

## Эффективность небулайзерной терапии суспензией будесонида при тяжелом обострении бронхиальной астмы: контролируемое исследование

Кафедра военно-морской и общей терапии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

V.P.Sereda, A.S.Svistov

## Efficacy of nebulized budesonide suspension in acute severe asthma: a controlled trial

### Summary

A goal of the study was to evaluate efficacy of inhaled budesonide suspension via nebulizer compared with systemic steroids in acute severe bronchial asthma. We examined 68 patients admitted for acute severe asthma ( $FEV_1 < 40\%_{pred}$ ,  $PEF < 150$  L / min). A first-step therapy included inhaled salbutamol 5 to 10 mg, oxygen, prednisolone IV for 1.5 to 2 h. Then the patients were divided into 2 groups: good respondents ( $n = 32$ ) with increase in  $FEV_1$  up to  $50\%_{pred}$  at least and patients with insufficient response ( $n = 36$ ) and co-existing COPD which still had  $FEV_1 < 40\%_{pred}$ . The group 1 patients were randomized in 2 subgroups: experimental (budesonide 4 mg / day) and control (prednisolone 120 mg / day IV). All of the group 2 patients received oral prednisolone 30 mg / day and were also randomized in experimental (prednisolone + budesonide 4 mg / day) and control (prednisolone + placebo) subgroups. The clinical course and pulmonary function were assessed after 5 days of the treatment.

As a result, the efficacy of budesonide in the group 1 was similar to that of IV steroids. The group 2 patients receiving budesonide demonstrated faster clinical improvement and better  $FEV_1$  and PEF dynamics as compared to the controls ( $p < 0.05$ ). Administration of budesonide allowed reducing the duration of the steroid therapy.

So, inhaled budesonide can replace systemic steroids in patients with acute severe asthma and good response to the first-step therapy. Early addition of budesonide to prednisolone in patients with more severe asthma and COPD allows to reach the asthma control faster and to reduce doses of steroids.

### Резюме

Цель — определить клиническую эффективность ингаляций через небулайзер суспензии будесонида при тяжелом обострении бронхиальной астмы (БА) и возможность его применения альтернативно системным глюкокортикостероидам (ГКС). Обследованы 68 больных, поступивших с тяжелым обострением заболевания:  $ОФВ_1 < 40\%_{долж.}$  и  $ПСВ < 150$  л / мин. Терапия 1-й линии включала ингаляции салбутамола 5–10 мг за 1,5–2 ч, кислородотерапию и в/в 120 мг преднизолона. Хороший ответ на первоначальную терапию (повышение  $ОФВ_1 > 50\%_{долж.}$ ) выявлен у 32 больных (1-я группа), а недостаточный ответ ( $ОФВ_1 < 40\%_{долж.}$ ) — у 36 пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких — ХОБЛ (2-я группа). После этого проводили рандомизацию больных. Половина пациентов 1-й группы получала будесонид 4 мг / сут., а половина — преднизолон в/в 120 мг / сут. Во 2-й группе оценивали эффективность препарата в дополнение к терапии преднизолоном *per os* 30 мг / сут.: 18 больных получали будесонид 4 мг / сут. и 18 — плацебо (физиологический раствор).

У больных с хорошим ответом на первоначальную терапию к 6-му дню лечения выявлена сравнимая положительная динамика клинико-функциональных показателей. Во 2-й группе пациентов, получавших будесонид, выявлена значимо ( $p < 0,05$ ) более выраженная положительная динамика симптомов астмы,  $ОФВ_1$  и  $ПСВ$ , что позволило сократить курс лечения системными ГКС.

Применение небулизированного будесонида вместо системных ГКС при обострении БА возможно в случае хорошего ответа клинико-функциональных показателей на первоначальную бронхолитическую терапию (прирост  $ОФВ_1 > 50\%_{долж.}$ ), свидетельствующем об эффективном купировании бронхоспазма. При более тяжелом течении астмы и сопутствующей ХОБЛ раннее назначение суспензии будесонида позволяет повысить эффективность лечения обострения и сократить объем системной стероидной терапии.

Традиционная программа оказания неотложной помощи при обострении бронхиальной астмы (БА) предполагает назначение ингаляций бронхолитиков через небулайзер, системных глюкокортикостероидов (ГКС) и кислородотерапию (КТ). ГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами и обязательно должны включаться в лечение всех обострений, кроме самых легких [1]. Системное применение ГКС характеризуется медленным развитием лечебного действия [2] и может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, особенно при проведении повторных курсов лечения по поводу обострения заболевания [3]. С целью минимизации системных побочных эффектов

от приема ГКС рекомендуется проводить раннее снижение их дозы или отмену после стабилизации состояния больных. Видимо, раннее назначение ингаляционных ГКС при обострении БА является оправданным. Однако до настоящего времени эффективность такого подхода не определена, что требует проведения рандомизированных контролируемых исследований [1, 4].

