достигнуто международное соглашение по определению БА — это хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором участвуют различные виды клеток, ведущая роль среди них принадлежит тучным клеткам и эозинофилам [6,49]. Это воспаление вызывает развитие клинических симптомов, обычно связанных с распространенной, но не постоянной по своей выраженности обструкцией дыхательных путей. Такая обструкция носит обратимый характер, спонтанно или под влиянием терапии, сопровождается повышением чувствительности дыхательных путей к различным внешним раздражителям [3,4,11].

Основной целью лечения при БА является улучшение качества жизни больного за счет предотвращения обострений, обеспечения нормальной функции легких, поддержания нормального уровня физической активности, исключения побочного действия лекарственных средств, применяющихся при лечении БА. Исходя из ведущей роли воспаления в патогенезе БА, лечение предусматривает использование противовоспалительных средств, наиболее эффективными из которых являются глюкокортикостероиды (ГК), уменьшающие сосудистую проницаемость, предотвращающие отек бронхиальной стенки, снижающие выход эффекторных клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство и блокирующие выработку медиаторов воспаления из эффекторных клеток [39].

В течении 40 лет системные стероиды (СС) используются для лечения БА, сыграв значительную роль в терапии этого заболевания. Механизм действия ГК обусловлен их способностью связываться со специфическими глюкокортикоидными рецепторами в цитоплазме клетки и активировать их [35], рецепторы мигрируют в ядро клетки и связываются с регуляторными генами. В итоге происходит активация или ингибирование синтеза специфических м-РНК для белков, участвующих в глюкокортикостероидной реакции [2,5].

Однако длительный прием СС приводит к возникновению у больных с БА значительных побочных эффектов: синдром Иценко—Кушинга, стероидные диабет и остеопороз, артериальная гипертензия, медикаментозные язвы желудка и кишечника, частое возникновение оппортунистической инфекции, миопатии.

В крови ГК циркулируют в свободном и связанном состоянии. Связываются ГК с альбумином плазмы и транскортином. Биологически активными являются только свободные ГК. На количество свободных ГК, т.е. метаболически активных гормонов, которые поступают в клетки, влияют три фактора:

- степень связывания с протеином плазмы
- скорость их метаболизма
- способность ГК связываться со специфическими внутриклеточными рецепторами.

У СС длительный период полувыведения, в связи с чем увеличивается период их биологического действия. Только 60% СС связываются с белком плазмы, а 40% циркулируют свободно. Кроме того, при дефиците белка или использовании высокой дозы СС свободная, биологически активная часть ГК в крови повышается. Это способствует развитию перечисленных выше системных побочных эффектов [5]. Разделить положительное антиастматическое действие и нежелательные системные эффекты стероидов трудно. В этой связи было высказано предположение о возможности местного применения ГК.

В конце 60-х годов были созданы аэрозоли водорастворимого гидрокортизона и преднизолона. Однако попытки лечить астму

этими препаратами оказались неудачными [17,52], в связи с тем, что аэрозоли водорастворимого гидрокортизона и преднизолона оказывали низкое антиастматическое воздействие, а аэрозоль дексаметазона — высокое системное воздействие, которое может сравниться с таковым у таблетированных ГК. В начале 70-х годов была синтезирована группа жирорастворимых глюкокортикоидов для местного применения аэрозольным путем, которые, в отличие от водорастворимых, обладали высокой местной противовоспалительной активностью и низким системным действием или его отсутствием в пределах терапевтической концентрации. Клиническая эффективность такой формы препаратов была показана в ряде экспериментальных исследований [23,59].

Наиболее существенным в местном противовоспалительном действии ингаляционных ГК (ИГК) являются:

- торможение синтеза или снижение IgE-зависимого выхода медиаторов воспаления из лейкоцитов;
- снижение выживания эозинофилов и образования колоний гранулоцитов и макрофагов;
- повышение активности нейтральной эндапептидазы — фермента, разрушающего медиаторы воспаления;
- подавление опосредованной моноцитами, эозинофильными катионными белками цитотоксичности и уменьшение их содержания в бронхоальвеолярном пространстве;
- снижение проницаемости эпителия дыхательных путей и экссудации плазмы через эндотелиально-эпителиальный барьер;
- снижение гиперреактивности бронхов;
- торможение М-холинергической стимуляции за счет снижения количества и эффективности ц-ГМФ (прямое действие на гладкие мышцы бронхов) [15,25,100].

Противовоспалительный эффект связан с действием ИГК на биологические мембраны и уменьшением проницаемости капилляров. ИГК стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом и предупреждает деструктивные процессы в тканях бронхиального дерева. Они угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в отношении синтеза коллагена, что снижает темпы развития склеротического процесса в стенке бронхов [19,42]. ИГК угнетают образование антител и иммунных комплексов, уменьшают чувствительность эффекторных тканей к аллергическим реакциям, способствуют бронхиальному цилиогенезу и восстановлению поврежденного эпителия бронхов [50,51], снижают неспецифическую бронхиальную гиперреактивность [47,79]. ИГК оказывают умеренно выраженное системное воздействие за счет той части препарата, которая всасывается в бронхах, проглатывается и абсорбируется в кишечнике [13,68]. Это связано с тем, что ИГК имеют короткий период полувыведения, быстро биотрансформируются в печени после системной абсорбции, что значительно снижает период их биологического действия.

