

## ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.М. ДИТЯТКОВСКАЯ, Г.В. ДЗЯК

### Резюме

В статье освещена роль цитокинов в развитии в развитии воспаления бронхиального дерева у больных бронхиальной астмой. Учитывая важность IL-4, IL-5 в развитии бронхиальной обструкции на ранней и поздней фазе воспаления, проведено изучение уровня данных цитокинов в сыворотке крови 53 пациентов с бронхиальной астмой, персистирующей, средней степени тяжести. С учетом полученных данных назначалась противовоспалительная терапия тайледом и фликсотидом. Результаты показали, что назначенная терапия позволяет контролировать бронхиальную астму у всех пациентов, что подтвердилось значительным улучшением функции внешнего дыхания. Изучение уровня IL-4, IL-5 в сыворотке крови может быть одним из критериев эффективности базисной (противовоспалительной) терапии.

## THE CYTOKINES LEVEL CORRECTION IN ASTHMA PATIENTS

E.M. DITIATKOVSKAYA, G.V. DZYAK

### Summary

The role of cytokines in development of the bronchial tree inflammation in patients with asthma has been outlined in the article. Considering the importance of IL-4 and IL-5 in the development of bronchial obstruction in initial and late phases of inflammation we evaluated the levels of above-mentioned cytokines in serum of 53 patients with persistent moderate asthma. Depending on the baseline examination data we administered therapy with Tylade of Flixotide. The results of the study demonstrated that the therapy allowed controlling the disease in all patients. This was confirmed by a significant improvement of pulmonary function. The evaluation of IL-4 and IL-5 serum concentration could serve as a criterions of the effectiveness of basic anti-inflammatory therapy.

УДК: 616.248-06-085:615.835.5

Л.О. ЯШИНА, І.В. ГОГУНСЬКА

## ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ В ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

В останні роки у світі зростає захворюваність на бронхіальну астму, яка досягла рівня епідемії: за даними міжнародних епідеміологічних досліджень поширеність бронхіальної астми в різних регіонах світу становить від 5 % до 15 %, що значною мірою пов'язано із забрудненням оточуючого середовища. [1]. Не зважаючи на значні успіхи в лікуванні бронхіальної астми, смертність від цієї хвороби внаслідок загострень зростає, яких неможливо уникнути навіть при адекватній базисній терапії. Загострення бронхіальної астми є головною причиною викликів швидкої допомоги та госпіталізацій, що потребує значних коштів. На даний час глюкокортикоїди визнано основними медикаментозними засобами фармакотерапії бронхіальної астми [1]. Оскільки загострення бронхіальної астми проявляються збільшенням частоти і зростанням тяжкості нападів задухи і загрожують життю пацієнта, їх терапія повинна розпочинатись якнайшвидше [5]. Тому найбільш поширеними методами лікування загострень бронхіальної астми є застосування системних глюкокортикоїдів [4, 15, 23]. Більшість авторів наводять досить високу ефективність лікування загострень бронхіальної астми із

застосуванням системних кортикоїдів — 70–88 % [8, 16 ], але вони також визнають їх негативний вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, здатність викликати остеопороз, а також обмеження їх застосування у хворих із цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою, глаукомою, вагітних жінок і дітей [21]. Для зменшення частоти і вираженості системних побічних ефектів при застосуванні системних кортикоїдів намагалися скоротити тривалість їх використання. Але в подальших дослідженнях встановлено, що застосування преднізолону короткими курсами протягом 7–10 днів також призводило до системних побічних ефектів, якщо загострення відбувалися декілька разів на рік [6].

