8. *Omoto E., Deguchi S., Kimura F.* Low-dose melphalan for treatment of high-risk muelodusplastic syndromes. Leukemia 1996; 10 (4): 609–614.
9. *Pukhalsky A., Toptygina A., Khaidukov S.* Mediat. Inflam. 1995; 4: 175–180.
10. Self-reported asthma prevalence among adults — United States, 2000. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2001; 50 (32): 682–686.
11. U.S. pharmacopeial convention drug information — United States pharmacopeial convention. Updated: March 1997. New York; 1997; vol.I.

Поступила 23.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.357.45.032.23

*А.Н.Цой, Л.С.Аржакова, В.В.Архипов*

# ФАРМАКОДИНАМИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ММА им. И.М.Сеченова

PHARMACODYNAMICS AND CLINICAL EFFICACY OF INHALED GLUCOCORTICOSTERIODS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION

*A.N.Tsoy, L.S.Arzhakova, V.V.Arkhipov*

Summary

The aim of the study was to evaluate pharmacodynamics and clinical efficacy of inhaled glucocorticosteriods (IGCS) when used via nebulizer or spacer in patients with bronchial asthma (BA) exacerbation needed to be admitted to a hospital.

The study involved 40 patients with BA exacerbation (the average age was 40.1±5 years, males/females ratio was 27.5%/72.5%) having the forced expiratory volume for 1 sec ($FEV_1$) of 30–65% of the predictive values.

The patients were randomly divided to 3 groups: 13 patients received budesonide suspension via nebulizer in the dose of 1000 mcg once, 11 patients received flunisolide hemihydrate in a form of an aerosol inhaler with a high volume spacer (1 l) in the dose of 250 mcg every 10 min during 2.2 h (the total dose was 3250 mcg). Other 16 patients were given oral prednisolone 40 mg once.

The therapy efficacy was assessed with regard to $FEV_1$ dynamics in 1, 3 and 6 h starting the therapy. The treatment safety was evaluated regarding the patients' complaints, arterial blood pressure level, heart beat rate and a length of the *QT* interval.

All the patients demonstrated the $FEV_1$ growth which was the higher in the patients treated with budesonide. The maximal $FEV_1$growth level (189.1% of the initial value) in this group was noted in 6 h after beginning the treatment. Flunisolide patients showed the maximal $FEV_1$ increase (150% of the initial value) in 1 h of the therapy, but there was no the further $FEV_1$ growth and for the next 5 h there was no any significant changes in the $FEV_1$ level.

The high doses of IGCS in patients with moderate and severe BA exacerbations who had not received GCS before were more effective and an action came faster compared with those of the oral prednisolone. The less doses of budesonide influenced to bronchial passability parameters more considerable than flunisolide.

Резюме

Целью исследования была оценка фармакодинамики и клинической эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при их применении через небулайзер и спейсер у больных с обострением бронхиальной астмы (БА), требующим госпитализации в стационар.

В исследование было включено 40 больных с обострением БА (средний возраст 40,1±5 лет, отношение мужчины/женщины — 27,5%/72,5%) и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) 30–65% от должной величины.

Больные были рандомизированы для участия в исследовании на 3 группы: 13 больных получили суспензию будесонида через небулайзер — 1000 мкг однократно, 11 больных получали флунизолид гемигидрат в виде аэрозольного ингалятора со спейсером большого (1 л) объема по 250 мкг каждые 10 мин в течение 2,2 ч (общая доза 3250 мкг). Еще 16 больных получали при поступлении преднизолон внутрь в дозе 40 мг однократно.

Эффективность лечения оценивалась по динамики $ОФВ_1$ спустя 1, 3 и 6 ч после начала лечения. Безопасность терапии оценивалась по жалобам больных, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений и продолжительности интервала *QT*.

У больных в 3 группах в течение исследования отмечается увеличение показателя $ОФВ_1$, наиболее выраженного у больных, получавших будесонид. Максимальный уровень увеличения $ОФВ_1$ у больных, получавших будесонид (189,1% от исходного), отмечался спустя 6 ч после начала лечения. У больных, получавших флунизолид, максимальное улучшение уровня $ОФВ_1$ (на 150% от исходного) было отмечено через 1 ч от начала лечения, но в дальнейшем дополнительного увеличения $ОФВ_1$ не наблюдалось и на протяжении следующих 5 ч уровень $ОФВ_1$ значимых изменений не претерпел.