Ингаляционный путь введения ГК быстро создает высокую концентрацию лекарственного средства непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных эффектов [7]. Такой путь применения препаратов у пациентов с зависимостью от СС снижает потребность в постоянном их введении. Длительное лечение ИГК в низких, средних и промежуточных дозах (до 1,6 мг/сут) не приводит к морфологическим видимым повреждениям эпителия и соединительной ткани бронхиальной стенки, что подтверждено на световом и электронномикроскопическом уровнях [53,55,56]. Установлено, что ИГК не оказывают побочного эффекта на мукоцилиарный клиренс [28], однако способствуют бронхиальному цилиогенезу и восстановлению поврежденного эпителия [56]. В экспериментальных исследованиях при анализе бронхобиопсий у пациентов, получающих ИГК-терапию, установлено, что соотношение бокаловидных и цили-



арных клеток увеличилось до уровня, аналогичного тому, что наблюдается у здоровых добровольцев [49].

При использовании высоких доз ИГК (1,6—1,8 мг/сут) или их комбинации с СС возникает риск развития системных побочных эффектов [77]. ГК оказывают действие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Воздействие на гипоталамус снижает продукцию и высвобождение им кортикотропин-релизинг фактора, понижается продукция и высвобождение гипофизом аденокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, снижается продукция кортизола надпочечниками [82]. Длительный период системного глюкокортикоидного лечения, как правило, подавляет функцию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, хотя это и не всегда так. Были выявлены значительные индивидуальные различия в гипофизарном ответе на кортикотропин-релизинг фактор, при этом величина дозы получаемого через день преднизолона не объясняла этих различий [75]. Значение персистирующей аденокортикальной гипофункции у пациентов, имеющих зависимость от СС не следует недооценивать, т.к. острые тяжелые эпизоды астмы, развившиеся на таком фоне, могут заканчиваться летально.

Большой интерес представляет степень гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой супрессии при использовании ИГК [43,44]. Воздействие ИГК на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у пациентов, которые их прежде не принимали, значительно меньше, чем у пациентов, использовавших ИГК ранее [93]. Степень выраженности и частота супрессии увеличивается при использовании высоких доз ИГК у пациентов, получающих одновременно системную и ингаляционную ГК-терапию, и при замене длительной терапии СС на ИГК в высоких дозах [18,108]. Существующая супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может быть восстановлена, однако этот процесс может затгиваться до трех и более лет. К системным побочным эффектам ИГК относят частичную эозинофилию [20,32]. Продолжает обсуждаться вопрос о развитии остеопороза, замедлении роста и образовании катаракты при лечении ИГК [104,107]. Однако возможность возникновения этих осложнений связывают с использованием ИГК в высоких дозах (1,2—2,4 мг/сут) в течение длительного периода [8,48,89,90,94]. С другой стороны, замедление роста у некоторых детей с БА, получающих ИГК, чаще связано с нарушениями в пубертатном периоде, но не зависит от влияния стероидной ингаляционной терапии [10,60,106]. Признается, что большие дозы ИГК способны проникать через плацентарный барьер, оказывая тератогенное и фетотоксическое действие. Однако клиническое использование низких и средних терапевтических доз ИГК беременными женщинами с БА не увеличивает частоты врожденных аномалий у новорожденных [36].

У иммунокомпетентных пациентов частота, тяжесть и длительность вирусных или бактериальных инфекций не увеличивается на фоне ИГК-терапии [38]. В то же время из-за риска возникновения оппортунистической инфекции у иммуносупрессированных пациентов ИГК следует использовать с большой осторожностью. При сочетании БА, леченной ИГК, с активным туберкулезом дополнительная противотуберкулезная терапия не требуется [41,74].

К местным осложнениям ИГК-терапии относят кандидоз и дисфонию [87]. Было показано, что эти осложнения зависят от ежедневной дозы препарата [87,95]. Рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* в полости рта и глотке является результатом подавляющего действия ИГК-препарата на защитные функции нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов на поверхности слизистой оболочки полости рта и пищевода [88]. Дисфонию при использовании ИГК-терапии связывают с дискинезией мускулатуры, контролирующей напряжение голосовых связок [103]. Неспецифическое раздражение голосовых связок пропеллентом фреоном, содержащимся в дозированном аэрозольном ингаляторе в качестве газа-вытеснителя, может также вызывать дисфонию. Наиболее часто тяжелая дисфония наблюдается у пациентов, которые по роду деятельности имеют нагрузку на голосовые связки, — священники, диспетчеры, учителя, тренеры и т.д. [87].

В настоящее время к основным препаратам группы ИГК относят: беклометазон дипропионат, бетаметазон валерат, будесонид, триамсинолон ацетонид, флунизол и флутиказон пропионат, имеющих широкое применение в мировой пульмонологической практике и обладающих высокой эффективностью [40,80,93]. Для ИГК установлено, что 10% препарата попадает в легкие, а 90% остается в полости рта и крупных бронхах [1,27]. Однако они различаются по соотношению местной противовоспалительной активности и системному действию (терапевтический индекс). Из всех ИГК будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс [27,46,67], что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидному рецептору и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике [9,16,21,24,67,73]. Фармакокинетика ИГК представлена в таблице.