Тяжесть состояния больных не позволяет использовать традиционно применяемые в качестве базисной терапии ингаляционные ГКС. Это связано с выраженной бронхиальной обструкцией и дыхательной недостаточностью, что приводит к неспособности пациентов создать инспираторный поток,

достаточный для правильного использования ингаляторов. Высокий уровень сопротивления дыхательных путей воздушному потоку, возникающий вследствие острого воспалительного процесса [5], не позволяет обеспечить доставку таких лекарственных препаратов в глубокие отделы бронхиального дерева. Немаловажную роль играют также гипер- и дискринические нарушения: обтурация просвета дыхательных путей слизистыми пробками может в значительной степени затруднять "доставку" ингаляционного ГКС. Эффективным решением проблемы доставки ингаляционных ГКС в респираторный тракт при обострении БА явилось создание лекарственных форм препаратов в виде суспензии для ингаляции через небулайзер. В России для небулизации доступен только один ГКС — будесонид (суспензия Пульмикорта, "AstraZeneca"). Ингаляция Пульмикорта через небулайзер обеспечивает более глубокую его доставку в условиях тяжелой бронхообструкции, а фармакологические свойства препарата определяют быстрое наступление противовоспалительного эффекта, причем уже после 1-й ингаляции [6, 7].

В последние годы небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта нашла широкое применение в педиатрической практике [8], что связано с высокой безопасностью препарата, даже при назначении высоких доз [9, 10]. Показано, что такая терапия может быть альтернативой назначению пероральных ГКС, обладая рядом преимуществ: более ранним развитием лечебного эффекта и большей его выраженностью [11]. Добавление к традиционной терапии (оральный преднизолон 1 мг / кг / сут. в сочетании с ингаляциями сальбутамола) ингаляций будесонида при тяжелом обострении БА у детей позволяет ускорить стабилизацию состояния больных [12]. Однако на сегодняшний день еще мало исследований, посвященных применению этого препарата во время обострения БА у взрослых [13]. Наименее изучены вопросы эффективности ингаляций суспензии будесонида через небулайзер при тяжелом обострении БА и возможности его применения альтернативно системным ГКС. С этим связаны существенные различия в рекомендуемых дозировках небулизированного будесонида: от 2–4 мг / сут. [14] до 20 мг / сут. [15]. В отдельных исследованиях [14] отсутствует сравнение эффективности ингаляционного и системного путей введения ГКС. Показано, что при наличии ХОБЛ преимущества последнего неоспоримы [3]. Даже в педиатрической практике при наиболее тяжелых обострениях БА системные ГКС значительно более эффективны ингаляционных в плане улучшения функции легких и предотвращения госпитализаций [16].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность ингаляционного применения через небулайзер суспензии будесонида (Пульмикорт, "AstraZeneca") при тяжелом обострении БА и определить возможность его применения в качестве альтернативы системным ГКС.

## Материал и методы

### Пациенты

Обследованы 68 больных БА (43 женщины и 25 мужчин в возрасте от 19 до 59 лет, средний возраст —  $38 \pm 7,5$  лет) различной степени тяжести, поступивших в стационар с "некупирующимся приступом удушья". Обострение заболевания характеризовалось медленным темпом развития — от 24 до 120 ч, что сопровождалось передозировкой  $\beta_2$ -агонистов на догоспитальном этапе. На основании клинико-функциональных показателей и их "ответа" на первоначальную терапию  $\beta_2$ -агонистами у всех обследованных диагностировано тяжелое обострение БА [1]. У всех включенных в исследование пациентов при поступлении регистрировали выраженные обструктивные нарушения: объем форсированного выдоха за 1 с ( $ОФВ_1$ ) < 40 % от должного и значения пиковой скорости форсированного выдоха (ПСВ) < 150 л / мин. Терапия 1-й линии включала в себя следующее: ингаляции сальбутамола через небулайзер в зависимости от тяжести состояния — 2,5–5 мг, в дальнейшем при отсутствии эффекта — по 2,5 мг через 20–40 мин до максимальной кумулятивной дозы 10 мг в течение 1,5–2 ч; КТ (4 л / мин) через носовые канюли; в/в введение ГКС (120 мг по в/в преднизолону).

### Протокол исследования

На 1-м этапе исследования были сформированы 2 основные группы больных в зависимости от ответа клинико-функциональных показателей на первоначальную бронхолитическую терапию: группа больных БА с хорошим ответом на эту терапию ( $n = 32$ ) и группа пациентов с недостаточным ответом или отсутствием ответа на терапию 1-й линии ( $n = 36$ ). Критерии включения в группу хорошего ответа: уменьшение одышки, значимый прирост ПСВ и  $ОФВ_1 > 50\%$  долж., нормализация  $SaO_2$ . Критерии включения в группу плохого ответа: минимальная динамика респираторных симптомов, постбронходилатационные значения ПСВ и  $ОФВ_1 < 40\%$  долж., снижение  $SaO_2$ , а также клинические и анамнестические данные, свидетельствующие о наличии необратимого ограничения воздушного потока сопутствующей ХОБЛ.

