

Н.А.Болошина, А.В.Черняк, Т.Л.Пашкова, А.С.Соколов, М.В.Самсонова,  
А.Г.Чучалин

## ЭФФЕКТ БУДЕСониДА НА ПОЗДНЮЮ АСТМАТИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ И ПОВЫШЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ПОСЛЕ АЛЛЕРГЕННОЙ ПРОВОКАЦИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

EFFECT OF BUDESONIDE ON LATE ASTHMATIC RESPONSE AND ASSOCIATED INCREASE OF AIRWAY  
HYPERRESPONSIVENESS IN ALLERGEN INHALATION TEST

N.A.Boloshina, A.V.Cherniak, T.L.Pashkova, A.S.Sokolov, M.V.Samsonova, A.G.Chuchalin

### Summary

We determined whether inhaled budesonide (600mcg) had given by Cyclohaler (Pulmomed) before allergen inhalation challenge (AC) inhibited the late asthmatic response (LAR) and subsequent bronchial hyperresponsiveness to histamine (BR). Five asthmatics sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Prick-test), who had previously shown the development of early and late asthmatic response to AC with *Dermatophagoides pteronyssinus*, were studied in a double-blind placebo-controlled randomised protocol.

Budesonide significantly reduced the LAR induced by *Dermatophagoides pteronyssinus* (maximum % fall of FEV<sub>1</sub>: -16.0±6.1% with budesonide versus -26.2±5.5% with placebo;  $p<0.01$ ) and inhibited the increase of BR (decrease of logPC<sub>20</sub> by 1.43±0.69 mg/ml with budesonide versus 4.11±0.83 mg/ml with placebo;  $p<0.05$ ).

Our data suggest that budesonide reduces the LAR and protects airways against increased BR after AC.

### Резюме

Было изучено влияние будесонида (600 мкг сухой пудры), ингалируемого через циклохалер (Пульмомед, Россия), на аллергениндуцированную позднюю астматическую реакцию и последующее повышение бронхиальной гиперреактивности. Пять больных бронхиальной астмой, имевших гиперчувствительность к *Dermatophagoides pteronyssinus* (Prick-тест) и выраженные раннюю и позднюю астматические реакции при проведении ингаляционной аллергенной провокации, были обследованы двойным слепым перекрестным плацебоконтролируемым методом. Во время поздней астматической реакции будесонид по сравнению с плацебо оказывал достоверное протективное действие (% падения ОФВ<sub>1</sub>: -11,8±4,7% и -25,0±7,7%;  $p<0,05$ ; снижение logПК<sub>20</sub> на: 1,43±0,69 мг/мл и 4,11±0,83 мг/мл,  $p<0,005$ ; соответственно).

Наши данные свидетельствуют о том, что будесонид достоверно снижает выраженность поздней астматической реакции и подавляет последующее повышение гиперреактивности.

Среди противовоспалительных препаратов, которые используются в лечении бронхиальной астмы, наиболее эффективными являются кортикостероиды [12,23]. Исследования продемонстрировали их эффективность, которая проявлялась в улучшении респираторной функции, снижении гиперреактивности бронхов, уменьшении симптомов болезни, уменьшении частоты и тяжести обострений и улучшении качества жизни [1—3,12,15]. Современная генерация ингаляционных форм кортикостероидов (будесонид, флутиказона пропионат) позволяет назначать высокие дозы для лечения тяжелой хронической астмы, при том что такая терапия снижает потребность в пероральных кортикостероидах и обладает значительно меньшим системным побочным действием [1,3,25]. В настоящее время отечественный ингаляционный будесонид, который прошел

клинические исследования и хорошо зарекомендовал себя в клинике, широко применяется в повседневной практике.

Для развития и изучения эффективности новых противоастматических препаратов наиболее широко используется аллергенная провокация [20]. Реакция дыхательных путей на аллерген сложная, выделяют раннюю и позднюю астматические реакции. Ранняя астматическая реакция (РАР) обусловлена преимущественно сокращением гладкой мускулатуры дыхательных путей, наступает через 10—20 минут после ингаляции и проходит в течение 90—120 минут [6]. Тогда как поздняя астматическая реакция (ПАР) является результатом как сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей, так и воспаления и наступает через 3—5 часов после ингаляции [6,19]. Индуциро-