В эксперименте было показано, что у пациентов с БА, леченных только ингаляционным будесонидом в дозе 0,4 мг/сут не было изменений в уровне утреннего кортизола в плазме. Доза 0,8 мг/сут снижала этот уровень на 3 мкг/дл, а 1,6 мг/сут — на 10 мкг/дл [71]. В сравнительных исследованиях установлено, что беклометазона дипропионат в дозе 1,5 мг/сут и флутиказон пропионат в дозе 1,0 мг/сут не оказывают клинически значимого подавления гипоталамогипофизарно-надпочечниковой функции у пациентов с БА [12,27]. Системная глюкокортикоидная активность флунизоида составляет в среднем 32% [21]. Количество эозинофилов у здоровых добровольцев уменьшается при приеме будесонида в дозе 2,4 мг/сут [71]. Влияние будесонида и беклометазона дипропионата на абсорбцию и экскрецию кальция и фосфора, костный метаболизм, а также на уровень в плазме паратиреоидного гормона и витамина D может распознаваться при использовании высоких доз (1,2—2,4 мг/сут) в течение длительного периода [89,94,105]. На толерантность к глюкозе у молодых, здоровых субъектов и у лиц, страдающих сахарным диабетом, беклометазона дипропионат в дозе 2,0 мг/сут, флутиказон пропионат и флунизол в дозе 1,0 мг/сут влияния не оказывают [1,12,34]. Описаны единичные наблюдения системных метаболических эффектов ИГК [63,70,101]. У 8-летней девочки, которая получала ИГК-терапию триамсинолон ацетонидом в дозе 0,9 мг/сут, развились кушингоидная тучность, гирсутизм и замедление роста. Все отклонения разрешились, когда лечение было прекращено. У одного ребенка было выявлено клинически значимое подавление функции надпочечников на фоне приема 0,4 мг/сут ингаляционного будесонида. Можно предположить, что эти пациенты имели низкий метаболизм ГК или принимали большие дозы препарата, чем было предписано.

У пациентов существует различная чувствительность к ИГК. Известно, что у детей метаболизм препаратов протекает быстрее, чем у взрослых [45,65,99]. ИГК и СС проявляют суммарный эффект, если используются вместе [96,110]. В сравнительных исследованиях было показано, что сумма системной глюкокортикоидной активности ИГК или комбинированного лечения (ИГК+СС) в несколько раз меньше, чем у преднизолона, применяемого в ежедневной дозе, необходимой для достижения равноценного контроля над симптомами астмы. При клиническом исследовании беклометазона дипропионата было показано, что 50% пациентов освобождались от симптомов астмы при использовании 1,0 мг препарата в сутки, 25% — при использовании дозы 0,4 мг/сут, которая является начальной дозой для пациентов с астмой средней степени тяжести течения [95]. Установлено, что степень тяжести астмы коррелирует со степенью чувствительности к ИГК [92]. Низкие дозы ИГК являются эффективными и надежными у пациентов с легкой астмой, при коротком периоде заболевания и у большинства пациентов с умеренно тяжелой хронической астмой [23,54,72]. Повышенная доза является необходимой для быстрого достижения контроля над симптомами астмы [85,95]. Продолжать лечение, если необходимо, высокими дозами ИГК следует до нормализации или улучшения показателей легочной функции [78,98], что дает возможность у части пациентов прекратить прием СС или снизить их дозу [81]. В случае клинической необходимости комбинированного использования ИГК и СС дозу каждого препарата следует выбирать минимально эффективной [78,86,96]. У пациентов с тяжелой астмой, имеющих зависимость от СС, или у части пациентов с умеренно тяжелой хронической астмой при отсутствии эффекта от применения низких или средних доз ИГК необходимо использование высоких доз последних (1,6—1,8 мг/сут). У таких больных оправдана их комбинация с СС. Однако при приеме высоких доз ИГК увеличивается риск орофарингеальных осложнений и снижения уровня утреннего кортизола в плазме [95]. Для выбора оптимальной дозировки и режима приема ИГК следует использовать показатели легочной функции, ежедневный мониторинг пикфлоуметрии. Для поддержания длительной ремиссии заболевания доза ИГК колеблется от 0,2 мг до 1,8 мг/сут. В связи с тем, что при низких дозах отсутствуют системные эффекты [24], оправдано профилактическое назначение таких доз ИГК на ранней стадии БА, что позволяет задержать прогрессирование заболевания [98]. У пациентов с легкой и умеренно тяжелой астмой снижение гиперреактивности и стабилизация заболевания достигается в течение трех месяцев приема ИГК [1].

Больным с умеренно тяжелой астмой, леченным беклометазоном и будесонидом, в среднем требуется 9 месяцев лечения для достижения достоверного снижения показателя гиперреактивности дыхательных путей [109]. В редких наблюдениях такое уменьшение достигалось только через 15 месяцев лечения. При резкой отмене ИГК пациенты с умеренно тяжелой астмой, которые лечились низкими дозами ИГК, в 50% случаев дают рецидив астмы через 10 дней и в 100% — через 50 дней [84]. С другой стороны, длительное



## Фармакокинетика ингаляционных препаратов

| Характеристика                                       | Препараты |       |      |                           |              |
|------------------------------------------------------|-----------|-------|------|---------------------------|--------------|
|                                                      | ТА        | БДП   | Ф    | БУД                       | ФП           |
| 1/2 периода нахождения в плазме, час                 | 1,5       | 5,0   | 1,6  | 2,8                       | 3,1          |
| Объем распределения, л/кг                            | 1,2       | —     | 1,8  | 4,3                       | 3,7          |
| Клиренс плазмы, л/кг                                 | 1,2       | —     | 1,0  | 1,4                       | 0,87         |
| Активность после первого прохождения через печень, % | —         | 10    | 20   | 10                        | —            |
| Местная противовоспалительная активность, ед         | 0,27      | 0,64  | 0,34 | 1,0                       | 1,0          |
| Источники литературы                                 | 1,16,27   | 57,95 | 1,21 | 9,21,24,<br>46,65, 73, 94 | 12,40, 67,80 |

П р и м е ч а н и е. ТА — триамсинолон ацетонид, БДП — беклометазон дипропионат, Ф — флунизолид, БУД — будесонид, ФП — флутиказон пропионат.

