

С.Н.Авдеев, О.А.Суточникова, А.С.Белевский, А.Г.Чучалин

**ПРИМЕНЕНИЕ НЕБУЛИЗИРОВАННОГО БУДЕСОНИДА
ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Рандомизированное контролируемое исследование

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

NEBULIZED BUDESONIDE SUSPENSION IN ACUTE SEVERE EXACERBATION OF COPD.
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

S.N.Avdeev, O.A.Soutchnikova, A.S.Belevsky, A.G.Chuchalin

Summary

The randomized placebo-controlled single-hospital centre study assessed the efficacy and safety of nebulized budesonide suspension (BUD; Pulmicort Respules®) in patients with acute exacerbation of COPD. Inclusion criteria were acute exacerbation of COPD (Anthonisen et al., 1987), age elder than 50 yrs, smoking history more than 20 pack yrs, $FEV_1 < 50\%$, no use of systemic steroids in previous 30 days, no need for respiratory support. Forty-two patients with severe COPD (M:F 35:7, mean age 67 ± 7 yrs; FEV_1 0.82 ± 0.22 L, p_aO_2 66 ± 9 mm Hg) were randomized to BUD 2 mg bid ($n=21$) or nebulized placebo ($n=21$) for 10 days. All patients also received bronchodilators, antibiotics and oxygen if necessary. Treatment with BUD rather than placebo resulted in more rapid improvement in spirometry (ΔFEV_1 after 2, 7, 10 days: 115, 171 and 257 ml in BUD group vs 53, 112 and 139 ml in placebo group respectively) and oxygenation (Δp_aO_2 after 2, 7, 10 days: 1.8, 2.3 and 5.1 mm Hg in BUD group vs 1.2, 2.4 and 2.6 mm Hg in placebo group respectively). Dyspnea score also improved more rapidly in patients received BUD (the 2nd day: $p < 0.05$). The incidence of adverse events was similar between the groups. Hospital readmission rate during 8 weeks after the study therapy was significantly lower in the BUD group (22% vs 50%, $p < 0.05$). Nebulized budesonide suspension is an effective and safe adjunct to the usual treatment of acute exacerbation of COPD.

Резюме

Нами проведено рандомизированное плацебо-контролируемое одноцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности небулизированного будесонида суспензии (BUD; Pulmicort Respules®) у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Критерии включения больных: обострение ХОБЛ, возраст старше 50 лет, анамнез курения более 20 пачек/лет, $ОФВ_1 < 50\%$, неиспользование системных стероидов в течение 30 дней до начала исследования, отсутствие потребности в респираторной поддержке. В исследование были включены 42 больных ХОБЛ (М:Ж 35:7, средний возраст 67 ± 7 лет; $ОФВ_1$ $0,82 \pm 0,22$ л, p_aO_2 66 ± 9 мм рт.ст.), которые методом рандомизации были разделены на 2 группы: терапия BUD 2 мг 2 раза в сутки ($n=21$) и терапия плацебо ($n=21$) в течение 10 дней. Все больные также получали бронхолитики, антибиотики и кислород при необходимости. Терапия ингаляционным BUD по сравнению с плацебо привела к более выраженному улучшению параметров ФВД (прирост $ОФВ_1$ через 2, 7, 10 дней: 115, 171 и 257 мл в группе BUD против 53, 112 и 139 мл в группе плацебо) и оксигенации (прирост p_aO_2 через 2, 7, 10 дней: 1,8, 2,3 и 5,1 мм рт.ст. в группе BUD против 1,2, 2,4 и 2,6 мм рт.ст. в группе плацебо). Уменьшение диспноэ было достигнуто более быстро у больных, принимавших BUD (2-й день; $p < 0,05$). 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 BUD (22% против 50%, $p < 0,05$).

Основной причиной обращения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных [9,36]. Традиционными компонентами

терапии обострения ХОБЛ являются бронхолитики, антибиотики и кислородотерапия [15]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных в течение последнего 10-летия, получены доказательства о положительной роли глюкокортикостероидов (ГКС) при обострении ХОБЛ: показа-

на способность системных ГКС давать дополнительный эффект в улучшение функциональных показателей, снижать риск "неудач" терапии и сокращать длительность пребывания больных в стационаре [10,24].