Пациентов с хорошим ответом на терапию 1-й линии мы считали перспективными для назначения ингаляций суспензии будесонида альтернативно системным ГКС. В остальных случаях (плохой ответ) оценивали эффективность небулизированного будесонида, в сравнении с плацебо, только в виде дополнения к системной ГКС-терапии. На 2-м этапе исследования (после проведения терапии 1-й линии) осуществляли рандомизацию больных внутри сформированных групп. Таким образом, в каждой из двух групп больных БА были сформированы по 2 подгруппы, сравнимые по полу, возрасту, тяжести течения БА и клинико-функциональным показателям (табл. 1):

Таблица 1

## Исходные демографические и клинические параметры пациентов

Параметры	Хороший ответ на терапию 1-й линии (n = 32)		Плохой ответ на терапию 1-й линии (n = 36)	
	Группа Буд (n = 16)	Группа Пр (n = 16)	Группа Пр + Буд (n = 18)	Группа Пр + Пл (n = 18)
Возраст, годы	34 ± 6,8	32 ± 6,3	47 ± 7,2	50 ± 8,3
Пол: мужчины / женщины	5 / 11	5 / 11	7 / 11	8 / 10
Продолжительность заболевания, годы	10 ± 4,5	8 ± 3,9	12 ± 5,7	13 ± 6,2
Течение БА				
легкое	1	1	–	–
средней тяжести	15	15	7	6
тяжелое	–	–	11	12
Количество ингаляций β <sub>2</sub> -агонистов в течение суток до включения в исследование (госпитализации)	12 ± 3,7	11 ± 3,3	18 ± 4,9	20 ± 5,2
ЧДД, мин <sup>-1*</sup>	18 ± 2,6	19 ± 3,4	24 ± 3,5	26 ± 3,9
ЧСС, мин <sup>-1*</sup>	112 ± 13,9	115 ± 14,5	122 ± 15,1	118 ± 13,7
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.*	57 ± 3,8	56 ± 4,1	32 ± 4,7	30 ± 4,3
ОФВ <sub>1</sub> , л*	1,8 ± 0,21	1,7 ± 0,19	0,86 ± 0,12	0,75 ± 0,09
ПСВ, л / мин*	224 ± 29,7	212 ± 26,4	162 ± 24,9	157 ± 22,6
SaO <sub>2</sub> , % (КТ)*	97 ± 1,7	96 ± 2,2	92 ± 2,6	91 ± 2,7

Примечание: \* – значения параметров на момент включения в исследование – непосредственно после проведения терапевтических мероприятий 1-й линии; КТ – кислородотерапия.

1. Терапия Пульмикортом (группа Буд, n = 16) – ингаляции через небулайзер по 2 мг x 2 раза в сутки (через 15–20 мин после ингаляции 2,5 мг сальбутамола). В дальнейшем введение системных ГКС им не проводили.

2. Группа сравнения (группа Пр, n = 16) – терапия в/в ГКС 2 раза в сутки (120 мг / сут. по в/в преднизолону).

3. Терапия Пульмикортом в дополнение к системным ГКС (Пр + Буд, n = 18) – ингаляции через небулайзер по 2 мг x 2 раза в сутки и системные ГКС *per os* и / или в/в 3 раза в сутки (30 мг / сут. по пероральному преднизолону).

4. Группа сравнения (Пр + Пл, n = 18) – терапия плацебо (ингаляционно 2 мл физиологического раствора через небулайзер) и системные ГКС *per os* и / или в/в в той же дозе.

Ингаляцию активного препарата проводили через струйный, активируемый вдохом небулайзер *Pari*

*Turbo Boy / Pari LC Plus ("Pari GmbH", Германия)* до полного осушения камеры небулайзера. Дополнительная терапия во всех группах была сравнимой и включала в себя: ингаляции бронхолитиков через небулайзер в режиме "по требованию", КТ – до достижения стойких показателей сатурации (SaO<sub>2</sub>) > 94 %, инфузионную терапию, в/в введение растворов КСЛ и MgSO<sub>4</sub>.

