

## Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdееv

## Nebulized therapy with suspension of budesonide in exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease

### Роль глюкокортикостероидов при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Хронические обструктивные заболевания легких относятся к наиболее часто встречающимся у человека [1, 2]. Распространенность бронхиальной астмы (БА) в мире составляет 5–12 % [3], а распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у людей старше 40 лет – 10,1 % (11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин) [4]. Характерной особенностью БА и ХОБЛ является развитие обострений заболевания, т. е. эпизоды усиления выраженности симптомов (одышки, кашля, нарастания свистящих хрипов, увеличения продукции мокроты) [1, 2]. В свою очередь, обострения заставляют пациентов чаще обращаться за медицинской помощью, требуют назначения дополнительной терапии и госпитализации больных.

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) рассматриваются как препараты первой линии в терапии обострений БА [1]. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что использование системных ГКС у больных с обострениями БА, в том числе тяжелыми, приводит к более быстрому разрешению бронхиальной обструкции [5] и значительно снижает риск рецидивов обострения БА после выписки из стационара [6]. В нескольких РКИ, проведенных в течение последнего десятилетия, получены доказательства эффективности системных ГКС при обострении ХОБЛ: показана их способность улучшать функциональные показатели (объем форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ<sub>1</sub>) и параметры оксигенации (PaO<sub>2</sub>), снижать риск «неудач» терапии и сокращать длительность пребывания больных ХОБЛ в стационаре [2, 7, 8].

Однако в ходе многочисленных исследований, посвященных эффективности системных ГКС при обострениях БА и ХОБЛ, очень редко обращалось

внимание на развитие побочных эффектов при этом виде терапии. Даже короткие, но частые курсы системных ГКС у пациентов с БА и ХОБЛ могут приводить к развитию тяжелых нежелательных реакций [8–10]. Кроме того, эффект этих препаратов наступает довольно медленно – не ранее, чем через 6–24 ч от начала терапии [11].

В качестве альтернативы системным ГКС рассматриваются ингаляционные ГКС (иГКС), их преимуществом является гораздо меньший риск развития побочных реакций [12]. В то же время получены данные о более быстром действии ГКС при их ингаляционном назначении (в течение 1–3 ч) [13–15]. В современной редакции руководства GINA (2006 г.) иГКС определяются как «эффективные препараты для терапии обострений БА» (уровень доказательства В) [1].

Оптимальной ингаляционной техникой доставки препаратов при тяжелых обострениях БА и ХОБЛ являются небулайзеры, позволяющие решать проблемы координации вдоха пациента и высвобождения лекарственного препарата и обеспечивающие доставку высокой дозы иГКС в дыхательные пути [16]. Одним из наиболее хорошо изученных препаратов иГКС, доступных для небулизации, является суспензия будесонида.

### Более высокая безопасность иГКС по сравнению с системными ГКС

Серьезным недостатком системных ГКС является высокий риск побочных эффектов. Использование стандартных доз таких препаратов у больных с БА может приводить к развитию тяжелых миопатий и остеопороза [9, 10, 17]. Достаточно подробно документированы серьезные побочные реакции системных ГКС

при обострениях ХОБЛ и БА даже во время непродолжительных курсов терапии: подавление функции надпочечников [18, 19], снижение минеральной плотности костей и переломы позвонков [20], острые язвы желудка [21], острые психозы [22], миопатии периферических и дыхательных мышц [9, 23, 24], инфекционные осложнения, в том числе и такие фатальные, как инвазивный легочный аспергиллез [25, 26]. По данным крупного ретроспективного исследования, у пациентов отделений интенсивной терапии системные ГКС повышают риск легочных инфекций и метаболических осложнений [27].

Обоснованы опасения при назначении системных ГКС больным ХОБЛ: среди таких пациентов велика доля пожилых людей с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, язвенная болезнь и др.), поэтому терапия ГКС даже на протяжении короткого срока может привести к развитию серьезных побочных реакций [8]. Больной ХОБЛ, в среднем, переносит 2-3 обострения заболевания в год, поэтому кумулятивная доза ГКС, полученная пациентом во время «коротких» курсов системных стероидов, может оказаться для него совсем не безопасной. Например, риск развития стероидной миопатии очень высок при достижении кумулятивной дозы системных стероидов 600–900 мг (в перерасчете на преднизолон) [23], а реальная угроза развития инвазивного легочного аспергиллеза у больных ХОБЛ возникает при достижении кумулятивной дозы преднизолона 700 мг [25, 26], т. е. тех доз, которые нередко получает больной ХОБЛ во время обострения заболевания.

Согласно данным метаанализа *R. Wood-Baker et al.*, опубликованного в Кокрановской библиотеке, при обострении ХОБЛ системные ГКС, по сравнению с плацебо, повышают риск развития всех нежелательных реакций в 2,2 раза, риск развития гипергликемии — в 5,48 раза, а риск прибавки в весе, повышения аппетита, бессонницы — более чем в 1,5 раза [28]. В нескольких исследованиях было доказано, что гипергликемия у больных с обострением ХОБЛ является фактором неблагоприятного прогноза и увеличивает срок их пребывания в стационаре [29, 20]. Крупное эпидемиологическое исследование *L. Huiart et al.* продемонстрировало, что при обострении ХОБЛ прием системных ГКС даже в виде коротких курсов повышает риск развития инфаркта миокарда в 2 раза, а при дозе ГКС > 25 мг/сут — в 3,2 раза [31]. Таким образом, положительный эффект системных ГКС ограничен их высоким риском развития побочных эффектов. В то же время многочисленные исследования, посвященные иГКС, продемонстрировали их высокую безопасность [12, 14].

Системные эффекты небулизированного будесонида в дозах 1, 2 и 4 мг/с и орального преднизолона в дозах 5, 10 и 20 мг (длительность каждого режима — 7 дней) у больных БА были изучены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [32]. Был выявлено дозозависимое

влияние системных ГКС 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, уровни кортизола плазмы ниже 150 нмоль/л наблюдались у  $1/3$  больных, принимавших преднизолон и лишь у 1 больного — во время терапии будесонидом.