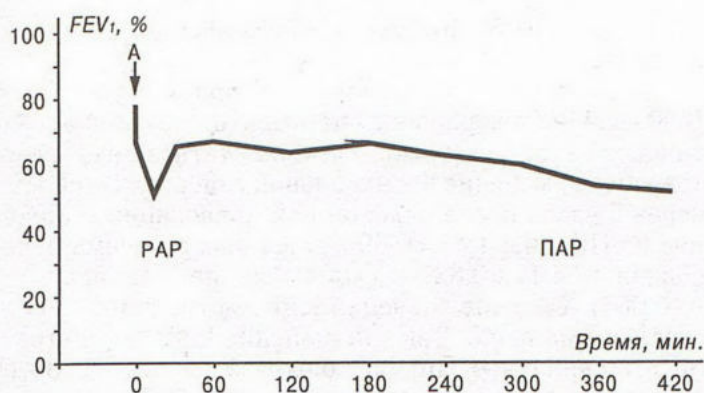


Рис. 1. Изменение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV<sub>1</sub>) после аллергенной провокации у больных бронхиальной астмой (n=5).

А — ингаляция аллергена; РАР — ранняя астматическая реакция; ПАР — поздняя астматическая реакция.

ванное аллергеном увеличение реактивности дыхательных путей к гистамину или метахолину (ПК<sub>20</sub>) является непрямым измерением воспаления в стенке дыхательных путей и сохраняется от 3 часов до нескольких дней после воздействия аллергена [8,9]. Поэтому ингаляционная аллергенная провокация является одной из лучших исследовательских моделей бронхиальной реактивности у человека *in vivo* и используется в научных исследованиях: для изучения патофизиологических аспектов астмы [4,8,9], для развития и изучения новых фармакологических агентов [7,17]. Оценка эффективности однократного приема отечественного будесонида с помощью аллергенной провокации не проводилась. Это и определило цель нашего исследования: оценить бронхопротективное действие будесонида на аллерген-индуцированное повышение бронхиальной гиперреактивности и ингибирование поздней астматической реакции.

Исследование будесонида — бенакорта™ (Пульмомед, Москва) проводилось на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ. Обследовано 5 амбулаторных больных (1 мужчина и 4 женщины) бронхиальной астмой средней степени тяжести в стадии ремиссии в возрасте от 33 до 48 лет (средний возраст 39,0±2,6 года). Диагноз бронхиальной астмы выставлен впервые. Все пациенты имели гиперчувствительность к клещам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* (Prick-test). После этого им был проведен ингаляционный провокационный тест с *Dermatophagoides pteronyssinus*. У всех пациентов наблюдали выраженную раннюю (процент падения объема форсированного выдоха за 1 секунду составил 38,6±6,4%, от 24 до 57%) и позднюю астматическую реакции (падение FEV<sub>1</sub> составило 35,2±3,1%, от 27 до 42%) уже на минимальной концентрации 1:1000 (рис. 1). Все пациенты на момент обследования не курили. В исследование были включены больные, не применявшие пероральных и/или ингаляционных кортикостероидов. Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования, после чего дали согласие на участие.

Исследование проводили двойным слепым, перекрестным, плацебоконтролируемым методом. Обсле́дова-

ние проходило в одно и то же время в течение 2 дней. Исходно проводили исследование функции внешнего дыхания и провокационный тест. После гистаминовой провокации пациент ингалировал сальбутамол (200 мкг) и через 15 минут исследуемый препарат. В качестве исследуемых препаратов использовали будесонид и плацебо, которые в виде сухой пудры ингалировали с помощью циклохалера (3 вдоха, активная доза будесонида 600 мкг). Через 15 минут проводили ингаляцию *Dermatophagoides pteronyssinus* в концентрации, вызывавшей позднюю астматическую реакцию (1:1000), и проводили мониторинг функции внешнего дыхания по стандартной методике через 30 сек, 90 сек, 5 мин, 10 мин, 30 мин, 60 мин и потом ежедневно в течение 7 часов. В течение поздней астматической реакции (через 5 часов) повторно проводили провокационный тест с гистамином. После провокационного теста повторно ингалировали сальбутамол. В дальнейшем продолжали мониторинг функции внешнего дыхания с помощью пикфлоуметра. Во второй день исследования схема обследования была аналогичной, но с другим исследуемым препаратом. Временной интервал между днями исследования был 7 дней.

