

К вопросу о применении небулайзерных ингаляций суспензии будесонида при обострении хронической обструктивной болезни легких

ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия";
Медицинское объединение "Новая больница", Екатеринбург

I.V.Leshchenko

About administration of nebulised suspension of budesonide on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин нарушения здоровья [1–4]. Характерным проявлением ХОБЛ является неуклонное прогрессирующее заболевание. Безусловно, каждое обострение ХОБЛ ухудшает прогноз болезни. С клинической точки зрения все обострения следует рассматривать как фактор прогрессирования болезни. Развитие обострений болезни является характерной чертой течения ХОБЛ и одной из частых причин обращения пациентов за медицинской помощью и госпитализации. При обострении ХОБЛ нарастает интенсивность симптоматики заболевания и ухудшается прогноз течения болезни. Обострение ХОБЛ определяется клинически и проявляется усилением основных симптомов заболевания (появлением или нарастанием одышки, кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и усилением ее гнойности, нарастанием числа свистящих хрипов, появлением периферических отеков) [5]. Ухудшение в состоянии больного возникает остро, продолжается в течение двух и более последовательных дней.

Основными причинами обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью являются обострения заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных [1–4].

Обострение ХОБЛ определяется, как болезненное проявление в естественном течении заболевания, характеризующееся изменением у пациента от исходного уровня таких показателей, как диспноэ, кашель и / или мокрота, которое превышает нормальные суточные изменения, имеет острое проявление и предполагает для пациента с ХОБЛ перемену в постоянно принимаемых лекарственных средствах [1, 2].

Лечение обострений ХОБЛ остается одной из самых сложных проблем современной общей терапии, и каждое обострение заболевания требует обязательного медицинского вмешательства. Неполная обратимость бронхиальной обструкции и синдром гиперинфляции, характерные для больных ХОБЛ, являются причиной менее выраженной эффективности бронхолитической терапии больных с обострением ХОБЛ по

сравнению с эффективностью бронходилататоров у больных с бронхиальной астмой (БА). Тем не менее даже небольшое улучшение бронхиальной проходимости дыхательных путей у больных ХОБЛ может привести к снижению сопротивления дыхательных путей, уменьшению работы дыхания и улучшению клинических симптомов. Кроме улучшения бронхиальной проходимости бронхолитические препараты снижают сосудистое сопротивление в большом и малом кругах кровообращения, оказывают положительное влияние на мукоцилиарный клиренс.

Хотя морфологическим субстратом обострения ХОБЛ является усиление воспалительного процесса в дыхательных путях, преимущественно на уровне периферических бронхов, бронходилататоры являются препаратами первой линии в лечении обострения. При обострении ХОБЛ необходимо как можно более раннее увеличение доз бронхолитических препаратов в изменившейся клинической ситуации. Во всех случаях обострения ХОБЛ, независимо от его тяжести и причин, назначаются, если не применялись ранее, ингаляционные бронхолитические лекарственные средства или увеличивается их доза и / или кратность приема [1–3] (уровень доказательности А).

В отличие от бронходилататоров, которые применяются всегда при обострении ХОБЛ, антибиотики и глюкокортикостероиды назначаются в соответствии с конкретными показаниями [1–5].

В соответствии с международными и национальными руководствами по ХОБЛ короткие курсы системных кортикостероидов показаны при лечении обострения заболевания [1–4, 6]. Основные результаты метаанализа применения системных кортикостероидов при тяжелом обострении ХОБЛ заключаются в следующем [7]. Системные кортикостероиды по сравнению с плацебо:

- сокращают риск безуспешного лечения (вероятность успешного исхода (OR) – 0,48);
- сокращают риск рецидива (коэффициент риска (HR) – 0,78);
- не снижают смертность (OR – 0,85);
- увеличивают объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁) и снижают одышку в первые 72 ч;

- улучшают работу газов артериальной крови за 72 ч;
- не вызывают существенных различий в функции легких за последующие 72 ч.