В исследовании *A.H. Morice et al.* в течение 5 дней сравнивались эффекты приема небулизированного будесонида в дозе 2 мг × 2 раза в день и орального преднизолона в дозе 30 мг в сутки у 19 больных ХОБЛ и БА [33]. Оба режима терапии сопровождались улучшением функциональных легочных показателей, однако биохимические маркеры системной активности стероидов, такие как метаболиты ГКС в моче и остеокальцин сыворотки, были менее изменены у больных, принимавших ингаляционный будесонид.

### Более быстрый эффект иГКС по сравнению с системными ГКС

Противовоспалительный эффект иГКС (снижение рекрутирования и активации воспалительных клеток в просвете дыхательных путей) требует продолжительной лиганд-зависимой активации транскрипторных функций ГКС-рецепторов. Но, в отличие от системных стероидов, иГКС могут оказать 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 [34].

В нескольких экспериментальных работах было показано, что у больных БА происходит значительное повышение кровотока в слизистой дыхательных путей — на 24–77 %, по сравнению со здоровыми людьми [35–39]. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что ингаляционные стероиды

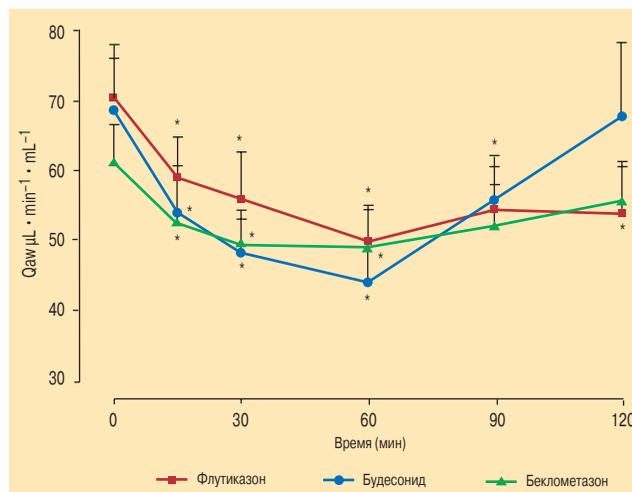


Рис. 1. Вазоконстрикторный эффект различных иГКС у больных с БА [37]. Qaw — кровоток в слизистой бронхов

(флутиказон, бекламетазон и будесонид) вызывают дозозависимое уменьшение кровотока в сосудах слизистой бронхов в течение 30–60 мин после начала их введения (рис. 1) [36–38]. Предполагается, что иГКС снижают бронхиальный кровоток вследствие модуляции симпатического контроля сосудистого тонуса путем потенцирования норадренэргической нейротрансмиссии [38, 39]. В результате уменьшается отек слизистых дыхательных путей, снижается клиренс бронходилататоров из дыхательных путей и тем самым усиливается их эффект [14].

Кроме того, быстрый положительный эффект иГКС может быть связан с восстановлением чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов к симпатомиметикам. Доказательством данной гипотезы могут служить результаты исследования *I.Aziz* и *B.J.Lipworth*, согласно которым «болус» ингаляционного будесонида в дозе 1,6 мг уже в течение 2 ч приводит к восстановлению бронхопротективного эффекта  $\beta_2$ -агонистов и восстановлению чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов у больных, принимавших  $\beta_2$ -агонисты длительного действия [40]. В исследовании *R.Y.Lin et al.* также было показано, что терапия иГКС усиливает бронхорасширяющий эффект  $\beta_2$ -агонистов [41].

Сегодня также уже можно говорить о том, что иГКС, по сравнению с системными ГКС, обладают и более быстрым противовоспалительным действием, которое может реализовываться за счет не только транскрипции генов, но и связывания иГКС с мембранными рецепторами, а также из-за влияния иГКС на многие рецепторные системы, ионные каналы, энзимы и транспортные белки [14]. Например, *P.G.Gibson et al.* наблюдали достоверный противовоспалительный эффект ингаляционного будесонида: уже через 6 ч после его применения уменьшалось число эозинофилов в индуцированной мокроте и снижалась бронхиальная гиперреактивность [42].

В РКИ *J.Belda et al.* проводилось сравнение двух схем терапии ГКС у 39 больных со среднетяжелым обострением БА (средний возраст – 36 лет, средний ОФВ<sub>1</sub> – 2,1 л) – ингаляционного флутиказона в дозе 4 000 мкг в сутки, принимаемого при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и спейсера, и преднизолона *per os* в дозе 30 мг в сутки [15]. Оценивали функциональные и клинические показатели, а также эозинофилию крови и индуцированной мокроты и некоторые другие маркеры воспаления (интерлейкин-5,  $\alpha_2$ -макроглобулин и др.). К концу 1-х суток терапии в обеих группах больных наблюдалось достоверное улучшение клинических, функциональных параметров, а также маркеров бронхиального и системного воспаления, причем достоверных различий между группами выявлено не было. Однако, у больных, получавших терапию иГКС, наблюдалось более быстрое снижение числа эозинофилов в индуцированной мокроте ( $p = 0,036$ ), причем различие между группами по данному признаку наблюдалось уже через 2 ч от начала терапии. Таким образом, результаты этого исследования сви-

детельствуют о более быстром эффекте иГКС, по сравнению с системными ГКС, на выраженность эозинофильного воспаления дыхательных путей у больных с обострением БА [43].

### Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострении БА

При хронической БА иГКС имеют значительное преимущество перед системными стероидами с позиции соотношения эффективности и безопасности [12], поэтому возможность их использования у больных с обострением БА также представляет значительный интерес. Высокая эффективность иГКС при обострении БА была доказана в нескольких РКИ.

