

В.И.Светлаков<sup>1,2</sup>, А.А.Карабиненко<sup>1,2</sup>, Н.М.Широкова<sup>1</sup>, И.И.Ганиева<sup>1</sup>, А.С.Соколов<sup>3</sup>, В.М.Павлов<sup>4</sup>

## Бенакорт™ — первый отечественный ингаляционный глюкокортикостероид для ингаляций через небулайзер

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии № 2 РГМУ;

<sup>2</sup> НО МФ МСЧ № 1 АМО ЗИЛ;

<sup>3</sup> НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ;

<sup>4</sup> ЗАО "Пульмомед", Москва

*V.I.Svetlakov, A.A.Karabinenko, N.M.Shirokhova, I.I.Ganieva, A.S.Sokolov, V.M.Pavlov*

## Benacort is the first Russian inhaled nebulised steroid

### Summary

The study was designed to investigate efficacy, safety and tolerability of Benacort in patients with moderate to severe acute asthma. The study involved 30 patients (19 females and 11 males, the mean ages,  $46.2 \pm 18.6$  yrs and  $54.3 \pm 13.6$  yrs respectively) with mild, moderate to severe asthma. They were divided into 2 groups: 20 patients with moderate acute asthma who received budesonide 1 000 to 2 000 mcg daily, and 10 patients with severe acute asthma, receiving the drug 2 000 to 4 000 mcg daily. Benacort was given via nebulizer 15 to 20 minutes after an inhaled bronchodilator. We monitored lung function parameters (LFP's), cardiovascular function, glucose and cortisol blood levels.

The study resulted in a stable positive improvement in LFP's. The therapy allowed reducing systemic steroid doses in steroid-dependent asthma. The treatment failed in severe resistant asthma requiring systemic steroids to be administered. The therapy with Benacort did not impact cardiovascular function, glucose level and baseline cortisol level. Eighty three per cent of the patients reported good and excellent tolerability of the drug, 5 patients (17 %) complained of the mouth dryness which did not require to cancel the treatment. The cost of the course treatment with Benacort was 3 times cheaper compared with the foreign analogue Pulmicort suspension (AstraZeneca).

### Резюме

Целью работы являлось изучить эффективность, безопасность и переносимость Бенакорта у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением бронхиальной астмы (БА). В исследование были включены 30 больных (19 женщин и 11 мужчин; средний возраст —  $46,2 \pm 18,6$  лет и  $54,3 \pm 13,6$  лет соответственно) с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-ю группу составили 20 человек с обострением средней тяжести, получавшие будесонид в дозе от 1 000 до 2 000 мкг / сут., 2-ю группу составили 10 больных с тяжелым обострением, получавшие будесонид в дозе от 2 000 до 4 000 мкг / сут. Ингаляции препарата проводились с помощью небулайзера "Turbo Boy" через 15–20 мин после ингаляции бронхолитика. Мониторировали функцию внешнего дыхания (ФВД), сердечно-сосудистой системы, уровень глюкозы и кортизола крови.

Достигнута стойкая положительная динамика показателей ФВД. При стероидозависимой БА удавалось снизить дозу системных стероидов. Невыраженный эффект наблюдался в случаях тяжелого течения БА, резистентного ко многим бронхолитическим и противовоспалительным препаратам, что требовало назначения системных стероидов. Ингаляции Бенакорта не влияли на функцию сердечно-сосудистой системы, уровень глюкозы крови и базальный уровень кортизола. 83 % больных отмечали хорошую и отличную переносимость, 5 пациентов (17 %) отмечали незначительную сухость во рту в первые дни лечения, не требовавшую отмены препарата. Стоимость курсового лечения Бенакортом приблизительно в 3 раза дешевле, чем зарубежным аналогом Пульмикортом-суспензией фирмы "AstraZeneca".

