

## Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва;

2 – ГОУ ВПО Самарский Государственный Медицинский Университет Росздрава, г. Самара;

3 – Уральская Государственная Медицинская Академия, Медицинское объединение "Новая больница", г. Екатеринбург;

4 – Алтайский Краевой Пульмонологический Центр, г. Барнаул;

5 – Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск;

6 – Иркутский Институт Усовершенствования врачей, г. Иркутск

*S.Avdeev, A.Zhestkov, I.Leshenko, T.Martinenko, L.Ogorodova, B.Cherniak*

## Nebulized budesonide in acute severe asthma: comparison with systemic corticosteroids. Multicentre randomized controlled trial

### Summary

Preliminary findings suggest the inhaled corticosteroids to be alternative treatment to systemic steroids in adult patients with exacerbation of asthma. This paper presents results of POBEDA trial ("PulmicOrt in Bronchial asthma Exacerbation: comparison to systemic steroids") comparing clinical efficacy and safety of nebulised budesonide or oral prednisolone in patients with severe asthma exacerbation. This was a multi-center, prospective randomized controlled study. Ninety-three patients with severe asthma exacerbation meeting inclusion and exclusion criteria were divided in 2 groups: 46 patients received nebulised budesonide 2 mg b.i.d. to q.i.d. and 47 patients received oral prednisolone 40 mg ones a day.

Dyspnea, wheezing, accessory respiratory muscles implication for breathing, and SpO<sub>2</sub> were assessed daily, lung function, arterial blood gases, blood electrolytes and glucose were measured previous to the study and in the 3rd and the 7th days. We also assessed complications of therapy. The primary end-point was FEV<sub>1</sub> dynamics for 7 days. The secondary end-points were gas exchange parameters, clinical features, and occurrence of side effects. The average dose of budesonide was 5.2 ± 1.6 mg / day.

The results have demonstrated that nebulised budesonide in severe asthma exacerbation can be adequate alternative for systemic steroids in term of functional status (spirometry and blood gases). Nebulised budesonide better improved clinical status (dyspnea, wheezing, implication of accessory respiratory muscles for breathing) compared to prednisolone. Risk of adverse effects occurrence was much lower for treatment with nebulised budesonide than for prednisolone therapy.

### Резюме

Задачи: проведено рандомизированное контролируемое исследование по сравнению эффективности и безопасности небулизированного будесонида (БУД; *Pulmicort Respules*) и преднизолона *per os* (ПРЕД) у больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы (БА).

Методы: Критерии включения больных — тяжелое обострение БА (30 % < FEV<sub>1</sub> или PEF < 60 %), возраст 18–60 лет, без применения системных стероидов в течение 7 дней до начала исследования, отсутствие потребности в респираторной поддержке. В исследование были включены 93 больных БА (М / Ж = 34 / 59, средний возраст 45 ± 15 лет; FEV<sub>1</sub> 45 ± 12 %, SpO<sub>2</sub> 92 ± 3 %), больные были методом рандомизации разделены на 2 группы: терапия БУД 2 мг 2-4 р / с (*n* = 46) и терапия ПРЕД 40 мг / с (*n* = 47) в течение 7 дней. Все больные также получали β<sub>2</sub>-агонисты и кислород при необходимости.

Результаты: Терапия ингаляционным БУД и ПРЕД *per os* привела к сходным изменениям параметров ФВД (прирост FEV<sub>1</sub> через 7 дней 0,68 ± 0,43 л в группе БУД и 0,63 ± 0,43 л в группе ПРЕД) и оксигенации (прирост PaO<sub>2</sub> через 7 дней 5,8 ± 11,1 мм рт. ст. в группе БУД и 6,0 ± 11,2 мм рт. ст. в группе ПРЕД). У больных, принимавших БУД, наблюдалось более значимое уменьшение одышки (по шкале Борга) (2, 5 и 7-й дни: *p* < 0,05). Также у пациентов группы БУД наблюдалось более значительное снижение показателей выраженности свистящих хрипов и участия в дыхании вспомогательных мышц (*p* < 0,05 после 3-го дня). У больных, принимавших ПРЕД, достоверно чаще наблюдались побочные эффекты: гипергликемия (21,3 % vs 4,3 %, *p* = 0,034), повышение АД (25,5 % vs 6,5 %, *p* = 0,027), повышение аппетита (38,3 % vs 4,3 %, *p* < 0,001) и боли в эпигастрии (12,8 % vs 0 %, *p* = 0,037).

Выводы: Небулизированный будесонид имеет преимущество перед пероральным преднизолоном у больных с тяжелым обострением БА.

### Введение

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) рассматриваются как препараты первой линии терапии обострений бронхиальной астмы (БА) [1]. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что использование системных ГКС у больных с обострением БА, в том числе, и с тяжелым обострением БА, приводит к бо-

лее быстрому разрешению бронхиальной обструкции [2, 3] и значительно снижает риск рецидивов обострения БА после выписки из стационара [4, 5].

Серьезными недостатками терапии системными стероидами является высокий риск развития побочных эффектов. Даже короткие, но частые курсы терапии системными ГКС у больных с БА могут при-

водить к развитию тяжелых миопатий и остеопороза [6–8]. По данным крупного ретроспективного исследования, у больных отделений интенсивной терапии системные стероиды повышают риск легочных инфекций и метаболических осложнений [9]. Кроме того, системные стероиды имеют относительно медленное начало действия — их эффект наступает не ранее, чем через 6–24 часа от начала терапии [3], в то же время получены результаты клинических исследований о более быстром действии ГКС при их ингаляционном назначении (в течение 3 часов) [10]. Достоверный противовоспалительный эффект ингаляционного будесонида наблюдается уже через 6 часов после назначения терапии: происходит снижение содержания числа эозинофилов в индуцированной мокроте и снижение бронхиальной гиперреактивности [11]. Также в настоящее время обсуждается быстрый негеномный эффект ингаляционных ГКС (иГКС) — их "прямое" сосудосуживающее действие на слизистую бронхов [12].