и регулярное использование ИГК увеличивает период ремиссии заболевания до 5, 10 и более лет [14]. Каждый из аэрозольных ингаляционных препаратов является базисным при лечении астмы и нет убедительных данных в преимуществе одного перед другим по клинической эффективности [12,33,93].

В связи с тем, что у аэрозольных ГК имеется ряд побочных эффектов и некоторые проблемы в использовании, была предпринята попытка разработки препаратов в виде сухой пудры. Для использования этой формы препарата были разработаны специальные приспособления: ротохалер, турбохалер, спинхалер, дискхалер, циклохалер). Эти приборы имеют преимущества по сравнению с аэрозольным ингалятором [76,83]. Они активизируются дыханием за счет максимальной скорости вдоха и таким образом устраняют проблему координации вдоха с освобождением дозы, при этом отсутствует токсический эффект газа-вытеснителя. ИГК в виде сухой пудры оказывают мощное местное противовоспалительное действие [29]. Кроме того, в качестве носителя для действующего вещества, оказывающего дополнительный терапевтический эффект, используются субстанции, обладающие муколитическим и противогрибковым действием.

Несмотря на явное преимущество ИГК перед СС существуют и некоторые проблемы в их использовании. Недостатком ИГК является сама методика введения препарата, что требует специального обучения больного. Чтобы ингалируемый препарат имел эффект, частицы его должны задерживаться в дыхательных путях, однако такое удержание препарата в адекватной дозе часто оказывается трудным и требует пристального внимания к технике ингаляции. Усиление скорости инспираторного потока приводит к увеличению потери препарата через рот и верхние дыхательные пути. Для достижения максимальной эффективности рекомендуется помещать загубник ингалятора на 3 см в полость рта и плотно обхватить его губами. Препарат следует освобождать только после нормализации дыхания. Скорость дыхания не должна превышать 1 л/сек, что должно продолжаться по крайней мере 5 сек. После чего следует задержать дыхание на полном вдохе на 10 сек для того, чтобы позволить частицам препарата осесть на слизистой оболочке бронхов. Такая методика может быть использована дважды. Однако многие пациенты используют аэрозольный ингалятор неправильно и плохая ингаляционная техника является главным фактором его крайне низкой эффективности [26]. Спейсеры и им подобные насадки для аэрозольных ингаляторов устраняют проблему синхронизации вдоха и освобождения дозы, уменьшают задержку препарата в гортани, увеличивают доставку в легкие [62], снижают частоту и тяжесть орофарингеального кандидоза [91,97], гипоталамогипофизарно-надпочечниковую супрессию [69], улучшают противовоспалительную эффективность препарата. Использование спейсера рекомендуется в случае клинической необходимости назначения антибиотиков или дополнительных СС [58]. Однако полностью устранить местные побочные эффекты в виде кандидоза ротоглотки, дисфонии, спорадического кашля пока не удается. Для устранения побочных эффектов рекомендуется щадящий голосовой режим, уменьшение дневной дозы [58]. Более длительная задержка дыхания после вдоха может снизить отложение препарата во время выдоха в ротоглотке [61]. Полоскание полости рта и горла сразу после ингаляции препарата снижает до минимума местную абсорбцию. Наблюдения показали,

что 12-часовой интервал между ингаляциями ГК является достаточным для временного восстановления нормальной защитной функции нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов на поверхности слизистой полости рта. В исследованиях с беклометазоном и будесонидом было показано, что разделение дневной дозы на два приема предупреждает отложение в ротоглотке колоний *Candida* и устраняет молочницу [88]. Это приемлемо и к другим ИГК препаратам. Пароксизмальный кашель или бронхоспазм, который запускается ингаляцией аэрозоля или пудры, у пациентов связан с раздражающим эффектом пропеллентов и отложившихся в дыхательных путях частиц препарата, неправильной ингаляционной техникой, обострением сопутствующей инфекции дыхательных путей или недавно перенесенным обострением, после которого сохраняется повышенная гиперреактивность дыхательных путей. При этом большая часть дозы выбрасывается с рефлекторным кашлем и возникает ошибочное мнение о неэффективности препарата [22]. Однако полное решение проблемы требует более действенных мер по устранению первичных причин — купирование обострения сопутствующего инфекционного процесса, снижение гиперреактивности бронхов, улучшение мукоцилиарного клиренса. В совокупности это дает возможность доставить ингалированный препарат в периферические дыхательные пути, а не осесть в трахее и крупных бронхах, где отложение частиц вызывает рефлекторный кашель и бронхоспазм.

## З а к л ю ч е н и е

Исходя из знаний патогенеза БА и сути патологического процесса в бронхах, доказано, что и ИГК являются в настоящее время наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения астмы и имеют определенные преимущества перед СС. Однако продолжаются исследования, уточняющие механизмы действия ГК при астме.

