

Глюкокортикостероиды при бронхиальной астме: от системного введения до небулайзерной терапии

ФУВ ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова" Минздрава России, 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

N.P.Knyazheskaya

Corticosteroids in bronchial asthma: from systemic exposure to nebulized therapy

Key words: bronchial asthma, nebulized therapy, inhaled corticosteroids, Clenil UDV.

Ключевые слова: бронхиальная астма, небулайзерная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, Кленил УДВ.

Основой терапии, направленной на поддержание длительного контроля над воспалительным процессом при бронхиальной астме (БА), являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Эти препараты не обладают прямым расслабляющим действием на гладкую мускулатуру бронхов, но снижают бронхиальную гиперреактивность и уменьшают частоту обострений БА благодаря их широкому спектру противовоспалительного действия, которое наиболее ярко проявляется в подавлении лимфоцитарно-эозинофильного воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей при БА. При регулярном применении иГКС улучшают все индексы контроля над БА: тяжесть симптомов, частоту использования ингаляционных β_2 -агонистов для купирования симптомов, ночные пробуждения, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и пиковую скорость выдоха, бронхиальную гиперреактивность, частоту обострений и качество жизни. Благодаря своей эффективности и безопасности иГКС рекомендуются всем пациентам с персистирующей БА любой степени тяжести [1, 2].

У пациентов, начавших лечение иГКС не позже 2 лет от начала заболевания, отмечены существенные преимущества в улучшении контроля над симптомами БА по сравнению с группой, начавшей лечение иГКС по прошествии более чем 5 лет от дебюта заболевания [3].

История вопроса

В 1930-е гг. в клинике Мейо (США) Ф.Хенч обратил внимание на то, что состояние больных ревматическими заболеваниями значительно улучшается при беременности или возникновении желтухи. Так возникло предположение о том, что это связано с появлением в организме больных неких стероидных веществ, близких по строению к половым гормонам, которые выделяются при беременности в повышенном количестве, или к желчным кислотам. Это предположение удалось подтвердить, когда независимо друг от друга швейцарский химик Т.Рейхштейн и аме-

риканский биохимик Э.Кендэлл выделили глюкокортикостероиды (ГКС) из коркового вещества надпочечников. Основным представителем ГКС в организме является кортизол, а продукт его метаболизма – кортизон – стал первым искусственно синтезированным ГКС. В 1950 г. Ф.Хенч, Э.Кендэлл и Т.Рейхштейн были удостоены Нобелевской премии.

Практически сразу было начато применение ГКС в лечении тяжелых форм БА, но, несмотря на положительный ответ на терапию, применение ГКС при системном введении ограничивалось выраженными нежелательными эффектами: развитием стероидного васкулита, остеопороза, стероидиндуцированного сахарного диабета, синдрома Кушинга и т. д. Попытки ингаляционного применения системных ГКС не увенчались успехом, поскольку при таком пути введения этих препаратов сохранялись их системные осложнения, а терапевтический эффект был минимальным [4].

Механизмы действия иГКС

В 1970-е гг. сформировалось представление о 2-этапном механизме действия ГКС [1, 2]. Путем диффузии ГКС проникают в цитоплазму клетки и взаимодействуют с цитозольными рецепторами, которые в неактивном состоянии образуют комплексы с молекулами белка теплового шока, которые необходимы для поддержания оптимальной конформации рецепторного домена, связывающего ГКС. Образовавшийся комплекс "ГКС–рецептор" перемещается в виде димера в ядро, где связывается с коактивирующими молекулами и чувствительным элементом гена (геномный эффект). Это приводит к ацетилированию гистонов и уменьшению плотности хроматина, что увеличивает доступ к ДНК для фермента РНК-полимеразы II, катализирующей синтез матричных РНК. Таким образом, в клетках активируются процессы транскрипции (трансактивации) генов и синтеза белков, обеспечивающие противовоспалительный эффект [5]:

