

*Н.Р.Палеев, Н.К.Черейская, Р.С.Тишенина, Т.В.Стоцкая,
Е.Ф.Дорофеева, В.В.Ракитская*

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЕНАКОРТА
(РАСТВОР БУДЕСониДА) ПРИ КУПИРОВАНИИ ОБОСТРЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва; больница № 2, г. Королев Московской области

EFFICACY AND SAFETY OF BENACORT (BUDESONIDE SOLUTION)
IN THERAPY OF ASTHMA EXACERBATION

*N.R.Paleev, N.K.Chereiskaya, R.S.Tishenina, T.V.Stotskaya,
E.F.Dorofeeva, V.V.Rakitskaya*

Summary

The study was designed to search efficiency and safety of the 3-rd generation glucocorticosteroid (GCS) budesonide (Benacort) as 0.05 % nebulized solution in patients with exacerbation of moderate bronchial asthma (BA). The study involved 18 males and 12 females aged 42 to 65 yrs suffering from BA for 3 months to 30 yrs, 27 of them completed the investigation. Three patients broke off the study because of unpleasant taste, sour throat, cough attacks during the inhalations. Before the study 22 patients had not received any basic therapy, 8 ones had been treated with inhaled GCS 600 to 1 200 mcg daily or cromones. Starting the study all the patients had moderate exacerbations of BA.

The budesonide solution was inhaled via a nebulizer 1 000 to 2 000 mcg daily. All the patients also received inhaled β_2 -agonists. The efficacy of budesonide was evaluated with clinical picture, lung function parameters, need in β_2 -agonists. The therapy with nebulized budesonide lasted 7 to 10 days. The full control of BA was reached in 5 (18 %) of the patients, sufficient control was in 10 (37 %) and partial control was obtained in 13 (48 %) of them. There were not significant shifts in endogenous cortisol and glucose levels, arterial blood pressure and heart beat rate parameters for the treatment period. So, this study demonstrated that the nebulized Benacort is highly effective and safe when used in patients with BA exacerbations. Combined administration of nebulized β_2 -agonists and GCS is thought to be the alternative for systemic GCS and xanthines.

Резюме

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность глюкокортикостероида (ГКС) III поколения будесонида (Бенакорт) в виде 0,05%-ного раствора для ингаляции с помощью небулайзера у больных с обострением бронхиальной астмы (БА) средней тяжести.

В исследование вошли 18 мужчин и 12 женщин в возрасте от 42 до 65 лет с верифицированным диагнозом БА и давностью заболевания от 3 мес. до 30 лет, из них закончили исследование 27 человек, 3 отказались от продолжения лечения раствором будесонида из-за неприятного привкуса, першения в горле, пароксизмального кашля во время ингаляции. Базовая терапия у 22 больных отсутствовала, у 8 была представлена ингаляционными ГКС в дозе 600–1 200 мкг в сутки (в пересчете на беклометазона дипропионат) или кромонами. На начало исследования у больных диагностировано обострение средней тяжести. Раствор Будесонида вводился через небулайзер в дозе от 1 000 до 2 000 мкг в сутки. Кроме того, больные получали ингаляционные β_2 -агонисты. Эффективность будесонида оценивалась по клинической картине, показателям ФВД, потребности в β_2 -агонистах. Длительность терапии раствором будесонида через небулайзер составила от 7 до 10 дней. К 10-му дню лечения полный контроль над течением БА установлен у 5 (18 %), хороший — у 10 (37 %), неполный контроль — у 13 (48 %) больных. На фоне лечения не было отмечено достоверных изменений в показателях эндогенного кортизола и глюкозы крови, негативных изменений АД и ЧСС.

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что препарат бенакорт, применяемый с помощью небулайзера, обладает высокой эффективностью и безопасностью у больных БА в стадии обострения. Сочетанное использование β_2 -агонистов и глюкокортикостероидов с помощью небулайзера может быть альтернативой системным ГКС и метилксантинам при купировании обострения БА.

Согласно "Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы" (пересмотренной в 2002 г.) под обострением бронхиальной астмы (БА) понимается учащение и утяжеление приступов удушья (кашля, одышки, свистящих хрипов, чувства стеснения в груди или комбинации этих симптомов). При этом происходит значительное снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ), объема форсированного выдоха за 1-ю с. (ОФВ₁), которые объективно отражают степень бронхообструкции [1].