Несмотря на доказанную эффективность системных кортикостероидов, имеются некоторые препятствия для их использования в силу тяжелых и хронических побочных действий. Учитывая, что пациентами с ХОБЛ нередко являются люди пожилые и с относительно сниженной подвижностью, развитие побочных действий вследствие использования системных кортикостероидов является существенной проблемой. В развитии таких побочных действий, как остеопороз и переломы костей, истончение кожи, образование задней субкапсулярной катаракты, непереносимость глюкозы и миопатия, кумулятивно полученная доза системного кортикостероида является наиболее важным показателем [8, 9].

Применение системных кортикостероидов при обострении ХОБЛ ограничено вероятным риском таких побочных действий, как гипергликемия, угнетение функции надпочечников. Пероральные или парентеральные кортикостероиды в сравнении с плацебо повышают риск [7, 10]:

- побочных действий, вызванных лекарственным взаимодействием (OR – 2,28);
- гипергликемии (OR – 5,48);
- прибавки массы тела;
- повышения аппетита;
- бессонницы.

Хорошо известно, что каждый больной ХОБЛ в среднем переносит в течение года от одного до четырех обострений заболевания. У некоторых пациентов с ХОБЛ частота обострений очень высока, и эти пациенты нуждаются в высоких и повторных дозах кортикостероидов в целях контроля обострений [11, 12]. Даже назначение однократной дозы системных кортикостероидов повышает риск переломов костей у пожилых пациентов с ХОБЛ [13]. Установлено, что короткие, но частые курсы терапии системными кортикостероидами приводят к развитию тяжелых нежелательных реакций [11–13]. Отсюда следует, что у этих больных риск развития тяжелых побочных действий вследствие назначения повторных курсов системных кортикостероидов существенно повышается. Это обстоятельство вызывает у клиницистов необходимость поиска альтернативных методов лечения. Конечно, при оценке состояния больного с обострением ХОБЛ и определении объема лечения лечащему врачу следует учитывать, на фоне какой базисной терапии или без нее наступило ухудшение заболевания. Так, например, в исследовании INSPIRE показано, что лечение в течение двух лет комбинированным препаратом сальметерол / флутиказон приводило к значительному сокращению обострений, требовавших назначения пероральных глюкокортикоидов ($p = 0,039$), а применение тиотропия бромида вызывало меньшую частоту обострений ХОБЛ, требовавших назначения антибактериальной терапии ($p = 0,028$) [14].

Возникает вопрос: какими свойствами должен обладать идеальный препарат для лечения больных

с обострением ХОБЛ? Отвечая на него, следует подчеркнуть, что это лекарственное средство должно обладать быстрым началом действия, иметь высокую эффективность за счет выраженного местного действия в сочетании с минимальными системными эффектами, а также быть удобным в применении.

Ингаляционная терапия небулизированными растворами бронходилататоров короткого действия рекомендована к применению в международных и национальных руководствах при среднетяжелом и тяжелом обострении ХОБЛ [1–4, 6]. Небулайзерная терапия кортикостероидами стала доступной за последнее 10-летие. Главным преимуществом ингаляционного способа введения является возможность доставки препаратов прямо в дыхательные пути, что позволяет достигать локально более высокой концентрации лекарственного вещества и значительно уменьшает риск системных побочных эффектов [1, 2, 6].

Напомним, что к преимуществам небулайзерной терапии больных с обострением ХОБЛ относятся:

- возможность использования при жизнеугрожающих состояниях;
- неинвазивная, легковыполнимая процедура;
- возможность применения высоких доз препаратов и его попадание непосредственно в трудно-вентилируемые участки легких;
- более быстрое начало действия лекарственного вещества;
- меньший риск развития побочных эффектов;
- может быть использован больными, которые по ряду причин не могут применять обычные ингаляторы;
- отсутствие необходимости координации вдоха и высвобождения лекарственного вещества;
- генерация однородного высокодисперсного аэрозоля с оптимальным размером частиц;
- возможность включения в контур подачи кислорода при искусственной вентиляции легких;
- короткое время лечебной процедуры.