Предварительные данные говорят о том, что иГКС могут быть альтернативой системным ГКС у взрослых больных с обострением БА. В нескольких проведенных исследованиях показано, что эффективность иГКС, назначаемых при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и спейсера [13] или небулайзера [14–16], не уступает системным стероидам, и даже может их превосходить по безопасности и скорости наступления терапевтического эффекта. Однако выполненные ранее исследования были либо нерандомизированными [16], либо включали небольшое число больных [15], либо имели короткий срок наблюдения [13], либо изучали эффекты очень высоких доз иГКС [14], что затрудняет включение схем ингаляционных стероидов в современные рекомендации ведения больных с обострением БА.

В настоящей статье представлены результаты исследования "ПульмикОрт при обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами" (ПОБЕДА), целью которого являлось сравнение клинической эффективности и безопасности небулизированного будесонида (Пульмикорт Суспензия ТМ, *Astra-Zeneca*) и преднизолона, назначаемого *per os*, у больных с тяжелым обострением БА.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование были включены больные с БА, наблюдавшиеся в 6 пульмонологических центрах Москвы, Самары, Екатеринбург, Барнаула, Томска, Иркутска (см. приложение). Диагноз БА подтвержден данными анамнеза, клинической картины и функциональными методами диагностики [1]. Все пациенты отвечали следующим критериям:

- возраст: 18–60 лет;
- тяжелое обострение БА [1, 17]: пиковая скорость выдоха (PEF) или объем форсированного выдоха за 1-ю с ( $FEV_1$ )  $< 60$  %<sub>долж.</sub> (обязательный критерий) + 1 признак из следующих: диспноэ при разговоре; частота дыхания (ЧД)  $> 25$  мин<sup>-1</sup>; частота сердечных сокращений (ЧСС)  $> 110$  мин<sup>-1</sup>;

получение от больного информированного согласия на участие в исследовании.

### Критерии исключения

- Больные с жизнеугрожающим обострением БА — наличие одного признака из следующих: PEF или  $FEV_1 < 30$  %<sub>долж.</sub>, угнетение сознания, немое легкое, нестабильная гемодинамика (ЧСС  $< 50$  мин<sup>-1</sup> или  $> 140$  мин<sup>-1</sup>), утомление дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови ( $SpO_2 < 88$  %,  $PaO_2 < 55$  мм рт. ст.,  $PaCO_2 > 45$  мм рт. ст.,  $pH < 7,3$ );
- пациенты с хронической obstructивной болезнью легких (ХОБЛ), пневмотораксом, пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, пневмонией, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- пациенты, использовавшие небулизированные или парентеральные ГКС в течение последних 7 дней;
- пациенты, использовавшие системные ГКС *per os* в дозе 10 мг и более (в перерасчете на преднизолон) в течение последних 7 дней.

Перед началом исследования все больные подписывали информированное согласие.

### Дизайн исследования

Исследование носило проспективный, рандомизированный контролируемый характер. Все больные, соответствовавшие всем критериям включения, были случайным методом (непрозрачные запечатанные конверты) разделены на 2 группы:

- 1) терапия небулизированным будесонидом (Пульмикорт Суспензия ТМ, *Astra-Zeneca*) 2,0 мг 2–4 раза в сут.;
- 2) терапия преднизолоном 40 мг *per os* 1 раз в сут.

Рандомизация больных проводилась в течение первых 12 часов от момента госпитализации пациентов в стационар. Длительность терапии во всех группах составляла, как минимум, 7 дней (рис. 1).

Начальная доза небулизированного будесонида составляла 2,0 мг  $\times$  2 раза в сут., при приросте PEF или  $FEV_1$  через 1 сут. терапии менее 15 % по сравнению с исходными данными, доза будесонида увеличивалась до 2,0 мг  $\times$  3–4 раза в сут. Ингаляция будесонида проводилась при помощи струйных небулайзеров до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*).

Преднизолон в дозе 40 мг больные принимали *per os* 1 раз в сут. (т. е. одномоментно 8 таблеток), после завтрака, в течение 7 дней. Далее дозу препарата уменьшали на 5 мг каждый день (т. е. 8-й день — 7 таблеток, 9-й день — 6 таблеток и т. д.) до полной отмены.

Стандартная терапия во всех группах включала ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол 2,5 мг

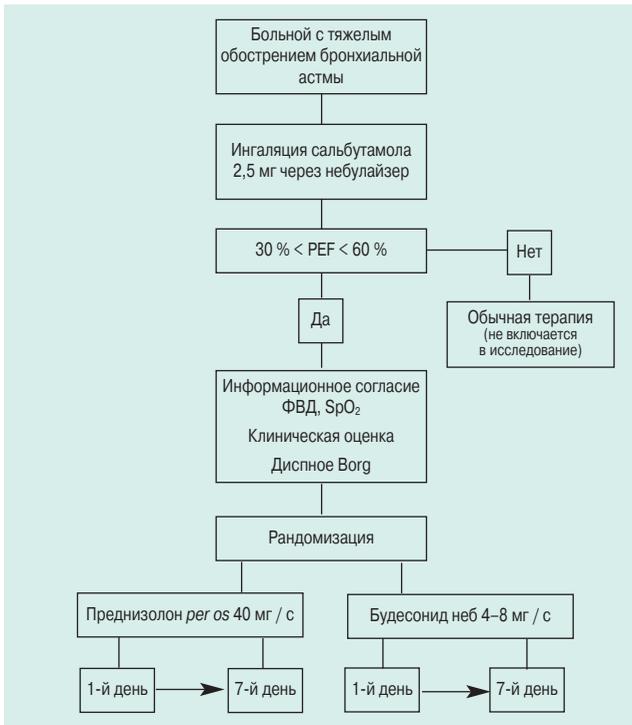


Рис. 1. Дизайн исследования

каждые 3–6 часов через небулайзер) и кислород (при SpO<sub>2</sub> менее 92 %). Также допускалась терапия ипратропиумом (в комбинации с β<sub>2</sub>-агонистами), антибиотиками (при наличии признаков бактериальной инфекции), инфузионная терапия (физиологический раствор, соли калия, магния) и препараты, необходимые для терапии сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС и др.).