- липокортина-1, тормозящего фосфолипазу А2 и продукцию арахидоновой кислоты в некоторых клетках;
- секреторного ингибитора протеаз лейкоцитов (в эпителиальных клетках дыхательных путей);
- ингибитора ядерного фактора-κВ, активирующего экспрессию провоспалительных генов в клетках и играющего ключевую роль в развитии воспаления дыхательных путей;
- интерлейкина-10, уменьшающего транскрипцию противовоспалительных цитокинов и хемокинов;
- антагониста рецепторов интерлейкина-1;
- нейтральной эндопептидазы, разрушающей брадикинин и тахикинины.

С другой стороны, комплексы "ГКС–рецептор" в виде мономера взаимодействуют с факторами транскрипции – активирующим белком-1, ядерным фактором-κВ и другими, которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект) [7]. В результате тормозится транскрипция провоспалительных генов (транспрессия) и уменьшается образование в клетках следующих белков и пептидов [6]:

- противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1–8, 11 и 13, фактора некроза опухоли-α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, белка RANTES и др.;
- индуцированной NO-синтазы II типа (NO стимулирует пролиферацию T2-хелперов и повышает проницаемость сосудистой стенки);
- индуцибельной циклооксигеназы-2, участвующей в образовании простагландинов;
- индуцибельной фосфолипазы А2, катализирующей образование арахидоновой кислоты;
- эндотелина-1, обладающего бронхоконстрикторным и провоспалительными свойствами, а также участвующего в развитии субэпителиального фиброза;
- молекул межклеточной и сосудистой адгезии лейкоцитов;
- рецепторов субстанции Р (NK1-рецепторов).

В дальнейшем комплекс ГКС–рецептор отделяется от ДНК или фактора транскрипции, ГКС высвобождается и подвергается метаболизму, а рецептор вступает в новый цикл [7].

Механизм действия иГКС многогранен, их противовоспалительный эффект связан также со стабилизирующим воздействием на биологические мембраны и уменьшением капиллярной проницаемости, что объясняет их яркий противоотечный эффект. ГКС стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом, предупреждает деструктивные процессы в тканях и вместе с тем уменьшает выраженность воспалительных реакций. В отличие от других противовоспалительных средств у иГКС наиболее четко выражено антипролиферативное действие. ИГКС угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в синтезе коллагена, а следовательно, и склеротические процессы в бронхиальном дереве [8].

Системные и ингаляционные ГКС: безопасность и эффективность

Частота развития нежелательных эффектов и их выраженность при лечении пероральными и топическими ГКС резко различаются, что имеет несколько причин. Во-первых, пероральные ГКС назначают в дозах, которые в десятки раз выше, чем у иГКС. Во-вторых, топические ГКС действуют местно, а их системные эффекты обусловлены только той частью дозы, которая попадает в системный кровоток, – это часть проглоченной дозы и легочная фракция препарата, они мизерны по сравнению с дозой перорального ГКС, поступающей в системный кровоток. Таким образом, влияние иГКС на состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы носит дозозависимый характер и улавливается только при анализе биохимических параметров.

Длительное лечение иГКС у больных БА улучшает или даже нормализует функцию легких, уменьшает дневные колебания пиковой скорости выдоха и потребность в системных ГКС, вплоть до полной их отмены [2–4]. При длительном применении иГКС предотвращаются антиген-индуцированный бронхоспазм и развитие необратимой обструкции дыхательных путей, снижается частота обострений БА, госпитализаций и смертность [9–11].

Итак, иГКС отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстротой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно учитывать, что лечение иГКС является топическим, что обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных осложнениях. Количество иГКС, доставляемое в бронхи, зависит от номинальной дозы препарата, ингаляционного устройства, наличия и особенностей пропеллента, а также техники выполнения ингаляции.