Применение высоких доз ИГКС для купирования умеренных и тяжелых обострений БА у больных, ранее не получавших ГКС, демонстрирует более высокую эффективность и более быстрое начало действия, чем лечение преднизолоном перорально. При этом влияние будесонида на величину бронхиальной проходимости при меньшей дозировке является более выраженным, чем действие флунизолида.

В последнее 10-летие ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) отводится центральная роль в лечении бронхиальной астмы (БА). Согласно международным руководствам по терапии БА назначение этих лекарственных средств (ЛС) показано больным, у которых симптомы заболевания возникают 2 раза в неделю или чаще [1,9]. Положительное влияние ИГКС на течение заболевания определяется их выраженной противовоспалительной активностью [4] и способностью увеличивать число $\beta_2$-адренорецепторов бронхов и их чувствительность к β-агонистам [3]. Назначение ГКС в виде ингаляций имеет несомненные преимущества по сравнению с пероральным приемом благодаря меньшей выраженности системных эффектов [4] и более высокой степени проникновения в ткани респираторного тракта [17]. Не все больные способны адекватно применять ИГКС с помощью аэрозольного дозированного ингалятора (АДИ) [9], поэтому в последнее время широкое распространение получили альтернативные способы доставки этих ЛС: ингаляторы с автоматическим высвобождением препарата, спейсеры и небулайзеры [2,18]. Использование альтернативных методов доставки позволяет с успехом применять ИГКС у детей, пожилых больных [4], а также у больных с дыхательной недостаточностью на фоне обострений БА [11].

Традиционно для терапии обострений БА ГКС назначаются перорально или внутривенно [1,14]. Эмпирически считается, что при выраженной бронхообструкции, которая сопровождается снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ) ≤200 л/мин, применение АДИ малоэффективно, так как препарат не попадает в дистальные (спазмированные и /или заполненные мокротой) участки дыхательных путей [11]. Другим ограничением в применении ИГКС при обострении БА стало представление о системном характере воспалительного процесса, при котором ИГКС (в отличие от системных) не способны должным образом воздействовать на пролиферацию эозинофилов и процессы межклеточной кооперации клеток иммунной системы, которая поддерживает воспаление в дыхательных путях [5]. Однако назначение бронхолитиков через небулайзер демонстрирует высокую эффективность даже у пациентов с выраженной бронхообструкцией, а назначение бронхолитиков внутривенно не дает дополнительных преимуществ по сравнению с небулайзерной терапией [11]. Системная доступность ГКС при назначении в виде ингаляций составляет от 16–17% (будесонид через небулайзер) [7] до 26% (будесонид через АДИ) и 38% (будесонид через турбухалер) [19].

Тем не менее имеющихся клинических исследований, посвященных эффективности применения ИГКС у больных с обострением БА, пока еще недостаточно для суждения об эффективности этих ЛС при обострениях БА.

В исследовании 430 взрослых пациентов, обратившихся в стационар с обострением БА [10] и величиной ПСВ >60% от должного, сравнивалась клиническая эффективность 16-дневных курсов перорального приема преднизолона (начиная с 40 мг/сут) и ингаляций флютиказона пропионата (по 2 мг ежедневно). У 48% больных в каждой из групп проводимая терапия была оценена как эффективная; отсутствие эффекта было отмечено у 23% пациентов, получавших преднизолон, и у 27% пациентов, получавших ингаляции флютиказона пропионата. В другом исследовании оценивалась эффективность ИГКС у 94 больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии по поводу обострений БА [15]. Эти больные каждые 10 мин в течение 3 ч получали ингаляции 400 мкг сальбутамола в сочетании с 1 мг флунизолида или плацебо (через АДИ со спейсером). Через 90, 120, и 180 мин лечения у больных, получавших флунизолид, отмечалось более выраженное улучшение бронхиальной проходимости, чем у пациентов, получавших плацебо. Необходимость в продолжении госпитализации через 3 ч лечения возникла у 25,5% пациентов, получающих плацебо, по сравнению с 8,5% пациентов, получающих ИГКС.