Тяжесть обострения БА может варьироваться от легкой до жизнеугрожающей. Любое обострение при отсутствии своевременной адекватной помощи может стать серьезной проблемой, создавая предпосылки для утяжеления болезни, вплоть до фатального исхода [2].

Современный подход к лечению обострения БА предполагает использование быстродействующих ингаляционных β_2 -агонистов в сочетании с антихолинэргическими препаратами и глюкокортикостероидами (ингаляционными — в форме дозированных ингаляторов со спейсером, в виде раствора с помощью струйного небулайзера или системно — внутривенно, внутримышечно, внутрь) [2–8]. При тяжелом обострении показана оксигенотерапия. Струйному небулайзеру предпочтение отдается в связи с тем, что в качестве носителя лекарственного вещества вместо атмосферного воздуха может быть использован кислород.

Тяжесть обострения БА определяет объем проводимой терапии. Способ введения глюкокортикостероидов (ГКС), как и бронхоспазмолитиков при обострении БА строго индивидуален и зависит от целого ряда условий: тяжести обострения, общего состояния больного, сопутствующих заболеваний, анамнестических сведений о течении предыдущих обострений и их лечении, приверженности больного к небулайзеру или дозированным ингаляционным препаратам со спейсером и т. д. [6, 8–10].

Предпочтение введению растворов ГКС через небулайзер отдается в следующих ситуациях:

- когда использование ГКС системного действия нежелательно (болезни желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, гипергликемия т. д.);
- если больной плохо осведомлен о своих болезнях и отсутствует медицинская документация;
- если больной отказывается от приема ГКС внутрь.

Неинвазивный путь введения препаратов предпочтителен, если разные виды лечения имеют одинаковую эффективность и безопасность [1, 11, 12].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность препарата Бенакорт в виде 0,05%-ного раствора будесонида для ингаляции с помощью небулайзера у больных с обострением БА средней степени тяжести.

Будесонид — ГКС 3-го поколения, обладает высоким сродством к ГКС-рецепторам и мощной местной противовоспалительной активностью, выпускается в различных лекарственных формах, в т. ч. в растворе для небулизации [13–15]. Он подвергается био-

трансформации в печени, образуя метаболиты с низкой ГКС-активностью. ГКС-активность основных метаболитов будесонида составляет менее 1 % активности будесонида. Около 90 % пероральной дозы инактивируется при первом прохождении через печень. После ингаляции 1 мг через небулайзер его максимальная концентрация в плазме достигается через 20 мин и составляет 3,5 нмоль/л. Форма выпуска — 0,05%-ный раствор по 2,0 мл в стеклянных флаконах (в 1 мл содержится 500 мкг будесонида).

Раствор будесонида предназначен для больных БА, которым необходима терапия ингаляционными ГКС и которые не могут применять другие ГКС-средства.

В исследование вошли лица обоего пола (18 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 42 до 65 лет с верифицированным диагнозом БА и давностью заболевания от 3 мес. до 30 лет.

Базовая терапия у 22 больных отсутствовала, у 8 — была представлена ингаляционными ГКС в дозе 600–1 200 мкг в сутки (в пересчете на беклометазон дипропионат) или кромонами. На период включения, несмотря на различия в базисной терапии, у больных диагностировано обострение средней тяжести.

У 11 больных были сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, аутоиммунный тиреозит, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная и мочекаменная болезни. У 3 человек диагностирован полипоз носа.

Индивидуальные абсолютные значения ПСВ при поступлении колебались от 150 до 490 л/мин, после ингаляции β_2 -агонистов короткого действия прирост ПСВ составлял более 15 %, что соответствовало 60–80 % от должного или лучшего для больного значения. Показатели пульсоксиметрии колебались от 89 до 96 %.

Раствор будесонида вводился через небулайзер ("Бореал", "ВОЯЖ") в дозе от 1 000 до 2 000 мкг в сутки. Кроме того, через небулайзер вводился раствор беродуала (по 1–2 мл 4 раза в день), а β_2 -агонисты в форме дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером использовались не более 2 раз в сутки в ночные и ранние утренние часы.

Эффективность Будесонида оценивалась по клинической картине, показателям ФВД, потребности в β_2 -агонистах (рис. 1, 2, 3).