В России применяются следующие иГКС: беклометазона дипропионат (БДП), будесонид, мометазона фураат, флутиказона пропионат и циклесонид. ИГКС выпускаются в виде дозированных аэрозольных ингаляторов, порошковых ингаляторов, а также суспензий для ингаляции через небулайзер (для небулайзерной терапии в РФ зарегистрированы только препараты БДП и будесонида).

БДП был первым иГКС, успешно примененным для лечения БА, и в наши дни он является одним из наиболее широко используемых иГКС. По данным статистики, в РФ базисную терапию БДП в различных формах получают более 65 % всех пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Всемирная организация здравоохранения включила БДП в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [12].

Эффективность и безопасность БДП, подтвержденная длительным опытом его применения, позволяет использовать его в лечении не только взрослых пациентов, но также детей и беременных женщин. При переходе на бесфреоновые аэрозольные ингаля-

торы были созданы препараты с улучшенными свойствами (если во фреонсодержащих БДП содержался в виде суспензии, то в препаратах на основе гидрофторалкана – в виде раствора).

После ингаляции БДП быстро абсорбируется тканями легких; его абсорбции предшествует интенсивное превращение БДП в активный метаболит – беклометазона 17-монопропионат (17-БМП). Беклометазон характеризуется очень высоким клиренсом из системной циркуляции (150 л / ч для БДП и 120 л / ч для 17-БМП) за счет действия эстеразы, присутствующей в большинстве тканей. Основной продукт метаболизма БДП – активный метаболит 17-БМП, менее активными метаболитами являются беклометазона 21-монопропионат и беклометазон, чья роль в системном воздействии препарата незначительна [13].

ИГКС для небулайзерной терапии БА

В последние годы в лечении обструктивных заболеваний легких широко применяются небулайзеры. Термин "небулайзер", происходящий от латинского "*nebula*" (туман, облачко), впервые был употреблен в 1874 г. для обозначения устройства, "превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей". Современные небулайзеры, превращающие жидкий лекарственный препарат в аэрозоль, отличаются по многим параметрам: принципу действия (компрессорные или ультразвуковые), конструкции, техническим характеристикам, производительности, размеру частиц аэрозоля и др.

Абсолютными показаниями для небулайзерной терапии являются невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути другими ингаляционными устройствами, необходимость доставки препарата в альвеолы, а также состояние пациента, не позволяющее использовать другие виды ингаляционной терапии [14, 15]. Небулайзеры являются единственным способом ингаляционной доставки некоторых лекарств (антибиотиков и муколитиков).

Ингаляционная терапия без использования небулайзеров невозможна у детей до 1 года, у пациентов с нарушением сознания или находящихся на искусственной вентиляции легких. Относительными показаниями для небулайзерной терапии являются необходимость использования больших доз препаратов (например, при тяжелой бронхиальной обструкции), предпочтение пациента и практическое удобство.

К преимуществам небулайзерной терапии относятся следующее: отсутствие необходимости координировать дыхание с поступлением лекарства (это позволяет применять небулайзеры у пациентов, которые не в состоянии пользоваться другими видами ингаляторов, – пациентов с плохой ингаляционной техникой, пожилых людей, маленьких детей, больных в тяжелом состоянии или с двигательными нарушениями и т. д.); отсутствие пропеллента; возможность непрерывной подачи лекарства и использо-

вания высоких доз препаратов. С помощью небулайзера лекарство быстро попадает в целевую зону дыхательных путей даже через суженные бронхи [16–20].

Можно выделить несколько категорий больных, для которых небулайзерная терапия является оптимальным решением:

- дети;
- лица с расстройствами сознания или с когнитивными нарушениями;
- люди, с трудом выполняющие ингаляционные маневры;
- пациенты с выраженной бронхиальной обструкцией;
- пожилые люди.