В плацебо-контролируемом РКИ, в котором участвовали 94 больных с тяжелым обострением БА, *G.Rodrigo* и *C.Rodrigo* доказали, что ингаляционный флунизолид, назначаемый при помощи ДАИ и спейсера (доза – 6 мг/ч) уже в течение 3 ч приводит к достоверному улучшению функциональных показателей (ПСВ и ОФВ<sub>1</sub>), частота госпитализации больных в стационар снижается на 30 % [13]. В другом РКИ тех же исследователей проводилось сравнение ингаляционного флутиказона, принимаемого при помощи ДАИ и спейсера (средняя доза – 3 мг/ч в течение 3 ч), и внутривенного гидрокортизона (500 мг) у больных с тяжелым обострением БА (средний ОФВ<sub>1</sub> – 29,5 %) [44]. В ходе терапии ингаляционным флутиказоном быстрее восстановились показатели ФВД, кроме того, большая доля больных в группе ингаляционной терапии стала соответствовать критериям выписки из отделения неотложной помощи.

Данные других краткосрочных РКИ, посвященных эффективности иГКС у взрослых больных БА, представлены в табл. 1 (в каждом из них пациенты получали иГКС посредством ДАИ) [13, 44–46]. Основным недостатком данных работ была их небольшая продолжительность – около 3 ч. К настоящему времени выполнено несколько исследований, в которых наблюдение за больными с обострением БА проводилось в течение более длительного времени [13, 44–46]. В каждой из них в качестве иГКС была выбрана суспензия будесонида, которую применяли при помощи небулайзера.

В исследовании *A.H.Цой и др.*, в котором участвовали 40 больных с обострением БА, сравнивалась эффективность однократных доз ГКС: 1,0 мг небулизированного будесонида; 3,25 мг флунизолида, ингалируемого при помощи ДАИ и спейсера; 40 мг преднизолона *per os* [47]. Наибольшая динамика показателя ОФВ<sub>1</sub> в течение первых 6 ч терапии была выявлена у пациентов, получавших будесонид (прирост 189 %), в то время как повышение данного показателя было достоверно меньше в группах, где применялись флунизолид и преднизолон (150 % и 151 %;  $p < 0,05$  по сравнению с будесонидом).

В открытом исследовании *С.И.Овчаренко и др.* изучалась эффективность и безопасность небулайзерной

РКИ, посвященные кратковременной эффективности иГКС у взрослых больных с обострением БА

Исследование	Больные	Дизайн исследования	Основные результаты
<i>D.F.Pansegrouw</i> , 1997 г. [45]	40 больных БА (18–70 лет); ОФВ <sub>1</sub> < 70 %	Ф 400 мкг + БД 200 мкг ДАИ × 1 vs Ф 400 мкг	ОФВ <sub>1</sub> на 60 мин: БД > ПЛАГ.
<i>G.Rodrigo, C.Rodrigo</i> , 1999 г. [11]	94 больных БА (18–50 лет); ОФВ <sub>1</sub> < 50 %	С 400 мкг + ФЛЮ 1 мг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч vs С 400 мкг каждые 10 мин в течение 3 ч	ПСВ, ОФВ <sub>1</sub> , клинический индекс на 120, 150, 180 мин: ФЛЮ > ПЛА. Госпитализации на 180 мин: ФЛЮ > ПЛАГ.
<i>G.Rodrigo, C.Rodrigo</i> , 2003 г. [46]	116 больных БА (18–50 лет); ОФВ <sub>1</sub> < 50 %	С 400 мкг + ИБ 84 мкг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч + ФЛЮ 1 мг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч vs С 400 мкг + ИБ 84 мкг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч	ПСВ, ОФВ <sub>1</sub> на 120, 180 мин: ФЛЮ > ПЛА. Госпитализации на 180 мин: ФЛЮ > ПЛАГ.
<i>G.Rodrigo</i> , 2005 г. [44]	106 больных БА (18–50 лет); ОФВ <sub>1</sub> < 50 %	С 400 мкг + ИБ 84 мкг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч + ФЛУТ 500 мкг каждые 10 мин в течение 3 ч vs С 400 мкг + ИБ 84 мкг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч + ГИД 500 мг внутривенно	ПСВ, ОФВ <sub>1</sub> на 150, 120, 180 мин: ФЛУТ > ГИД. Госпитализации на 180 мин: ФЛУТ > ГИД

Примечания: БД – бекламетазона дипропионат; ИБ – ипратропия бромид; БУД – будесонид; ДЕ – дексаметазон; Ф – фенотерол; ФЛЮ – флюнизолид; ФЛУТ – флутиказон; ГИД – гидрокортизон; С – сальбутамол; ПЛА – плацебо.

терапии суспензией будесонида в дозе 2–8 мг в день у 75 больных с тяжелым обострением БА [48]. Небулайзерная терапия будесонидом приводила к улучшению клинических симптомов (на 5–7-й день:  $p = 0,04$ ), снижению приема  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в 4–5 раз ( $p < 0,05$ ), значительному улучшению параметров ФВД (прирост ОФВ<sub>1</sub> в 1,7–2,1 раза;  $p < 0,05$ ), приросту SpO<sub>2</sub> (4,7 %;  $p = 0,04$ ). Небулайзерная терапия суспензией будесонида не сопровождалась значимыми побочными эффектами, не выявлялись нарушения кальциевого обмена.

К настоящему времени выполнено 4 РКИ, в которых сравнивалась эффективность режимов ингаляционных и системных стероидов у взрослых больных с обострением БА. Одним из первых таких РКИ было мультицентровое исследование *S.A.Mitchell et al.*, доклад о котором был представлен на конгрессе Европейского респираторного общества в 1995 г. [49]. Авторы провели сравнение эффективности 3 режимов терапии ГКС у 135 взрослых пациентов с тяжелым обострением БА (средний возраст – около 33 лет, средняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) –  $245 \pm 80$  л/мин). Больные в течение первых 24 ч наблюдения получали либо 20 мг небулизированного будесонида, либо 30 мг преднизолона *per os*, либо 160 мг преднизолона *per os*. Согласно результатам данного исследования, все 3 схемы терапии ГКС оказались сравнимы по влиянию на показатели ФВД (прирост через 24 ч после приема бронхолитиков: в группе будесонида –  $76 \pm 81$  мл, в группе преднизолона 160 мг –  $70 \pm 82$  мл, в группе преднизолона 30 мг –  $55 \pm 87$  мл), т. е. ингаляционный будесонид по своей эффективности не уступал оральному ГКС. Однако использовались очень высокие дозы будесонида (20 мг/с), и потребовались дальнейшие исследования с целью определения оптимальных доз ингаляционного препарата.