### Измерения

В ходе исследования проводилась оценка клинических показателей, включая одышку, выраженность свистящих хрипов и оценку участия в дыхании вспомогательной мускулатуры, пульсоксиметрия (ежедневно), параметров функции внешнего дыхания (ФВД), газов артериальной крови, электролитов и глюкозы крови (исходно, на 3-й и 7-й дни исследования). Оценка осложнений проводилась на каждом визите больных.

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой "поток–объем" после ингаляции бронхолитика. При анализе спирометрии использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), FEV<sub>1</sub>, форсированный среднеэспираторный поток (MEF<sub>25–75%</sub>). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля [18]. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) осуществлялось при помощи пульс-оксиметров.

Газовый анализ артериальной крови проводился экспресс-методом на автоматических анализаторах, данное исследование проводилось только в 3 центрах (n = 33 больных).

Субъективный уровень одышки оценивался пациентом самостоятельно по шкале Борга (0–10 баллов) [19].

Выраженность свистящего дыхания (*wheezing*) оценивалась по 4-балльной шкале (0–3 балла): 0 = нет сухих свистящих хрипов; 1 = сухие свистящие хрипы слышны только при форсированном дыхании; 2 = сухие свистящие хрипы слышны при спокойном дыхании; 3 = сухие свистящие хрипы на фоне ослабленного дыхания или "немного легкого".

Оценка участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры проводилась по 6-балльной шкале (0–5 баллов): 0 = нет видимой тонической или фазной активности мышц шеи; 1 = мышцы шеи напряжены, но нет различий тонуса мышц во время фаз вдоха и выдоха; 2 = легкое сокращение мышц шеи во время дыхания; 3 = умеренная фазная активность мышц шеи во время дыхания, нет втяжения надключичных и межреберных промежутков; 4 = выраженная фазная активность мышц шеи во время дыхания, с втяжением надключичных и межреберных промежутков; 5 = выраженная фазная активность мышц шеи во время дыхания, парадоксальное дыхание (инспираторное втяжение передней брюшной стенки во время вдоха) [20].

Первичной конечной точкой исследования являлось изменение показателя FEV<sub>1</sub> в течение 7 дней терапии. В качестве вторичных конечных точек рассматривались изменения параметров газообмена, клинических показателей и развитие побочных эффектов.

### Статистический анализ

Анализ эффективности методов терапии был основан на принципе *intention-to-treat*. Расчет требуемой выборки исследования: при условии *power* (1-*beta*) = 80 %, *two sided significance level* = 5 % и при условии SD<sub>FEV<sub>1</sub></sub> = 250 мл [21], для выявления значимого клинического различия FEV<sub>1</sub> = 150 мл, необходимо включение 45 человек в каждую группу [22].

Все численные данные представлены как *mean* ± *SD*. Для оценки различий одноименных показателей внутри групп был использован тест *ANOVA*. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при помощи непарного t-критерия *Student* и критерия *Mann–Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — при помощи *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при *p* < 0,05. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0*.

### Результаты

#### Пациенты

В исследование были включены 93 больных с тяжелым обострением БА, отвечавших всем критериям включения и исключения, из них 46 больных были

рандомизированы в группу небулизированного будесонида и 47 больных — в группу преднизолона. По своим исходным клиническим, демографическим и функциональным показателям группы больных были сравнимы между собой (табл. 1). Большинство включенных больных имели в анамнезе атопию (69,9 %), в стабильный период заболевания принимали иГКС (66,7 %) и  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (76,3 %), около половины больных —  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (48,4 %). При поступлении в стационар у большинства больных были отмечены одышка при разговоре (76,3 %), та-

хипное (средняя ЧД  $25 \pm 3$  мин<sup>-1</sup>), выраженная бронхиальная обструкция (средние PEF и FEV<sub>1</sub>  $44 \pm 10$  % и  $45 \pm 12$  % соответственно) и умеренная гипоксемия (средняя SpO<sub>2</sub>  $92 \pm 3$  %). Единственное различие между группами больных было отмечено по наличию артериальной гипертензии: данное сопутствующее заболевание достоверно чаще встречалось у больных группы преднизолона (табл. 1).

До завершения 7-дневного срока терапии из исследования вышло 5 больных: 2 больных из группы будесонида (1 больной — необходимость назначения системных ГКС, 1 больной — отказ от продолжения терапии) и 3 больных из группы преднизолона (1 больной — необходимость назначения более высоких доз системных ГКС, 1 больной — нарушение протокола исследования, 1 больной — перевод в другое отделение). У большинства больных (58,7 %), включенных в группу будесонида, доза ингаляционного препарата составила 4 мг / с, у 9 больных (19,8 %) доза будесонида была увеличена до 6 мг / с и у 8 больных (17,4 %) — до 8 мг / с, средняя доза ингаляционного будесонида составила  $5,2 \pm 1,6$  мг / с.