Так как системная биодоступность небулайзерных кортикостероидов незначительна, развития системных побочных действий практически не ожидается. Побочные действия вследствие использования небулайзерных или ингаляционных кортикостероидов ограничиваются местными эффектами, такими как ротоглоточный кандидоз, хрипота, и т. д. Вследствие высокой местной противовоспалительной активности они безопасны для использования в качестве замены при необходимости применения ингаляционных кортикостероидов у пациентов со стабильной ХОБЛ и БА [15–20]. С этой точки зрения частое использование небулайзерных кортикостероидов оказывается фактически безопасным.

Небулайзерный будесонид (Пульмикорт® суспензия) является единственным глюкокортикоидом, зарегистрированным в России, который можно ингалировать через небулайзер.

Еще в 1996 г. *A. H. Morice et al.* [18] проведена сравнительная оценка биохимического профиля побочных действий кортикостероидов – небулайзерного будесонида и преднизолон. В рандомизированном

исследовании в параллельных группах при лечении острого бронхоспазма у больных БА или ХОБЛ в течение 5 дней назначался небулайзерный будесонид 2 мг 2 раза в сутки ($n = 10$) или преднизолон 30 мг в сутки ($n = 10$). Установлен более высокий уровень метаболитов кортикостероидов в моче в группе больных, получающих преднизолон ($p < 0,05$); остеокальцина в сыворотке – в группе пациентов, получающих будесонид ($p < 0,05$), и более низкое содержание кальция в суточной моче: уровень креатинина – ниже в группе будесонида ($p < 0,05$). Результаты исследования показали, что воздействие небулайзерного будесонида на биохимические маркеры в отношении активности системных кортикостероидов более благоприятно по сравнению с воздействием перорального преднизолона. В обеих группах больных отмечено одинаковое улучшение значений функции легких.

В последующем неоднократно в рандомизированных сравнительных контролируемых исследованиях, в т. ч. в российском с участием более 400 больных, доказана эффективность суспензии будесонида при терапии обострений ХОБЛ [19–22], а также быстрое купирование симптомов обострения, в т. ч. прирост ОФВ₁, уменьшение числа госпитализаций и сокращение их продолжительности, уменьшение количества рецидивов обострений ХОБЛ на 56 % и улучшение показателей газов артериальной крови.

В одном из последних рандомизированных исследований *H. Gunen et al.* [22] изучена эффективность и безопасность применения суспензии будесонида у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ по сравнению с системными кортикостерои-

дами и бронходилататорами. Авторами этой работы впервые дана оценка долгосрочной эффективности (через 1 месяц после выписки пациентов из стационара) небулайзерного будесонида, назначенного при обострении ХОБЛ, в сравнении с системными кортикостероидами [22].

Пациенты, госпитализированные с обострением ХОБЛ ($n = 159$), были рандомизированы в 3 группы, из них 121 закончили лечение. В 1-й группе ($n = 39$) больные получали стандартное лечение бронходилататорами (СЛБД), а именно: небулайзерным салбутамолом (2,5 мг 4 раза в сутки) и ипратропиумом бромидом (0,5 мг 4 раза в сутки) раздельно. Во 2-й группе ($n = 40$) пациентам назначались системные кортикостероиды (40 мг преднизолона) плюс СЛБД. В 3-й группе ($n = 42$) применялся небулайзерный будесонид (1 500 мг 4 раза в сутки) плюс комбинированный небулайзерный раствор салбутамола 2,5 мг и ипратропиума бромида 0,5 мг 4 раза в сутки. Во время исследования пациенты могли использовать небулайзерный салбутамол в качестве препарата скорой помощи. Все пациенты получали дополнительно кислород и системные метилксантины, антибиотики назначались при наличии признаков бактериальной инфекции. Оценивались спирометрические данные, газы артериальной крови, уровень сахара в крови при поступлении и в последующие 24 ч, 72 ч, 7 дней и 10 дней, а также частота обострений ХОБЛ и повторные госпитализации в течение 1 месяца после выписки из стационара.