Інгаляційні кортикоїди не застосовували для лікування загострень бронхіальної астми, тому що вважали їх набагато менш ефективними, ніж системні. У деяких роботах встановлено, що ефективність інгаляційних кортикоїдів у лікуванні загострень бронхіальної астми не відрізняється від плацебо [14]. Однак інгаляційні кортикоїди мають фізико-хімічні відмінності, які визначають як здатність зв'язування зі специфічними рецепторами, так і фармакокінетичні особливості цих препаратів. Відмінності в ступені спорідненості з глюкокор-

© Яшина Л.О., Гогунська І.В., 2002

тикоїд-зв'язуючими рецепторами визначають активність різних препаратів. Відмінності фармакокінетики препаратів визначають співвідношення їх топічного і системного ефектів і проникнення цих препаратів в легені [11]. З 90 років, коли з'явилися нові активні інгаляційні глюкокортикостероїди (будезонід і флютиказона пропіонат), їх почали застосовувати для лікування загострень бронхіальної астми [17, 3]. Найбільш складною задачею було визначення потрібної дози інгаляційних кортикостероїдів для отримання терапевтичного ефекту при лікуванні загострень бронхіальної астми. Це зумовлено відсутністю методів прямого вимірювання запалення у бронхах, а також природною різноманітністю перебігу астми з високою непостійною відповіддю на інгаляційні кортикостероїди [19].

Більшістю авторів була встановлена помірна ефективність інгаляційних кортикостероїдів при лікуванні загострень бронхіальної астми, яка коливалась у межах 50–70 % при застосуванні подвоєної дози (від дози базисної терапії) флютиказона пропіоната, і зростання ефективності лікування при додатковому приєднанні сальметерола на 10–15 % [2, 9, 10, 12, 13].

Застосування інгаляційних кортикостероїдів у високих дозах (більш високих, ніж подвоєна доза у відношенні до дози базисної терапії) також гальмувалось через переконливі дані про системні побічні ефекти інгаляційних кортикостероїдів у високих дозах.

Однак в останні роки з'явилися відомості про те, що системні ефекти інгаляційних кортикостероїдів прямо залежать від ступеню запалення слизової оболонки [22]. Висновки про досить високу частоту системних ефектів інгаляційних кортикостероїдів були зроблені у дослідженнях на здорових пацієнтах, у яких не порушена прохідність бронхів і препарати значною мірою попадають в альвеоли і всмоктуються в системний кровообіг. У хворих із загостренням бронхіальної астми прохідність бронхів ушкоджена, тому препарат затримується на рівні бронхів, де проникає в клітини епітелію, пов'язується з глюкокортикоїдними рецепторами і метаболізується [18]. Ці відомості стали підґрунтям для застосування інгаляційних кортикостероїдів у високих дозах у дітей із загостренням бронхіальної астми, але клінічних досліджень щодо вивчення їх ефективності і переносимості у дорослих, особливо у порівнянні із системними глюкокортикоїдами, нами не знайдено.

Метою даного дослідження було встановлення ефективності і безпечності високоактивних інгаляційних глюкокортикоїдів флютиказона пропіоната і будезоніда у високих дозах у порівнянні із системними препаратами.

За єдиним протоколом відкритого порівняльного проспективного рандомізованого дослідження обстежені 90 хворих із загостренням персистуючої бронхіальної астми середньої тяжкості, з них у 40 (44,5 %) було легке загострення, у 50 (55,5 %) — тяжке. Основними критеріями включення пацієнтів у дослідження була наявність у них: загострення бронхіальної астми; персистуючої бронхіальної астми середньої тяжкості; дорослий вік; відсутність тяжких соматичних захворювань, вагітності; відсутність регулярної базисної терапії інгаляційними кортикостероїдами.

Основна група хворих, у яких проводилось лікування загострень бронхіальної астми інгаляційними кортикостероїдами за розробленою схемою, включала 60 пацієнтів. У хворих основної групи рандомізовано застосовувались 2 інгаляційних кортикостероїди — будезонід (1 основна група — 30 осіб) і флютиказона пропіонат (2 основна група — 30 осіб). Контролем ефективності їх лікування були 30 пацієнтів (3 група, контрольна), терапія яких проводилась традиційним способом із залученням системного кортикостероїда дексаметазона.