Как видно из представленных рисунков, отмечена положительная динамика всех изучаемых параметров. Снижение показателей ОФВ₁ и форсированной



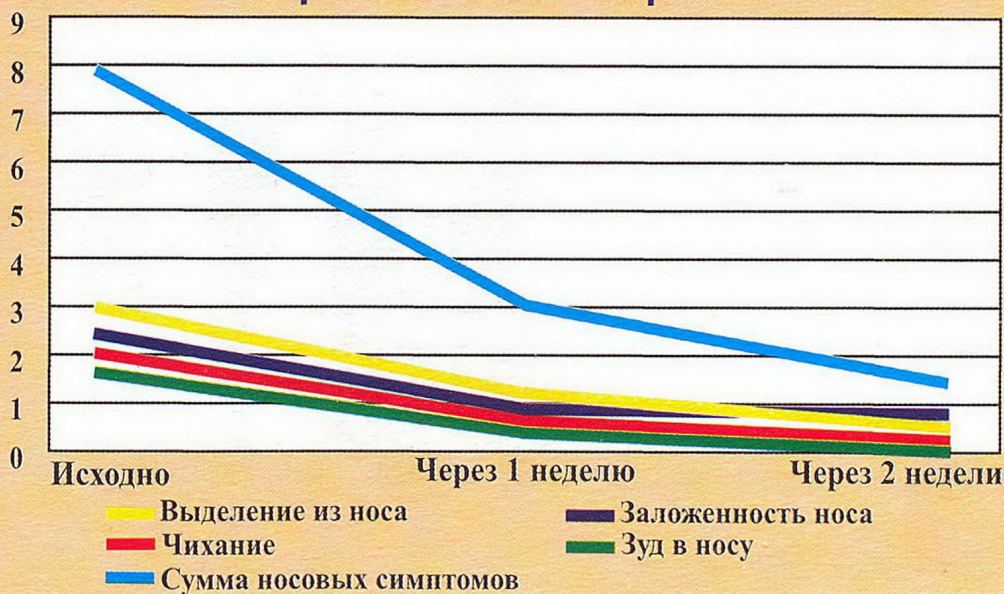
Рис. 1. Динамика показателей ОФВ₁ в процессе лечения Бенакортом

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ -
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ!

Бенарин КАПЛИ НАЗАЛЬНЫЕ

- Эффективное лечение круглогодичного, сезонного и вазомоторного аллергических ринитов
- Высокое местное противовоспалительное действие
- Удобная схема применения - 2 раза в день
- Отсутствие побочных эффектов в рекомендованных дозах
- Улучшение качества жизни страдающих аллергическими ринитами

Динамика симптомов аллергического ринита при лечении Бенарином



ПУЛЬМОМЕД
Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, Россия, Москва, Ленинский проспект,
д. 33, строение 3, этаж 3.
Тел./Факс (095) 952-4922; 954-6550.



Рис. 2. Динамика показателей ФЖЕЛ в процессе лечения Бенакортом жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на 7-й день терапии Бенакортом было статистически недостоверно ($p > 0,05$). По нашему мнению, этот феномен был обусловлен отменой ингаляций бронходилататоров через небулайзер в связи с существенным улучшением самочувствия и состояния больных.

Улучшение самочувствия 8 больных отметили на 2–3-й день терапии, остальные — на 5–7-й день. При этом исчезала потребность в использовании β_2 -агонистов в форме дозированного аэрозольного ингалятора в ночные и ранние утренние часы. Но у 5 больных эта потребность сохранялась и исчезла лишь к 10-му дню лечения.

У 18 больных прирост ПСВ на 27 % отмечался к 3–5-му дню терапии. У 5 больных в связи с достижением оптимальных показателей ПСВ терапия будесонидом через небулайзер была прекращена на 7-й день. Все больные, по общепринятым критериям, после прекращения ингаляций будесонида через небулайзер, были переведены на базисную терапию ингаляционными ГКС в форме дозированных ингаляторов.

Переносимость препарата у подавляющего большинства больных была удовлетворительной. 6 больных отмечали неприятный привкус и першение в горле, пароксизмальный кашель в первые минуты небулизации. Из-за выраженности вышеуказанных симптомов 3 из них отказались от продолжения лечения раствором будесонида. Подобная индивидуальная реакция на препарат может быть связана с рядом причин, в частности, с наличием хронического фарингита и усугублением его симптомов на фоне ингаляции, а также непереносимостью препарата. Известны случаи аллергической реакции на ГКС [10]. Эти больные были переведены на терапию с использованием дозированных ингаляционных ГКС в эквивалентной дозе по ГКС.