Как известно, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются наиболее эффективными препаратами для базисной терапии бронхиальной астмы (БА). ИГКС известны уже более 40 лет — с тех пор, когда были созданы аэрозольные формы гидрокортизона и преднизолона. Однако выраженное системное действие и низкий противовоспалительный эффект не позволили использовать их для терапии БА. В начале 1970-х гг. были синтезированы липофильные ГКС, которые, обладая низкой системной биодоступностью и высоким местным противовоспалительным эффектом, открыли новую страницу в лечении БА [1–4].

ГКС угнетают синтез цитокинов, миграцию в воздухоносные пути клеток воспаления и высвобождение медиаторов воспаления, способствуют восстановлению чувствительности  $\beta$ -рецепторов слизистой

оболочки бронхов к  $\beta_2$ -агонистам, что доказано и подтверждено многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями. Суммарная биодоступность препарата складывается из биодоступности дозы, абсорбированной из желудочно-кишечного тракта, и биодоступности дозы, абсорбированной из легких (респираторностью фракции ингалируемого вещества). Приблизительно от 10 % до 30 % дозы препарата попадает в легкие, а затем — в системный кровоток. Большая часть препарата, около 80 %, проглатывается. Конечная системная биодоступность этой фракции зависит от эффекта 1-го прохождения через печень. Безопасность иГКС определяется, главным образом, его биодоступностью из ЖКТ и находится в обратной пропорциональной зависимости от нее. ИГКС эффективны практически у всех больных БА, независимо от возраста или тяжести заболевания: они уменьшают симптомы астмы, улучшают функцию

легких, снижают гиперреактивность дыхательных путей, сокращают частоту обострений и госпитализаций, снижают смертность от БА, предупреждают развитие необратимой обструкции [5–11].

Основные иГКС на современном фармацевтическом рынке — беклометазона дипропионат (Бекотид, Беклазон, Беклоджет-250), флунизолид (Ингакорт), флютиказона пропионат (Фликсотид) и будесонид (Пульмикорт, Бенакорт). Отечественная промышленность, в частности ЗАО "Пульмомед", производит для лечения БА препараты будесонида. ЗАО "Пульмомед" — производитель 1-го в стране порошкового иГКС — Бенакорта [1, 12–16], доказавшего свою клиническую эффективность. Будесонид (БУД) — препарат с высокой глюкокортикоидной активностью, низкой системной биодоступностью (около 11 %), широким терапевтическим индексом и высоким системным клиренсом — известен с 1983 г. Местная активность БУД = 980 (в тесте по MacKenzie, где 1 — активность дескаметазона), период полуэлиминации — 2,8 ч, свободная фракция в плазме — 12 %, ингаляционная биодоступность — 28 %. По сравнению с другими иГКС, только флютиказон имеет местную активность 1 200 и пероральную биодоступность < 1 %, свободная фракция в плазме — 10 %. Учитывая данные *in vitro*, клиническую эффективность БУД и флютиказона можно оценить как 6 и 8 баллов соответственно [1, 3, 4, 17].

Основное преимущество ингаляционной доставки ГКС непосредственно в дыхательные пути состоит в создании здесь более высоких концентраций препарата при одновременном устранении или сведении к минимуму системных побочных эффектов. Эффективность используемых при БА лекарственных средств во многом зависит от средств их доставки. Существующие в настоящее время системы доставки препаратов в дыхательные пути можно разделить на 4 группы: дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ), включая ДАИ со спейсером и лицевой маской; ДАИ, активируемые вдохом; порошковые ингаляторы (ПИ) (капсульные, резервуарные, мультидозовые); небулайзеры, включая активируемые вдохом. Плюсы и минусы различных средств доставки описаны в многочисленных статьях и монографиях, и нет необходимости подробно на этом останавливаться [2, 18–20].