Появление специальных форм ИГКС для ингаляции через небулайзер в значительной мере расширило возможности эффективного применения этих препаратов. До недавнего времени в РФ из числа ИГКС для небулайзерной терапии были зарегистрированы только препараты будесонида, а в настоящее время их спектр пополнился суспензией беклометазона дипропионата (Кленил УДВ).

Появление Кленила УДВ сделало возможным сохранение преемственности терапии БДП (без замены действующего вещества), когда необходима эскалация терапии (недостаточный контроль над БА) или при переходе от интенсивной терапии к базисному лечению. Если пациент получает БДП в монотерапии (Кленил Джет) или в составе фиксированной комбинации с формотеролом (Фостер), то при потере контроля над БА врач может назначить Кленил УДВ через небулайзер, не меняя ИГКС. Выглядит обоснованной и обратная последовательность: для быстрого достижения контроля над БА назначается Кленил УДВ, а затем терапия БДП может быть продолжена с помощью дозированного аэрозольного ингалятора с учетом тяжести заболевания: либо в монотерапии более высокими дозами ИГКС (Кленил Джет), либо в составе комбинированной терапии (например, Фостер – БДП + формотерол). При этом необходимо прежде всего разобраться, почему на исходной терапии произошла потеря контроля над заболеванием, а при выборе дальнейшей терапии (после восстановления функции внешнего дыхания (ФВД) и купирования обострения БА) врач должен назначить терапию, направленную на достижение и длительное сохранение контроля (ступенчатый подход к терапии).

Эффективность Кленила УДВ была доказана в многочисленных исследованиях, проведенных у взрослых и детей (суммарно 1 250 пациентов: 394 взрослых и 856 детей в возрасте от 2 мес.) [21]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании у 127 детей в возрасте от 6 до 14 лет с легкой и среднетяжелой БА изучалась эффективность БДП (Кленила УДВ) в дозе 800 мкг (по 400 мкг 2 раза в сутки) и суспензии будесонида в дозе 1 000 мкг (по 500 мкг 2 раза в сутки) [22]. Показатели ФВД оценивались через 2 и 4 нед. терапии. Препараты в сравнимых дозах продемонстрировали одинаковую эффективность, при этом показатели ФВД

к 4-й нед. исследования в обеих группах достигли нормальных значений.

В другом многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании [23] Кленил УДВ сравнивали с другим иГКС – флутиказона пропионатом, который характеризуется самым высоким сродством к рецепторам ГКС. В исследование были включены 205 взрослых пациентов, течение БА у которых отвечало критериям средней тяжести. Одна группа получала флутиказона пропионат в дозе 1 000 мкг 2 раза в сутки, другая группа – БДП (Кленил УДВ) в дозе 1 200 мкг 2 раза в сутки. Анализ полученных результатов показал, что у взрослых пациентов с персистирующей БА средней тяжести препараты продемонстрировали равную клиническую эффективность и безопасность. Таким образом, Кленил УДВ, по крайней мере, не уступает по эффективности ни будесониду, ни флутиказона пропионату.

Особого внимания заслуживает исследование *C. Delacourt et al.*, в котором изучалась эффективность Кленила УДВ (800 мкг в сутки) у детей с тяжелой персистирующей БА в возрасте от 6 мес. до 6 лет. Препаратом сравнения служила суспензия будесонида в дозе 750 мкг в сутки. Исследование продемонстрировало сходное снижение частоты обострений в обеих группах (на 37,5 % в группе Кленила УДВ и на 23,3 % в группе будесонида), а также уменьшение ночных симптомов и потребности в использовании системных ГКС [24]. Серьезных нежелательных эффектов и влияния на экскрецию кортизола с мочой в обеих группах не определялось. Возможность использования препарата Кленил УДВ у детей свидетельствует о его высоком профиле безопасности. В России Кленил УДВ зарегистрирован для применения у детей начиная с 6 лет, но в ряде стран его использование разрешено с 6-месячного возраста [25].