Однако существуют определенные опасения при назначении системных ГКС больным ХОБЛ: среди таких больных очень высока доля пожилых людей с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, язвенная болезнь), поэтому терапия ГКС даже на протяжении короткого срока может привести к развитию серьезных побочных эффектов [24]. Альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ могут быть ингаляционные стероиды, которые обладают безопасным клиническим профилем [26]. Оптимальной ингаляционной техникой доставки препаратов при тяжелом обострении ХОБЛ являются небулайзеры [32]. В настоящее время появились данные об эффективности использования одного из немногих, доступных для небулизации препаратов ГКС — будесонида (Пульмикорт Суспензия™, "Astra-Zeneca", Швеция) — при обострении бронхиальной астмы [17], длительной терапии больных с тяжелой стероидозависимой бронхиальной астмой [25], у больных, перенесших трансплантацию сердце-легкое [35].

Целью этого исследования являлось изучение клинической эффективности и безопасности небулизированного будесонида (Пульмикорт Суспензия™) при обострении ХОБЛ.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные ХОБЛ, диагноз которых подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [15]. Все пациенты отвечали критериям обострения ХОБЛ *Anthonsen и соавт.* [3]: усиление одышки, увеличение количества мокроты, увеличение степени "гнойности" мокроты и соответствовали следующим критериям: возраст старше 45 лет, анамнез курения более 20 пачек/лет, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) <50% от должного. Из исследования исключались больные с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита; принимавшие системные стероиды как минимум за 1 мес до настоящей госпитализации; пациенты с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбозом ветвей легочной артерии; пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД); больные, нуждавшиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный

ацидоз с $pH < 7,3$). От всех больных было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Протокол исследования

Исследование носило проспективный, рандомизированный, слепой плацебо-контролируемый характер (рис.1). Рандомизация больных проводилась в течение первых 12 ч от момента госпитализации в стационар. Больные были случайным методом (непрозрачные запечатанные конверты) разделены на 2 группы: 1-я — терапия ингаляционным пульмикортом 2 мг 2 раза в сутки; 2-я — терапия ингаляционным плацебо (физиологический раствор) 2 раза в сутки.

Длительность терапии во всех группах составляла 10 дней.

Ингаляция активного препарата и плацебо проводилась при помощи небулайзера "Pari LC Plus" ("Pari GmbH", Starnberg, ФРГ) и компрессора "Pulmo-Aide" ("DeVilbiss", США) (фиксированный воздушный поток 6 л/мин) до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*). Данный тип сочетания небулайзер — компрессор считается оптимальным при ингаляции суспензии будесонида [5].

Допустимая сопутствующая терапия включала ингаляционные симпатомиметики и антихолинэргические препараты, антибиотики, кислород, препараты теофиллина.

В ходе исследования проводилась оценка клинических показателей, включая диспное (ежедневно), параметров функции внешнего дыхания — ФВД (исходно, на 2, 4, 7 и 10-й дни исследования), газового состава артериальной крови, электролитов и глюкозы (исходно, на 2, 7 и 10-й дни исследования), побочных эффектов терапии (ежедневно). После завершения курса терапии в течение последующих 8 нед проводилась оценка рецидивов обострения ХОБЛ (обращение за медицинской помощью к врачу поликлиники или повторная госпитализация в стационар).

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой поток-объем на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* ("Erich Jaeger", Германия). При анализе спирометрии использовались следующие показатели: ОФВ₁ и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Полученные результаты оценивались при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [27].

Газовый анализ артериальной крови проводился экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 ("Radiometer Copenhagen", Дания). Кровь брали для анализа путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Уровень электролитов артериальной крови (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺) определяли при помощи автоматического анализатора EMB-100 ("Radiometer Copenhagen", Дания).

Клиническое исследование включало оценку диспное, частоту дыхательных движений (ЧДД), часто-



Рис.1. Дизайн исследования.

ту сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД).

Субъективный уровень диспноэ оценивался пациентом самостоятельно по визуальной аналоговой шкале (VAS) (0–100 мм: 0 — нет одышки, 100 мм — максимально возможная одышка) [14].

Статистический анализ. Все численные данные представлены как $mean \pm SD$. Достоверность различий количественных показателей между группами определялись при помощи непарного t -критерия Стьюдента и критерия *Mann-Whitney U*-тест (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — при помощи теста Фишера. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного t -критерия Стьюдента. Для оценки различий одноименных показателей между группами был использован тест ANOVA. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0. StatSoft, Inc.*