Установлено, что ИГК не эффективны при острой тяжелой астме (астматический статус). Они являются безопасными и эффективными средствами при поддерживающей терапии астмы. Однако в литературе существуют противоречивые сведения в отношении степени тяжести заболевания, при которой следует назначать ИГК. Предметом обсуждения остается выбор оптимальной индивидуальной суточной дозы ИГК и длительность применения. Существуют лишь единичные публикации о возможных побочных эффектах при длительном регулярном применении высоких доз ИГК.

Объективное измерение показателей легочной функции, ежедневный мониторинг домашней пикфлоуметрии являются определяющими при назначении и выборе дозы ИГК. Все еще имеются сложности в определении эффективности проводимого лечения ИГК. В доступной нам литературе используемые методы оценки эффективности противовоспалительного действия ИГК не позволяют в полной мере оценить адекватность такого лечения. В последние годы признается, что для оценки эффективности противовоспалительного действия ИГК при лечении БА в динамике необходим анализ показателей спирометрии, провокационных проб, цитограммы мокроты, фибробронхоскопического исследования (с выполнением биопсии слизистой бронхов, бронхоальвеолярного лаважа и подсчета цитограммы лаважной жидкости). Однако работы с использованием указанных методик единичные, а полученные в них результаты



нуждаются в дальнейшей систематизации. В настоящее время нет убедительных литературных данных о преимущественном местном противовоспалительном действии на стенку бронха между двумя фармакологическими формами ИГК (аэрозоль и сухая пудра). Для достижения максимальной эффективности действия ИГК требуется разработка и внедрение в повседневную практику методов правильного использования ингаляционных устройств. Правильная ингаляционная техника составляет половину успеха при лечении больных с БА.

Таким образом, ИГК-терапия является наиболее рациональным и перспективным методом лечения БА.