Другой важной составляющей безопасности препаратов, предназначенных для ингаляции через небулайзер, является стерильность раствора. Она достигается либо за счет добавления консервантов, либо в результате тщательного соблюдения требований к стерильности на всех этапах производства препарата. Стерильность раствора Кленила УДВ обеспечивается без добавления консервантов [21], благодаря чему снижается риск нежелательных явлений, в т. ч. парадоксального бронхоспазма. Следует подчеркнуть, что Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (*Food and Drug Administration*) в требованиях к препаратам для ингаляции через небулайзер указывает на потребность здравоохранения в стерильных лекарственных средствах, не содержащих консервантов, особенно для пациентов с БА и другими легочными заболеваниями [26].

Возможность применения иГКС при обострениях и ухудшении течения БА

БА – наиболее частая причина неотложных состояний среди болезней органов дыхания. Среди паци-

ентов с БА, обращающихся за неотложной помощью, 20–30 % нуждаются в госпитализации. Наиболее распространенным провоцирующим фактором обострений БА является респираторная вирусная инфекция. Другие провоцирующие факторы включают в себя инфекции – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, экспозицию аллергенов или поллютантов, использование лекарственных препаратов (особенно аспирин, других нестероидных противовоспалительных препаратов, а также β -блокаторов), стресс и несоблюдение назначенной медикаментозной терапии. Знание причины обострения помогает прогнозировать вероятную длительность необходимого лечения, но не отражается на начальной терапии. Независимо от причины развития обострения, первые шаги состоят в оценке тяжести обструкции и проведении начального этапа терапии [27, 28].

Системные ГКС рассматриваются как препараты 1-й линии для терапии обострений БА, т. к. их применение приводит к более быстрому разрешению бронхиальной обструкции и значительно снижает риск рецидивов обострения БА после выписки больных из стационара. Основными недостатками системных ГКС при обострении БА являются их медленное действие и риск развития нежелательных эффектов. Даже очень высокие дозы иГКС значительно более безопасны по сравнению с системными ГКС. Британское торакальное общество (*British Thoracic Society*) в 2009 г. опубликовало данные о том, что ежедневное применение иГКС в дозе 1 000 мкг эквивалентно 35–50 мг перорального преднизолона в отношении контроля над БА, но по своим системным эффектам даже очень высокие дозы иГКС значительно более безопасны по сравнению с системными ГКС, которые они заменяют. Учитывая именно высокую активность и более быстрое наступление противовоспалительного эффекта, заслуживают внимания данные о применении иГКС при обострении БА вместе или вместо системных ГКС. Эффективность их применения была показана во многих научных работах, опубликованных в нашей стране и за рубежом. Применение высоких доз иГКС, доставленных в т. ч. с помощью небулайзеров, демонстрирует их сопоставимость с применением системных ГКС [27–36].

Появление препарата Кленил УДВ ставит вопрос о возможности его применения при обострениях БА. В связи с этим привлекает внимание работа *J. Bousquet et al.* [37], которые проводили плацебоконтролируемое исследование использования Кленила УДВ через небулайзер в дозах 1 600 и 3 200 мкг в сутки у взрослых больных БА в течение 3 нед. Эффективность терапии оценивалась по данным ФВД, метахолинового теста и клиническим симптомам, а безопасность анализировалась в т. ч. по базальному уровню кортизола в моче. Наибольшая эффективность была отмечена у пациентов группы, использовавшей Кленил УДВ в дозе 3 200 мкг в сутки. Препарат хорошо переносился, а его влияние на гипофизарно-надпочечниковую систему достоверно не отличалось от группы плацебо. Итак, доказанная

безопасность и эффективность Кленила УДВ в высоких дозах дает основание для проведения клинических исследований возможности его применения и при обострениях БА.

В настоящее время все же еще недостаточно исследований, посвященных применению иГКС с помощью небулайзера во время обострений БА у детей и взрослых. Тем не менее возрастающее их число дает основание применять иГКС в терапии обострений, т. к. во всех проведенных исследованиях их применение сопоставимо с применением системных ГКС, которые они заменяют.