Результаты

В течение 10 мес (июнь 2001 г. — апрель 2002 г.) предварительному анализу на предмет включения в исследование (скрининг) были подвергнуты 103 больных с обострением ХОБЛ, из которых 47 больных, соответствующих критериям включения, были включены в исследование (1-я группа: терапия пульмикортом, $n=24$; 2-я группа: терапия плацебо, $n=23$). Однако до завершения 10-дневного срока терапии из 1-й группы выбыли 3 больных (1 больной — нарастание ОДН и инициация респираторной поддержки, 1 больной — отказ от продолжения терапии, 1 больной — преждевременная выписка из стационара) и из 2-й группы выбыли 2 больных (1 больной — перевод в отделение интенсивной терапии по поводу развития острого коронарного синдрома, 1 больной — отказ от продолжения ингаляционной терапии). Таким образом, в окончательный анализ были включены данные 42 больных (по 21

больному в каждой группе). По своим исходным клиническим, демографическим и функциональным показателям сформированные группы сравнения практически не отличались друг от друга (табл.1), в основном больные имели тяжелую форму ХОБЛ и развитие обострения заболевания сопровождалось умеренной гипоксемией и гиперкапнией.

Изменение функциональных параметров ФВД в ходе терапии

В течение времени исследования в обеих группах больных отмечалось увеличение показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ (табл.2). Однако прирост данных параметров оказался более значимым у больных, принимавших пульмикорт (рис.2). При межгрупповом сравне-

Таблица 1

Характеристика пациентов ХОБЛ

Характеристика больных	Пульмикорт	Плацебо
Число больных	21	21
Возраст, годы	66,6±7,4	67,5±6,7
Пол: М/Ж	17/4	18/3
BMI, кг/м ²	23,5±4,6	24,3±5,0
Длительность заболевания, годы	18,1±3,4	16,8±4,9
Стаж курения, пачка/лет	51±6	54±9
Число обострений в 1 год	4,2±1,8	3,5±1,4
ОФВ ₁ , л	0,81±0,20	0,84±0,23
ОФВ ₁ , %	26±7	28±7
ФЖЕЛ, л	2,06±0,45	2,00±0,43
ФЖЕЛ, %	51±10	50±10
p_aO_2 , мм рт.ст.	66,1±8,8	65,7±8,5
p_aCO_2 , мм рт.ст.	44,2±3,8	44,0±4,6
pH	7,37±0,02	7,37±0,03
S_aO_2 , %	93±4	93±3
Эозинофилы крови, %	0,7±0,6	0,8±0,6
Базисная терапия:		
ингаляционные β_2 -агонисты	21	21
ингаляционный ипратропиум	8	11
ингаляционные стероиды	3	5
теофиллины	9	5
кислород	2	1
Сопутствующие заболевания:		
сахарный диабет	4	5
артериальная гипертензия	7	5
ишемическая болезнь сердца	12	10
язвенная болезнь	5	5
артрит, артроз	6	3

Примечание. BMI — индекс массы тела, $p > 0,005$.

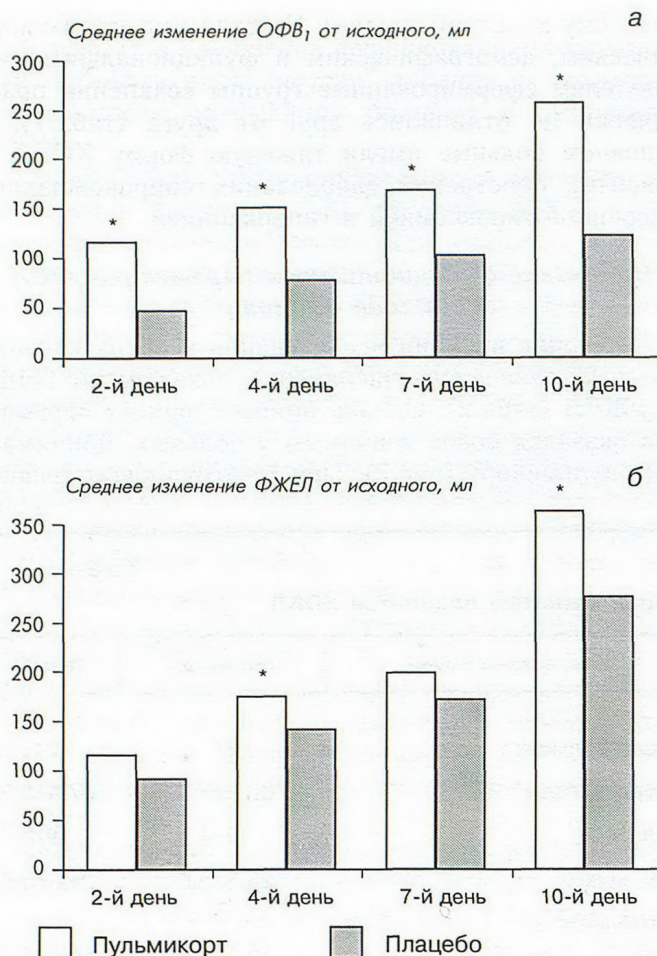


Рис.2. Средний прирост показателей ОФВ₁ (а) и ФЖЕЛ (б) на протяжении периода исследования.

