

Т.В.Латышева, О.В.Романова

**ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ.
БЕКЛОДЖЕТ — ПРЕПАРАТ С НОВОЙ СИСТЕМОЙ ДОСТАВКИ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА**

ГНЦ Институт иммунологии Минздрава РФ, Москва

INHALED CORTICOSTEROIDS. BECLOJET AS A DRUG WITH A NEW DELIVERY SYSTEM

T.V.Latysheva, O.V.Romanova

Summary

Beclojet is a dosed freon-free aerosol inhaler containing beclomethazone dipropionate and a jet delivery system. The aim of this study was to investigate clinical efficacy and safety of Beclojet in moderate to severe bronchial asthma patients who had been treated before with inhaled and/or systemic glucocorticosteroids (GCS).

Forty patients aged 18 to 65 years have received Beclojet for 2 months in doses equal to those of previously given inhaled GCS or in combination with previously given systemic GCS without growing of their doses. The efficacy was evaluated before and after the therapy with Beclojet on the background of BA drug stability according to the need of β -agonists, daytime and nighttime BA symptoms, lung function parameters. The effectiveness of Beclojet was compared with the previous therapy with inhaled GCS.

The Beclojet application in moderate to severe BA patients was quite effective at various clinical situations. There was not adverse events for the 2-month follow-up period. The drug was easy to use, economically reasonable (it was cheaper than other inhaled GCS). The results allow to recommend Beclojet for widespread application as the basic BA therapy.

Резюме

Беклоджет — бесфреоновый дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий беклометазона дипропионат и оснащенный *Jet*-системой. Цель: изучение клинической эффективности и безопасности беклоджета у больных с бронхиальной астмой (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, леченных ингаляционными и/или системными глюкокортикостероидами (ГКС).

У 40 больных в возрасте от 18 до 65 лет в течение 2 мес проводили терапию беклоджетом, который назначался в дозах, эквивалентных предшествующей терапии ингаляционными ГКС (иГКС) или в комбинации с предшествующей терапией системными ГКС без увеличения дозы последних. Эффективность оценивалась до и после применения беклоджета на фоне медикаментозной ремиссии БА по потребности в β -агонистах, выраженности дневных и ночных симптомов БА, динамике показателей ФВД. Эффективность беклоджета сравнивалась с исходной базисной терапией иГКС.

Применение беклоджета у пациентов с БА среднетяжелого и тяжелого течения в различных клинических ситуациях показало хорошую эффективность, отсутствие нежелательных побочных эффектов (период наблюдения 2 мес), удобство применения, экономическую целесообразность (более низкая стоимость беклоджета по сравнению с другими иГКС). Полученные данные позволяют рекомендовать беклоджет для широкого применения в качестве базисной терапии БА.

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний человека. Эпидемиологические исследования последних 25 лет свидетельствуют о том, что заболеваемость БА достигла уровня 5% среди взрослого населения, а среди детей 10%, представляя собой серьезную социальную, эпидемиологическую и медицинскую проблему, привлекая пристальное внимание врачей и общества. Основной целью лечения БА является улучшение качества жизни больного за счет предотвращения обострений, обеспечения нормаль-

ной функции легких, поддержания нормального уровня физической активности, исключения побочного действия лекарственных средств, применяющихся при лечении. Современные способы лечения позволяют достичь медикаментозно-контролируемой ремиссии с сохранением удовлетворительного качества жизни у большинства больных БА. В известных руководствах по диагностике и лечению БА, иГКС признаны средством первого выбора [3]. Они имеют самую высокую эффективность в профилактике и снижении воспаления по сравнению с другими мето-

дами лечения, что значительно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания. Согласно Глобальной стратегии терапии БА, иГКС целесообразно назначать начиная со 2-й степени (тяжесть течения астмы от легкого персистирующего и выше) [4]. Беклоджет является относительно новым препаратом на отечественном фармацевтическом рынке, поэтому целью исследования было изучение клинической эффективности и безопасности этого препарата.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 40 больных БА (в возрасте от 18 до 65 лет) со среднетяжелым и тяжелым течением, из них 17 (42,5%) мужчин и 23 (57,5%) женщины с длительностью заболевания от 1 года до 45 лет. У всех больных БА диагноз и степень тяжести установлены согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики БА [4].

Больные были распределены на 3 группы: 1-я группа — 11 (27,5%) человек, находившиеся в стадии медикаментозной ремиссии БА, постоянно применяющие системные ГКС (в пересчете на преднизолон в средней дозе 7,5 мг/сут) и иГКС (в пересчете на беклометазон в средней дозе 750 мкг/сут) в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст 56,6 года).