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов с обострением БА**

Характеристика больных	Группа будесонида (n = 46)	Группа преднизолона (n = 47)
Возраст, лет	42,46 ± 14,83	47,83 ± 14,95
Пол: М / Ж	15 / 31	19 / 28
ВМІ, кг / м <sup>2</sup>	24,89 ± 5,16	25,99 ± 4,84
Атопия, n / %	36 / 78,2	29 / 61,7
Длительность заболевания, лет	13,74 ± 8,11	13,81 ± 9,11
Курильщики, n / %	10 / 21,7	11 / 23,4
Стаж курения (пачко-лет)	2,52 ± 7,14	2,69 ± 8,68
Число обострений / год	3,92 ± 1,64	3,61 ± 1,52
Длительность обострения, часы	24,99 ± 43,54	28,51 ± 43,86
PEF, % исходно	44,04 ± 11,09	43,36 ± 9,72
FEV <sub>1</sub> , % исходно	45,96 ± 12,92	44,61 ± 12,07
SpO <sub>2</sub> , %	92,04 ± 3,82	91,39 ± 3,68
ЧД, мин <sup>-1</sup>	25,16 ± 2,56	25,08 ± 2,49
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	108,85 ± 12,27	103,50 ± 14,42
Эозинофилы крови, %	3,78 ± 3,61	2,81 ± 2,58
Одышка при разговоре, n / %	34 / 73,9	37 / 78,7
Ортопное, n / %	16 / 34,8	18 / 38,3
Обычная терапия (в стабильный период):		
Системные стероиды, n / %	4 / 8,7	6 / 12,8
Ингаляционные стероиды, n / %	29 / 63,0	33 / 70,2
Ингаляционные $\beta_2$ -агонисты короткого действия, n / %	37 / 80,4	34 / 72,3
Ингаляционные $\beta_2$ -агонисты длительного действия, n / %	21 / 45,7	24 / 51,1
Комбинированные препараты (иГКС / БАДД), n / %	10 / 21,7	13 / 27,7
Ингаляционный ипратропиум, n / %	16 / 34,8	12 / 25,5
Ингаляционный ипратропиум / $\beta_2$ -агонист, n / %	19 / 41,3	14 / 29,8
Теофиллины, n / %	17 / 37,0	11 / 23,4
Сопутствующие заболевания:		
Сахарный диабет, n / %	3 / 6,5	4 / 8,5
ИБС, n / %	6 / 13,0	8 / 17,0
Артериальная гипертензия*, n / %	9 / 19,6	20 / 42,6
Язвенная болезнь, n / %	6 / 13,0	7 / 14,9

Примечание: ВМІ — индекс массы тела, иГКС / БАДД — иГКС /  $\beta_2$ -агонист длительного действия; \* —  $p = 0,03$ .

#### Изменение функциональных параметров

У всех больных во время проведения исследования отмечалось достоверное и клинически значимое улучшение функциональных показателей (табл. 2). Показатель FEV<sub>1</sub> у больных, принимавших небулизированный будесонид, к 7-му дню терапии увеличился на  $0,68 \pm 0,43$  л ( $p < 0,001$ ), у больных, принимавших преднизолон — на  $0,63 \pm 0,43$  л ( $p < 0,001$ ), достоверных различий между группами отмечено не было (табл. 2). Прирост показателя FVC к концу исследования был также существенным: на  $0,63 \pm 0,54$  л ( $p < 0,001$ ) в группе будесонида и на  $0,69 \pm 0,61$  л ( $p < 0,001$ ) — в группе преднизолона, различий между группами не наблюдалось. Подобная динамика была характерна и для показателя MEF<sub>25-75%</sub> (табл. 2).

В обеих группах больных к 7-му дню исследования наблюдался достоверный прирост показателя PaO<sub>2</sub>: на  $5,8 \pm 11,1$  мм рт. ст. ( $p = 0,011$ ) в группе будесонида и на  $6,0 \pm 11,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) в группе преднизолона (различия между группами недостоверно). Динамика другого показателя оксигенации — SpO<sub>2</sub> — была похожа: повышение к концу исследования на  $1,9 \pm 2,6$  % у больных, принимавших будесонид, и на  $2,4 \pm 2,4$  % — у больных, принимавших преднизолон (табл. 3). Достоверных изменений со стороны показателей PaCO<sub>2</sub> и pH отмечено не было (табл. 2).

#### Изменение клинических показателей

У всех больных в ходе терапии наблюдалось значительное уменьшение тахипное (в группе будесонида — на  $7,2 \pm 2,9$  мин<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ , в группе преднизолона — на  $6,5 \pm 2,3$  мин<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ) и тахикардии (в группе будесонида — на  $29,0 \pm 16,3$  мин<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ , и в группе преднизолона — на  $23,5 \pm 18,0$  мин<sup>-1</sup>,

**Таблица 2**  
**Изменение показателей ФВД и газового состава артериальной крови у больных с обострением БА на протяжении периода исследования**

	Д <sub>1</sub>	Д <sub>3</sub>	Д <sub>7</sub>	p (ANOVA)
FEV <sub>1</sub> , л, будесонид	1,40 ± 0,50	1,81 ± 0,62	2,08 ± 0,71	< 0,001
FEV <sub>1</sub> , л, преднизолон	1,34 ± 0,56	1,62 ± 0,66	1,97 ± 0,78	< 0,001
FVC, л, будесонид	2,21 ± 0,80	2,57 ± 0,85	2,86 ± 0,82	< 0,001
FVC, л, преднизолон	2,15 ± 0,78	2,53 ± 0,86	2,83 ± 0,93	< 0,001
MEF <sub>25-75%</sub> , л / с, будесонид	1,12 ± 0,83	1,38 ± 0,84	1,68 ± 0,99	< 0,001
MEF <sub>25-75%</sub> , л / с, преднизолон	1,06 ± 0,94	1,23 ± 0,93	1,57 ± 1,03	< 0,001
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст., будесонид	70,30 ± 12,55	72,84 ± 15,24	76,01 ± 14,05	0,011
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст., преднизолон	69,23 ± 10,51	70,61 ± 11,55	75,20 ± 13,29	< 0,001
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст., будесонид	35,69 ± 4,02	36,64 ± 5,67	36,23 ± 3,68	NS
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст., преднизолон	37,22 ± 8,18	36,92 ± 6,80	37,06 ± 5,19	NS
pH, будесонид	7,42 ± 0,09	7,40 ± 0,09	7,41 ± 0,06	NS
pH, преднизолон	7,38 ± 0,22	7,43 ± 0,03	7,43 ± 0,03	NS

Примечание: NS — изменения недостоверны.

$p < 0,001$ ), достоверных межгрупповых различий обнаружено не было (табл. 3).