Средний возраст больных составил $64,1 \pm 8,9$ года, средний ОФВ₁ при поступлении в стационар составил $37,2 \pm 12,2$ %_{долж.}. Основные характеристики

Таблица 1
Основные характеристики пациентов при поступлении в стационар, $M \pm m$

	1-я группа*	2-я группа**	3-я группа***
Кол-во пациентов	39	40	42
Возраст, лет	$63,5 \pm 10,1$	$64,9 \pm 7,1$	$63,9 \pm 9,7$
Пол (м / ж)	35 / 4	33 / 7	35 / 7
Длительность заболевания, лет	$11,1 \pm 8,5$	$10,8 \pm 5,6$	$10,8 \pm 6,6$
Бремя курения, пачек / лет	$44,7 \pm 19,5$	$43,4 \pm 21,4$	$46,9 \pm 21,7$
Курильщики в наст. время, %	44	45	50
Гематокрит, %	$49,0 \pm 6,1$	$48,9 \pm 5,8$	$48,2 \pm 6,5$
Кол-во лейкоцитов, 10^9л^{-1}	$13\ 355 \pm 5\ 546$	$12\ 715 \pm 5\ 145$	$13\ 605 \pm 5\ 373$
Азот, мг дл ⁻¹	$21,9 \pm 9,4$	$24,9 \pm 13,1$	$20,9 \pm 8,8$
Сахар, мг дл ⁻¹	$114,0 \pm 31,7$	$116,4 \pm 37,8$	$114,3 \pm 24,9$
ФЖЕЛ, % _{долж.}	$64,5 \pm 21,5$	$57,5 \pm 17,7$	$64,3 \pm 20,4$
ОФВ ₁ , % _{долж.}	$36,7 \pm 11,9$	$35,3 \pm 11,7$	$39,6 \pm 12,9$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$46,8 \pm 15,9$	$48,4 \pm 13,4$	$48,4 \pm 13,2$
ОФВ ₂₅₋₇₅ %, % _{долж.}	$16,4 \pm 7,8$	$15,7 \pm 8,4$	$20,6 \pm 16,1$
pH	$7,41 \pm 0,09$	$7,41 \pm 0,08$	$7,41 \pm 0,09$
SaO ₂ , %	$83,6 \pm 10,0$	$80,1 \pm 12,4$	$79,9 \pm 13,7$
PaO ₂ , mmHg	$52,4 \pm 11,1$	$49,1 \pm 12,6$	$50,1 \pm 14,8$
PaCO ₂ , mmHg	$47,4 \pm 16,7$	$51,4 \pm 10,3$	$46,8 \pm 12,7$
Коэффициент коморбидности	$1,55 \pm 0,80$	$1,53 \pm 0,70$	$1,56 \pm 0,80$

Примечание: данные представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (m); м – мужчины; ж – женщины; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; %_{долж.} – процент от должного; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОФВ₂₅₋₇₅ – средний объем форсированного выдоха между 25 % и 75 % ФЖЕЛ; SaO₂ – насыщение кислородом артериальной крови; PaO₂ – парциальное давления кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное давление углекислоты в артериальной крови; * – только бронходилататор; ** – системный кортикостероид; *** – небулайзерный будесонид.

пациентов при поступлении в стационар представлены в табл. 1.