## Методы исследования

Динамику клинических симптомов заболевания и данных физикального исследования в процессе лечения оценивали ежедневно по балльной шкале (табл. 2). Исследование бронхиальной проходимости проводили путем регистрации кривой "поток–объем" форсированного выдоха на спироанализаторе РИД-124D (Россия) по стандартной методике с использованием системы должных величин по

Таблица 2

## Основные клинические показатели больных БА в баллах

Показатель	Оценка
Дневные симптомы БА	0 – отсутствуют; 1 – в течение короткого промежутка времени; 2 – в течение 2–3 коротких промежутков времени; 3 – большую часть дня, но не нарушающие дневную активность; 4 – большую часть дня, нарушающие дневную активность; 5 – непрерывное удушье
Ночные симптомы БА	0 – отсутствуют; 1 – при пробуждении, но не вызывающие раннего пробуждения; 2 – вызывают пробуждение среди ночи или раннее пробуждение; 3 – вызывают пробуждение 2 и более раз; 4 – сильно нарушают сон; 5 – отсутствие сна – удушье
Кашель	0 – нет; 1 – незначительный, не доставляет беспокойства; 2 – эпизоды сильного кашля; 3 – частые эпизоды сильного риступообразного кашля; 4 – непрерывный кашель
Одышка	0 – нет; 1 – при значительной физической нагрузке (подъем по лестнице); 2 – при небольшой нагрузке (ускорение обычной ходьбы); 3 – при минимальной нагрузке; 4 – в покое; 5 – удушье, вынужденное положение
Хрипы	0 – нет; 1 – при форсированном дыхании; 2 – единичные, локализованные; 3 – обильные, генерализованные; 4 – мозаичное дыхание; 5 – немое легкое

Таблица 3  
Динамика клинических симптомов у больных БА в течение 5-дневного курса лечения обострения заболевания (баллы)

Клинические показатели	До лечения				После лечения (6-й день терапии)			
	Буд n = 16	Пр n = 16	Пр + Буд n = 18	Пр + Пл n = 18	Буд n = 16	Пр n = 16	Пр + Буд n = 18	Пр + Пл n = 18
Дневные симптомы БА (0–5)	4,2 ± 0,29	4,1 ± 0,31	4,6 ± 0,25	4,7 ± 0,24	1,3 ± 0,32	1,5 ± 0,28	1,6 ± 0,38	2,2 ± 0,32*
Ночные симптомы БА (0–5)	4,1 ± 0,33	4,0 ± 0,34	4,7 ± 0,24	4,8 ± 0,21	0,6 ± 0,27	1,0 ± 0,39	1,3 ± 0,30	1,8 ± 0,35*
Кашель (0–4)	3,4 ± 0,27	3,3 ± 0,32	3,6 ± 0,25	3,7 ± 0,24	1,2 ± 0,22	1,0 ± 0,20	1,4 ± 0,29	1,5 ± 0,26
Одышка (0–5)	4,2 ± 0,35	4,1 ± 0,33	4,5 ± 0,26	4,5 ± 0,31	0,7 ± 0,32	0,6 ± 0,27	1,4 ± 0,31	1,9 ± 0,34*
Аускультативная картина (0–5)	3,5 ± 0,28	3,4 ± 0,27	3,7 ± 0,24	3,8 ± 0,21	1,3 ± 0,36	1,4 ± 0,33	1,7 ± 0,31	2,3 ± 0,36*

Примечание: различия между группами Пр + Буд и Пр + Пл после лечения, как в независимых выборках, значимы: \* –  $p < 0,05$ .

Р.Ф.Клементу и соавт. (1986). Ежедневно проводили пикфлоуметрию в период купирования астматического состояния каждый час, а в последующем 4–5 раз в день. Оценивали абсолютные значения ПСВ, ее отношения к должному и суточную вариабельность ПСВ [1]. Мониторинг SaO<sub>2</sub> в период терапии обострения БА проводили с помощью пульсоксиметра *Nellcor Puritan Bennett* (США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы *Statistica for Windows v. 5.0*. С учетом малого числа наблюдений в исследуемых выборках и использования бальной шкалы для оценки клинических данных межгрупповые сравнения, как в независимых выборках, проводили непараметрическими методами — с помощью U-критерия Манна–Уитни. Полученные данные представлены как  $Mean \pm SE * t_{95}$  ( $SE$  — стандартная ошибка среднего,  $t_{95}$  — значение критерия Стьюдента для числа степеней свободы в группе), что соответствует 95%-ному доверительному интервалу для среднего ( $Mean$ ).

## Результаты

В результате курса лечения во всех группах больных БА наблюдали значимую положительную динамику клинических и функциональных показателей. Однако регресс клинических симптомов БА существенно опережал улучшение показателей бронхиальной проходимости. У пациентов с хорошим ответом на первоначальную бронхолитическую терапию уже в течение первых часов лечения наблюдали исчезновение одышки в покое и восстановление разговорной речи, снижение частоты приступов удушья с более быстрым их купированием и снижение потребности в ингаляциях сальбутамола. У больных БА с недостаточным ответом на первоначальную терапию астматическое состояние в большинстве случаев ( $n = 30$ ) было купировано к исходу 1-х суток и у 6 пациентов — на 2-е сутки. У больных БА с хорошим ответом на первоначальную бронхолитическую терапию наряду с улучшением клинического состояния наблюдали нормализацию показателей SaO<sub>2</sub>: средние ее значения составляли исходно  $93 \pm 2,5 \%$ ,

Таблица 4  
Динамика показателей петли "поток–объем" у больных БА в течение 5-дневного курса лечения обострения заболевания (%<sub>долж.</sub>)