Дві основні і контрольна групи склались з жінок (60 %, 53,3 %, 63,3 % відповідно) і чоловіків (40 %, 46,3 %, 36,7 %) молодого і середнього віку, переважали особи 20–44 років (54,9 %, 53,3 %, 50 % відповідно) серед інших вікових категорій ( $p < 0,05$ ).

Хворі 3-х груп мали встановлений діагноз бронхіальної астми середньої тяжкості і стаж хвороби не менше 2-х років: в 1 основній групі —  $(3,2 \pm 1,1)$  років, в 2-й основній групі —  $(4,1 \pm 1,6)$  років, в 3-й контрольній —  $(3,5 \pm 1,5)$  років, що вірогідно не відрізнялось. Частота загострень становила відповідно  $(3,2 \pm 0,4)$ ,  $(3,5 \pm 0,8)$ ,  $(3,6 \pm 0,6)$  рази на рік, що також вірогідно не відрізнялось.

Загострення бронхіальної астми діагностувалось за симптомами бронхіальної астми і показниками пікфлоуметрії (ПОШВ) і функції зовнішнього дихання (ОФВ<sub>1</sub>).

Легке загострення діагностувалось, якщо загальний астма рахунок за симптомами і кількістю інгаляцій швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів не перевищував 15 балів, показники пікфлоуметрії знижувались на 30–40 % від кращого індивідуального значення і функції зовнішнього дихання — на 20–30 % від належного значення. Тяжке загострення діагностувалось при астма рахунку більше 15 балів, зниженні показника пікфлоуметрії понад 40 % від кращого індивідуального значення, показників функції зовнішнього дихання — більше, ніж на 30 % від належного значення.

У хворих з легким загостренням вираженість окремих симптомів коливалась від  $(1,5 \pm 0,5)$  до  $(2,2 \pm 0,3)$  балів, тоді як у пацієнтів із тяжким загостренням від  $(2,2 \pm 0,8)$  до  $(3,8 \pm 0,4)$  балів, тобто ці симптоми були більш вираженими.

Показники функції зовнішнього дихання (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, МОШ<sub>25'</sub>, МОШ<sub>50'</sub>, МОШ<sub>75'</sub>), які коливались від помірного зниження (61,9–74,3 % від кращого індивідуального значення за ПОШВид) до вираженого (45,1–57,9 %) в 1-й основній групі (середнє значення —  $(60,1 \pm 3,9)$  %); від 70,4–83,2 % до 47,1–59,9 % в 2-й основній групі (середнє значення —  $(61,6 \pm 5,5)$  %); від 62,3–77,9 % до 49,0–60,2 % в 3-й контрольній групі (середнє значення —  $(63,5 \pm 3,6)$  %), що вірогідно не відрізнялось. Значення показника ОФВ<sub>1</sub> було також зниженим від помірного рівня належного значення 70,4–81,2 % до вираженого 57,6–70 % в 1 основній групі (середнє значення —  $(69,1 \pm 3,4)$  %); від 71,7–81,5 % до 55,4–69,8 % в 2-й основній групі (середнє значення —  $(68,2 \pm 2,6)$  %); та від 72,6–81,6 % до 57,4–70,8 % в 3-й контрольній групі (середнє значення —  $(67,8 \pm 3,7)$  %), що також вірогідно не відрізнялось. Значення показників пікфлоуметрії і функції зовнішнього дихання згідно тяжкості загострення відповідали вираженості симптомів астми, які також були більш виражені за загальним астма рахунком у хворих із тяжким загостренням.