Абсолютные значения показателей спирометрии и газов в артериальной крови за 10 дней, средний ОФВ между значениями ОФВ 25 и 75 % (ОФВ₂₅₋₇₅%) в 3-й группе был значительно выше таковых значений в 1-й и 2-й группах ($p = 0,03$ и $p = 0,027$ соответственно). Значения газов артериальной крови и спирограммы быстрее возвращались к норме во 2-й и 3-й группах. Улучшение значений PaO₂ и ФЖЕЛ у больных 2-й группы и улучшение уровня PaO₂, ФЖЕЛ и ОФВ₁ в 3-й группе стали значимыми за 24-часовой контрольный период. Среднее улучшение значения PaO₂ после 10 дней госпитализации было выше на 9 и 8 мм рт. ст. у больных 2-й и 3-й групп соответственно, в сравнении с 1-й группой. Значение сахара в крови имело тенденцию к повышению только у пациентов 2-й группы на 7-й и 10-й день.

На рис. 1–3 представлены изменения показателей ОФВ₁, PaO₂ и уровня сахара в крови у больных 3 групп (условные обозначения идентичны).

Соотношение пациентов 3 групп, выписанных в разное время после госпитализации, и коэффициент обострений после выписки из стационара представлены в табл. 2.

Соотношение пациентов с ранней (на 10-й день) и отложенной (через 15 дней) выпиской не показало каких-либо статистически значимых результатов между группами. Отмечалась очевидная тенденция к статистически значимым результатам в группах, получающих кортикостероиды, в частоте повторных госпитализаций в течение 1 месяца после выписки (в 1, 2 и 3-й группах – 8, 4 и 5 соответственно).

В цитируемой работе показано, что высокая доза небулайзерного будесонида является такой же эффективной, как и системные кортикостероиды в краткосрочном и долгосрочном лечении пациентов, госпитализированных с обострениями ХОБЛ, за исключением очень тяжелых случаев. Кроме того, небулайзерный будесонид оказал меньше системной активности, чем назначение системных кортикостероидов, что подтверждено серией измерений сахара в крови. Исследование свидетельствует, что высокая

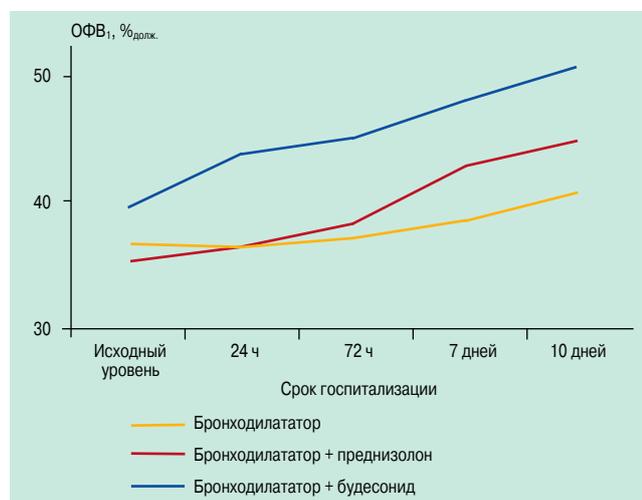


Рис. 1. Изменение значений ОФВ₁

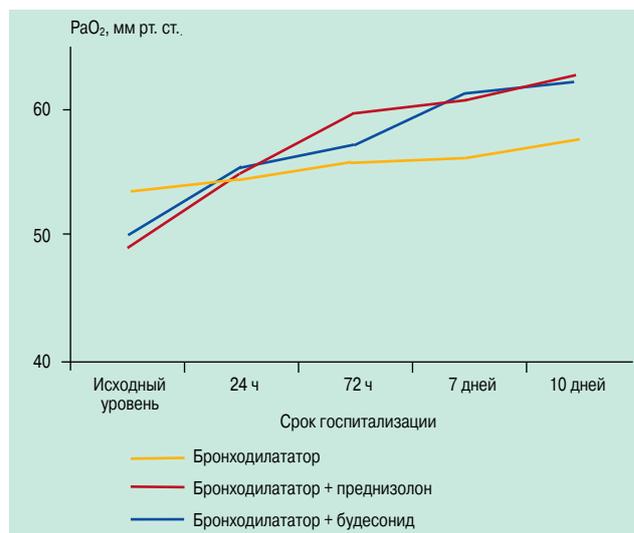


Рис. 2. Изменение значений PaO₂

доза небулайзерного будесонида может служить альтернативой системным кортикостероидам в лечении обострений ХОБЛ.