* $p \leq 0,05$; vs placebo

нии ANOVA функциональных показателей было выявлено статистически значимое различие как по показателю ОФВ₁, так и по ФЖЕЛ (см. табл.2), причем наибольшие различия между группами определялись на 10-й день терапии.

Изменение газового состава артериальной крови и электролитов

Во время исследования показатели газового состава артериальной крови улучшились в обеих группах. Динамика снижения $p_a\text{CO}_2$ оказалась сходной в обеих группах ($p < 0,05$, см. табл.2). Более быстрый прирост $p_a\text{O}_2$ наблюдался у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы (рис.3). При межгрупповом сравнении ANOVA газометрических показателей статистически значимых различий выявлено не было.

Изменение клинических показателей

В ходе терапии в обеих группах наблюдалось снижение тахипноэ (в 1-й группе от $24,7 \pm 3,4$ до $19,6 \pm 1,9$ мин⁻¹, $p < 0,001$ и во 2-й группе снижение ЧДД от $24,5 \pm 3,8$ до $20,1 \pm 2,2$ мин⁻¹, $p < 0,001$) и тахикардии (в 1-й группе от 102 ± 8 до 85 ± 6 мин⁻¹, $p < 0,001$ и во 2-й группе от 107 ± 10 до 88 ± 9 мин⁻¹, $p < 0,001$), однако достоверных межгрупповых различий обнаружено не было.

При сравнении показателя диспноэ было выявлено снижение выраженности данного показателя к концу периода терапии на 49% у больных, принимавших пулмикорт, и на 40% у пациентов, получавших плацебо. Однако, несмотря на сходную динамику показателя в обеих группах, более быстрое улучшение диспноэ наблюдалось в 1-й группе, причем различие

Таблица 2

Показатели ФВД и газового состава артериальной крови больных ХОБЛ на протяжении периода исследования

Показатели	ОФВ ₁ , л	ФЖЕЛ, л	$p_a\text{O}_2$, мм рт.ст.	$p_a\text{CO}_2$, мм рт.ст.
Пулмикорт:				
T ₀	0,81±0,20	2,06±0,45	66,1±8,8	44,2±3,8
T ₂	0,92±0,26	2,18±0,51	67,9±7,9	43,7±4,0
T ₄	0,96±0,21	2,23±0,32	68,4±8,0	41,6±3,5
T ₇	0,98±0,30	2,26±0,46	—	—
T ₁₀	1,07±0,17	2,41±0,31	71,2±8,7	40,1±3,3
Плацебо:				
T ₀	0,84±0,23	2,00±0,43	65,7±8,5	44,0±4,6
T ₂	0,89±0,27	2,10±0,42	66,9±8,1	43,9±3,8
T ₄	0,90±0,15	2,17±0,33	68,1±7,3	42,3±3,7
T ₇	0,95±0,28	2,18±0,41	—	—
T ₁₀	0,97±0,14	2,24±0,25	68,2±6,6	40,5±3,8
<i>p</i>	0,0439	0,0448	NS	NS

Примечание. Все представленные показатели получены после ингаляции сальбутамола. T₀ — исходные данные, T₂ — данные во 2-й день, T₄ — данные в 4-й день, T₇ — данные в 7-й день, T₁₀ — данные в 10-й день, *p* — межгрупповое сравнение ANOVA; NS — достоверных различий нет.

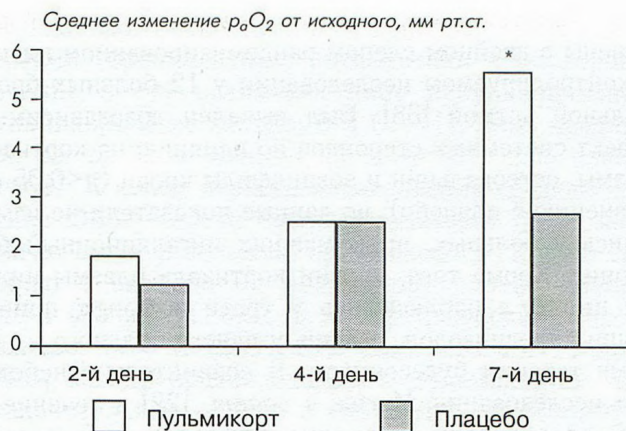


Рис.3. Средний прирост показателя p_{aO_2} на протяжении периода исследования.