Показатели	До лечения				После лечения (6-й день терапии)			
	Буд n = 16	Пр n = 16	Пр + Буд n = 18	Пр + Пл n = 18	Буд n = 16	Пр n = 16	Пр + Буд n = 18	Пр + Пл n = 18
ЖЕЛ	47 ± 8,6	48 ± 7,3	41 ± 6,2	40 ± 5,3	82 ± 5,5	79 ± 5,5	70 ± 5,9	66 ± 6,7
дилат.*	64 ± 5,6	62 ± 5,5	46 ± 5,6	45 ± 5,0	86 ± 4,2	84 ± 4,1	72 ± 5,4	68 ± 6,3
ФЖЕЛ	42 ± 7,5	43 ± 6,3	37 ± 6,2	36 ± 5,3	75 ± 5,7	73 ± 6,2	67 ± 5,7	62 ± 5,8
дилат.*	61 ± 4,4	62 ± 5,5	51 ± 4,2	53 ± 3,4	82 ± 4,1	82 ± 4,9	71 ± 4,9	69 ± 5,1
ОФV <sub>1</sub>	28 ± 4,0	29 ± 3,6	22 ± 3,3	21 ± 2,6	68 ± 6,8	66 ± 7,2	56 ± 6,1	45 ± 6,3**
дилат.*	57 ± 3,8	56 ± 4,1	32 ± 4,7	30 ± 4,3	82 ± 5,4	79 ± 6,1	63 ± 6,4	57 ± 5,2
ПОС	31 ± 5,3	34 ± 4,3	24 ± 4,3	22 ± 3,2	75 ± 7,3	74 ± 7,7	61 ± 5,8	53 ± 6,2
дилат.*	60 ± 4,3	58 ± 4,6	36 ± 4,4	34 ± 3,7	86 ± 5,3	83 ± 5,6	68 ± 6,6	63 ± 5,4
СОС <sub>25–75</sub>	13 ± 2,4	15 ± 1,9	10 ± 1,9	9 ± 1,4	53 ± 7,4	51 ± 6,7	40 ± 4,3	29 ± 5,8**
дилат.	31 ± 4,7	37 ± 6,0	15 ± 3,6	13 ± 2,6	64 ± 6,2	61 ± 5,4	49 ± 5,3	39 ± 5,2**
T <sub>выд</sub> , с	5,4 ± 0,60	5,4 ± 0,66	3,9 ± 0,39	4,2 ± 0,43	3,7 ± 0,53	3,8 ± 0,51	4,4 ± 0,55	4,8 ± 0,64
дилат.*	4,9 ± 0,43	4,8 ± 0,38	5,4 ± 0,46	5,7 ± 0,37	3,3 ± 0,39	3,6 ± 0,41	4,4 ± 0,53	5,3 ± 0,65**

Примечание: \* — постбронходилатационные значения показателей: до лечения — после ингаляции кумулятивной дозы сальбутамола от 5 до 10 мг, после лечения — после ингаляции 2,5 мг сальбутамола через небулайзер; различия между группами Пр + Буд и Пр + Пл после лечения, как в независимых выборках, значимы: \*\* –  $p < 0,05$ .

а после проведения терапевтических мероприятий 1-й линии —  $97 \pm 1,8 \%$ . У пациентов с недостаточным ответом на терапию 1-й линии средние значения  $\text{SaO}_2$  составили исходно  $87 \pm 1,9 \%$ , после ингаляций  $\beta_2$ -агониста и КТ в 1-й день —  $91 \pm 2,6 \%$ , и во 2-й день терапии —  $94 \pm 2,3 \%$ .

К 6-му дню терапии достигнута существенная редукция дневных и ночных симптомов БА, одышки, исчезновение (значительное уменьшение) хрипов в легких (табл. 3), что сопровождалось расширением физической активности больных. При этом в группах Буд и Пр динамика клинических показателей была сравнимой. Однако в опытной группе (Буд) к концу лечения наблюдали меньшую выраженность ночных симптомов БА, чем в группе сравнения (Пр). Ни у одного из пациентов группы Буд утренние симптомы БА не приводили к пробуждению от них, в то время как в группе Пр у большинства больных сохранялись эпизоды утреннего диспноэ, а у 4 пациентов они приводили к раннему пробуждению. У больных с более тяжелым течением и обострением БА в опытной группе (Пр + Буд) наблюдали значимо ( $p < 0,05$ ) более выраженную положительную динамику клинических показателей, по сравнению с группой Пр + Пл. Добавление к системной ГКС-терапии будесонида позволило добиться значимой редукции дневных и ночных симптомов БА, уменьшения одышки и улучшения аускультативной картины в легких.