2-я группа — 20 (50%) человек — в стадии медикаментозной ремиссии БА, постоянно применяющие иГКС (в пересчете на беклометазон в средней дозе 630 мкг/сут) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 45,2 года).

3-я группа — 9 (22,5%) человек, получавшие системные ГКС и иГКС или системные ГКС, находящиеся в стадии клинических проявлений БА (неадекватная базисная терапия), из них 6 человек периодически применяли только системные ГКС, 3 человека — иГКС и периодически системные ГКС.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе больных на фоне замены других иГКС на беклоджет в эквивалентной дозе объективных и субъективных изменений состояния пациентов не отмечено, достоверных изменений показателей ФВД не выявлено ($p > 0,2$).

Во 2-й группе на фоне замены других иГКС на прием беклоджета объективных и субъективных изменений состояния пациентов не отмечено, в показа-

Таблица 1
Динамика показателей ФВД до и после лечения в 1-й группе пациентов

Показатель	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	Индекс Тиффно
До лечения	78,05±5,2	94,7±5,8	59,5±3,7
После лечения	78,56±7,3	9,637±7,5	66,32±3,25

Таблица 2
Динамика показателей ФВД до и после лечения в 2-й группе пациентов

Показатель	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	Индекс Тиффно
До лечения	87,5±0,18	104,94±0,18	65,09±0,15
После лечения	92,25±5,1	110,3±5,17	74,13±3,62

телях ФВД достоверно изменился только индекс Тиффно (прирост на 9,04%; $p < 0,02$).

Беклоджет оказался эффективен в эквивалентной дозе у 100% пациентов 1-й и 2-й групп.

В 3-й группе на фоне приема беклоджета объективно отмечено исчезновение сухих хрипов в легких (аускультативно), субъективно — исчезновение дневных и ночных симптомов БА, снижение потребности в β -агонистах (6,45–1,25 до 1,34–0,41), в показателях ФВД достоверный прирост ($p < 0,01$) ОФВ₁ (на 20,89%), ФЖЕЛ (на 17,9%), индекса Тиффно (на 37,7%).

К моменту начала исследования 6 человек постоянно не применяли иГКС, а периодически использовали системные ГКС (в пересчете на преднизолон в средней дозе 5 мг/сут). При постоянном применении беклоджета в средней дозе 1500 мкг/сут у 4 пациентов за 2 мес удалось снизить среднюю дозу системных ГКС с 5 до 2,5 мг/сут (на 50%), а у 2 пациентов полностью отменить системные ГКС.

К моменту начала исследования 3 человека постоянно применяли иГКС в средней дозе 500 мкг/сут и периодически (2–4 раза в неделю) системные ГКС (в пересчете на преднизолон в средней дозе 2,5 мг/сут). На фоне терапии беклоджетом в средней дозе 1000 мкг/сут удалось добиться ремиссии БА и отмены системных ГКС.

У всех пациентов (6 человек, 15%), применявших ранее фликсотид (в средней дозе 750 мкг/сут), удалось заменить его на беклоджет в эквивалентной дозе (1500 мкг/сут) без потери контроля над БА.

Преимущество препарата беклоджет (по мнению больных):

Таблица 3
Динамика показателей ФВД до и после лечения в 3-й группе пациентов

Показатель	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	Индекс Тиффно	Потребность в β_2 -агонистах
До лечения	78,34±0,08	94,35±5,8	62,1±0,12	6,45±1,25
После лечения	99,23±0,39	112,3±5,2	99,8±0,15	1,34±0,41

Фармакоэкономический анализ препарата "Беклоджет"

Препарат	Действующее вещество	Доза, мкг	Количество доз	Средняя цена, руб.	Доза, руб.	Цена месяца лечения, руб.
Беклоджет	Беклометазон	250	200	300	1,5	180,1
Беклазон Эко	"	100	200	365	1,8	547,5
		250	200	567	2,8	339,9
Беклазон Легкое дыхание	"	100	200	444	2,2	666,6
		250	200	633	3,2	379,7
Бекотид	"	50	200	158	0,8	472,5
		100	200	161	0,8	240,8
Альдецин	"	50	200	167	0,8	499,6
Беклофоте	"	250	80	413	5,2	619,1
		250	200	386	1,9	231,6
Ингакорт	Флюнисолид	250	120	567	4,7	1133,0
Фликсотид	Флютиказон	50	60	244	4,1	1222,0
		50	120	333	2,8	833,3
		125	60	614	10,2	1227,8
		250	60	851	14,2	850,5
Будесонид	Будесонид	200	200	303	1,5	181,6
Бенакорт	"	200	100	167	1,7	200,7

- отсутствие привкуса лекарства во рту (22 человека, 55%),
- уменьшение першения в горле (27 человек, 67,5%),
- удобство применения (32 человека, 80%),
- уменьшение сухости во рту (7 человек, 17,5%),
- более четкий прием лекарства (29 человек, 72,5%).