Для оценки ФВД проводили анализ кривой поток-объем (КПО), показателей спирометрии (*Autobox DL 6200*, *SensorMedics*, США). Исследование ФВД выполняли по стандартной методике [22]. При анализе спирометрии использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV<sub>1</sub>), РЕФ, форсированные экспираторные потоки на различных уровнях FVC (FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>), максимальный среднеекспираторный поток (FEF<sub>25–75</sub>). Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении полученных данных с должными величинами [22].

После исследования ФВД определяли степень реактивности дыхательных путей (проводили провокационный тест с гистамином). Исходно определяли базовую провокационную концентрацию гистамина, вызывающую падение FEV<sub>1</sub> на 20% (ПК<sub>20</sub>). У всех пациентов получили ответ на фармакологическую провокацию при ПК<sub>20</sub><8 мг/мл (ПК<sub>20</sub>: 0,13±0,07 мг/мл, что свидетельствует о высокой степени бронхиальной гиперреактивности). В гистаминовом провокационном тесте использовались растворы двойной концентрации (0,03—8,0 мг/мл), в качестве растворителя использовался буферный фосфатный солевой раствор, приготовленный из сухого порошка *PBS buffer* (EIA "Roche", Швейцария). Для приготовления гистаминового раствора применяли порошок гистамин дифосфата ("Sigma", США). Гистаминовый провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания [24]. Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Provocations Test I* (*Pful Ritzau PariWerk*, Германия) с производительностью 0,12 мл/мин. Результаты выражались как ПК<sub>20</sub>. ПК<sub>20</sub> вычисляли методом линейной интерполяции по общепринятой формуле [14].

Для статистической обработки данные провокационного теста были преобразованы как логарифм ПК<sub>20</sub>,

Таблица

## Спирометрические показатели в различные дни исследования (n=5)

| Параметр, % должн.           | Будесонид | Плацебо   |
|------------------------------|-----------|-----------|
| FVC                          | 119,2±2,9 | 116,0±5,0 |
| FEV <sub>1</sub>             | 80,2±3,8  | 75,4±5,5  |
| FEF <sub>25-75</sub>         | 30,2±5,3  | 28,8±5,5  |
| FEF <sub>25</sub>            | 56,2±4,0  | 50,8±5,4  |
| FEF <sub>50</sub>            | 34,0±4,6  | 31,2±5,6  |
| FEF <sub>75</sub> , 20,2±5,1 | 21,4±4,6  |           |
| PEF                          | 86,0±3,8  | 73,8±5,3  |

Примечание. FVC — форсированная жизненная емкость легких; FEV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 секунду; FEF<sub>25-75</sub> — максимальный среднеекспираторный поток; FEF<sub>x</sub> — форсированный экспираторный поток на уровне x% FVC; PEF — пиковый экспираторный поток.

что позволило привести их к нормальному распределению. Достоверность изменения показателей ФВД и логарифма ПК<sub>20</sub> после приема будесонида по сравнению с данными после приема плацебо анализировали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

Все пациенты были в стабильном состоянии, не было достоверных различий спирометрических показателей в различные дни исследования. Данные функции внешнего дыхания в день приема будесонида и плацебо представлены в табл.1.

Исходно (FEV<sub>1</sub>: 75,8±2,2% на фоне будесонида и 75,6±5,6% на фоне плацебо) и в течение 3 часов после аллергенной ингаляции достоверных отличий в различные дни исследования не наблюдалось (максимальный процент падения FEV<sub>1</sub>: -8,6±4,8% на фоне будесонида и 8,0±1,4% на фоне плацебо). Через 3 часа на фоне будесонида отмечалось достоверное изменение респираторной функции по сравнению с плацебо (максимальный процент падения FEV<sub>1</sub>: -11,8±4,7; на фоне будесонида и -25,0±7,7% на фоне

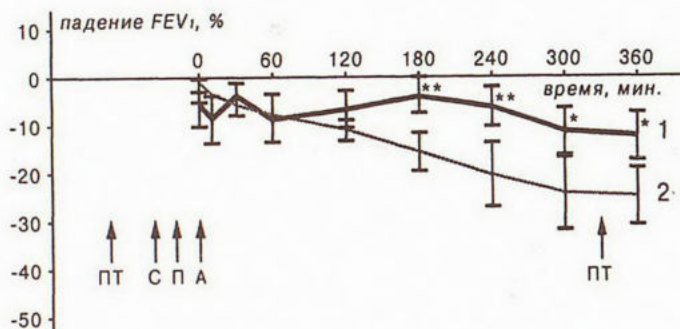


Рис.2. Изменение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV<sub>1</sub>) после аллергенной провокации. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

ПТ — провокационный тест с гистамином; С — прием сальбутамола (200 мкг); П — прием препарата исследования. А — ингаляция аллергена. 1 — будесонид 600 мкг, 2 — плацебо.