Обнадёживающие данные о возможности использования небулайзерной терапии будесонидом были получены в РКИ *T.W.Higenbottam et al.* [50]. Больные

с тяжелым обострением БА (исходный ОФВ<sub>1</sub> – 1,29–1,42 л) были рандомизированы на 2 группы: 1) небулайзерная терапия суспензией будесонида в дозе 4 мг каждые 8 ч; 2) терапия преднизолоном 40 мг/с *per os* каждые 12 ч. К концу 2-х суток терапии прирост показателей ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах был сходным (0,45 л и 0,40 л соответственно;  $p = 0,87$ ). Однако у пациентов, получавших будесонид, происходило более выраженное улучшение клинических показателей: выраженность свистящих хрипов уменьшалась через 24 ч (эффект терапии =  $-0,95$ ; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – от  $-1,76$  до  $-0,15$ ;  $p = 0,0336$ ) и 48 ч ( $-0,79$ ; 95 %-ный ДИ – от  $-1,42$  до  $-0,15$ ;  $p = 0,0326$ ) от начала терапии. Недостатком данного исследования было малое число больных [13].

В РКИ *D.Ediger et al.* было участвовали 30 госпитализированных больных со среднетяжелым и тяжелым обострением БА (средний возраст –  $47 \pm 2$  лет; ОФВ<sub>1</sub> –  $46 \pm 5$  %) [51]. Они были рандомизированы в 3 группы терапии: 1) небулизированным будесонидом 4 мг в день ( $n = 16$ ); 2) метилпреднизолоном 1 мг/кг в день *per os* ( $n = 7$ ); 3) небулизированным будесонидом 4 мг в день и метилпреднизолоном 1 мг/кг в день *per os* ( $n = 7$ ). Продолжительность всех видов терапии составляла 7 дней. К концу исследования показатели ФВД значительно улучшились во всех группах ( $p < 0,05$ ), достоверных различий между ними не было. Однако достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ) был отмечен уже в 1-й день терапии у больных, принимавших ингаляционный будесонид (т. е. в 1-й и 3-й группах), а во 2-й группе он наблюдался лишь на 5-й день терапии. Кроме того, значительное уменьшение выраженности совокупного клинического показателя в 1-й группе происходило на 2-й день исследования, а у в 3-й – лишь на 4-й день. Все режимы терапии хорошо переносились больными, достоверных различий в числе нежелательных реакций между группами терапии не было.

Относительно недавно были представлены результаты российского мультицентрового РКИ “Пульми-

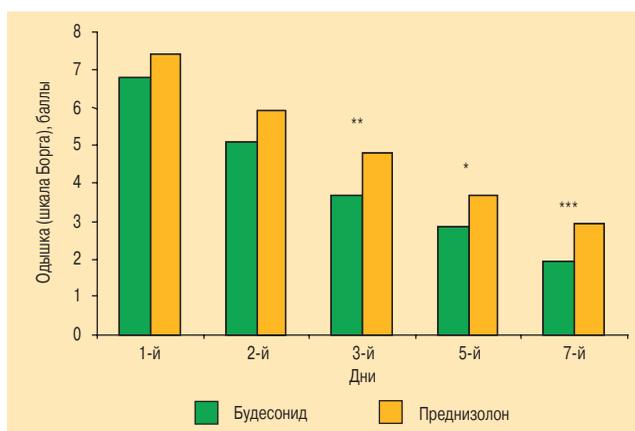


Рис. 2. Изменение одышки (шкала Борга) у больных с обострением БА [52]

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

корт при обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами” (ПОБЕДА), посвященного сравнению эффективности и безопасности небулизированного будесонида и преднизолона *per os* у больных с тяжелым обострением БА (30 % < ОФВ<sub>1</sub> < 60 %) [52]. В исследование были включены 93 больных БА (средний возраст – 45 ± 15 лет; ОФВ<sub>1</sub> – 45 ± 12 %, SpO<sub>2</sub> – 92 ± 3 %), больные были слепым методом разделены на 2 группы: терапия будесонидом 2 мг × 2–4 раза в день (5,2 ± 1,6 мг в день;  $n = 46$ ) и терапия преднизолоном 40 мг в день ( $n = 47$ ) в течение 7 дней. Все больные также получа-

ли  $\beta_2$ -агонисты и кислород при необходимости. Терапия ингаляционным будесонидом и терапия преднизолоном *per os* привела к сходным изменениям параметров ФВД (прирост ОФВ<sub>1</sub> через 7 дней – 0,68 ± 0,43 и 0,63 ± 0,43 л соответственно) и оксигенации (прирост PaO<sub>2</sub> через 7 дней – 5,8 ± 11,1 и 6,0 ± 11,2 мм рт. ст. соответственно). У больных, принимавших будесонид, наблюдалось более значительное уменьшение одышки по шкале *Борга* (2-, 5- и 7-й дни;  $p < 0,05$ ) (рис. 2). Также в данной группе будесонида происходило более выраженное снижение показателей выраженности свистящих хрипов и участия в дыхании вспомогательных мышц ( $p < 0,05$  после 3-го дня). У больных, принимавших преднизолон, достоверно чаще наблюдались побочные эффекты: гипергликемия (21,3 % vs 4,3 %;  $p = 0,034$ ), повышение АД (25,5 % vs 6,5 %;  $p = 0,027$ ) и боли в эпигастрии (12,8 % vs 0 %;  $p = 0,037$ ). Таким образом, исследование продемонстрировало преимущество небулизированного будесонида перед пероральным преднизолоном у больных с тяжелым обострением БА.

Основные результаты РКИ, в которых изучалась эффективность небулизированного будесонида при обострении БА, представлены в табл. 2.

### Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострении ХОБЛ

На сегодня известны результаты 3 РКИ, в которых сравнивалась эффективность режимов ингаляци-

Таблица 2  
РКИ, посвященные эффективности небулизированного будесонида при обострении БА

Исследование	Больные	Дизайн исследования	Основные результаты
C.A. Mitchell et al., 1995 г. [49]	135 больных с тяжелым обострением БА (средний возраст – 33 года, ПСВ – 245 ± 80 мл)	Сравнение терапии будесонидом 20 мг в сутки, либо преднизолоном <i>per os</i> 160 мг каждые сутки, либо преднизолоном <i>per os</i> 30 мг каждые сутки. Все больные получали терапию бронхолитиками. Период наблюдения – 24 ч	Все схемы терапии сравнимы по влиянию на показатели ПСВ до и после приема бронхолитиков
T.W. Higenbottam et al., 2000 г. [50]	13 госпитализированных больных с тяжелым обострением БА (средний возраст – 38 лет, ОФВ <sub>1</sub> – 1,29–1,42 л)	Сравнение терапии будесонидом 4 мг каждые 8 ч, либо терапии преднизолоном 40 мг <i>per os</i> каждые 12 ч. Время терапии – 48–72 ч. Все больные получали терапию бронхолитиками. Период наблюдения – 28 дней	К концу 2-х суток терапии в 2 группах наблюдался сходный прирост показателей ОФВ <sub>1</sub> ; (0,45 л и 0,40 л; $p = 0,87$ ). У больных, получавших будесонид, – более быстрое улучшение (через 24 и 48 ч) выраженности свистящих хрипов ( $p < 0,05$ ) и диспноэ
С.Н. Авдеев и др., 2006 г. [52]	93 госпитализированных больных с тяжелым обострением БА (средний возраст – 45 ± 15 лет; ОФВ <sub>1</sub> – 45 ± 12 %, SpO <sub>2</sub> – 92 ± 3 %)	Сравнение терапии будесонидом 2 мг × 2–4 раз в сутки (5,2 ± 1,6 мг в сутки; $n = 46$ ) либо терапии преднизолоном 40 мг в сутки <i>per os</i> ( $n = 47$ ). Все больные получали терапию бронхолитиками и при необходимости – кислородом. Период наблюдения – 7 суток	Сходные изменения параметров ФВД и оксигенации в группах будесонида и преднизолона. У больных группы будесонида – более значительное уменьшение одышки (2-, 5- и 7-й дни; $p < 0,05$ ) и снижение выраженности свистящих хрипов и участия в дыхании вспомогательных мышц ( $p < 0,05$ после 3-го дня). У больных группы преднизолона – чаще побочные эффекты: гипергликемия (21,3 % vs 4,3 %; $p = 0,034$ ), повышение АД (25,5 % vs 6,5 %; $p = 0,027$ ) и боли в эпигастрии (12,8 % vs 0 %; $p = 0,037$ )
D. Ediger et al., 2006 г. [51]	30 больных со средне-тяжелым и тяжелым обострением БА, (средний возраст – 47 ± 2 лет; ОФВ <sub>1</sub> – 46 ± 5 %)	Сравнение терапии 1) небулизированным будесонидом 4 мг в сутки ( $n = 16$ ); 2) метилпреднизолоном 1 мг/кг в сутки <i>per os</i> ( $n = 7$ ); 3) небулизированным будесонидом 4 мг в сутки и метилпреднизолоном 1 мг/кг в сутки <i>per os</i> ( $n = 7$ ). Период наблюдения – 7 суток	Улучшение ФВД к 7-му дню во всех группах терапии ( $p < 0,05$ ), достоверных различий между группами не было. Достоверный прирост ОФВ <sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ) отмечен в 1-й день у больных 1-й и 3-й групп, а во 2-й группе – на 5-й день. Значительное уменьшение выраженности совокупного клинического показателя у больных группы будесонида – на 2-й день, у больных группы метилпреднизолона – на 4-й день. Достоверных различий в числе нежелательных реакций между группами не было

онных и системных ГКС у больных с обострением ХОБЛ. В мультицентровом двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании *F. Maltais et al.* проводилось сравнение эффективности ингаляционных и системных ГКС у 199 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст —  $70 \pm 8$  лет,  $\text{ОФВ}_1$  —  $0,8 \pm 0,3$  л,  $\text{PaO}_2$  —  $65 \pm 15$  мм рт. ст.), госпитализированных в стационар [53]. Всем больным в дополнение к основной терапии (бронхолитики, антибиотики и кислород) в течение 3 суток назначали либо небулизированный будесонид в дозе 2 мг каждые 6 ч ( $n = 71$ ), либо преднизолон *per os* по 30 мг каждые 12 ч ( $n = 62$ ), либо плацебо ( $n = 66$ ). К концу исследования среднее изменение  $\text{ОФВ}_1$  (после бронходилататора) было значительно выше у больных, принимавших ГКС, по сравнению с плацебо: будесонид vs плацебо —  $0,10$  л (95%-ный ДИ —  $0,02$ – $0,18$  л); преднизолон vs плацебо —  $0,16$  л (95%-ный ДИ —  $0,08$ – $0,24$  л). Различия  $\text{ОФВ}_1$  между преднизолоном и будесонидом было незначительным и составляло  $-0,06$  л (95%-ный ДИ — от  $-0,14$  до  $0,02$  л). По влиянию на  $\text{ОФВ}_1$  и  $\text{PaCO}_2$  наихудший результат терапии был выявлен в группе, получавшей плацебо.

Различия между группами в числе нежелательных реакций были недостоверны, но отмечалась тенденция к увеличению частоты их развития в группе, принимавшей системные ГКС. Однако когда побочные эффекты были изучены более детально, оказалось, что в данной группе гипергликемия встречалась в 10 % случаев, что в 5 раз превышало частоту развития гипергликемии в группе иГКС. Таким образом, при обострении ХОБЛ небулизированный будесонид по своей клинической эффективности не уступал системным ГКС, но его прием сопровождался меньшим числом побочных реакций.