Нежелательные эффекты: жалобы на учащенное сердцебиение после приема беклоджета (без объективной симптоматики) отмечал 1 человек.

За время наблюдения побочных эффектов от применения беклоджета не было.

Отмечен высокий комплаенс беклоджета: 2-кратное использование беклоджета по своей эффективности не уступало 4-кратному приему других ИГКС и превосходило предшествующую терапию по таким показателям, как индекс Тиффно (во 2-й группе). Вероятнее всего полученные результаты связаны с повышением общего индекса кооперации больных при переходе от обычного дозированного ингалятора к ингалятору, оснащенный *Jet*-системой, так как при исследовании оценивался новый способ доставки лекарственного вещества (*Jet*-система), а не самого беклометазона дипропионата.

В связи с ростом заболеваемости БА и смертности от нее тщательному изучению подвергаются факторы, способные повлиять на течение заболевания и его неблагоприятный исход. По материалам ВОЗ, в мире ежегодно умирают от БА около 2 млн человек, смер-

ность составляет в среднем 1,3%. Причинами смерти считают: 1) развитие асфиксии в результате обструкции слизистой бронхиального дерева; 2) гипоксия, обусловленная диффузным спазмом гладкой мускулатуры на высоте астматического приступа; 3) спонтанный пневмоторакс; 4) тромбоз ветвей легочной артерии; 5) декомпенсированное легочное сердце; 6) бесконтрольный прием высоких доз β_2 -агонистов [5].

Современные способы лечения позволяют достичь медикаментозно-контролируемой ремиссии с сохранением удовлетворительного качества жизни у подавляющего большинства больных БА. Исходя из ведущей роли воспаления в патогенезе БА, лечение предусматривает использование противовоспалительных средств, наиболее эффективными из которых являются ГКС [6]. Они уменьшают сосудистую проницаемость, предотвращают отек бронхиальной стенки, снижают выход эффекторных клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство и блокируют выработку ими медиаторов воспаления [4]. Еще в конце 40-х годов XX века врачи стали использовать системные ГКС для лечения БА. Однако, несмотря на высокую эффективность этих препаратов, врачи столкнулись с выраженными побочными эффектами (синдром Иценко-Кушинга, стероидный сахарный диабет, остеопороз, язвы желудка и кишечника, миопатии и т.д.) и были вынуждены искать варианты более безопасной терапии БА. Ситуация в значительной степени разрешилась благодаря созданию в конце 60-х годов систем для локального введения

ГКС в дыхательные пути. Ингаляционный путь доставки ГКС быстро создает высокую концентрацию лекарственного средства непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных эффектов, но и иГКС дают побочные действия. В основном это местные осложнения, возникающие при длительном лечении: орофарингеальный кандидоз и дисфония. Они могут быть настолько тяжелыми, что приходится снижать дозу, а в некоторых случаях даже прекращать лечение и переводить больных на прием системных ГКС. Редко при лечении иГКС могут развиваться системные побочные эффекты, так как при введении ГКС в виде аэрозоля определенная его часть неизбежно попадает не в дыхательные пути, а в желудочно-кишечный тракт. При использовании высоких доз уровень препаратов в крови может оказаться достаточным для подавления функции системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники. В детском и пожилом возрасте эти эффекты могут развиваться и при регулярном использовании иГКС в низких дозах. Однако нет данных о том, что ингаляции разумных доз этих препаратов повышают риск развития надпочечниковой недостаточности. Только у больных, длительно получающих иГКС в дозе более 1500 мкг/сут (в пересчете на беклометазона дипропионат) рекомендуется контролировать функцию системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники [8,9].

Таким образом, перед практикующим врачом стоит задача проведения эффективного и безопасного лечения БА, не нарушая основную заповедь — "не навреди". От чего же зависит высокое качество терапии и выбор иГКС?