Заключение

ГКС прошли большой эволюционный путь от системных препаратов до ингаляционных. Многообразие ингаляционных устройств, предназначенных для доставки иГКС, дает возможность подобрать оптимальное сочетание действующего вещества и ингалятора для любого пациента с БА. В этом контексте появление новых иГКС для небулайзерной терапии — еще один шаг вперед, облегчающий терапию для сложных категорий больных. Кленил УДВ является препаратом с доказанной эффективностью и безопасностью. Его использование возможно у детей в возрасте 6 лет и старше, у людей, имеющих проблемы с использованием дозированных ингаляторов, а также у пациентов, которым проводится снижение или отмена системных ГКС при их длительном применении.

Важным аспектом при терапии БА является возможность простой замены ингаляционного устройства и подбора дозы иГКС в соответствии с текущим уровнем контроля над заболеванием. В связи с этим использование Кленила УДВ делает возможной преемственность терапии иГКС при ее эскалации или при переходе от интенсивной терапии к поддерживающему лечению. Безусловный интерес представляет применение Кленила УДВ вместе или вместо системных ГКС в лечении обострений БА. Последнее предположение требует дальнейшего изучения. Следует отметить, что у взрослых больных Кленил УДВ назначают через компрессорный небулайзер по 800 мкг (1-дозовая пластиковая ампула) 1 или 2 раза в сутки, а у детей старше 6 лет — по 400 мкг (половина ампулы) 1 или 2 раза в сутки.

Литература

1. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *New Developments. Am. J. Respir. Care Med.* 1998; 157 (suppl.): S51–S53.
2. Barnes P.J. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (4, pt 1): 531–538.
3. Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов. *Пульмонология* 1999; 2: 73–79.
4. Brokbank W., Brebner H., Pengelly C.D.R. Chronic asthma treated with aerosol hydrocortisone. *Lancet* 1956; 2: 807.
5. Adcock I.M. Molecular mechanisms of glucocorticosteroids action. *Pulm. Pharm. Ther.* 2000; 13: 115–126.

6. Rahman I., Mac Nee W. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases. *Thorax* 1998; 53: 601–612.
7. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax* 2000; 55: 603–613.
8. Brattstrand R. What factors determine anti-inflammatory activity and selectivity of inhaled steroids. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7: 356–361.
9. 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; 4: 525–531.
10. Lipworth B. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 941–945.
11. Skoner D.P., Maspero J., Banerji D. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics* 2008; 121 (1): e1–e14.
12. WHO. Model list of Essential Medicine, 16th list, March 2009. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/sixteenth_adult_list_en.pdf
13. Winkler J., Hochhaus G., Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 356–363.
14. Muers M.F. Overview of nebulizer treatment. *Thorax* 1997; 52 (Suppl. 2): S25–S30.
15. Muers M.F. The rational use of nebulizers in clinical practice. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7: 189–197.
16. British Thoracic Society Nebulizer Project Group. Nebulizer therapy. Guidelines. *Thorax* 1997; 52 (Suppl. 2): S4–S24.
17. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 228–242.
18. Kendrick A.H., Smith E.C., Wilson R.S.E. Selecting and using nebuliser equipment. *Thorax* 1997; 52 (Suppl. 2): S92–S101.
19. Авдеев С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (5): 189–196.
20. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (5): 255–261.
21. Nicolini G, Cremonesi G, Melani AS. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclomethasone dipropionate. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (3): 145–155.
22. Terzano C., Allegra L., Barkai L., Cremonesi G. Beclomethasone dipropionate versus budesonide inhalation suspension in children with mild to moderate persistent asthma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2001; 5 (1): 17–24.
23. Terzano C., Ricci A., Burinchi V. et al. Comparison of the efficacy of beclomethasone dipropionate and fluticasone propionate suspensions for nebulization in adult patients with persistent asthma. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl.): S35–S40.
24. Delacourt C., Dutau G., Lefrancois G. et al. Comparison of the efficacy and safety of nebulized beclomethasone dipropionate and budesonide in severe persistent childhood asthma. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. B): S27–S33.
25. Волков И.К. Применение ингаляционного глюкокортикостероида беклометазона дипропионата (Кленил УДВ) в базисной терапии бронхиальной астмы. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2012; 1: 30–33.
26. Food and Drug Administration. Sterility Requirement for Aqueous-Based Drug Products for Oral Inhalation. *Federal Register* 2000; 65 (103): 34082–34089.
27. Nicholson K.G., Kent J., Ireland D.C. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br. Med. J.* 1993; 307: 982–996.