В результате лечения в группах Буд и Пр наблюдали сравнимую положительную динамику объемных и скоростных показателей петли "поток-объем", в то время как в группе Пр + Буд она была значимо ( $p < 0,05$ ) более выраженной, по сравнению с группой Пр + Пл (табл. 4). Следует отметить, что к 6-му дню терапии в группе Буд нормализацию показателей бронхиальной проходимости ( $\text{ОФВ}_1 > 80 \%$  должн.) после введения сальбутамола наблюдали у 12 (75%) больных, в то время как в группе сравнения (Пр) — только в половине случаев. У больных БА групп Пр + Буд и Пр + Пл в результате лечения не наблюдали нормализацию показателей бронхиальной проходимости, в т. ч. постбронходилатационных, что связано с исходно более тяжелым течением заболевания и сопутствующей ХОБЛ. В опытной группе (Пр + Буд) к 6-му дню терапии прирост  $\text{ОФВ}_1$  после ингаляции  $\beta_2$ -агониста был менее выраженным, чем в группе сравнения (Пр + Пл). Эти данные, а также более выраженная положительная динамика показателей бронхиальной проходимости свидетельствуют о том, что ингаляции суспензии будесонида приводят к устранению различных обратимых компонентов бронхообструктивного синдрома — воспалительного отека слизистой и бронхоспазма.

В процессе лечения в группах Буд и Пр наблюдали постепенное повышение ПСВ и снижение ее суточной вариабельности (рисунок, верхние графики). Стабилизацию ПСВ в диапазоне "зеленой

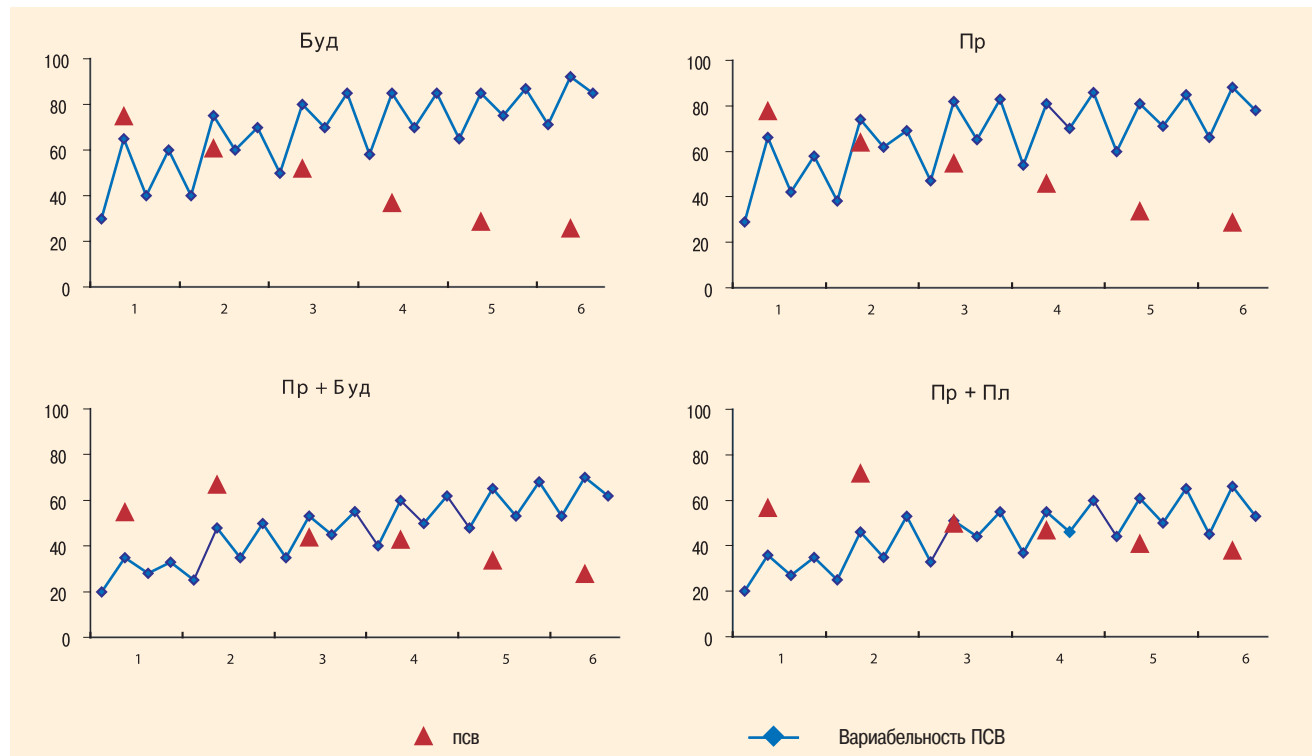


Рисунок. Динамика ПСВ (% долж.) и ее вариабельности (%) в течение 5-дневного курса лечения обострения БА. По осям абсцисс — дни лечения. Верхние графики — группы больных БА с хорошим ответом на терапию 1-й линии, нижние — группы больных БА с недостаточным ответом на терапию 1-й линии и более тяжелым течением заболевания.