Второе рандомизированное исследование было проведено в НИИ пульмонологии г. Москвы [54]. В нем участвовали 42 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст —  $67 \pm 7$  лет;  $\text{ОФВ}_1$  —  $0,82 \pm 0,22$  л,  $\text{PaO}_2$  —  $66 \pm 9$  мм рт. ст.). Больные были разделены на 2 группы: небулайзерная терапия будесонидом 2 мг  $\times$  2 раза в день ( $n = 21$ ) и терапия плацебо ( $n = 21$ ) в течение 10 дней. Кроме того, все пациенты также получали бронхолитики, антибиотики и при необходимости кислород. При терапии ингаляционным будесонидом, по сравнению с плацебо, более выраженным было улучшение параметров ФВД (прирост  $\text{ОФВ}_1$  через 2, 7, 10 дней: 115, 171 и 257 мл в группе будесонида против 53, 112 и 139 мл в группе плацебо) (рис. 3) и оксигенации (прирост  $\text{PaO}_2$  через 2, 7, 10 дней: 1,8 мм рт. ст., 2,3 мм рт. ст. и 5,1 мм рт. ст. в группе будесонида против 1,2 мм рт. ст., 2,4 мм рт. ст. и 2,6 мм рт. ст. в группе плацебо). Уменьшение диспноэ было быстрее достигнуто у больных, принимавших будесонид (2-й день;  $p < 0,05$ ), как показано на рис. 4. Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах. Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед. после терапии было достоверно ниже у больных, получавших будесонид (22 % vs 50 %;  $p < 0,05$ ).

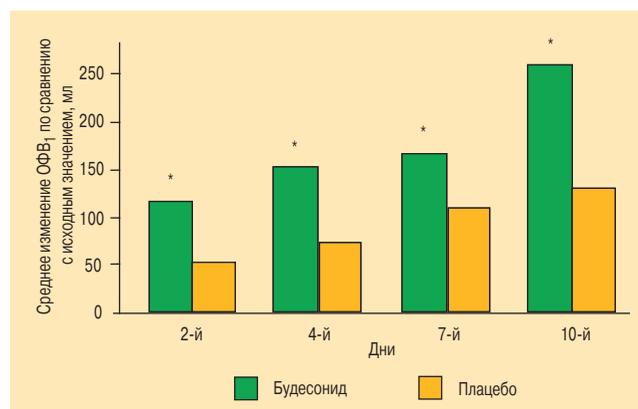


Рис. 3. Динамика  $\text{ОФВ}_1$  у больных с обострением ХОБЛ на фоне небулизированного будесонида и терапии плацебо [54]  
Примечание: \* —  $p \leq 0,05$ ; vs плацебо

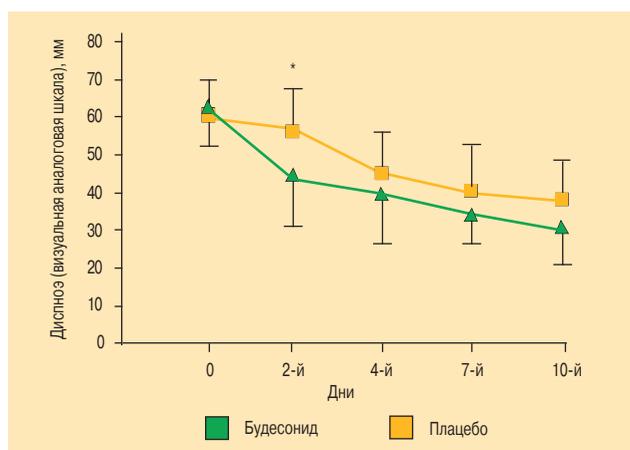


Рис. 4. Динамика одышки у больных с обострением ХОБЛ на фоне небулизированного будесонида и терапии плацебо [54]  
Примечание: \* —  $p = 0,037$ .

сонидом 2 мг  $\times$  2 раза в день ( $n = 21$ ) и терапия плацебо ( $n = 21$ ) в течение 10 дней. Кроме того, все пациенты также получали бронхолитики, антибиотики и при необходимости кислород. При терапии ингаляционным будесонидом, по сравнению с плацебо, более выраженным было улучшение параметров ФВД (прирост  $\text{ОФВ}_1$  через 2, 7, 10 дней: 115, 171 и 257 мл в группе будесонида против 53, 112 и 139 мл в группе плацебо) (рис. 3) и оксигенации (прирост  $\text{PaO}_2$  через 2, 7, 10 дней: 1,8 мм рт. ст., 2,3 мм рт. ст. и 5,1 мм рт. ст. в группе будесонида против 1,2 мм рт. ст., 2,4 мм рт. ст. и 2,6 мм рт. ст. в группе плацебо). Уменьшение диспноэ было быстрее достигнуто у больных, принимавших будесонид (2-й день;  $p < 0,05$ ), как показано на рис. 4. Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах. Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед. после терапии было достоверно ниже у больных, получавших будесонид (22 % vs 50 %;  $p < 0,05$ ).

Одно из последних крупных рандомизированных исследований, посвященных сравнительному анализу терапии будесонидом и преднизолоном, было проведено *H. Gunen et al.*, в нем участвовали 159 больных с тяжелым обострением ХОБЛ, из которых завершил исследование 121 пациент (средний возраст —  $64 \pm 9$  лет;  $\text{ОФВ}_1$  —  $37 \pm 12$  %) [55]. Все они были рандомизированы на 3 группы: 1) плацебо (39 пациентов); 2) преднизолон 40 мг в день внутривенно (40 пациентов); 3) иГКС (будесонид 6 мг в день через небулайзер; 32 пациента). Период наблюдения составлял 10 дней.