Единственный беклометазон
для небулайзерной терапии
бронхиальной астмы



КЛЕНИЛ® УДВ

Беклометазон, суспензия для ингаляций 800 мкг/2мл, 20 ампул

- Приемственность терапии беклометазоном при смене способа доставки: небулайзер ↔ дозированный аэрозольный ингалятор¹
- Единственный зарегистрированный в РФ глюкокортикостероид для небулайзерной терапии, не содержащий консервантов²
- Доза 800 мкг/сут Кленила УДВ клинически эквивалентна 1000 мкг/сут суспензии будесонида³
- Входит в ЖНВЛП и ЛЛО^{4, 5}



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ
ЛСР-006574/10



1. Bisca N, Cernatescu I, Dragomir D, Iacomi A, Mirceanu M, Orascanu D. Comparison of the efficacy and safety of beclomethasone dipropionate suspension for nebulization and beclomethasone dipropionate via a metered-dose inhaler in paediatric patients with moderate to severe exacerbation of asthma. *Respir Med.* 2003; 97 (Suppl. B): S15–20.
2. Nicolini G, Cremonesi G, Melani AS. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclomethasone dipropionate. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (3): 145–155.
3. У детей в возрасте 6–14 лет с легкой/среднетяжелой бронхиальной астмой. Terzano C, Allegra L, Barkai L, Cremonesi G. Beclomethasone dipropionate versus budesonide inhalation suspension in children with mild to moderate persistent asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2001 Jan-Feb; 5 (1): 17–24.
4. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. №2199-р.
5. Приказ Минздрава России №1340Н от 10.11.2011

 **Chiesi**

People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»

107113 Москва, ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 3-4

Тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11

info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

28. *McFadden E.R. Jr.* Acute severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 740–759.
29. *Melani A.S.* Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal. *Respir. Care* 2012; 57 (7): 1161–1174.
30. *Rodrigo G., Rodrigo C.* Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3, Pt 1): 698–703.
31. *Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al.* Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults. *Biodrugs* 2000; 14: 247–254.
32. *Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н. В., Маколкин В.И.* Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2003; 6: 75–83.
33. *Rodrigo G.J.* Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (11): 1231–1236.
34. *Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.К. и др.* Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2006; 4: 58–67.
35. *Генне Н.А., Петровский Ф. И.* Пульмикорт суспензия при бронхиальной астме у детей – больше чем просто хорошее средство в ряду многих. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2007; 1: 17–22.
36. Применение ингаляционных кортикостероидов при обострении бронхиальной астмы. Обзор рандомизированных клинических испытаний: в клиниках и лабораториях мира. *Мед. вестник: российская врачебная газета* 2012; 5.
37. *Bousquet J., Meziane H., Chanez P. et al.* The response of two different dosages of beclometasone dipropionate suspension for nebulization versus a standard dose of beclometasone dipropionate via a metered-dose inhaler on bronchoprovocation testing in adults with asthma. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. B): S11–S14.

Информация об авторе

Княжеская Надежда Павловна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Поступила 10.12.12
© Княжеская Н.П., 2012
УДК 616.248-085.357.033