Для быстрого достижения эффекта от иГКС и снижения частоты местных осложнений необходимо, чтобы максимальное количество препарата попадало в дыхательные пути и минимальное количество оседало в ротовой полости. Количество иГКС, доставляемого в респираторный тракт, зависит не только от номинальной дозы иГКС, но и от характеристик ингалятора, способа доставки, вида препарата (аэрозоль или сухая пудра), наличия в качестве пропеллента хлорфторуглерода (фреона) или его отсутствия (безфреоновые ингаляторы), объема используемого спейсера, а также техники выполнения ингаляции больным [3]. 30% взрослых и 70–90% детей испытывают трудности при использовании дозированных аэрозольными ингаляторами, связанные с проблемой синхронизации нажатия на баллончик с дыхательным маневром. При использовании порошковых ингаляторов эффективность снижается из-за недостаточной или, наоборот, слишком большой скорости вдоха. Плохая техника влияет на доставку дозы в дыхательные пути и оказывает влияние на величину терапевтического индекса, уменьшая легочную биодоступность и соответственно селективность препарата. Более того, плохая техника приводит к неудовлетворительному ответу на лечение. Больные, испытывающие трудности с использованием ингаляторов, ощущают, что препарат не дает улучше-

ния и перестают его применять. Поэтому при терапии иГКС необходимо осуществлять постоянный контроль за техникой ингаляций и проводить обучение больных. Решением проблемы может стать спейсер, однако, учитывая необходимость приобретения его дополнительно к ингалятору и большие размеры, некоторые пациенты, ведущие активный образ жизни, предпочитают обходиться без него [7]. Наиболее удобными в применении, особенно для детей и пожилых людей, являются ингаляторы, активируемые вдохом (легкое дыхание) и ингалятор, оснащенный *Jet*-системой.

Jet-система представляет собой современный спейсер с улучшенными характеристиками. Данное устройство состоит из двух полипропиленовых полусфер, которые формируют круглую расширительную камеру около 10 см в диаметре, имеющую насадку-диффузор и загубник. Несмотря на меньшие размеры, *Jet*-система обладает всеми достоинствами классического спейсера. Новое устройство сконструировано таким образом, что при нажатии на баллончик с лекарством в камере образуется вихревой поток. Благодаря этому крупные частицы оседают на стенках камеры и не попадают на слизистую рта. Такая особенность *Jet*-системы повышает эффективность профилактики кандидоза ротовой полости и других возможных осложнений терапии иГКС. Под действием силы вращения происходит испарение газа-пропеллента, а мелкие частицы лекарства (респираторная фракция менее 5 мкм) удерживаются во взвешенном состоянии, что облегчает их проникновение в нижние отделы респираторного тракта. Таким образом, по сравнению со спейсером *Jet*-система имеет ряд преимуществ.

Клиническим проявлением положительного результата длительного лечения иГКС являются выраженности симптомов заболевания, потребности в бронхолитиках, улучшение показателей функции легких со снижением variability их колебаний. Таким образом, уменьшается частота обострений, госпитализаций и снижается риск смерти от астмы, а также предотвращается развитие необратимой обструкции дыхательных путей [4]. Включение в комплексную терапию иГКС у больных, длительно получающих системные ГКС, позволяет снизить дозу системных препаратов, тем самым уменьшив частоту осложнений этой терапии.

Хочется отметить, что успех лечения БА зависит от качества медикаментозной терапии, правильного выбора режима дозирования и удобства систем ингаляционной доставки препарата в легкие. Особенно необходимо обратить внимание на то, что обязательным условием успешного лечения любого заболевания является точное выполнение пациентом всех врачебных рекомендаций. Только при сочетании всех перечисленных выше условий можно рассчитывать на то, что эффект от лечения будет максимальным [1,5,6].

Как уже было сказано выше, иГКС используются при лечении БА более 30 лет и являются базисной

терапией для большинства больных. В настоящее время существует много видов ингаляторов, и всякий раз после установления диагноза БА перед врачом возникает целый ряд вопросов: чем лечить, какую способу доставки отдать предпочтение.

Рассмотрим возможность индивидуального подбора ингалятора на примере первого иГКС — беклометазона дипропионата (БДП). Он применяется в клинической практике более 20 лет и остается одним из самых эффективных и часто используемых препаратов. Разрешено применение препарата у беременных. Выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора (бекотид 50 мкг, беклофорте 250 мкг, альдецин 50 мкг, беклокорт 50 и 250 мкг, бекломет 50 и 250 мкг), дозированного ингалятора, активируемого вдохом (беклазон легкое дыхание 100 и 250 мкг), порошкового ингалятора (бекодиск 100 и 250 мкг в 1 дозе ингалятор дискхалер; мультидозовый ингалятор изихейлер, бекломет 200 мкг/доза), бесфреонового дозированного аэрозольного ингалятора, оснащенного *Jet*-системой (беклоджет 250 мкг).