* $p < 0,05$; vs placebo

оценки диспное по VAS оказалось статистически достоверным на 2-й день терапии ($p=0,037$) (рис.4).

Побочные эффекты терапии и рецидивы обострения ХОБЛ

Ингаляционная терапия пульмикортом хорошо переносилась пациентами. Среди побочных эффектов в 1-й группе были отмечены гипергликемия: глюкоза крови >7 ммоль/л (3 эпизода), гипокалиемия: $K^+ < 3,5$ мэкв/л (3 эпизода), сухость во рту (2 эпизода), охриплость голоса (1 эпизод), кашель (1 эпизод). У больных, принимавших плацебо, наблюдались гипокалиемия (4 эпизода), кашель (2 случая), першение в горле (1 случай), сухость во рту (1 эпизод), гипергликемия (1 эпизод). Эпизоды гипергликемии были скорректированы диетой и медикаментозной терапией. Кроме случаев снижения K^+ крови, не было отмечено других электролитных расстройств. Ни в одном случае развитие побочных эффектов не препятствовало дальнейшему проведению ингаляционной терапии. Таким образом, не было выявлено различий по частоте развития нежелательных реакций между пациентами двух сравниваемых групп.

Информация о рецидивах обострения ХОБЛ в течение 8 нед после окончания исследования была получена у 18 больных 1-й группы и 16 больных 2-й группы. Число рецидивов было достоверно ниже у больных, получавших ингаляционный пульмикорт (4 пациента), по сравнению с больными, принимавшими плацебо (8 пациента) ($p=0,0488$).

Дискуссия

Подходы к назначению ГКС при обострении ХОБЛ претерпели значительные изменения в течение последних 5 лет. Если ранее рекомендации к их приему были основаны больше на мнении экспертов, чем на строгих научных доказательствах, то к настоящему времени роль ГКС при терапии обострения ХОБЛ считается доказанной [4,15,31]. Предпосылками положительного эффекта ГКС при обострении

ХОБЛ являются умеренное увеличение числа эозинофилов в слизистой дыхательных путей [28] и повышение уровня воспалительных цитокинов IL-6 [6], т.е. воспалительный ответ, который может быть подавлен кортикостероидами, в то время как при стабильном течении ХОБЛ в развитии воспаления принимают участие другие клеточные популяции (нейтрофилы, CD8-лимфоциты) и цитокины (IL-8, TNF- α), что объясняет невысокий эффект стероидов вне обострения заболевания [37].

На основе результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) можно сделать следующие выводы: системные ГКС значительно улучшают функциональные легочные показатели к 3–5-му дню терапии, сокращают время госпитализации и снижают риск "неудач" терапии; длительность назначения стероидов не должна превышать 10–14 дней, средних доз ГКС (эквивалент 30–40 мг преднизолона *per os*) достаточно для достижения положительного клинического эффекта [1,2,7,12,29,35]. Поэтому современные международные руководства рекомендуют назначение внутривенных и оральных форм ГКС всем госпитализированным больным с обострением ХОБЛ [15]. Но в то же время некоторые рекомендации не столь категоричны, например, заключение метаанализа из *Cochrane Library* звучит следующим образом: "Терапия оральными или парентеральными кортикостероидами повышает скорость улучшения легочных функциональных показателей в течение первых 72 ч при обострении ХОБЛ, однако при этом значительно повышая риск развития побочных эффектов терапии" [39]. Более того, некоторые эксперты считают назначение системных ГКС больным с обострением ХОБЛ нецелесообразным [13].

Серьезными основаниями для беспокойства при назначении системных ГКС является высокий риск развития побочных эффектов [20]. В большинстве РКИ, приведенных выше, побочные эффекты плохо документированы. Однако в тех работах, где эти данные тщательно анализировались, представлена картина о значительном числе побочных реакций у больных, принимавших ГКС. Так, в исследовании

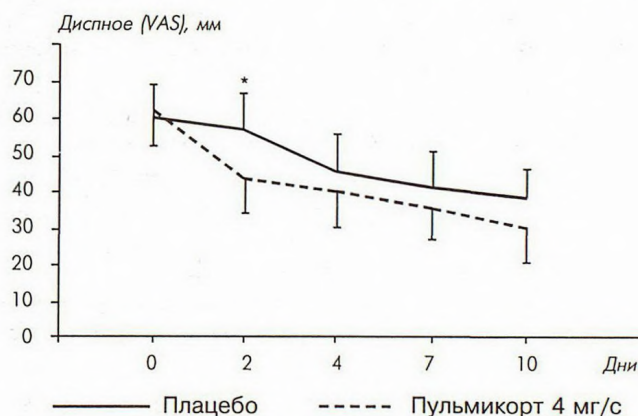


Рис.4. Динамика показателя диспное (VAS) в течение периода исследования.