## ЛИТЕРАТУРА

- Кахановский И.М., Соломатин А.С. Беклометазона дипропионат, будесонид и флунизол в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы и собственные исследования) // Тер. арх.— 1995.— № 3.— С.34—38.
- Кромптон Г.К. Ингаляционная система Турбугалер. Клиническая монография.— Oxford, 1993.
- Отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы.— Вена, 1992. (На русском языке с согласия Eur.Respir.J.— 1992.— Vol.5. P.601—641).
- Чучалин А.Г., Хамид И.М. Бронхиальная астма. Сальбутамол.— М., 1992.— С.4—66.
- Шимбах Х., Кнаппе Г. Гормонотерапия.— М., 1988.
- Adelroth E., Rosenhall L., Johansson S.-A., Lindon M., Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage // Am.Rev.Respir.Dis.— 1990.— Vol.142.— P.91—99.
- Agertoft L., Pedersen S. Importance of the inhalation device on the effect of budesonide // Arch.Dis.Child.— 1993.— Vol.69.— P.130—133.
- Ali N.J., Capewell S., Ward M.J. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid therapy // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.160—64.
- Anderson P., Ryrfeldt A. Biotransformation of the topical glucocorticoids budesonid and beclomethason 17-alpha, 21-dipropionate in human liver and lung homogenate // J.Pharmacol.— 1984.— Vol.36.— P.763—5.
- Balfour-Lynn L. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate // Lancet.— 1988.— Vol.1.— P.475.
- Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma // J.Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.1013—1026.
- Barnes N.C. et al. A comparison of fluticasone propionate, 1mg daily with beclomethasone dipropionate, 2mg daily, in the treatment of severe asthma // Eur.Respir.J.— 1993.— Vol.6.— P.877—884.
- Bisgard H., Pedersen S., Damkjaer Nielsen M., Osterballe O. Adrenal function in asthmatic children treated with inhaled budesonide // Acta Paediatr.Scand.— 1991.— Vol.80.— P.213—217.
- Boe J. et al. Comparison of dose-response effects of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide in management of asthma // Allergy.— 1989.— Vol.44.— P.349.
- Borson D.B., Gruenert D.C. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells // Am.J.Physiol.— 1991.— Vol.260.— P.83—89.
- Brattsand R., Thalen A., Roempke K., Kallstrom L., Gruvstad E. Development of new glucocorticoids with a very high ratio between topical and systemic activities // Eur.J.Respir.Dis.— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.62—73.
- Brokbank W., Brebner H., Pengelly C.D.R. Chronic asthma treated with aerosol hydrocortisone // Lancet.— 1956.— Vol.2.— P.807.
- Brown P.H., Blundell G., Greening A.P., Crompton G.K. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics inhaling high dose corticosteroids // Respir.Med.— 1991.— Vol.85.— P.501—510.
- Burke C., Power C.K., Norris A., Condes A., Schmekel B. et al. Lung function immunopathological changes after inhaled corticosteroid therapy in asthma // Eur.Respir.J.— 1992.— Vol.5.— P.73—79.
- Chaplin M.D., Cooper W.C., Segre E.J., Oren J., Jones R.E., Nerenberg C. Correlation of flunisolide plasma levels to eosinopenic response in humans // J.Allergy Clin.Immunol.— 1980.— Vol.65.— P.445—453.
- Chaplin M.D., Rooks W., Swenson E.W., Cooper W.E., Nerenberg C., Chee N.L. Flunisolide metabolism and dynamics of a metabolite // Clin.Pharmacol.Ther.— 1980.— Vol.27.— P.402—413.
- Chim C.S. Inhalation aids of metered dose inhalers // Chest.— 1987.— Vol.91.— P.315.
- Clark T.J.H. Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma // Lancet.— 1972.— Vol.1.— P.1361-1364.
- Clissold S.P., Heel R.C. Budesonide: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis // Drugs.— 1984.— Vol.28.— P.485—518.
- Cox G., Ohtoshi T., Vancheri C. et al. Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids // Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.— 1991.— Vol.4.— P.525—531.
- Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers // Eur.J.Respir.Dis.— 1982.— Vol.119, Suppl.— P.101—104.
- Dahl R., Ullman A. Efficacy of inhaled corticosteroids // Asthma Management. Topics for the 90s. A Symposium Report. Clinical Vision Ltd. 2-nd Ed.— Helsinki, 1994.— P.18-23.
- Dechateau G.S.M.J.E., Zuidema J., Merkus H.M. The in vitro and in vivo effect of a new non-halogenated corticosteroid — budesonide-aerosol on human ciliary epithelial function // Allergy.— 1986.— Vol.41.— P.260-265.
- De Graaft C.S., van den Bergh J.A.H.M., de Bree A.F., Stallaert R.A.L.M., Prins J., van Lier A.A. A double blind clinical comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate (BDP) given as dry powder formulations in asthma // Eur.Respir.J.— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.359s.
- Djukanovic R., Wilson J., Britten K., Wilson S., Walls A., Roche W., Howarth P., Holgate S.T. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry // Am.Rev.Respir.Dis.— 1990.— Vol.142.— P.863—871.
- D'Souza W., Beasley R., Te Karu H. et al. Trial of credit card asthma action plan (CCAP) in a Maori community // Eur. Respir.J.— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.95.
- Evans M., O'Connor B.J., Fuller R.W., Chung K.F., Barnes P.J. Effect of inhaled budesonide on eosinophil density in asthma // Br.J.Clin.Pharmacol.— 1991.— Vol.31.— P.616P.
- Fabbri L., Burge P.S., Croonenborgh L., Warlies F., Weeke B., Ciaccia A., Parker C. On behalf of an internationale study group. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year // Thorax.— 1993.— Vol.48.— P.817—423.
- Fancourt G.J., Ebdon P., Mc Nally P. The effects of high dose (2000 mcg/day) inhaled beclomethasone dipropionate on glucose tolerance in diet controlled elderly diabetic subjects // Eur. Respir.J.— 1988.— Vol.1, Suppl.2.— P.196s.
- Feldman D., Funder J., Loose D. Is the glucocorticoid receptor identical in various target organs? // J.Steroid Biochem.— 1978.— Vol.9.— P.141—145.
- Fitzsimons R., Greenberger P.A., Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma // J.Allergy Clin.Immunol.— 1986.— Vol.78.— P.349.
- Foresi A., Bertorelli G., Pesci A., Chetta A., Oliveri D. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission // Chest.— 1990.— Vol.98.— P.528—535.
- Frank A., Dash C.H. Inhaled beclomethasone dipropionate in acute infections of the respiratory tract // Respiration.— 1985.— Vol.48.— P.122.
- Fuller R.W., Kelsey C.R., Cole P.J., Dollery C.T., Mac Dermot J. Dexamethasone inhibits the production of thromboxane B-2 and leukotriene B-4 by human alveolar and peritoneal macrophages in culture // Clin.Sci.— 1984.— Vol.67.— P.653-656.
- Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // Respir.Med.— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.25—29.
- Horton D.J., Spector S.L. Clinical pulmonary tuberculosis in an asthmatic patient using a steroid aerosol // Chest.— 1977.— Vol.71.— P.540.