Таким образом, в проведенных исследованиях [19, 20, 22] доказана сопоставимая эффективность и безопасность небулайзерной терапии суспензией будесонида в сравнении с системными глюкокортикостероидами при обострении ХОБЛ. Авторами установлено следующее:

- частота гипергликемии при использовании небулайзированной суспензии будесонида меньше, чем при использовании перорального преднизолона;
- биохимические маркеры действия системных кортикостероидов имели лучшие показатели при использовании небулайзированного будесонида в сравнении с пероральными кортикостероидами;
- небулайзированный будесонид может быть альтернативой системным глюкокортикостероидам при обострении ХОБЛ.

Актуальным является вопрос о длительности применения небулайзированных кортикостероидов при ХОБЛ у больных старшего возраста, которым показана ингаляционная терапия глюкокортикостероидами [1–4]. P. Marcus et al. [23] изучали целесообразность

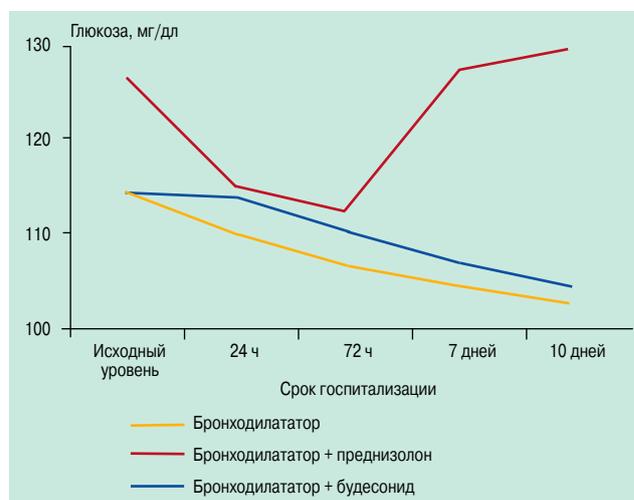


Рис. 3. Изменение уровня глюкозы в крови

Таблица 2
Соотношение пациентов, выписанных в разное время после госпитализации, и коэффициент обострений после выписки

	1-я группа*	2-я группа**	3-я группа***
Кол-во пациентов	39	40	42
Пациенты, выписанные на 10-й день, %	54	50	45
Пациенты, выписанные через 15 дней, %	10	10	7
Обострения в течение 1 месяца после выписки	14	8	9
Частота повторных госпитализаций в течение 1 месяца после выписки	8	4	5

Примечание: * – группа, получающая для лечения только бронходилататор; ** – группа, получающая системный кортикостероид в дополнение к бронходилататору; *** – группа, получающая высокую дозу небулайзерного будесонида в дополнение к бронходилататору.

длительного применения небулизированного кортикостероида у 668 пациентов старшего возраста (средний возраст – 62,6 ± 10,5 года) с БА и ХОБЛ (52,1 %) в условиях реального времени. Небулизированный будесонид применяли в среднем 123,4 дня > 40 % пациентов (n = 273) в течение 6 месяцев в дозе от 2,0 ± 1,6 до 3,5 ± 1,7 мг в сутки. Сравнивались показатели за 6 месяцев до и через 6 месяцев после первичного назначения (индексная дата) небулизированного кортикостероида и затраты здравоохранения, которые включали в себя:

- госпитализацию и пребывание в стационаре;
- оказание медицинской помощи;
- обращение в отделения неотложной помощи;
- лекарственные препараты.