* $p < 0,037$

SCCOPE гипергликемия, требующая дополнительной терапии, чаще наблюдалась на фоне терапии стероидами (15 и 4% в группе плацебо, $p=0,002$), кроме того, большее число больных группы терапии ГКС требовали повторной госпитализации в стационар (4,4 и 1,2%, $p=0,07$) и особую тревогу вызывала тенденция к более частому развитию пневмоний во время терапии ГКС [24]. В исследовании *Aaron и соавт.* [1], посвященном сравнению терапии оральными ГКС и плацебо у больных с обострением ХОБЛ после выписки из отделения неотложной терапии, 10-дневный курс терапии преднизолоном в дозе 40 мг достоверно чаще приводил к повышению аппетита (46% против 22% в группе плацебо, $p=0,003$), прибавке массы тела (13% против 1%, $p=0,01$), бессоннице (48% против 21%, $p=0,001$), и имела тенденция к более частому развитию эпизодов депрессии (19% против 10%, $p=0,14$) и тревоги (27% против 19%, $p=0,28$).

Достаточно хорошо документированы такие серьезные побочные реакции системных ГКС во время непродолжительных курсов терапии, как подавление функции надпочечников [16], снижение минеральной плотности костей и даже переломы позвонков [19], острые язвы желудка [21], миопатии периферических и дыхательных мышц [11,23], инфекционные осложнения, в том числе и такие фатальные, как инвазивный легочный аспергиллез [8]. С позиции оценки риск-польза терапии следует помнить, что типичный больной ХОБЛ — это человек пожилого возраста с несколькими сопутствующими заболеваниями, который может быть особенно уязвим к терапии стероидами. 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 совсем не безопасной для такого больного. Например, риск развития стероидной миопатии очень высок при достижении больным кумулятивной дозы системных стероидов 600–900 мг (в пересчете на преднизолон) [11], а реальная угроза развития инвазивного легочного аспергиллеза у больных ХОБЛ возникает при достижении кумулятивной дозы преднизолона 700 мг [8], т.е. тех доз, которые нередко получает больной ХОБЛ во время обострения заболевания.

Более безопасной альтернативой системным ГКС являются ингаляционные стероиды. Преимуществом ингаляционных ГКС является гораздо меньший риск развития побочных эффектов при их использовании [26]. Для терапии больных с тяжелым обострением ХОБЛ в качестве способа доставки аэрозоля ГКС мы выбрали небулайзер, так как тяжесть состояния больных, возраст и их невысокая кооперация затрудняют правильное использование других типов ингаляторов, кроме того, небулайзер легко обеспечивает доставку высокой дозы ингаляционных препаратов. Системные эффекты небулизированного будесонида в дозах 1, 2 и 4 мг/сут и орального преднизолона в дозах 5, 10 и

20 мг (длительность каждого режима 7 дней) были изучены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 12 больных бронхиальной астмой [38]. Был выявлен дозозависимый эффект системных стероидов по влиянию на кортизол плазмы, остеокальцин и эозинофилы крови ($p<0,05$ по сравнению с плацебо), но данные показатели не изменились у больных, принимавших ингаляционный будесонид. Кроме того, уровни кортизола плазмы ниже 150 нмоль/л наблюдались у трети больных, принимавших преднизолон, и лишь у одного больного — во время терапии будесонидом. В сравнительно небольшом исследовании *Morice и соавт.* [22] в течение 5 дней проводилось сравнение эффектов небулизированного будесонида в дозе 2 мг 2 раза в сутки и орального преднизолона в дозе 30 мг в сутки у 19 больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Оба режима терапии привели к сходному улучшению функциональных легочных показателей, однако биохимические маркеры системной активности стероидов, такие как метаболиты стероидов в моче и остеокальцин сыворотки, были менее изменены у больных, принимавших ингаляционный будесонид (табл.3).