В группах больных, получавших ГКС, обострение ХОБЛ купировались гораздо быстрее, чем на фоне только бронхолитической терапии. Прирост (разница измерений при поступлении в стационар и через 10 дней) показателей сатурации кислорода  $\text{SaO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{ОФВ}_1$  и ФЖЕЛ был значительно больше у пациентов 2-й и 3-й групп, по сравнению с больными 1-й группы. Различия между 2-й и 3-й группами не были достоверными. В 1-й группе статистически значимое улучшение параметров ( $\text{SaO}_2$ )

произошло через 72 ч, тогда как во 2-й (РаО<sub>2</sub> и ФЖЕЛ) и 3-й группах (РаО<sub>2</sub>, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>) – уже через 24 ч. При анализе безопасности иГКС и системных ГКС с точки зрения их воздействия на углеводный обмен было обнаружено, что профиль глюкозы у больных, получавших иГКС, практически не отличался от такового у пациентов, получавших плацебо, т. е. иГКС фактически не влияли на уровень гликемии. Через 10 дней уровень глюкозы крови во 2-й группе повысился по сравнению с исходным (с 126 ± 38 до 129 ± 23 мг/дл), в то время как в 1-й и 3-й группах – снизился (с 114 ± 32 до 103 ± 16 мг/дл и с 114 ± 25 до 105 ± 23 мг/дл соответственно).

Таким образом, высокие дозы небулизированного будесонида у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, так же эффективны, как и системные ГКС. Преимуществом небулизированного будесонида является меньшее влияние на обмен глюкозы, нарушение которого, как известно, является неблагоприятным фактором прогноза больных ХОБЛ [29, 30].

Основные результаты РКИ, посвященных эффективности небулизированного будесонида при обострении ХОБЛ, представлены в табл. 3.

### Практические рекомендации по использованию будесонида при обострениях БА и ХОБЛ

В ранних исследованиях, изучавших эффективность иГКС при обострении БА и ХОБЛ, использовались очень высокие дозы будесонида (12–20 мг/с), однако современные ингаляционные системы позволяют успешно применять более низкие дозы препарата. В настоящее время при обострениях БА и ХОБЛ рекомендовано использование средней дозы суспензии

будесонида в дозе 2 мг 2 раза в день (в течение 5–7 дней при БА и в течение 7–10 дней – при ХОБЛ). В ряде случаев при тяжелых обострениях обструктивных болезней легких могут потребоваться более высокие дозы будесонида – до 8 мг в сутки.

Эти рекомендации, основанные на результатах клинических исследований, соответствуют данным, полученным в экспериментальных исследованиях. Так, в перекрестном РКИ *J.H. Toogood et al.* при сравнении эквивалентности доз ингаляционного будесонида и преднизолона *per os*, было показано, что для равного снижения уровня кортизола плазмы соотношение доз небулизированного будесонида и таблетированного преднизолона для больных БА составляет 1 к 7,6 [56]. Таким образом, небулизированный будесонид в дозе 4–8 мг в день биоэквивалентен преднизолону *per os* в дозе 30–60 мг в день, т. е. тем дозам системных ГКС, которые рекомендованы современными руководствами для терапии обострений БА и ХОБЛ [1, 2, 57].

Небулайзерная терапия будесонидом хорошо сочетается с другими препаратами (бронхолитиками, муколитиками), которые также принимаются при помощи небулайзера. Для удобства пациента и повышения комплаенса возможно одновременное добавление данных препаратов вместе с будесонидом в один небулайзер. В ряде исследований было показано, что не происходит взаимодействие между суспензией будесонида и такими препаратами, как ипратропиум, фенотерол, ипратропиум / фенотерол, N-ацетилцистеин, сальбутамол, тербуталин, левалбутерол [58–60].

Таким образом, на основании современных данных можно сделать следующие выводы: небулизированный будесонид у больных с обострениями БА

Таблица 3  
РКИ, посвященные эффективности небулизированного будесонида при обострении ХОБЛ

Исследование	Больные	Дизайн исследования	Основные результаты
<i>F. Maltais et al., 2002 [53]</i>	199 больных с обострением ХОБЛ, требующих госпитализации (средний возраст – 70 ± 8 лет, ОФВ <sub>1</sub> – 0,8 ± 0,3 л, РаО <sub>2</sub> – 65 ± 15 мм рт. ст.).	Сравнение терапии будесонидом 2 мг каждые 6 ч (n = 71), либо преднизолоном <i>per os</i> 30 мг каждые 12 ч (n = 62), либо плацебо (n = 66). Все больные получали терапию бронхолитиками, антибиотиками и кислородом. Период наблюдения – 72 ч	Средние изменения ОФВ <sub>1</sub> : будесонид vs плацебо – 0,10 л (95%-ный ДИ – 0,02–0,18 л); преднизолон vs плацебо – 0,16 л (95%-ный ДИ – 0,08–0,24 л); преднизолон vs будесонид – 0,06 л (95%-ный ДИ – 0,14–0,02 л). Гипергликемия в группе системных ГКС – 10 %, в группе будесонида – 2 %
<i>С.Н. Авдеев и др., 2003 г. [54]</i>	42 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст – 67 ± 7 лет; ОФВ <sub>1</sub> – 0,82 ± 0,22 л, РаО <sub>2</sub> – 66 ± 9 мм рт. ст.)	Сравнение терапии будесонидом 2 мг каждые 12 ч (n = 21) либо плацебо (n = 21). Все больные получали терапию бронхолитиками, антибиотиками и кислородом. Период наблюдения – 10 суток	Более выраженный прирост ОФВ <sub>1</sub> в группе будесонида: через 2, 7, 10 дней – 115, 171 и 257 мл vs плацебо (53, 112 и 139 мл); прирост РаО <sub>2</sub> в группе будесонида: через 2, 7, 10 дней – 1,8; 2,3 и 5,1 мм рт. ст. vs плацебо (1,2; 2,4 и 2,6 мм рт. ст.). Более быстрое уменьшение диспноэ в группе будесонида. Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед. после терапии достоверно ниже в группе будесонид (22 % vs 50 %; p < 0,05)
<i>H. Gunen et al., 2007 [55]</i>	121 больной с тяжелым обострением ХОБЛ, (средний возраст – 64 ± 9 лет; ОФВ <sub>1</sub> – 37 ± 12 %)	Сравнение терапии будесонидом 1,5 мг каждые 6 ч (n = 32), либо преднизолоном внутривенно 40 мг каждые 24 ч (n = 40), либо плацебо (n = 39). Все больные получали терапию бронхолитиками, метилксантинами, антибиотиками и кислородом. Период наблюдения – 10 суток	Более быстрый прирост SaO <sub>2</sub> , РаО <sub>2</sub> , ОФВ <sub>1</sub> и ФЖЕЛ у больных, принимавших иГКС или сГКС, по сравнению с плацебо. В группе плацебо первое статистически значимое улучшение параметров (SaO <sub>2</sub> ) получено через 72 ч, тогда как в группе будесонида (РаО <sub>2</sub> и ФЖЕЛ) и группе преднизолона (РаО <sub>2</sub> , ФЖЕЛ и ОФВ <sub>1</sub> ) – через 24 ч. Через 7 и 10 дней лечения уровень глюкозы крови в группе преднизолона был значительно выше, чем у других больных