Также был проведен ряд исследований, где изучалось действие суспензии будесонида при обострении бронхиальной астмы, в том числе в сравнении с преднизолоном [6,8,12,13]. В одном из исследований сравнивали действие небулизированного будесонида и перорального преднизолона на функцию легких на протяжении 24 ч у пациентов, госпитализированных по поводу обострений БА [6]. Одна группа больных

получала будесонид 1 мг 2 раза в день, другая — преднизолон 2 мг/кг/день. Средние изменения $ОФВ_1$ (средневзвешенные величины) составили: +0,19 л для преднизолона и +0,33 л для будесонида. В другом исследовании [13] взрослые пациенты с тяжелым обострением БА были разделены на 3 группы: первая получала небулизированный будесонид 20 мг/сут, вторая — пероральный преднизолон 30 мг/сут, третья — пероральный преднизолон 160 мг/сут. Прирост ПСВ (до приема $\beta_2$-агонистов/после приема $\beta_2$-агонистов) в группе будесонида 67/76 л/мин, в группе преднизолона (30 мг) — 55/65 л/мин, в группе преднизолона (160 мг) — 73/70 л/мин. Таким образом, в данных исследованиях будесонид оказался столь же эффективным, как пероральный стероид. В исследовании, где сравнивалась эффективность небулизированного будесонида и перорального преднизолона на раннем этапе оказания неотложной помощи при обострениях БА [8], 80 детей со среднетяжелыми приступами были разделены на две группы: одна получала небулизированный сальбутамол (0,15 мг/кг) и плацебо 3 раза с получасовыми интервалами плюс однократную дозу перорального преднизолона (2 мг/кг), а другая — 3 дозы небулизированного сальбутамола и будесонида (800 мкг) с получасовыми интервалами плюс однократную дозу плацебо в таблетках. Процент пациентов, которые были готовы к выписке после проведения 2-го или 3-го сеанса небулайзерной терапии, был значимо выше в группе будесонида, чем в группе преднизолона (54% по сравнению с 18%, $p<0,001$). Полученные данные предполагают, что комбинация небулизированного будесонида может быть методом выбора на раннем этапе оказания неотложной помощи при среднетяжелых и тяжелых обострениях БА у детей.

В метаанализе, посвященном эффективности ГКС при обострениях БА [16], было показано, что при пероральном и парентеральном назначении ГКС для достоверного улучшения бронхиальной проходимости у больных требовалось более 6–24 ч, однако в приведенном выше исследовании [15] высокие дозы ИГКС вызвали улучшение функции внешнего дыхания уже в первые 1–3 ч после начала лечения.

Таким образом, применение ИГКС может стать альтернативой пероральным ГКС при лечении больных с обострением БА.

Целью настоящего исследования была оценка фармакодинамики и клинической эффективности ИГКС при их применении через небулайзер и спейсер у больных с обострением БА, требующим госпитализации в стационар.

## Материалы и метод

В исследование было включено 40 больных с обострением БА в возрасте от 18 до 60 лет (в среднем 40,1±5 лет), госпитализированных в пульмонологическое отделение по скорой медицинской помощи. Отношение мужчины/женщины — 27,5%/72,5%.

Больные, включенные в исследование, отвечали следующим критериям:

- наличие информированного согласия больного,
- диагноз БА подтвержденный клинически и по наличию обратимой бронхообструкции,
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) 30–65% от должной величины,
- продолжительность обострения ко времени поступления в стационар — не более 24 ч,
- отсутствие хронической обструктивной болезни легких.

В исследование не включались больные, получавшие ГКС до включения в исследование.

Больные были рандомизированы для участия в исследовании на 3 группы:

1-я группа ($n$=13) больных получили терапию суспензией будесонида (Пульмикорт® небулы, "*Astra Zeneca*") — 1000 мкг однократно, через небулайзер *Pulmo-Aide®* 56501 ("*DeVilbiss Health Care Inc.*", США).

2-я группа ($n$=11) больных получали флунизолида гемигидрат (Ингакорт® "*Boehringer Ingelheim*") через АДИ со спейсером большого (1 л) объема по 250 мкг каждые 10 мин в течение 2,2 ч (общая доза 3250 мкг).

3-я группа (n=16) больных получили при поступлении преднизолон перорально в дозе 40 мг однократно.

Таблица 1

**Клинические и демографические параметры пациентов**

| Параметры | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы | 44,3±9,1 | 38,1±10,6 | 39,4±12,3 |
| Продолжительность заболевания, годы | 10,6±3,5 | 12,6±5,7 | 12,3±3,9 |
| $ОФВ_1$ на момент включения в исследование, л | 1,1±0,15 | 1,2±0,12 | 1,06±0,05 |
| $ОФВ_1$ на момент включения в исследование, в % от должного | 41,3 | 38,1 | 44,3 |
| Средняя потребность в ингаляциях бронхолитиков в течение суток, предшествующих включению в исследование | 10,3±3,5 | 8,6±4,2 | 10,0±3,1 |

Больные во всех группах получали "Вентолин®" небулы через небулайзер *Pulmo-Aide®* 56501 по 2,5 мг каждые 20 мин до достижения уровня $ОФВ_1$>50% от должного, в дальнейшем вентолин назначался в режиме по требованию больного.