42. Jeffery P.K., Godfrey W., Adelroth E. *et al.* Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1992.— Vol.145.— P.890—899.
43. Jennings B.H., Andersson K.-E., Johansson S.-A. Assessment of the systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: the influence of blood sampling technique and frequency on plasma cortisol and leucocytes // *Eur.J.Clin.Pharmacol.*— 1990.— Vol.39.— P.127—131.
44. Jennings B.H., Andersson K.-E., Johansson S.-A. Assessment of systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover // *Eur.J.Clin.Pharmacol.*— 1991.— Vol.40.— P.77-82.
45. Jennings B.H., Andersson K.-E., Johansson S.-A. The assessment of the systemic effects of inhaled glucocorticosteroids. The effects of inhaled budesonide with oral prednisolone of calcium metabolism // *Ibid.*— Vol.41.— P.11—16.
46. Johansson S.A., Andersson K.E., Brattsand R., Gruvstad E., Hedner P. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man // *Eur.J. Respir.Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.74—82.
47. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzieleghe M.A., Hargreave F.E. Reduction of budesonide after a year on increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1991.— Vol.87.— P.483—489.
48. Kewley G.D. Possible association between beclomethasone dipropionate aerosole and cataracts // *Aust.Paediatr.J.*— 1980.— Vol.16.— P.117.
49. Laitinen A. Bronchial biopsies in the assessment of asthma and its treatment // *Asthma Management. Topics for the 90s. A Symposium Report. Clinical Vision Ltd. 2-nd Ed.*— Helsinki, 1994.— P.14—17.
50. Laitinen L.A., Laitinen A., Heino M., Haahela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.423—427.
51. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahela T. Treatment of eosinophilic airway inflammation with inhaled corticosteroid, budesonide, in newly diagnosed asthmatic patients (abstract) // *Eur.Respir.J.*— 1991.— Vol.4, Suppl.14.— P.342S.
52. Langlands J.H., Mc Neill R.S. Hydrocortisone by inhalation. Effects on lung function in bronchial asthma // *Lancet.*— 1960.— Vol.2.— P.404—406.
53. Laursen L.C. *et al.* Fibrotic bronchoscopy and bronchial mucosal biopsies in asthmatics undergoing long-term high-dose budesonide aerosol treatment // *Allergy.*— 1988.— Vol.43.— P.284.
54. Lee P.S., Campbell L.M., Watson D.G. *et al.* Budesonide Turbohaler once daily in mild asthma. Abstract // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.769P.
55. Lundgren R. *et al.* Morphological studies of bronchial biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids // *Eur.Respir.J.*— 1988.— Vol.1.— P.883.
56. Lundgren R. Scanning electron microscope studies of bronchial mucosa before and during treatment with beclomethasone dipropionate inhalation // *Scand.J.Respir.Dis.*— 1977.— Vol.57, Suppl.101.— P.179-187.
57. Martin L.E., Harrison G., Tanner R.J.N. Metabolism of beclomethasone dipropionate by animals and man // *Postgrad. Med.J.*— 1975.— Vol.51, Suppl.4.— P.11—20.
58. Moren F. Drug deposition of pressurized inhalation aerosols // *Int.J.Pharmacol.*— 1978.— Vol.1.— P.205-212.
59. Morrow-Brown H., Storey G., George W.H.S. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma // *Br.Med.J.*— 1972.— Vol.1.— P.585—590.
60. Nassif E. *et al.* Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma // *N.Engl.J.Med.*— 1981.— Vol.304.— P.71.
61. Newman S.P., Pavia D., Garland N. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols // *Eur.J.Respir.Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl.119.— P.57—65.
62. Newman S.P., Miller A.B., Lennard-Jones T.R., Moren F., Clarke S.W. Improvement of pressurized aerosol deposition with Nebuhaler spacer device // *Thorax.*— 1984.— Vol.39.— P.935—941.
63. Ninan T.K., Russel G. Asthma inhaled corticosteroid treatment and growth // *Arch.Dis.Child.*— 1992.— Vol.67.— P.703—705.
64. Pakes G.E., Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S. Flunisolide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rhinitis // *Drug.*— 1980.— Vol.19.— P.397—411.
65. Pedersen S., Steffensen G., Ekman I., Tonnesson M., Borga O. Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma // *Eur.J.Clin.Pharmacol.*— 1987.— Vol.31.— P.579—582.
66. Persson C.G.A. Antiinflammatory therapy with glucocorticoids in intrinsic asthma // *Agents and Action.*— 1989.— Vol.28, Suppl.— P.279—291.
67. Phillips G.H. Structure — activity relationships of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate // *Respir.Med.*— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.19—23.
68. Prahl P. Adrenocortical suppression following treatment with beclomethasone and budesonide // *Clin.Exp.Allergy.*— 1991.— Vol.21.— P.145—146.
69. Prahl P., Jensen T. Decreased adrenocortical suppression utilizing the Nebuhaler for inhalation of steroid aerosols // *Clin.Allergy.*— 1987.— Vol.17.— P.393—398.
70. Priftis K., Everard M.L., Milner A.D. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report // *Eur.J.Pediatr.*— 1991.— Vol.150.— P.448—449.
71. Reed Ch.E. Aerosol Glucocorticoid treatment of asthma // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1990.— Vol.141, № 2.— P.82—88.
72. Reed C.E. Aerosol steroids as primary treatment of mild asthma. Editorial // *N.Engl.J.Med.*— 1991.— Vol.325.— P.425—426.
73. Ryrfeldt A., Andersson P., Edsbacker S., Tonnesson M., Davies D., Panwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid // *Eur.J.Respir.Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.86—95.
74. Schatz M., Patterson R. Tuberculosis and isoniazid in steroid-treated asthmatic patients // *Ann.Intern.Med.*— 1976.— Vol.85.— P.129.
75. Schurmeyer T.H., Tsokos G.C., Avgerinos P.C. *et al.* Pituitary-adrenal responsiveness to corticotropin-releasing hormone in patients receiving chronic, alternate day glucocorticoid therapy // *J.Clin.Endocrinol.Metab.*— 1985.— Vol.61.— P.22—27.
76. Selroos O., Backman R., Lofroos A.B., Niemisto M., Pietinahlo A., Aikas C., Riska H. Pulmicort Turbuhaler treatment is associated with a significantly reduced frequency of local side-effects compared to steroid MDIs with spacer // *Allergy.*— 1993.— Vol.48, Suppl.15.— P.98.
77. Selroos O., Halme M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic a metered dose inhaler and dry powder inhaler // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.891—894.
78. Selroos O. Maintenance treatment in chronic asthma. Asthma Management. Topics for the 90s. A Symposium Report. Clinical Vision Ltd. 2-nd. Ed.— Helsinki, P.24—26.
79. Sterk P. Effects of therapy on bronchial hyperresponsiveness // *Ibid.*— P.13—14.
80. Svendsen U.G. Fluticasone propionate (a new inhaled steroid): clinical developments in mild to moderate adult asthmatics // *Eur.Respir.J.*— 1990.— Vol.3, Suppl.10.— P.250s.— P.S924.
81. Tarlo S., Broder I. *et al.* Six-month double-blind, controlled trial of high dose, concentrated beclomethasone dipropionate in the treatment of severe chronic asthma // *Chest.*— 1988.— Vol.93.— P.988—1002.
82. Taylor A.L., Fishman L.M. Corticotropin-releasing hormone // *N.Engl.J.Med.*— 1988.— Vol.319.— P.213—222.
83. Thorsoo L., Edsbacker S., Conradson T.B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler (pMDI) // *Thorax.*— 1993.— Vol.48.— P.434.
84. Toogood J.H. *et al.* A study of mechanism of the asthmatic action of inhaled budesonide // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.872.
85. Toogood J.H. Concentrated aerosol formulations in asthma // *Lancet.*— 1983.— Vol.2.— P.790.
86. Toogood J.H. Complications of topical steroid therapy for asthma // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.89—96.