Использование небулизированных ГКС в качестве альтернативы системным стероидам оказалось успешным в "острых" ситуациях, таких как тяжелое обострение бронхиальной астмы у взрослых [17] и детей [33]. Данных об эффективности ингаляционных стероидов у больных с ХОБЛ пока немного. Наше исследование показало, что терапия небулизированным будесонидом улучшает объективные (спирометрия и газометрия) и субъективные показатели (диспноэ) и ускоряет разрешение обострения у больных с обострением ХОБЛ. Кроме того, что особенно важно в данной ситуации, небулизация будесонида является безопасным методом терапии, не отличаясь по числу побочных эффектов от плацебо. Кроме нашей работы, к настоящему времени опубликовано всего лишь одно исследование, посвященное использованию небулизированных ГКС при обострении ХОБЛ.

В мультицентровом двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании *Maltais и соавт.* [18] проводили сравнение эффективности ингаляционных и системных стероидов у 199 больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных

Таблица 3
Биохимические маркеры системной активности ГКС у больных ХОБЛ [22]

Маркеры	Пульмикорт (4 мг/с)	Преднизолон (30 мг/с)
Метаболиты стероидов в моче, мг/сут	2012	1079
Остеокальцин сыворотки, нг/мл	2,3	0,6
Соотношение кальция/креатинин мочи	0,28	0,53

в стационар. Всем больным в дополнение к основной терапии (бронхолитики, антибиотики и кислород) в течение 3 сут назначали либо небулизированный пульмикорт 2 мг каждые 6 ч ($n=71$), либо преднизолон *per os* 30 мг каждые 12 ч ($n=62$), либо плацебо ($n=66$). К концу периода исследования среднее изменение ОФВ₁ (после бронходилататора) было значительно выше у больных, принимавших ГКС, по сравнению с плацебо — пульмикорт против плацебо: 0,10 л (95% ДИ: 0,02–0,18 л); преднизолон против плацебо: 0,16 л (95% ДИ: 0,08–0,24 л). Различия ОФВ₁ между преднизолоном и пульмикортом было незначительны: — 0,06 л (95% ДИ: $-0,14 \pm 0,02$ л). Число серьезных побочных эффектов было сходным во всех группах, однако число гипергликемических реакций было выше у больных, принимавших преднизолон (10%). Таким образом, при обострении ХОБЛ небулизированный пульмикорт по своей клинической эффективности не уступал оральным ГКС, но сопровождался меньшим числом побочных реакций.

Несмотря на полученные сходные результаты, существуют определенные различия нашего исследования и работы *Maltais и соавт.* [18]. Например, в схемах назначения пульмикорта: 8 мг/с в течение 3 дней у наших коллег и 4 мг/с в течение 10 дней у нас. Выбор нами более длительного периода терапии основан на данных работы *Seyiner и соавт.* [29], продемонстрировавших большую эффективность 10-дневного курса терапии системными ГКС над 3-дневным курсом. Кроме того, больные, включенные в наше исследование, имели несколько более тяжелое обострение по сравнению с больными исследования *Maltais и соавт.* (средний рН артериальной крови 7,37 и 7,41 соответственно).

Наше исследование показало, что терапия ингаляционными ГКС больных ХОБЛ во время обострения приводит не только к более быстрому восстановлению функциональных показателей, но и позволяет снизить число рецидивов обострения после выписки из стационара. Подобный эффект терапии был показан при использовании системных стероидов. В недавно проведенном исследовании *Aaron и соавт.* у больных с обострением ХОБЛ терапия преднизолоном сопровождалась меньшим числом рецидивов обострения в течение 30 дней после лечения по сравнению с назначением плацебо (27% против 43%, $p=0,05$) [1]. В проспективном исследовании *Seemungal и соавт.*, посвященном изучению временной динамики обострений ХОБЛ, были получены созвучные данные: после терапии системными ГКС значительно увеличивается среднее время до нового обострения (84 дня у больных, получавших стероиды, и 60 дней у пациентов, не получавших стероиды, $p=0,037$) [30]. Возможным объяснением положительного влияния ГКС на снижение числа рецидивов обострений ХОБЛ является влияние стероидов на молекулы адгезии, в частности усиление *down*-регуляции ICAM-1 — рецептора, ответственного за взаимодействие вирус-эпителиальная клетка, что в свою очередь приво-

дит к снижению частоты обострений ХОБЛ, связанных с вирусными инфекциями [34].