Начиная со 2-го дня исследования, между группами больных наблюдались достоверные различия по показателям артериального давления (АД): уровень систолического АД на протяжении всего исследования был существенно выше у больных, принимавших преднизолон (табл. 3). Уровень диастолического давления был также выше у больных группы преднизолона на 3-й и 7-й дни наблюдения (табл. 3).

Одышка, оцененная по шкале Борга, значительно уменьшилась к концу периода терапии в обеих группах больных (на  $4,91 \pm 2,61$  балла в группе будесонида и на  $4,43 \pm 1,95$  балла в группе преднизолона, для всех изменений  $p < 0,001$ ), однако изменения одышки были более выражены у пациентов, принимавших будесонид, достоверные различия между группами по показателю одышки наблюдались начиная с 3-го дня исследования (рис. 2).

Активность вспомогательной мускулатуры также претерпела положительную динамику у всех больных: к 7-му дню исследования в группе будесонида участие в дыхании вспомогательных мышц шеи уменьшилось от  $2,69 \pm 1,26$  до  $0,24 \pm 0,43$  балла, в

группе преднизолона — от  $3,03 \pm 1,21$  до  $0,77 \pm 0,73$  балла, для всех изменений  $p < 0,001$ , причем более выраженная динамика была отмечена у пациентов, принимавших ингаляционный будесонид (различия между группами на 5-й день —  $p = 0,014$  и на 7-й день —  $p < 0,001$ ); (рис. 3).

У всех больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное уменьшение интенсивности свистящего дыхания (изменение показателя к концу исследования в группе будесонида: от  $2,36 \pm 0,54$  до  $0,53 \pm 0,56$  балла,  $p < 0,001$ , в группе преднизолона: от  $2,44 \pm 0,61$  до  $0,97 \pm 0,51$  балла,  $p < 0,001$ ). Опять же у больных группы будесонида динамика данного показателя была более выражена: различия на 3, 5 и 7-й дни были статистически достоверными ( $p = 0,014$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ , соответственно; рис. 4).

#### Побочные эффекты терапии

Побочные эффекты, наблюдавшиеся во время исследования, представлены в табл. 4. Ингаляционная терапия будесонидом хорошо переносилась пациентами. Среди побочных эффектов в группе будесонида были отмечены: кашель после ингаляции, по-

**Таблица 3**  
**Изменение клинических показателей у больных с обострением БА на протяжении периода исследования**

	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>	Д <sub>5</sub>	Д <sub>7</sub>	p (ANOVA)
ЧД, мин-1, будесонид	25,10 ± 2,57	22,13 ± 2,68	20,15 ± 2,47	18,97 ± 2,37	17,92 ± 1,82	< 0,001
ЧД, мин-1, преднизолон	25,14 ± 2,63	22,14 ± 2,43	20,86 ± 2,24	19,54 ± 2,28	18,66 ± 2,35	< 0,001
ЧСС, мин-1, будесонид	108,23 ± 13,47	95,97 ± 14,05	89,67 ± 11,81	82,63 ± 8,85	79,53 ± 12,07	< 0,001
ЧСС, мин-1, преднизолон	103,86 ± 15,85	94,36 ± 14,43	91,14 ± 10,35	83,80 ± 8,17	80,49 ± 10,34	< 0,001
АДс, мм рт. ст., будесонид	130,26 ± 16,70	125,26 ± 13,57	123,72 ± 12,71	122,11 ± 11,19	120,39 ± 11,11	< 0,001
АДс, мм рт. ст., преднизолон	137,64 ± 21,23	132,56 ± 14,95*	130,56 ± 15,94*	128,57 ± 16,16*	126,57 ± 12,17*	0,005
АДд, мм рт. ст., будесонид	84,10 ± 10,25	81,03 ± 8,21	79,36 ± 6,99	78,42 ± 5,71	76,84 ± 6,52	< 0,001
АДд, мм рт. ст., преднизолон	87,42 ± 11,43	84,58 ± 9,66	84,03 ± 8,09**	80,14 ± 6,70	81,71 ± 7,57**	< 0,001
SpO <sub>2</sub> , %, будесонид	92,21 ± 3,34	92,74 ± 3,38	93,44 ± 3,73	94,24 ± 2,73	94,61 ± 2,24	< 0,001
SpO <sub>2</sub> , %, преднизолон	91,80 ± 3,55	92,72 ± 3,51	93,03 ± 4,00	93,79 ± 3,64	94,25 ± 3,92	< 0,001

Примечание: межгрупповое сравнение: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

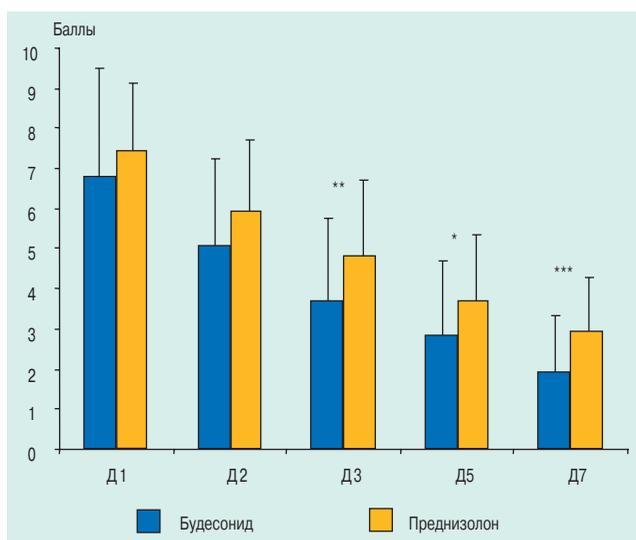


Рис. 2. Изменение одышки (шкала Борга) у больных с обострением БА  
\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

вышение АД, сухость во рту и др. У пациентов, принимавших таблетированный преднизолон, нежелательных реакций было больше. Чаще всего регистрировались: усиление аппетита, повышение АД, беспокойство и тревога, боли в эпигастрии, бессонница, изжога и др. При сравнении побочных эффектов между группами больных достоверное различие было обнаружено по развитию таких нежелательных явлений, как усиление аппетита, повышение АД, боли в эпигастрии и гипергликемия (табл. 4).