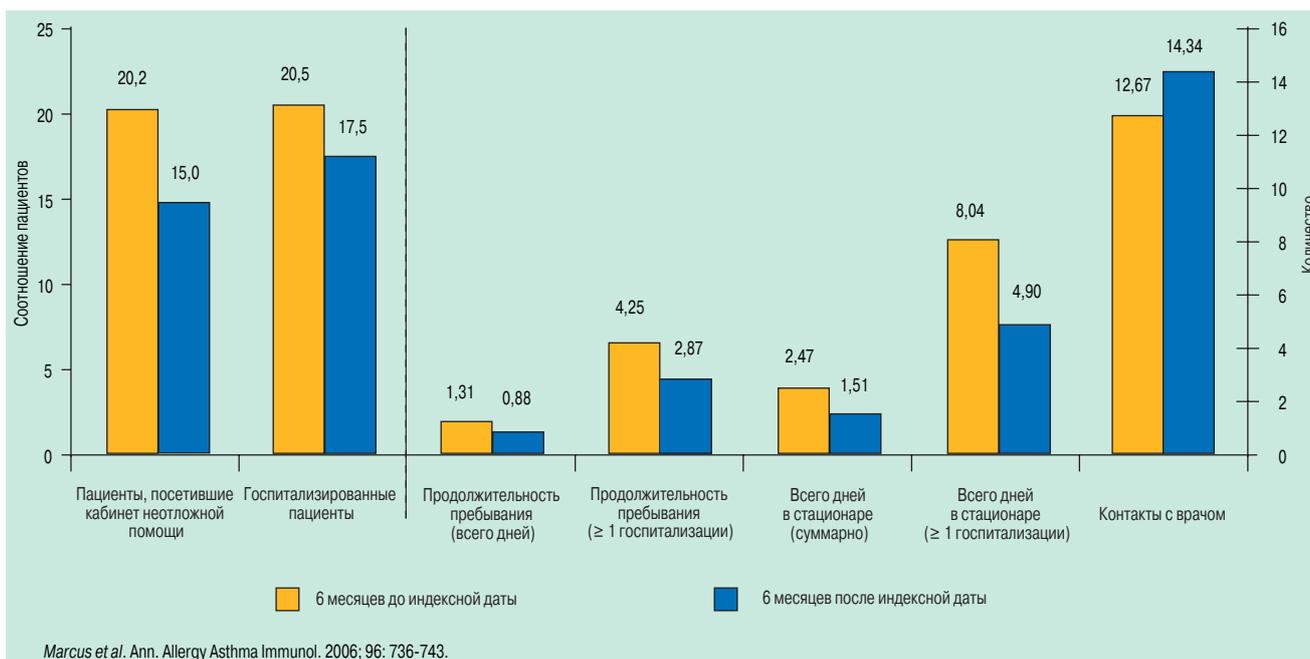
Использование ресурсов и затраты на здравоохранение у постоянных пользователей небулайзерным ингаляционным кортикостероидом представлены на рис. 4.

В группе пациентов, постоянно пользующихся небулизированным будесонидом, после первичного назначения (индексной даты) средняя продолжительность пребывания в стационаре имела тенденцию к снижению (p = 0,059), и суммарное количество дней пребывания в стационаре с 1 госпитализацией значительно снизилось после первичного назначения суспензии будесонида (8,0 против 4,9 дня; p = 0,03). Затраты на лекарственные препараты значительно выросли после назначения небулизированного будесонида, однако всего лишь 44,6 % этого роста относилось непосредственно к данному лекарственному препарату. Повышения суммарных затрат после индексной даты не отмечалось. У постоянных пользователей небулизированным будесонидом зафиксировано сокращение использования системных кортикостероидов и сокращение числа обращений за неотложной помощью.

Сокращение использования системных кортикостероидов (с 48,0 до 38,8 %; OR – 0,7; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,5–1,0; p = 0,03), снижение числа обращений за неотложной помощью (с 20,2 до 15,0 %; OR – 0,7; 95%-ный ДИ – 0,45–1,09; p = 0,12) и госпитализации (с 20,5 до 17,5 %; OR – 0,8; 95%-ный ДИ – 0,54–1,27; p = 0,38) рассматривалось авторами данного исследования как отражение уменьшения обострений у постоянных пользователей небулизированным будесонидом. Длительное применение ингаляций небулизированного будесонида не привело к увеличению общих материальных затрат.