зоны" ( $> 80\%$ <sub>долж.</sub> или лучшего индивидуального значения) наблюдали в опытной (Буд) группе у 7 (44%), а в контрольной (Пр) — у 6 (38%) больных БА. Суточная вариабельность ПСВ снизилась в опытной группе до  $26 \pm 2,8\%$ , а в контрольной — до  $28 \pm 3,2\%$ . Стабильность состояния позволила перевести больных БА обеих групп на прием традиционных средств базисной терапии с 6-го дня лечения.

У пациентов групп Пр + Буд и Пр + Пл (рисунок, нижние графики) также наблюдали положительную динамику показателей пикфлоуметрии в процессе лечения. Обращает на себя внимание повышение вариабельности ПСВ ко 2-му дню терапии, что было связано с улучшением ответа этого показателя на введение бронхолитиков вследствие развития противовоспалительного эффекта ГКС у исходно более "тяжелых" пациентов. Суточная вариабельность ПСВ снизилась в опытной группе (Пр + Буд) до  $28 \pm 3,8\%$ , а в контрольной (Пр + Пл) — лишь до  $36 \pm 4,5\%$  ( $p < 0,05$ ). Это коррелировало с меньшей выраженностью "утренних провалов" клинико-функциональных показателей в опытной группе. Стабильность состояния больных БА позволила провести раннее сокращение объема системной ГКС-терапии в опытной группе (Пр + Буд).

Таким образом, применение ингаляций суспензии будесонида в комплексном лечении обострений БА способствует положительной динамике клинико-функциональных показателей и позволяет эффективно купировать обострение заболевания. С практической точки зрения представляется важным определение критериев для применения небулизированного будесонида в качестве альтернативы системным ГКС. По нашим данным, наиболее важным критерием является ответ клинико-функциональных показателей на первоначальную агрессивную бронхолитическую терапию.

При хорошем ответе на терапию 1-й линии наблюдается значимый прирост ПСВ и ОФВ<sub>1</sub>, причем повышение последнего  $> 50\%$ <sub>долж.</sub> Дополнительными объективными критериями являются исчезновение (значительная редукция) свистящих хрипов в легких, уменьшение ЧДД, нормализация показателей SaO<sub>2</sub>. Динамика показателей петли "поток—объем" при недостаточном ответе на первоначальную терапию характеризуется преимущественным приростом ФЖЕЛ и незначительной динамикой скоростных показателей (постбронходилатационные значения ОФВ<sub>1</sub>  $< 40\%$ <sub>долж.</sub>). Дополнительными объективными критериями являются улучшение проведения дыхания на периферию, значительная редукция (вплоть до исчезновения) свистящих хрипов, доминирование в аускультативной картине сухих низкочастотных ("жужжащих") хрипов, исчезновение свистящего дыхания, откашливание сгустков мокроты, уменьшение ЧДД, прирост показателей SaO<sub>2</sub>, как правило, не достигающий нормальных значений. Приведенные критерии позволяют определить необходимость назначения системных ГКС при плани-

ровании небулайзерной терапии суспензией будесонида при обострении БА.

## Обсуждение

Хороший ответ клинико-функциональных показателей на первоначальную терапию  $\beta_2$ -агонистами, проявляющийся значимым приростом ПСВ и ОФВ<sub>1</sub>  $> 50\%$ <sub>долж.</sub> в сочетании с редукцией клинических симптомов тяжелого обострения БА, свидетельствует о доминировании бронхоспазма в генезе бронхообструктивного синдрома. После его купирования возможно начало терапии суспензией будесонида через небулайзер, без последующего введения системных ГКС. Сравнительная положительная динамика клинических и функциональных показателей в группах больных БА, получавших различные схемы стероидной терапии, свидетельствует о том, что ингаляционное введение через небулайзер суспензии будесонида по эффективности не уступает системному применению ГКС. При этом клинически эффективной является доза препарата 4 мг / сут., что соответствует данным исследований [14].

К 6-му дню терапии в группе Буд наблюдали меньшую выраженность ночных симптомов БА, по сравнению с группой Пр, а также более выраженное снижение суточной вариабельности ПСВ. Это свидетельствует о снижении гиперреактивности бронхов, что, видимо, связано с более быстрым развитием противовоспалительного эффекта при ингаляционном введении ГКС [6, 7, 11]. Этим можно объяснить и более частую нормализацию постбронходилатационных показателей бронхиальной проходимости в опытной группе (Буд) уже к 6-му дню терапии. Значимый прирост ОФВ<sub>1</sub> в результате курса лечения и его приближение к нормальным значениям косвенно свидетельствуют об отсутствии выраженного ремоделирования дыхательных путей у этих больных БА. У них перспективным является применение небулизированного будесонида вместо системных ГКС. Стабилизация состояния пациентов к 5–6-му дню такого лечения позволяет перевести их на прием традиционных средств базисной терапии БА.