Клинические и демографические показатели пациентов в исследуемых группах статистически значимо не отличались (табл.1).

Эффективность лечения оценивалась по динамике $ОФВ_1$ спустя 1, 3 и 6 ч после начала лечения. Безопасность терапии оценивалась по жалобам больных, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений и продолжительности интервала *QT*.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием программы *GraphPad PRISM®* 3.02 с применением дисперсионного анализа повторных измерений (*ANOVA*).

## Результаты и обсуждение

У больных во всех 3 группах в течение исследования отмечается увеличение показателя $ОФВ_1$, наиболее выраженное у больных, получавших будесонид. Максимальный уровень увеличения $ОФВ_1$ у больных, получавших будесонид, (189,1% от исходного) отмечался спустя 6 ч после начала лечения (см. рисунок). У больных, получавших флунизолид, максимальное улучшение уровня $ОФВ_1$ (150% от исходного), было отмечено через 1 ч от начала лечения, но в дальнейшем дополнительного увеличения $ОФВ_1$ не наблюдалось и на протяжении следующих 5 ч уровень $ОФВ_1$ значимых изменений не претерпел.

Больные, получавшие ИГКС, не отличались между собой по числу ингаляций вентолина за время наблюдения. В то же время больные, получавшие преднизолон, за время наблюдения испытывали большую потребность в ингаляциях вентолина ($p$>0,05), чем при лечении ИГКС.

В ходе исследования были выявлены различия в фармакодинамике будесонида (максимальное увеличение $ОФВ_1$ через 6 ч после начала лечения) и флунизолида (максимальное увеличение $ОФВ_1$ через 1 ч после начала лечения). Возможное объяснение этого явления может заключаться в микрокинетике будесонида, который способен накапливаться в клетке в виде неактивных конъюгатов с липидами и в дальнейшем высвобождаться в течение продолжительного времени [4], в то время как флунизолид не способен накапливаться в клетках эпителия бронхов. Быстрое начало действия ИГКС объясняется не только противовоспалительным действием этих ЛС, но и их благоприятными взаимодействиями с системой $\beta_2$-адренорецепторов [3] — табл.2.

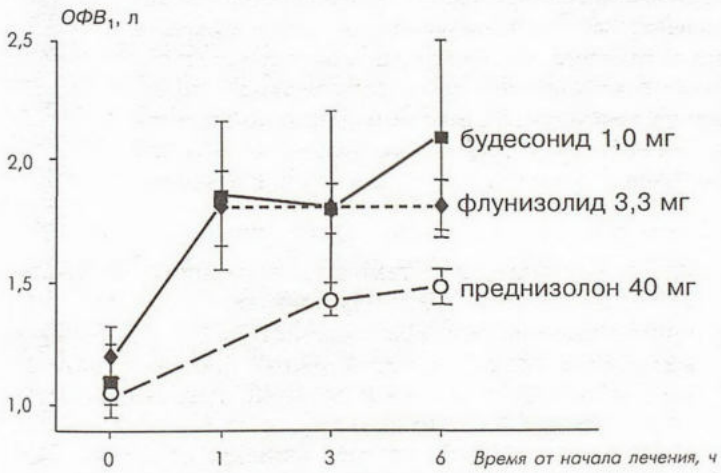


Рис. Динамика $ОФВ_1$ у больных на фоне лечения будесонидом, флунизолидом *vs* и преднизолоном; $p$=0,012 *(ANOVA)*.

Таблица 2

**Клиническая эффективность проводимого лечения**

| Параметры | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|---|---|---|---|
| Максимальное увеличение уровня $ОФВ_1$, в % по сравнению с исходным | 189,1 | 150,0 | 150,9 |
| Потребность в ингаляциях сальбутамола в течение лечения | 5,3±2,1* | 5,4±3,6* | 8,2±4,1 |

* Группы 1 и 2 *vs* группа 3 — $p$>0,05.

## Выводы

Применение высоких доз ИГКС для купирования умеренных и тяжелых обострений БА у больных, ранее не получавших ГКС, демонстрирует более высокую эффективность и более быстрое начало действия, чем лечение преднизолоном перорально. Лечение ИГКС (в сравнении с преднизолоном) также позволяет уменьшить потребность в ингаляционных бронхолитиках в течение 1-х суток лечения. При этом влияние будесонида на величину бронхиальной проходимости при меньшей дозировке является более выраженным, чем действие флунизолида.