Исходные уровни глюкозы крови были сравнимы у пациентов обеих групп ( $5,03 \pm 0,91$  ммоль / л и  $5,19 \pm 1,13$  ммоль / л в группах будесонида и преднизолона,  $p = NS$ ), в дальнейшем показатели гликемии были достоверно выше у больных, принимавших преднизолон (3-й день:  $4,85 \pm 0,65$  ммоль / л и  $5,27 \pm 1,25$  ммоль / л в группах будесонида и преднизолона,  $p = 0,046$ ; 7-й день:  $4,75 \pm 0,69$  ммоль / л и  $5,44 \pm$

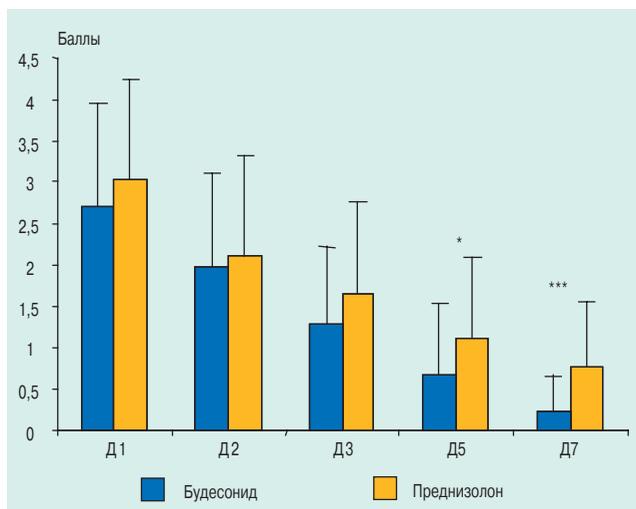


Рис. 3. Изменение участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры у больных с обострением БА  
\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

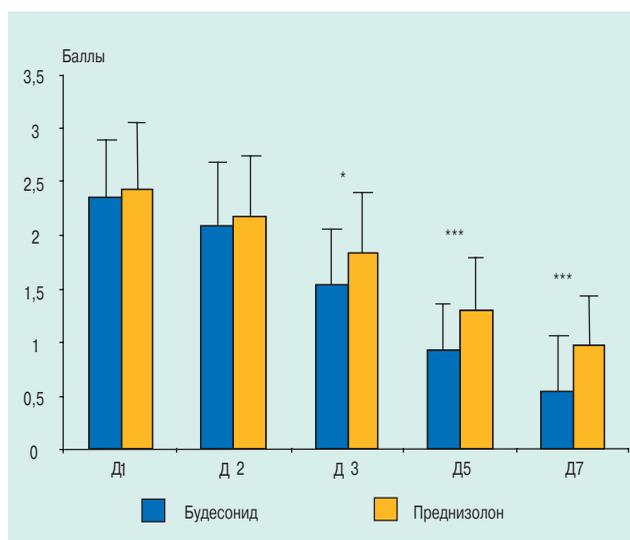


Рис. 4. Изменение выраженности свистящего дыхания у больных с обострением БА  
\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

$2,12$  ммоль / л в группах будесонида и преднизолона,  $p = 0,038$ ).

## Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что у больных с тяжелым обострением БА терапия небулизированным будесонидом в средней дозе  $5,2 \pm 1,6$  мг / с по своей эффективности не уступает терапии преднизолоном в дозе 40 мг *per os*, а по влиянию на клинические показатели даже превосходит ее, и, что особенно важно, является более безопасной терапией.

Таблица 4  
Побочные эффекты терапии у больных с обострением БА на протяжении периода исследования

	Группа		p
	будесонида (n = 46); абс. / %	преднизолона (n = 47); абс. / %	
Слабость	1 / 2,2	4 / 8,5	0,371
Бессонница	1 / 2,2	5 / 10,6	0,215
Беспокойство, тревога	2 / 4,3	8 / 17,0	0,101
Боли в эпигастрии	–	6 / 12,8	0,037
Изжога	–	4 / 8,5	0,131
Боли в груди	–	1 / 2,1	0,991
Боли в суставах, костях	–	3 / 6,4	0,248
Повышение АД	3 / 6,5	12 / 25,5	0,027
Усиление аппетита	2 / 4,3	18 / 38,3	< 0,001
Тошнота	–	4 / 8,5	0,131
Жажда	–	4 / 8,5	0,131
Сухость во рту	2 / 4,3	1 / 2,1	0,985
Першение в горле	2 / 4,3	–	0,465
Кашель после ингаляции	4 / 8,7	–	0,120
Сухость кожи	–	1 / 2,1	0,991
Гипергликемия (глюкоза > 7 ммоль / л)	2 / 4,3	10 / 21,3	0,034

При хронической БА иГКС имеют значительное преимущество перед системными стероидами по соотношению эффективность / безопасность [23], поэтому возможность их использования у больных с обострением БА также представляет значительный интерес. Хорошая эффективность иГКС при обострении БА была показана в нескольких исследованиях.

В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 94 больного с тяжелым обострением БА, G.Rodrigo, C.Rodrigo [10] продемонстрировали, что ингаляционный флутиказон, назначаемый при помощи ДАИ и спейсера (доза 6 мг / час) уже в течение 3 часов приводит к достоверному улучшению функциональных показателей (PEF и FEV<sub>1</sub>) и снижению частоты госпитализации больных в стационар на 30 %.

В открытом проспективном исследовании С.И.Овчаренко и соавт. [16] проводилось изучение эффективности и безопасности небулайзерной терапии будесонидом у 75 больных с обострением БА. Терапия небулизированным будесонидом в дозе от 2 до 8 мг / с приводила к улучшению клинических симптомов (на 5–7-й дни  $p = 0,04$ ) и значительному улучшению функциональных параметров: приросту FEV<sub>1</sub> в 1,7–2,1 раза ( $p < 0,05$ ) и приросту SpO<sub>2</sub> на 4,7 % ( $p = 0,04$ ). Терапия небулизированным будесонидом не сопровождалась значимыми побочными эффектами, не было отмечено нарушений кальциевого обмена.