Рис. 3. Динамика показателей пиковой скорости выдоха в процессе лечения Бенакортом

Таблица 1
Показатели кортизола и глюкозы крови у больных БА в ходе терапии Бенакортом через небулайзер ($n = 28$)

Показатель	$M \pm m$	
	До лечения	После лечения
Кортизол сыворотки крови (нМоль/л)	$595 \pm 38,9$	$519 \pm 31,6$
Глюкоза крови (ммоль/л)	$4,6 \pm 1,14$	$4,7 \pm 1,13$

Учитывая, что терапия ГКС может влиять на функциональное состояние надпочечников, ускорять клинические проявления сахарного диабета у предрасположенных к нему лиц, в ходе клинических испытаний определялись уровень эндогенного кортизола в сыворотке крови и содержание глюкозы в крови до и после курса терапии. Достоверных изменений в показателях ($p > 0,05$) как эндогенного кортизола, так и глюкозы крови не отмечалось (табл. 1).

Негативных изменений АД, ЧСС не отмечалось. Данные мониторинга артериального давления, числа сердечных сокращений и дыхания в минуту представлены на рис. 4, 5, 6.

Как следует из графиков, отмечена тенденция к снижению артериального давления и отчетливое снижение числа сердечных сокращений и дыхания в минуту.

Длительность терапии раствором будесонида через небулайзер составила от 7 до 10 дней. Ни один больной не нуждался в принципиальном изменении терапии обострения (например, дополнительное назначение пероральных кортикостероидов, перевод в отделение интенсивной терапии).

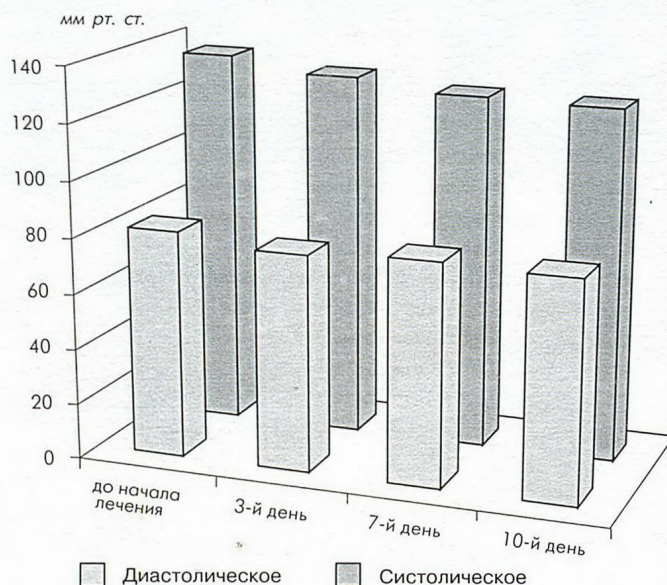


Рис. 4. Динамика показателей артериального давления в процессе терапии Бенакортом

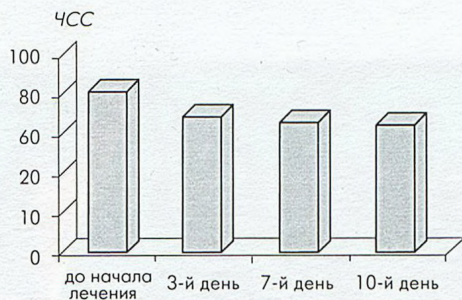


Рис. 5. Динамика числа сердечных сокращений в процессе терапии Бенакортом

Заключение

Из 30 пациентов, включенных в исследование, полностью закончили курс лечения 27. К концу контрольного срока лечения у всех отмечалась стабилизация состояния, и они были переведены на базисную терапию с использованием ингаляционных ГКС в виде дозированных аэрозолей или порошковых ингаляторов. При этом β_2 -агонисты адренергических рецепторов больные применяли по потребности. На 2-й день лечения 3 пациента отказались от участия в исследовании, поэтому эффективность и безопасность лечения Бенакортом у них не оценивалась.