В настоящее время как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах проведения ингаляционной терапии БА широкое распространение получил небулайзерный способ доставки лекарственных ве-

ществ в дыхательные пути. Небулайзеры — устройства, используемые для получения мелкодисперсного аэрозоля из растворов лекарственных веществ с частицами < 5 микрон. В настоящее время применяются струйные и ультразвуковые небулайзеры. Небулайзеры имеют ряд преимуществ перед ДАИ. При их применении отсутствует необходимость координации, требуется минимальное сотрудничество пациента. Небулайзером могут пользоваться пациенты всех возрастных групп. Это послужило причиной широкого применения небулайзерной терапии БА в отделениях неотложной терапии и специализированных отделениях стационаров. Другим преимуществом является отсутствие пропеллента. Минус небулайзеров заключается только в их дороговизне. Также, по крайней мере теоретически, небулайзер позволяет использовать большое количество водорастворимых лекарственных препаратов. Однако на практике лишь незначительное количество препаратов производится в виде малопрцентных растворов для небулайзера, поскольку эти водорастворимые вещества не должны содержать высокого процента их плотного (солевого) состава [20–25].

Долгие годы единственным иГКС для ингаляций через небулайзер, представленным на российском рынке, был "Пульмикорт®-суспензия", действующее вещество — БУД (производитель AstraZeneca, Великобритания). В настоящее время фирмой ЗАО "Пульмомед" (Россия) начато производство 1-го отечественного иГКС для небулайзерной терапии Бенакортом™ [26–28].

Клинические испытания и дальнейшее применение Бенакорта™ в виде раствора БУД для ингаляций через небулайзер у 30 больных БА среднетяжелого и тяжелого течения дало нам основание одними из первых в России описать тактику ведения больных БА при использовании этого препарата на этапе стационарного лечения [29–31].

## Результаты и обсуждение

На базе 4-го терапевтического (пульмонологического) отделения сотрудниками кафедры госпитальной терапии № 2 РГМУ и НО МФ МСЧ № 1 АМО ЗИЛ проведено клиническое исследование препарата Бенакорт™ — раствор для ингаляций через небулайзер. Целью работы являлось изучить эффективность, безопасность и переносимость Бенакорта™ у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением БА. В исследование были включены 30 больных БА (19 жен-

Таблица 1  
Динамика функциональных показателей

|                           | Среднетяжелое обострение, n = 20 |              |            | Тяжелое обострение, n = 10 |            |            |
|---------------------------|----------------------------------|--------------|------------|----------------------------|------------|------------|
|                           | исходно                          | 3-й день     | 10-й день  | исходно                    | 3-й день   | 10-й день  |
| ОФВ <sub>1</sub> , %долж. | 61,5 ± 10,2                      | 77,5 ± 7,5   | 103 ± 7,3  | 42,2 ± 5,4                 | 56,6 ± 6,7 | 66,6 ± 5,3 |
| ФЖЕЛ, %долж.              | 74,4 ± 9,9                       | 70,95 ± 10,1 | 77,4 ± 7,8 | 49,5 ± 6,9                 | 59,7 ± 7,3 | 77,2 ± 8,8 |
| ПСВ, л / мин              | 236,2 ± 30,6                     | 366,7 ± 40,2 | 460 ± 27,8 | 138 ± 34,5                 | 252 ± 38,1 | 327 ± 41,1 |

Таблица 2  
биохимические показатели

|   | Уровень глюкозы сыворотки крови, ммоль / л |                             |
|---|--|-----------------------------|
|   | До лечения ( $M \pm m$ )                   | После лечения ( $M \pm m$ ) |
| Мужчины, $n = 11$                                       | 4,9 ± 0,9                                  | 5,57 ± 0,5                  |
| Женщины, $n = 19$                                       | 5,77 ± 1,1                                 | 5,4 ± 0,85                  |
| Уровень кортизола крови на 10-й день лечения, нмоль / л |  |                             |
| Мужчины   | 277,26 ± 25,3                              |                             |
| Женщины   | 319,31 ± 29,4                              |                             |