К настоящему времени выполнено три РКИ, в которых проводилось сравнение эффективности режимов ингаляционных и системных стероидов у взрослых больных с обострением БА.

Одним из первых РКИ было мультицентровое исследование С.А.Mitchell et al. [14], которое не было опубликовано (было представлено в виде доклада на конгрессе Европейского Респираторного Общества в 1995 г.). Авторы исследования провели сравнение эффективности 3 режимов терапии ГКС у 135 взрослых больных с тяжелым обострением БА (средняя PEF  $245 \pm 80$  л / мин): больные в течение первых 24 часов получали либо 20 мг небулизированного будесонида, либо 30 мг преднизолона *per os*, либо 160 мг преднизолона *per os*. Согласно результатам данного исследования, все три схемы терапии стероидами оказались сравнимы по влиянию на функциональные показатели до и после приема бронхолитиков, т. е. ингаляционный будесонид по своей эффективности не уступал оральным стероидам. Однако в данном исследовании были использованы очень высокие дозы будесонида (20 мг / с), что потребовало проведения дальнейших исследований для определения оптимальных доз ингаляционного препарата.

Обнадёживающие данные о возможности использования небулайзерной терапии будесонидом были получены в РКИ T.W.Higenbottam et al. [15]. Больные с тяжелым обострением БА (исходный FEV<sub>1</sub> 1,29–1,42 л) были рандомизированы на две группы: терапия будесонидом 4 мг каждые 8 часов

в течение 48–72 часов и терапия преднизолоном 40 мг / с *per os*. К концу 2-х сут. терапии больные в двух группах имели сходный прирост показателей FEV<sub>1</sub> (0,45 л и 0,40 л, соответственно,  $p = 0,87$ ). У больных группы ингаляционной терапии побочные реакции возникали реже, по сравнению с пациентами, получавшими системные стероиды. Недостатком данного исследования было очень малое число больных (13 пациентов).

И наконец, в еще одном недавно опубликованном исследовании проводилось сравнение ингаляционного флутиказона, назначаемого при помощи ДАИ и спейсера (средняя доза 3 000 мкг / час в течение 3 часов) и в/в гидрокортизона (500 мг) [13]. Больные, включенные в данное исследование, имели достаточно тяжелое обострение БА (средний FEV<sub>1</sub> 29,5 %). Терапия ингаляционным флутиказоном привела к более быстрому восстановлению показателей ФВД: к концу 3-го часа терапии FEV<sub>1</sub> увеличился в группе флутиказона от  $0,90 \pm 0,34$  л до  $2,44 \pm 0,78$  л, а в группе гидрокортизона — от  $1,10 \pm 0,32$  л до  $2,02 \pm 0,83$  л (различие между группами  $p < 0,01$ ). Кроме того, большая доля больных в группе ингаляционной терапии достигла критериев выписки из отделения неотложной помощи: к 150-й мин исследования — 87 % больных в сравнении с 37 % больных в группе гидрокортизона ( $p < 0,01$ ). По числу побочных реакций две группы больных не различались между собой. Основным недостатком настоящей работы явилась ее небольшая продолжительность (около 3 часов).

В нашем исследовании мы старались преодолеть ограничения предыдущих работ — наше исследование было рандомизированным контролируемым, включало довольно большую группу больных (более 90 пациентов) и имело большую продолжительность (7 дней). Средняя доза ингаляционного будесонида составила  $5,2 \pm 1,6$  мг / с. По данным рандомизированного перекрестного исследования J.H.Toogood et al. [24], проводивших сравнение эквивалентности доз ингаляционного будесонида и орального преднизолона для равного снижения уровня кортизола плазмы соотношение доз небулизированного будесонида и таблетированного преднизолона для больных с БА составляет 1 к 7,6. Таким образом, небулизированный будесонид в дозе 4–8 мг / с биоэквивалентен преднизолону *per os* в дозе 30–60 мг / с, т. е. тем дозам системных ГКС, которые рекомендованы современными руководствами для терапии тяжелого обострения БА [1, 17].

Как и данные приведенных выше исследований, выполненное нами исследование показало высокую эффективность иГКС при тяжелом обострении БА. Системные и небулизированные стероиды оказались сравнимы по влиянию на показатели ФВД и газообмена, но приводили к более быстрому улучшению клинических симптомов — одышки, свистящих хрипов и работы вспомогательных мышц. Похожие результаты были получены в исследовании

*T.W.Higenbottam et al.* [15]: при сходном влиянии на параметры ФВД небулизированный будесонид, по сравнению с системными стероидами, приводил к более выраженному уменьшению свистящих хрипов и одышки через 24 и 48 часов от начала терапии. Возможно, данные эффекты иГКС можно объяснить с позиции их "прямого" действия на слизистую бронхов.

Противовоспалительный эффект иГКС (снижение рекрутирования и активации воспалительных клеток в просвете дыхательных путей) требует продолжительной по времени лиганд-зависимой активации транскрипторных функций ГКС рецепторов. Но в отличие от системных стероидов, иГКС могут оказывать более быстрый клинический эффект за счет "прямого" негеномного действия на слизистую бронхов: сосудосуживающий эффект и снижение бронхиального кровотока; уменьшение экссудации плазмы и продукции мокроты в дыхательных путях [12]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что ингаляционные стероиды (флутиказон и будесонид) приводят к дозо-зависимому уменьшению кровотока в сосудах слизистой бронхов в течение 30–60 мин после начала их ведения [25–27].

Кроме того, возможно, что быстрый положительный эффект иГКС может быть связан с восстановлением чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов к симпатомиметикам. Доказательством данной гипотезы могут служить результаты исследования *I.Aziz, B.J.Lipworth* [28], показавшими, что "болюс" ингаляционного будесонида в дозе 1,6 мг уже в течение 2 часов приводит к восстановлению бронхопротективного эффекта  $\beta_2$ -агонистов и восстановлению чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов у больных, принимавших  $\beta_2$ -агонисты длительного действия.