87. *Toogood J.H. et al.* Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1980.— Vol.65.— P.145—153.
88. *Toogood J.H. et al.* Dosing regimen of budesonide and occurrence of oropharyngeal complications // *Eur.J.Respir.Dis.*— 1984.— Vol.65.— P.35.
89. *Toogood J.H. et al.* Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1991.— Vol.88.— P.572.
90. *Toogood J.H. et al.* Risk of posterior subcapsular cataracts (PSC) during oral and inhaled steroid therapy for asthma // *Clin. Invest.Med.*— 1992.— Vol.15, Suppl.10.— P.A6.
91. *Toogood J.H. et al.* Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma // *Am.Rev.Respir.Dis.*— 1984.— Vol.129.— P.723—729.
92. *Toogood J.H., Baskerville J., Johansson S.A.* Factors accounting for steroid resistance in chronic asthma // *Chest.*— 1985.— Vol.88, № 1.— P.529.
93. *Toogood J.H., Baskerville J.C., Jennings B., Lefcoe N.M., Johansson S.A.* Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1992.— Vol.70.— P.288—298.
94. *Toogood J.H., Crilly R.G., Jones G., Nadean J., Wells G.A.* 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.
95. *Toogood J.H., Lefcoe N.M., Haines D.S.M. et al.* A graded dose assessment of the efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol for severe chronic asthma // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1977.— Vol.59.— P.298—308.
96. *Toogood J.H., Lefcoe N.M., Haines D.S.M. et al.* Minimum dose requirements of steroid-dependent asthmatic patients for aerosol beclomethasone and oral prednisolone // *Ibid.*—1978.— Vol.61.— P.355—364.
97. *Toogood J.H., Jennings B., Baskerville J., Lefcoe N., Newhous M.* Assessment of a device for reducing oropharyngeal complications during beclomethasone treatment of asthma // *Am.Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.123.— P.113—114.
98. *Van Essen-Zandvliet E.* Early intervention with inhaled corticosteroids in asthma // *Asthma Management. Topics for the 90s. A Symposium Report.* Clinical Vision Ltd. 2-nd Ed.— Helsinki, 1994.— P.27—35.
99. *Vaz R., Senior B., Morris M., Binkiewicz A.* Adrenal effects of beclomethasone inhalation therapy in asthmatic children // *J.Pediatr.*— 1982.— Vol.100.— P.660—662.
100. *Venge P., Dahl R., Karlstrom R., Pedersen B., Peterson G.G.* B. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year double blind trial with theophylline and two doses of inhaled budesonide. Abstract // *J.Allergy Clin.Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.190.
101. *Wales J.K.H., Barnes N.D., Swift P.G.F.* Growth retardation in children on steroids for asthma // *Lancet.*— 1991.— P.338.
102. *Weiss K.B., Gergen P.J., Hodson T.A.* An economic evaluation of asthma in the United States // *N.Engl.J.Med.*— 1992.— Vol.326.— P.862—866.
103. *Williams A.J., Baghat M.S., Stableforth D.E., Cayton R.M., Shenio P.M., Skinner C.* Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of characteristic laryngeal abnormality // *Thorax.*— 1983.— Vol.38.— P.813—821.
104. *Wolthers O.D., Juul Riis B., Pedersen S.* Bone turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide // *Eur. Respir.J.*— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.311s.
105. *Wolthers O.D., Pedersen S.* Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticoids // *Pediatrics.*— 1992.— Vol.89.— P.839-842.
106. *Wolthers O.D., Pedersen S.* Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double-blind trial // *Br.Med.J.*— 1991.— Vol.303.— P.163—165.
107. *Wolthers O.D., Pedersen S.* Linear growth in asthmatic school-children treated with inhaled budesonide // *Eur.Respir.J.*— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.311s.
108. *Wong J., Black P.* Acute adrenal insufficiency associated with high dose inhaled steroids. Correspondence // *Br.Med.J.*— 1992.— Vol.304.— P.1415.
109. *Woolcock A.J., Yan K., Salome C.M.* Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma // *Clin.Allergy.*— 1988.— Vol.18.— P.65.
110. *Wya H.R., Washek J., Weinberger M., Sherman B.* Effects of inhaled beclomethasone dipropionate and alternate-day prednisolone on pituitary-adrenal function in children with chronic asthma // *N.Engl.J.Med.*— 1978.— Vol.299.— P.1387—1392.

Поступила 01.08.95.