щин и 11 мужчин; средний возраст —  $46,2 \pm 18,6$  лет и  $54,3 \pm 13,6$  лет соответственно). 2 пациента имели БА легкого течения; 16 — средней степени тяжести и 12 — тяжелую степень БА. У всех пациентов была подтверждена обратимость бронхиальной обструкции. Учитывалось также наличие сопутствующей патологии: у 9 пациентов — артериальная гипертония (стабильная, медикаментозно контролируемая); у 1 — сахарный диабет II типа (компенсированный); у 4 — в анамнезе язвенная болезнь 12-перстной кишки (стойкая ремиссия); у 2 — полипоз носа; у 6 человек — аллергический ринит. По результатам клинико-инструментального обследования пациенты были распределены на 2 группы. 1-ю группу составили 20 человек с обострением средней степени тяжести, получавших БУД в дозе от 1 000 до 2 000 мкг / сут.; 2-ю — 10 больных с обострением тяжелой степени тяжести, получавших БУД в дозе от 2 000 до 4 000 мкг / сут. Ингаляции Бенакорта™ проводились с помощью небулайзера "Turbo Boy" ("Pari", Германия) через 15–20 мин после ингаляции подобранного бронхолитика. Оценка изменений показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась с помощью диагностического комплекса "MasterScreen Body" ("Erich Jaeger", Германия) или спироанализатора "Spirosift-3000" ("Fukuda", Япония). Ежедневный контроль объемно-скоростных показателей выдоха осуществлялся с помощью прибора "AM-1" ("Erich Jaeger", Германия) 2 раза в сутки. Оценивались следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая скорость выдоха (ПСВ), а также динамика изменений показателей в клинических анализах крови и мочи, биохимических анализах крови (3-кратно) (табл. 1).

Данные, полученные в результате исследования, показали высокую клиническую эффективность Бенакорта™ для ингаляций в ходе курсового лечения. Незначительный эффект наблюдался в тех случаях,

когда БА принимала тяжелое течение, резистентное ко многим бронхолитическим и противовоспалительным препаратам, и требовала назначения системных таблетированных ГКС.

Безопасность Бенакорта™ оценивалась по влиянию препарата на функцию сердечно-сосудистой системы (ЧСС, АД, ЭКГ), по лабораторным показателям — уровню глюкозы крови и кортизола в плазме крови. В процессе исследования установлено, что ингаляции Бенакорта™ не влияют на функцию сердечно-сосудистой системы. Уровень глюкозы крови колебался в пределах нормы. Не было отмечено снижения базального уровня кортизола (табл. 2).

25 пациентов (83 %) отмечали хорошую и отличную переносимость, у больных не было изменения вкуса, неприятных ощущений во время ингаляций и изменения общего самочувствия (табл. 3). У 5 пациентов (17 %) отмечалась незначительная сухость во рту в первые дни лечения, которая не приводила к отмене препарата и проходила самостоятельно на 3–4-й дни. Объективный контроль безопасности и переносимости показал, что у больных не было дисфонии, не отмечалось развития каких-либо реакций со стороны верхних дыхательных путей. Ни в одном случае не было отмечено грибкового поражения верхних дыхательных путей.

Таким образом, данные проведенного исследования показали, что раствор Бенакорта™ для ингаляций через небулайзер обладает высокой клинической эффективностью. Во время курсового лечения достигается стойкая положительная динамика показателей ФВД. Не выявлено каких-либо существенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и лабораторных показателей. У стероидозависимых пациентов удавалось снизить дозу системных ГКС. Переносимость препарата пациентами хорошая. По фармакоэкономическим подсчетам, стоимость курсового лечения Бенакортом™ приблизительно в 3 раза дешевле, чем зарубежным аналогом Пульмикорт-суспензия фирмы "AstraZeneca".

## Литература

1. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. М: Атмосфера; 2002.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). (Пересмотр 2002 года.) М.: Атмосфера; 2002.
3. Строк А.Б., Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикоидов. Фарматека 2004; 17: 28–34.