Таким образом, на основании полученных данных, можно сделать следующие выводы: 10-дневный курс терапии небулизированным пульмикортом (4 мг/с) улучшает объективные и субъективные параметры больных ХОБЛ и ускоряет разрешение обострения болезни. Терапия небулизированным пульмикортом при обострении ХОБЛ является безопасным методом терапии, не отличается по числу побочных эффектов от плацебо и может уменьшить число рецидивов обострения ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2618–2625.
2. Albert R.K., Martin T.R., Lewis S.W. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 753–758.
3. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1987; 106:196–204.
4. Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A summary and appraisal of published evidence. *Clinical practice guideline, part 2. Ibid.* 2001; 134: 134: 600–620.
5. Barry P.W., O'Callaghan C. The output of budesonide from nebulizers. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1998; 102: 321–322.
6. Bhowmik A., Seemungal T.A.R., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–120.
7. Bullard M.J., Shiumn-Jen L., Ying-Huang T. et al. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am. J. Emerg. Med.* 1996; 14: 139–143.
8. 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.
9. Connors A.F.Jr., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
10. 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.
11. 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.
12. Emerman C.L., Connors A.F., Lukens T.W. et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989; 95: 563–567.
13. Fagon J.Y. Faut-il utiliser des corticoides au cours de l'insuffisance respiratoire aigue des insuffisances respiratoires chroniques obstructive? *Rean Urg* 1998; 7 (suppl.1): 32–34.
14. Gift A.G. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab. Nurs.* 1989; 14: 313–325.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001. 1–100.
16. 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.
17. Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al. On behalf of the PulmicortT Respules versus Oral Steroids: A prospective clinical trial in acute asthma (prospects). Adult study team.

- Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults. *BioDrugs* 2000; 14: 247–254.
18. *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.
 19. *McEvoy C.E., Niewoehner D.E.* Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997; 111: 732–743.
 20. *McEvoy C.E., Ensrud K.E., Bender E. et al.* Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 704–709.
 21. *Messer J., Reitman D., Sacks H. et al.* Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 21–24.
 22. *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.
 23. *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.
 24. *Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al.* Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.
 25. *Otulana B.A., Varma N., Bullock A., Higgenbottam T.W.* High dose nebulized steroid in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir. Med.* 1992; 86: 105–108.
 26. *Pedersen S., O'Byrne P.* A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl.39): 1–34.
 27. *Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl.16): 5–40.
 28. *Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al.* Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1646–1652.
 29. *Sayiner A., Aytemur Z.A., Cirit M., Unsal I.* Systemic glucocorticosteroids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 726–730.
 30. *Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al.* Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.
 31. *Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson C.* The evidence base for management of acute exacerbations of COPD. Clinical practice guideline, part 1. *Chest* 2001; 119: 1185–1189.
 32. *Stoller J.K.* Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 988–994.
 33. *Sung L., Osmond M.H., Klassen T.* Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad. Emerg. Med.* 1998; 5: 209–213.
 34. *Takao M., Higgenbottam T.W., Audley T. et al.* Effects of inhaled steroids (Budesonide) on acute and chronic lung function in heart-lung transplant patients. *Transplant Proceedings* 1995; 27: 1284–1285.
 35. *Terajima M., Yamaya M., Sekizawa K. et al.* Rhinovirus infection of primary cultures of human tracheal epithelium: role of ICAM-1 and IL-1beta. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: L749–L759.
 36. *Thompson W.H., Nielson C.P., Carvalho P. et al.* Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 407–412.
 37. *Wedzicha J.A.* Oral corticosteroids for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55 (suppl.1): S23–S27.
 38. *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.
 39. *Wood-Baker R., Walters E.H., Gibson P.* Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Oxford, UK: Update Software; 2002; issue 2.

Поступила 25.07.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–07

А.Г.Чучалин¹, А.С.Белевский¹, И.В.Смоленов², Н.А.Смирнов², Я.Г.Алексеева²

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ НИИ пульмонологии Минздрава РФ;

² Волгоградский государственный медицинский университет

QUALITY OF LIFE OF ASTHMA PATIENTS IN RUSSIA: RESULTS
OF MULTI-CENTER POPULATION STUDY

A.G.Chuchalin, A.S.Belevsky, I.V.Smolenov, N.A.Smirnov, Ya.G.Alexeeva

Summary

The aim of this study was to evaluate the quality of life in Russian men (population-based study) and in bronchial asthma patients. This project involved 3,500 people aged 18 to 74 yrs from 22 regions of Russia. The following groups were formed: 1,500 randomized inhabitants from 22 cities, 1,050 well-controlled asthma patients (according to the Bateman's criteria) and 1,050 poor-controlled asthma patients. The Russian version of MOS SF-36 questionnaire was used.