плацебо,  $p < 0,05$ ). Кривая время-эффект представлена на рис.2.

Кроме того, что однократный прием будесонида (600 мкг) достоверно снижал развитие поздней астматической реакции, было отмечено статистически достоверное изменение бронхиальной гиперреактивности через 5 часов после аллергенной провокации (снижение  $\log PK_{20}$  на:  $1,43 \pm 0,69$  мг/мл после приема будесонида и  $4,11 \pm 0,83$  мг/мл после приема плацебо,  $p < 0,005$ ). Средние значения  $\log PK_{20}$  гистамина представлены на рис.3. Такое изменение  $\log PK_{20}$  соответствует снижению ПК<sub>20</sub> в 10,4 раза (от 0,5 до 39,1) после будесонида, тогда как после плацебо ПК<sub>20</sub> снижалось в 174,4 раза (от 5,8 до 426,0).

Полученные результаты хорошо согласуются с литературными данными. Поскольку известно, что  $\beta_2$ -агонисты являются стабилизаторами тучных клеток человека и предотвращают IgE-опосредованное высвобождение различных медиаторов (хемотаксического фактора эозинофилов и нейтрофилов, а также медиаторов B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, простагландина D<sub>2</sub> и фактора, активирующего тромбоциты) [5], таким образом предотвращают развитие немедленной реакции на аллерген [7,16,18]. Поэтому предварительный прием сальбутамола блокировал развитие РАР. Как уже сообщалось выше, аллергенная ингаляция учитывает кроме РАР еще два аспекта: ПАР и развитие гиперреактивности дыхательных путей (изменение ПК<sub>20</sub>) [4,6—8]. Увеличение бронхиальной реактивности к гистамину является непрямым измерением индуцированного аллергеном воспаления и у пациентов с ПАР сохраняется в течение нескольких дней после воздействия аллергена. Но сальбутамол ингибирует ПАР, не предотвращает и не снижает бронхиальную гиперреактивность, так как в развитии поздней астматической реакции большое значение придают таким клеткам воспаления, как эозинофилы, лимфоциты и макрофаги. Тогда как кортикостероиды, напротив, ингибируют высвобождение медиаторов из альвеолярных макрофагов [11,13], эозинофилов [26]. Кроме того, эозинофилы высокого чувствительны к кортикостероидам, которые снижают

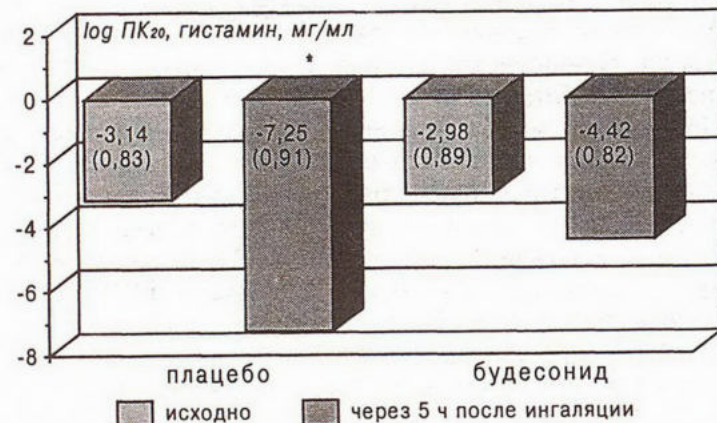


Рис.3. Изменение гиперреактивности дыхательных путей (логарифма провокационной концентрации гистамина, вызывающей 20% падение объема форсированного выдоха за 1 секунду:  $\log PK_{20}$  гистамин) через 5 часов после аллергенной провокации по сравнению с исходной. \* —  $p < 0,005$  при сравнении с исходными данными.

количество как тканевых эозинофилов, так и эозинофилов периферической крови [10,26]. Это может объяснить полученные нами данные о том, что будесонид ингибирует ПАР и развитие бронхиальной гиперреактивности. Аналогичные результаты были получены при изучении эффективности и других ингаляционных кортикостероидов [21].

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что однократный прием будесонида в дозе 600 мкг достоверно снижает выраженность поздней астматической реакции и подавляет последующее повышение гиперреактивности.