Установлено, что особенностями длительной ингаляционной терапии небулизированным будесонидом у лиц с ХОБЛ старшего возраста (≥ 50 лет) являются:

- безопасность (не отличается от плацебо по числу развития побочных эффектов);
- улучшение объективных (спирометрия) и субъективных (диспноэ) показателей по сравнению с плацебо;



Marcus et al. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006; 96: 736-743.

Рис. 4. Использование ресурсов и затраты на здравоохранение среди пациентов, постоянно применявших иГКС посредством небулайзера [23]

- уменьшение числа рецидивов обострений и обращений за неотложной помощью;
- сокращение применения системных кортикостероидов;
- неувеличение общих материальных затрат.

Как использовать суспензию будесонида? Препарат применяется только с помощью компрессорного небулайзера. Суспензию будесонида можно смешивать в одном небулайзере со следующими лекарственными средствами:

- 0,9 %-ным раствором натрия хлорида;
- растворами короткодействующих бронхолитических средств: сальбутамола, фенотерола, ипратропиума бромида, ипратромиума бромида / фенотерола;
- раствором ацетилцистеина.

Объем применяемого раствора для небулайзерной терапии составляет 3–4 мл. Средние дозы суспензии будесонида при обострении ХОБЛ составляют 2 мг 2–3 раза в сутки.

Таким образом, суспензия будесонида является высокоэффективным и безопасным лекарственным средством в краткосрочном и долгосрочном лечении больных с обострением ХОБЛ. Небулайзерная терапия суспензией будесонида доказала эффективность, сопоставимую с системными глюкокортикостероидами при тяжелом обострении ХОБЛ. Высокая доза препарата может служить альтернативой системным кортикостероидам в терапии больных, госпитализированных по поводу обострений ХОБЛ, в т. ч. лиц старшего возраста, за исключением очень тяжелых случаев.

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (www.goldcopd.com). Date update: November 2006.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007 (www.goldcopd.com).
3. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Практик. руководство для врачей. 2-е изд. М.; 2004.
4. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS-position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23 (6): 932–946.
5. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106 (2): 196–204.
6. Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2-е изд. М.: Атмосфера; 2007.
7. Wood-Baker R.R., Gibson P.G., Hannay M. et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Syst. Rev. 2005; 1: CD001288.
8. Henzen C., Suter A., Lerch E. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. Lancet 2000; 355: 542–545.
9. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J. et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 2001; 56: 279–284.
10. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al. Outpatient oral prednisolone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2618–2625.
11. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847–852.
12. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest 2005; 128: 1995–2004.
13. Wilkinson T.M.A., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 1298–1303.
14. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 19–26.
15. Levy M.L., Stevenson C., Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. Thorax 1996; 51: 1087–1092.
16. Westbrook J., Saarelainen S., Laher M. et al. Oral steroid-sparing effect of two doses of nebulized fluticasone and placebo in patients with severe chronic asthma. Respir. Med. 1999; 93: 689–699.
17. Manjra A.I., Price J., Lenney W. et al. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. Respir. Med. 2000; 94: 1206–1214.
18. Morice A.H., Morris D., Lawson-Matthew P. A comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 60: 675–678.
19. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 698–703.
20. Mirici A., Meral M., Akgun M. Comparison of the efficacy of nebulised budesonide with parenteral corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Drug Invest. 2003; 23: 55–62.
21. Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Применение небулизированного будесонида при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких. Рандомизированное контролируемое исследование. Пульмонология 2003; 5: 81–88.
22. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. et al. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. Eur. Respir. J. 2007; 29: 660–667.
23. Marcus P., Oppenheimer E.A., Patel P.A. et al. Use of nebulized inhaled corticosteroids among older adult patients: an assessment of outcomes. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006; 96: 736–743.

Поступила 27.08.2008

© Лещенко И.В., 2008

УДК 616.24-036.12-085.234.032.23