Анализ полученных данных показал, что при купировании обострения БА улучшение состояния наступило на 2–3-й день у 13 больных (48 %), к 7-му дню — еще у 7 пациентов (26 %), к 10-му дню лечения у всех больных обострение было купировано. Из них к 10-му дню лечения полное отсутствие дневных и ночных симптомов и восстановление нормальной (привычной для больного) физической активности было достигнуто у 15 больных (55 % от закончивших лечение). При этом потребность в β_2 -агонистах короткого действия от 2 до 3 раз в неделю сохранялась у 13 больных (48 %). Величина ПСВ ≥ 80 % от индивидуального лучшего показателя была у 15 (55 %) больных, дневные вариации ПСВ менее 15 % регистрировались у 11 человек (40 % закончивших лечение). Таким образом, тотальный контроль над течением БА установлен у 5 больных (18 %) и хороший контроль достигнут у 10 больных (37 %), неполный

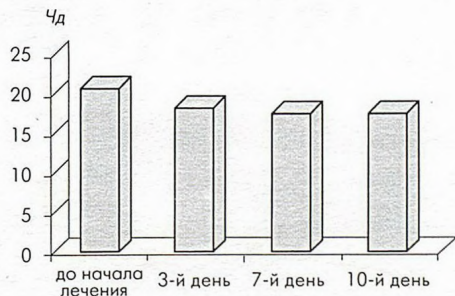


Рис. 6. Динамика числа дыханий в минуту в процессе терапии Бенакортом

контроль к 10-му дню лечения отмечен у 13 (48 %). Стадия ремиссии заболевания у этих больных была достигнута к моменту выписки (на 18–20-й день).

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что препарат Бенакорт, применяемый с помощью небулайзера, обладает высокой эффективностью и безопасностью у больных БА в стадии обострения. Сочетанное использование β_2 -агонистов адренергических рецепторов и ГКС с помощью небулайзера может быть альтернативой использованию системных (внутривенных) ГКС и метилксантинов при купировании обострения БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2002.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 2: 151–159.
3. Agertoft L., Andersen A., Weibull E., Pedersen S. Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. Arch. Dis. Child. 1999; 80 (3): 241–247.
4. Alkiewicz J., Szczawinska-Poplonyk A., Makowska M. [Stability of inhaled drugs as a requisite for safe therapy as for example, with nebulised glucocorticosteroids]. Pneumonol. Alergol. Pol. 1997; 65 (suppl. 1): 7–17.
5. Alkiewicz J. [Inhaled glucocorticosteroids-distribution, stability, therapy]. Wiad. Lek. 1998; 51 (suppl. 1): 5–11.
6. Angus R.M. Inhaled corticosteroids (budesonide): the cornerstone of asthma therapy — what are the options? Pulm. Pharmacol. Ther. 2002; 15 (6): 479–484.
7. Cates C.J., Adams N., Bestall J. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 2: CD001491.
8. Turner M.O., Patel A., Ginsburg S., FitzGerald J.M. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1736–1744.
9. Dahlstrom K., Thorsson L., Larsson P., Nikander K. Systemic availability and lung deposition of budesonide via three different nebulizers in adults. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003; 90 (2): 226–232.
10. Nikander K., Agertoft L., Pedersen S. Breath-synchronized nebulization diminishes the impact of patient-device interfaces (face mask or mouthpiece) on the inhaled mass of nebulized budesonide. J. Asthma 2000; 37 (5): 451–459.
11. Dempsey O.J., Humphreys M., Coutie W.J., Lipworth B.J. Relative lung delivery of fluticasone propionate via large volume spacer or nebuliser in healthy volunteers. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001; 57 (9): 637–641.
12. Price J., Lenney W., Duncan C. et al. HPA-axis effects of nebulised fluticasone propionate compared with oral prednisolone in childhood asthma. Respir. Med. 2002; 96 (8): 625–631.
13. 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.
14. Szeffler S.J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide: a new nebulized corticosteroid. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (4, pt 2): 175–183.
15. Szeffler S.J., Eigen H. Budesonide inhalation suspension: a nebulized corticosteroid for persistent asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109 (4): 730–742.
16. Ferguson A.D., Emerson R.M., English J.S. Cross-reactivity patterns to budesonide. Contact Dermatit. 2002; 47 (6): 337–340.

Поступила 09.02.04