Наше исследование показало, что при тяжелом обострении БА ингаляционные стероиды являются более безопасной альтернативой системным ГКС: риск развития побочных эффектов при их использовании был гораздо меньше по сравнению с системными стероидами. У больных, принимавших небулизированный будесонид, достоверно реже наблюдались такие нежелательные реакции, как усиление аппетита, повышение АД и боли в эпигастрии. Уровень глюкозы крови был также заметно ниже у пациентов группы будесонида. Мы не изучали влияние ГКС препаратов на традиционные суррогатные маркеры кортизол и остеокальцин, но такие исследования были проведены ранее. *A.M.Wilson et al.* [29] изучали системные эффекты небулизированного будесонида в дозах 1, 2 и 4 мг / сут. и орального преднизолона в дозах 5, 10 и 20 мг (длительность каждого режима 7 дней) в двойном слепом РКИ у 12 больных БА. Был выявлен дозо-зависимый эффект системных стероидов по влиянию на кортизол плазмы, остеокальцин и эозинофилы крови ( $p < 0,05$  по сравнению с плацебо), но данные показатели не изменились у больных, принимавших ингаляционный будесонид. Кроме того, уровень кортизола плазмы ниже

150 нмоль / л наблюдался у трети больных, принимавших преднизолон и лишь у одного больного — во время терапии будесонидом.

Таким образом, настоящее исследование показало, что использование небулизированного будесонида при тяжелом обострении БА является адекватной альтернативой системным стероидам. Терапия небулизированным будесонидом сравнима с системными стероидами по влиянию на функциональные параметры (спирометрия и газометрия), а по влиянию на клинические показатели (одышка, участие в дыхании вспомогательных мышц и выраженность свистящего дыхания) превосходит их. Кроме того, риск развития побочных эффектов при использовании небулайзерной терапии будесонидом гораздо меньше, чем при терапии системными стероидами.

## Литература

1. GINA: Global strategy for asthma management and prevention NHLBI / WHO Workshop report: NIH publication No 02-3659. The 2005 report is available on [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
2. *Rowe B.H., Keller J.L., Oxman A.D.* Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 1992; 10: 301–310.
3. *Rodrigo G., Rodrigo C.* Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: An evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285–295.
4. *Rowe B.H., Bota G.W., Fabris L. et al.* Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 1999; 281: 2119–2126.
5. *Edmonds M.L., Camargo C.A. Jr., Brenner B.E., Rowe B.H.* Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: A Meta-analysis. *Chest* 2002; 121: 1798–1805.
6. *Shee C.D.* Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Respir. Med.* 1990; 84: 229–233.
7. *Packe G.E., Douglas J.G., McDonald A.F. et al.* Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* 1992; 47: 414–417.
8. *Matsumoto H., Ishihara K., Hasegawa T. et al.* Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: A 4-year longitudinal study. *Chest* 2001; 120: 1468–1473.
9. *Rady M.Y., Johnson D.J., Patel B. et al.* Corticosteroids influence the mortality and morbidity of acute critical illness. *Crit. Care* 2006; 10: R101 (doi: 10.1186/cc4971).
10. *Rodrigo G., Rodrigo C.* Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 698–703.
11. *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: 32–36.
12. *McFadden E.R.* Inhaled glucocorticoids and acute asthma: therapeutic breakthrough or nonspecific effect? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 677–678.
13. *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: 1231–1236.

14. *Mitchell C.A., Alpers J.H., Morton S.M. et al.* Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (suppl. 19): 490s.
15. *Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al.* On behalf of the PulmicortT respules versus oral steroids: A prospective clinical trial in acute asthma (prospects): Adult study team. Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults. *BioDrugs* 2000; 247–254.
16. *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.
17. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guidelines on Asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl. 1): i1–i94.
18. *Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
19. *Borg G.* Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1982; 14: 377–381.
20. *Patrick W., Webster K., Ludwig L. et al.* Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1005–1011.
21. *Silverman R.A., Osborn H., Runge J. et al.* IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest.* 2002; 122: 489–497.
22. *Campbell M.J., Julious S.A., Altman D.G.* Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *Br. Med. J.* 1995; 311: 1145–1148.
23. *Pedersen S., O'Byrne P.* A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl.39): 1–34.
24. *Toogood J.H., Baskerville J., Jennings B. et al.* Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 688–700.
25. *Kumar S.D., Brieva J.L., Danta I., Wanner A.* Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 918–921.
26. *Mendes E.S., Pereira A., Danta I. et al.* Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 989–993.
27. *Horvath G., Wanner F.* Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 172–187.
28. *Aziz I., Lipworth B.J.* A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and  $\beta_2$ -adrenoreceptor down-regulation after regular inhaled formoterol. *Chest* 1999; 115: 623–628.
29. *Wilson A.M., McFarlane L.C., Lipworth B.J.* Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics. *Chest* 1998; 114: 1022–1029.

Поступила 07.07.2006  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК 616.248-085.234

#### Приложение

Список участников исследования:

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва: *Авдеев С.Н., Батын С.З.*

ГОУ ВПО Самарский Государственный Медицинский Университет Росздрава, г. Самара: *Жестков А.В., Устинов М.С., Данилин А.В., Светлова Г.Н.*

Уральская Государственная Медицинская Академия, Медицинское объединение "Новая больница", г. Екатеринбург: *Лещенко И.В., Орлова Л.Н.*

Иркутский Институт Усовершенствования врачей, г. Иркутск: *Черняк Б.А., Иванов А.Ф.*

Алтайский Краевой Пульмонологический Центр, г. Барнаул: *Мартыненко Т.И., Пареева О.С.*

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск: *Огородова Л.М., Устюжанина Е.А., Селиванова П.А.*  
Статистическая обработка: *Черняк А.В.*