Недостаточный ответ клинико-функциональных показателей на терапию 1-й линии у больных с тяжелым обострением БА и исходно более тяжелым течением заболевания свидетельствует о доминировании в генезе обструкции, помимо бронхоспазма, таких компонентов, как воспалительный отек слизистой бронхов, гипер- и дискриния, а также ремоделирование дыхательных путей. Клинические и анамнестические данные, а также отсутствие нормализации показателей бронхиальной проходимости в результате курса лечения подтверждают наличие необратимого ограничения воздушного потока у этих пациентов, что свидетельствует о сочетании БА с ХОБЛ. Перечисленные компоненты бронхообструктивного синдрома существенно уменьшают доставку ингалированных лекарственных препаратов в респиратор-

ный тракт, а тяжесть состояния больных диктует необходимость назначения системных ГКС [1, 5]. У таких пациентов перспективно применение небулайзеризованного будесонида только в дополнение к системным ГКС.

Ингаляционное введение препарата в дополнение к системным ГКС позволило добиться значимого ( $p < 0,05$ ), по сравнению с плацебо, увеличения показателей бронхиальной проходимости, ПСВ и уменьшения суточной вариабельности ПСВ. Последнее, наряду с уменьшением ответа ОФВ<sub>1</sub> на ингаляцию бронхолитика к концу лечения, отражает уменьшение бронхиальной гиперреактивности. Все это связано с потенцированием и ускорением развития противовоспалительного эффекта стероидной терапии [12].

В исследовании [14], проведенном у больных с тяжелым обострением БА, развившимся на фоне стабильно тяжелого течения заболевания, продолжительность курса небулайзерной терапии суспензией будесонида без назначения системных ГКС составляла от 7 до 20 дней. В то же время при лечении тяжелых обострений БА в стационаре, в случае отсутствия немедленного ответа на введение бронхолитиков, назначение системных ГКС является обязательным, поскольку ускоряет купирование обострения заболевания [1]. При наиболее тяжелых обострениях БА у детей также предпочтительны системные ГКС ввиду значительно большей эффективности [16]. По нашим данным, дополнение комплексной терапии обострения БА введением небулайзеризованного будесонида повышает ее эффективность и ускоряет сроки стабилизации состояния больных, позволяет в последующем сократить продолжительность курса системной ГКС терапии.

## Выводы

1. Ингаляции суспензии будесонида через небулайзер в комплексном лечении тяжелых обострений БА демонстрируют высокую клиническую эффективность, сравнимую с системными ГКС.
2. Применение препарата в качестве альтернативы системным ГКС при обострении БА возможно в случае хорошего ответа клинико-функциональных показателей на первоначальную бронхолитическую терапию (значимый прирост ОФВ<sub>1</sub> > 50%<sub>долж.</sub>), свидетельствующего об эффективном купировании острого бронхоспазма.
3. У больных БА с более тяжелым течением заболевания и сопутствующей ХОБЛ раннее назначение небулайзеризованного будесонида позволяет существенно повысить эффективность комплексной терапии астматических состояний и в последующем сократить объем системной ГКС-терапии.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
2. Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. *Chest*. 1999; 116 (2): 285–295.
3. Цой А.Н. Применение глюкокортикостероидов в лечении хронических обструктивных болезней легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 1999. 445–461.
4. Edmonds M.L., Camargo C.A. Jr., Pollack C.V. Jr., Rowe B.H. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2003; Iss. 2: ab002308–20021.
5. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. *Рус. мед. журн.* 2000; 8 (12): 482–486.
6. Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2002; 12 (3): 88–92.
7. Gibson P.G., Saltos N., Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (1): 32–36.
8. Jenne H.A. Место будесонида (Пульмикорта) суспензии для небулайзера в терапии бронхиальной астмы у детей. *Клин. фармакол. и терапия.* 1999; 8 (5): 40–43.
9. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M.J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (5): 789–796.
10. Wales D., Makker H., Kane J. et al. Systemic bioavailability and potency of high-dose inhaled corticosteroids: a comparison of four inhaler devices and three drugs in healthy adult volunteers. *Chest* 1999; 115 (5): 1278–1284.
11. Devidayal S.S., Kumar L., Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr.* 1999; 88 (8): 835–840.
12. Sung L., Osmond M.H., Klassen T.P. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad. Emerg. Med.* 1998; 5 (3): 209–213.
13. Авдеев С.Н. Ингаляционный будесонид (суспензия Пульмикорта) при бронхиальной астме. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2002; 3 (6): 31–34.
14. Передельская О.А. Оценка эффективности и безопасности небулайзерной терапии бронхолитиками и суспензией пульмикорта при лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
15. Mitchell C.E., Alpers J.H., Morton S.M. et al. Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma (abstract). *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (suppl. 19): 490s.
16. Hendeles L., Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute exacerbations of asthma in children? *J. Pediatr.* 2003; 142 (suppl. 2): S26–S32.