и ХОБЛ по влиянию на функциональные показатели не уступает системным ГКС, а по влиянию на субъективные параметры даже превосходит их. Терапия небулизированным будесонидом при обострениях БА и ХОБЛ является безопасным методом терапии, не отличается по числу побочных эффектов от плацебо и намного безопаснее терапии системными ГКС.

## Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2006 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report: NIH Publication No 02-3659. The 2006 report is available on [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225–1232.
- Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
- 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.
- 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.
- Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460.
- Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.
- Shee C.D. Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Respir. Med.* 1990; 84: 229–233.
- 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.
- Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285–295.
- Pedersen S., O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl. 39): 1–34.
- Rodrigo G., Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 698–703.
- Rodrigo G.J. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest* 2006; 130: 1301–1311.
- Belda J., Margarit G., Martinez C. et al. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 1143–1149.
- Авдеев С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (5): 189–196.
- 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.
- Dolan L.M., Kesarwala H.H., Holroyde J.C., Fischer T.J. Short-term, high-dose, systemic steroids in children with asthma: the effect on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 80: 81–87.
- 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.
- McEvoy C.E., Niewoehner D.E. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997; 111: 732–743.
- Messer J., Reitman D., Sacks H. et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 21–24.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1972; 13: 694–702.
- Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R. et al. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994; 150: 11–16.
- Nava S., Fracchia C., Callegari G. et al. Weakness of respiratory and skeletal muscles after a short course of steroids in patients with acute lung rejection. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 497–499.
- Bulpa P.A., Dive A.M., Garrino M.-G. et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med.* 2001; 27: 59–67.
- Bulpa P., Dive A., Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 782–800.
- Aberdein J., Singer M. Clinical review: a systematic review of corticosteroid use in infections. *Critical Care* 2006, 10: 203 (doi:10.1186/cc3904).
- Wood-Baker R., Walters J., Walters E.H. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir. Med.* 2007; 101: 371–377.
- Nehme O., Rachoin J.-S., Azar M. et al. Glycemic control during in-hospital corticosteroid treatment for exacerbations of obstructive airway disease. *Chest Meet. Abstr.* 2006; 130: 184S-d–185S-d.
- Baker E.H., Janaway C.H., Philips B.J. et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 284–289.
- Huiart L., Ernst P., Ranouil X., Suissa S. Oral corticosteroid use and the risk of acute myocardial infarction in chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2006; 13: 134–138.
- 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.
- 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.
34. *McFadden E.R.* Inhaled corticosteroids and acute asthma. Therapeutic breakthrough or nonspecific effect? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 677–678.
  35. *Kumar S.D., Emery M.J., Atkins N.D. et al.* Airway mucosal blood flow in bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 153–156.
  36. *Kumar S.D., Brieva J.L., Danta I. et al.* 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.
  37. *Mendes E.S., Pereira A., Danta I. et al.* Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 989–993.
  38. *Horvath G., Wanner A.* Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 172–187.
  39. *Wanner A., Horvath G., Brieva J.L. et al.* Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 235–238.
  40. *Aziz I., Lipworth B.J.* A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and 2-adrenoreceptor down-regulation after regular inhaled formoterol. *Chest* 1999; 115: 623–628.
  41. *Lin R.Y., Newman T.G., Sauter D. et al.* Association between reported use of inhaled triamcinolone and differential short-term responses to aerosolized albuterol in asthmatics in an emergency department setting. *Chest* 1994; 106: 452–457.
  42. *Gibson P.G., Salto 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.
  43. *Rowe B.H., Vethanayagam D.* The role of inhaled corticosteroids in the management of acute asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 1035–1037.
  44. *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.
  45. *Pansegrouw D.F.* Acute resistant asthma caused by excessive  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist inhalation and reversed by inhalation of beclomethasone. *S. Afr. Med. J.* 1992; 82: 179–182.
  46. *Rodrigo G.J., Rodrigo C.* Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. *Chest* 2003; 123: 1908–1915.
  47. *Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В.* Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2002; 3: 88–92.
  48. *Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н.В., Макалкин В.И.* Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2003; 6: 75–83.
  49. *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.
  50. *Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al.* On behalf of the Pulmicort Respules versus oral steroids: A prospective clinical trial in acute asthma. Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults. *BioDrugs* 2000; 14: 247–254.
  51. *Ediger D., Coskun F., Kunt Uzaslan E. et al.* Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54: 128–136.
  52. *Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др.* Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2006; 4: 58–67.
  53. *Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J.* 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.
  54. *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.
  55. *Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O., Gulbas G.* The role of nebulised budesonide in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 399–400.
  56. *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.
  57. *British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network* Guidelines on Asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl. 1): i1–i94.
  58. *Harriman A.-M., Purcell N., Fleming S. et al.* Can we mix nebulizer solutions? Stability of drug admixtures in solutions for nebulizations. *Pharm. Pract.* 1996; 6: 347–348.
  59. *Grunberg S., Magnusson P., Bladh N.* Chemical compatibility of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) with other nebulization products. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: A558.
  60. *McKenzie J.E., Cruz-Rivera M.* Compatibility of budesonide inhalation suspension with four nebulizing solutions. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 967–972.

Поступила 13.12.07

© Авдеев С.Н., 2007

УДК [616.248+616.24-036.12]-085.234.032.33