ЛИТЕРАТУРА


1. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт сердце, легкие и кровь. Март 1993. Пульмонология 1996; Прил. 1: 165.
2. *Гепне Н.А.* Место будесонида (пульмикорта) суспензии для небулайзера в терапии бронхиальной астмы у детей. Клин. фармакол. 1999; 8 (5): 40–43.
3. *Barnes P.J.* Effects of beta2-agonists and steroids on beta2-adrenoreceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 210–215.
4. *Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W.* Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: s51–s53.
5. *Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P.* Inflammatory mediators of asthma: an update. Pharmacol. Rev. 1998; 50 (4): 515–526.
6. *Curtis P.* Comparison of prednisolone and nebulised budesonide in acute asthma in children: a pilot study. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl. 19): 470s.

7. *Dahlstrom E., Larsson P.* Lung deposition and systemic availability of budesonide inhaled as nebulized suspension from different nebulizers (abstract). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: A339.
8. *Devidayal D., Singhi S., Kumar L. et al.* Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. Acta Paediatr. 1999; 88: 835–840.
9. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert panel report, N 2. National institutes of health, Bethesda, MD. (NIP Publication N 97-4051).
10. *Levy M.L., Stevenson C., Maslen T.* Comparison of short course of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. Thorax 1996; 51: 1087–1092.
11. *Lipworth B.J.* Treatment of acute asthma. Lancet 1997; 350 (suppl. II): 18–23.
12. *Matthews E.E., Curtis P.D., McLain B.I. et al.* Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. Acta Paediatr. 1999; 88: 841–843.
13. *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.
14. *Nelson H.S.* Role of systemic and inhaled glucocorticoids in asthma. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1999; 19 (4): 739–751.
15. *Rodrigo G., Rodrigo C.* Inhaled flunisolide for acute severe asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 698–701.
16. *Rodrigo G., Rodrigo C.* Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma. Chest 1999; 116: 285–295.
17. *Spahn J.D.* Glucocorticoid pharmacokinetics. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1999; 19 (4): 709–723.
18. *Szefler S.J.* Clinical need for a nebulized corticosteroid. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: S162–S168.
19. *Thorsson L., Edsbacker S., Conradson T.B.* Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler p-MDI. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1839–1844.

Поступила 29.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.234

*Д.Б.Утешев, А.А.Карабиненко, В.И.Светлаков, А.С.Соколов*

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ САЛЬГИМА ПРИ СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Клиническая больница МСЧ №1 "АМО ЗиЛ", НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

ASALGIM EFFICACY IN INPATIENTS THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

*D.B.Uteshev, A.A.Karabinenko, V.I.Svetlakov, A.S.Sokolov*

Summary

An investigation of clinical efficacy, safety and dispensation in airways of 0.1% salbutamol hemisuccinate nebulized solution was performed in moderate to severe bronchial asthma patients under a 10-day inpatient treatment. The analysis showed the Russian $\beta_2$-agonist to be an effective medication for bronchial asthma inpatient treatment. It fits to all safety requirements and has the equal efficacy but more beneficial cost-effectiveness compared with the foreign analog Ventolin.

Резюме

Было проведено исследование клинической эффективности, безопасности и распределения в дыхательных путях 0,1% раствора сальбутамола гемисукцината ("Сальгим") при ингаляции через небулайзер у больных с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения на протяжении курсового 10-дневного лечения в условиях стационарного лечения. Анализ проведенной работы свидетельствует, что отечественный $\beta_2$-агонист адренергических рецепторов является эффективным препаратом при лечении бронхиальной астмы на госпитальном этапе, отвечает всем требованиям безопасности и при одинаковой эффективности обладает лучшим соотношением цена–качество по сравнению с лечением зарубежным аналогом вентолином.

В настоящее время, согласно современным рекомендациям, для купирования обострения бронхиальной астмы рекомендовано ингаляционное применение короткодействующих $\beta_2$-адреномиметиков, в частности сальбутамола, через небулайзер [2]. На современном фармацевтическом рынке существует много различных коммерческих препаратов, содержащих сальбутамол в качестве активного вещества, в том числе и отечественный препарат "Сальгим" (0,1% раствор сальбутамола гемисукцината), производимый фирмой ЗАО "Пульмомед". Известно, что при использовании короткодействующих $\beta_2$-адреномиметиков регистрируется целый ряд нежелательных побочных эффектов и реакций, требующих осторожности при их применении.

Целью настоящей работы явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения отечественного препарата сальгима у больных