Учитывая многообразие форм ингаляторов, содержащих БДП, при индивидуальном подборе терапии важным моментом, определяющим простоту лечения, является кратность применения лекарственного препарата в течение дня. По имеющимся данным, чем выше кратность применения лекарства, тем ниже кооперативность больных [1,6,7]. Хочется обратить внимание и на количество лекарственного вещества, содержащегося в одной дозе. Пациенты получают иГКС в дозе от 50 до 2000 мкг/сут, средней считается доза 460 мкг/сут (в пересчете на беклометазона дипропионат) [1]. Пациентам с легкой формой БА удобно пользоваться низкодозированными иГКС (например, альдецин, бекотид содержат в 1 ингаляции 50 мкг беклометазона дипропионата). Однако у пациентов со средней и тяжелой формой БА, вынужденных принимать иГКС от 500 до 2000 мкг/сут, резко возрастает риск развития местных осложнений при использовании низкодозированных иГКС, что может повлечь за собой, как уже говорилось, необходимость уменьшения и прекращения терапии иГКС. В этих клинических ситуациях преимущество имеют лекарственные формы, содержащие высокую дозу активного вещества в одной ингаляции.

При выборе иГКС необходимо учитывать особенности местного здравоохранения и индивидуальные возможности пациента, так как проблема льготного обеспечения противоастматическими препаратами решена еще не во всех регионах страны и пациенты вынуждены покупать необходимые лекарственные средства за счет личных средств. Доказано, что высокая стоимость предполагаемого лечения отрицательно влияет на кооперативность больных [2]. Назначая терапию, врач должен убедиться в том, что она в полном объеме доступна пациенту, и иметь данные о наличии препарата в аптечной сети.

Таким образом, идеальное устройство доставки иГКС должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно про-

стым в использовании, надежным, доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания, обладать хорошим комплайенсом, иметь доступную цену.

К числу таких препаратов относится беклоджет, который в настоящее время широко используется в европейских странах, в полной мере отвечая высоким требованиям ингаляционной терапии. На примере проведенного нами исследования показано, что беклоджет дает хороший клинический эффект, возможность эквивалентной замены других групп иГКС: в 100% случаев ухудшения показателей ФВД не отмечено. Нежелательных побочных эффектов за время наблюдения (в течение 2 мес) не выявлено. Его применение не требует координации нажатия на баллончик и вдоха, удобен в использовании (проведение ингаляций 2 раза в день), имеет небольшие размеры, за счет чего пациенты отмечают более четкое использование препарата. Благодаря высокому комплайенсу беклоджета у 4 пациентов удалось снизить суточную дозу системных ГКС в 2 раза, а у 2 пациентов полностью их отменить. Беклоджет оснащен *Jet*-системой, позволяющей наиболее качественно доставлять препарат в респираторный тракт, с чем, вероятнее всего, связано некоторое улучшение показателей ФВД (достоверный прирост индекса Тиффно во 2-й группе на 9,04%). Препарат обладает невысокой стоимостью (месячный курс лечения в суточной дозе 1000 мкг обходится в 180 руб.), что дает возможность многим пациентам приобретать препарат в случае необходимости из личных средств [4]. Все это позволяет рекомендовать беклоджет для широкого применения в качестве базисной терапии лечения БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Основные положения отчета группы экспертов EPR2: Пер. с англ. под ред. А.Н.Цой, М.: Грантъ; 1998.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002. 89–99.
3. Емельянов А.В., Тренделева Т.Е., Краснощечкова О.И. и др. Терапевтические возможности применения высоких доз беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмы. Аллергология 2002; 1: 41–43.
4. Ильина Н.И. Ингаляционные глюкокортикоиды. Астма.ru. Аллерг. респиратор. забол. 0*2001; пилот. вып.
5. Ильина Н.И., Червинская Т.А., Латышева Т.В. и др. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность Беклоджета у больных бронхиальной астмой. В кн.: IX Российский нац. конгресс "Человек и лекарство". Тезисы докладов. М.; 2002. 180.
6. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Средства для доставки лекарств в дыхательные пути при бронхиальной астме. Рус. мед. вести 2003; 1: 15–21.
7. Суточникова О.А. Ингаляционные ГКС — наиболее эффективные и безопасные противовоспалительные препараты для лечения астмы. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1115–1120.
8. Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов. Пульмонология 1999; 2: 73.
9. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. Am. J. Respir. Care Med. 1998; 157 (3, pt 2, suppl.): 1–53.

Поступила 28.08.03