Таблица 3  
Переносимость ингаляционной терапии

|                          | Хороший эффект | Удовлетворительный эффект | Незначительный эффект | Всего |
|--------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------|-------|
| Среднетяжелое обострение | 12             | 7                         | 1                     | 20    |
| Тяжелое обострение       | 1              | 6                         | 3                     | 10    |
| Всего                    | 13             | 13                        | 4                     | 30    |

4. Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов. Пульмонология 1999; 2: 73–79.
5. Емельянов А.В., Шевелев С.Э., Амосов В.И. и др. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1999; 1: 39–42.
6. Карпухина Е.П., Тихова Ю.С., Никитин А.В., Горшков А.А. Эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов при стероидном варианте бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002; 57.
7. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 97 (1, pt. 2): 169–176.
8. Kelly W.H. Pharmacology of inhaled glucocorticoids. Comparative properties. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1999; 19: 725–738.
9. McGill K.A., Joseph B., Busse W.W. Corticosteroids in the treatment of asthma. Practical recommendations. Clin. Immunother. 1995; 4: 16–48.
10. Ninan T.K., Russel G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. Arch. Dis. Child. 1992; 67 (6): 703–705.
11. Szeffler S.J. Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology. J. Allergy Clin. Immunol. 1991; 88: 147–165.
12. Волкова Л.И., Будкова А.А. Клинико-морфологическая оценка эффективности Бенакорта у больных бронхиальной астмой. Томск; 2001.
13. Романова С.Е., Вахрушев Я.М., Рябова О.В. и др. Использование отечественного препарата Бенакорт в лечении бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 71.
14. Смирнова Г.И., Хованова А.В., Головинова И.А. Применение Бенакорта в лечении бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб. 2003. 73.
15. Суточникова О.А., Соколов А.С., Авдеев С.Н. Отечественные препараты для лечения бронхиальной астмы: Метод. Рекомендации. М.; 2002.
16. Суточникова О.А., Черняк А.В., Дмитров Е.В., Чучалин А.Г. Противовоспалительная активность отечественного ингаляционного кортикостероида будесонида. Пульмонология 1995; 3: 46–48.
17. Середа В.П., Свистов А.С. Может ли небулизированный будесонид быть альтернативой системным кортикостероидам при обострении бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 73.
18. Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; 2003.
19. Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит: Метод. рекомендации. М.: Атмосфера; 2002.
20. Пономаренко Г.Н., Червинская А.В., Коновалов С.И. Ингаляционная терапия. СПб.; 1998.
21. Ненашева Т.М., Романова Н.А., Жмылева О.С. Эффективность лечения небулайзерами больных с бронхиальной астмой. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 64.
22. Тисленко Л.Н., Терещенко Ю.А., Собко Е.А., Пучко Е.А. Роль небулайзерной терапии при обострении тяжелой бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 75.
23. Hess D., Fisher D., Williams P. et al. Medication nebulizer performance: effects of diluent volume, nebulizer flow and nebulizer brand. Chest 1996; 110: 498–505.
24. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: S1–S26.
25. Anderson P.J. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. Chest 2001; 120: 654–659.
26. Скачилова С.Я., Гиреева Н.Н., Павлов В.М. и др. Растворимый Бенакорт для небулайзерной ингаляции. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 192.
27. Clissold S.P., Heel R.C. Budesonide: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. Drugs 1984; 28: 485–518.
28. Llangovan P., Pedersen S., Godfrey S. et al. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. Arch. Dis. Child. 1993; 68: 356–359.
29. Карабиненко А.А., Утешев Д.Б., Светлаков В.И. Ступенчатая терапия Будесонидом у больных бронхиальной астмой на госпитальном этапе. В кн.: Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002. 56.
30. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Тищенко Р.С. и др. Эффективность раствора Бенакорта при обострении бронхиальной астмы (небулайзерная терапия). В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 67.
31. Соколов А.С., Карабиненко А.А., Светлаков В.И. Опыт применения отечественного препарата "Бенакорт" для ингаляций через небулайзер у больных бронхиальной астмой. В кн.: Материалы 14-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2004. 329.

Поступила 03.05.05  
© Коллектив авторов, 2005  
УДК 615.234.032.23