Приведенные исследования выполнялись при поддержке фирмы Пульмомед.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кахновский И.М., Соломатин А.С. Беклометазона дипропионат, будесонид и флунизол в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы и собственные исследования) // Тер. арх.— 1995.— № 3.— С.34—38.
2. Суточникова О.А., Самсонова М.В., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Ингаляционная глюкокортикостероидная терапия больных бронхиальной астмой легкого течения. Влияние на воспаление и гиперреактивность // Пульмонология.— 1996.— № 4.— С.21—28.
3. Суточникова А.С., Чучалин А.Г. Влияние отечественного ингаляционного глюкокортикостероида будесонида на воспаление и гиперреактивность бронхов при длительном лечении больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1996. № 6.— С.48—50.
4. Cartier A., Thomson N.C., Frith P.A., Roberts R., Hargreave F.E. Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway calibre // J. Allergy Clin. Immunol.— 1982.— Vol.70.— P.170—177.
5. Church M.K., Hiroi J. Inhibition of IgE-dependent histamine release from human dispersed lung mast cells by antiallergic drugs and salbutamol // Br. J. Pharmacol.— 1987.— Vol.90.— P.421—429.
6. Cockcroft D.W. Bronchial inhalation tests II // Ann. Allergy.— 1987.— Vol.59.— P.89—99.
7. Cockcroft D.W., Murdock K.Y. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses and increased bronchial responsiveness to histamine // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.734—740.
8. Cockcroft D.W., Ruffin R.E., Dolovich J., Hargreave F.E. Allergen-induced in nonallergic bronchial reactivity // Clin. Allergy.— 1977.— Vol.7.— P.503—513.
9. Durham S.R., Craddock C.F., Cookson W.O., Benson M.K. Increases in airway responsiveness to histamine precede allergen-induced late asthmatic responses // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.82.— P.764—770.
10. Evans P.M., O'Connor B.J., Fuller R.W., Barnes P.J., Chung K.F. Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma // Ibid.— 1993.— Vol.91, № 2.— P.643—650.
11. Fuller R.W., Kelsey C.R., Cole P.J., Dollery C.T., MacDermot J. Dexametazone inhibits the production of thromboxane B2 and leukotriene B4 by human alveolar and peritoneal macrophages in culture // Clin. Sci.— 1984.— Vol.67.— P.653—656.
12. Global Initiative for Asthma. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Publication 95-3659.— 1995.
13. Joseph M., Tonnel A.B., Tarpier G., Capron A. Involvement of immunoglobulin E in secretory process of alveolar macrophages from asthmatic patients // J. Clin. Invest.— 1983.— Vol.71.— P.221—230.
14. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardisation.— Lund: AB Draco, 1991.
15. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzielegheem M.A., Ramsdale E.H., O'Byrne P.M., Hargreave F.E. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.832—836.
16. Kerrebijn K.F., van Essen-Zandvliet E.E.M., Neijens H.J. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.653—659.
17. Kirby J.G., Hargreave F.E., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M. Indomethacin inhibits allergen-induced airway hyperresponsiveness but not allergen-induced asthmatic responses // J. Appl. Physiol.— 1989.— Vol.66.— P.578—583.
18. Kraan J., Koeter G.H., van der Mark T.W., Sluiter H.J., de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline // J. Allergy Clin. Immunol.— 1985.— Vol.76.— P.628—636.
19. O'Byrne P.M., Dolovich J., Hargreave F.E. Late asthmatic responses // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.740—751.
20. O'Byrne P.M. Allergen-induced airway hyperresponsiveness // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.81.— P.119—127.
21. Paggiaro P.L., Dente F.L., Morelli M.C., Bancalari L., Di-Franco A., Giannini D., Vagaggini B., Bacci E., Fabbri L.M., Giuntini C. Postallergen inhaled budesonide reduces late asthmatic response and inhibits the associated increase of airway responsiveness to methacholine in asthmatics // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149, № 6.— P.1447—1451.
22. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— P.4—40.
23. Reed C.E. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. Adults // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.S82—S88.
24. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J.-L. Airway responsiveness // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.6.— P.55—64.
25. Taylor I.K. Fluticasone propionate in the treatment of asthma exacerbations // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 49.— P.344—348.
26. Yukawa T., Chanez P., Dent G., Kroegel C., Roberts N.M., Chung K.F., Barnes P.J. Bronchodilator agents do not inhibit oxygen-free radical release from guinea pig eosinophils // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137, Suppl.— P.27.

Поступила 16.09.98.