В 1 основній групі використовували інгаляційний кортикостероїд будезонід під торговою назвою БУДЕСОНІД ФОРТЕ (GlaxoSmithKline, Велика Британія) у дозах залежно від тяжкості загострення бронхіальної астми через дозований аерозоль; добову дозу поділяли на 2 прийоми. В 2 основній групі використовували інгаляційний кортикостероїд флютиказона пропіонат під торговою назвою ФЛИКСОТИД (GlaxoSmithKline, Велика Британія) у дозах згідно тяжкості захворювання, який доставлявся через дозований аерозоль, добову дозу поділяли на 2 прийоми, якщо вона була 1000 мкг або вища. У контрольній групі проводили лікування системним кортикостероїдом дексаметазоном під назвою ДЕКСАМЕТАЗОН "Хафслунд Нікомед" (Австрія) у дозі залежно від тяжкості загострення. Дексаметазон застосовували щоденно одноразово в добовій дозі згідно тяжкості загострення внутрішньовенно струйно.

Паралельно з інгаляційними або системними кортикостероїдами у хворих за потребою застосовували  $\beta_2$ -агоніст короткої дії сальбутамол, який доставлявся через дозований аерозоль під торговою назвою ВЕНТОЛІН (GlaxoSmithKline, Велика Британія). Дози препаратів, які застосовувались у дослідженні наведені в таблиці 1.

У хворих основних груп інгаляційні кортикостероїди в наведених у таблиці 1 дозах при легкому загостренні бронхіальної астми застосовували протягом 7 днів, при тяжкому — 10 днів, після чого дози зменшували на 1/4 і лікували ще 4 тижні, після яких дозу зменшували в 2 рази до підтримуючої. У хворих контрольної групи дексаметазон в наведених у таблиці 1 дозах застосовували при легкому загостренні 5 днів, при тяжкому — 7 днів, після чого дозу знижували на 2 мг кожний день і приєднували інгаляційні кортикостероїди при легкому загостренні на 7 день, при тяжкому — на 10 день в дозі, яка застосовувалась у хворих основних груп, яка складала 1/4 від початкової дози.

Таким чином, лікування хворих основних і контрольної груп відрізнялось тільки на першому етапі, який тривав при легкому загостренні 7 днів, при тяжкому — 10 днів, коли в основних групах застосовували інгаляційні кортикостероїди у високих дозах, а в контрольній — внутрішньовенно дексаметазон, після чого лікування в 3-х групах не відрізнялось. Спостереження за хворими після закінчення терапії загострення бронхіальної астми, яка тривала 5 тижнів, проводили протягом 3-х місяців, всі пацієнти отримували інгаляційні кортикостероїди в підтримуючій дозі в режимі базисної терапії.

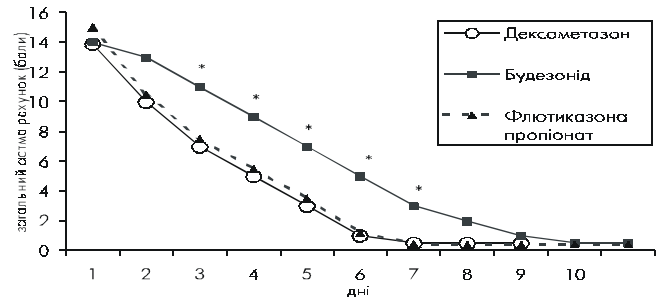


Рис. 1. Динаміка симптомів під впливом лікування у хворих з легким загостренням бронхіальної астми

Примітка. \* — показники вірогідно відрізняються від показників хворих, що лікуються будезонідом

Про ліквідацію загострення бронхіальної астми судили за наступними критеріями:

- 1) вірогідне зменшення симптомів бронхіальної астми за бальною шкалою;
- 2) відновлення ПОШвид до значення кращого індивідуального, добова варіабельність ПОШвид не перевищує 20 %;
- 3) покращання показників функції зовнішнього дихання, яке не посилюється в пробі з  $\beta_2$ -агоністом;
- 4) потреба в  $\beta_2$ -агоністах короткої дії не перевищує 2–3 інгаляції на тиждень.

Ефективність лікування оцінювали також за частотою загострення бронхіальної астми протягом трьохмісячного періоду спостереження за хворими.

Безпечність лікування оцінювали за впливом інгаляційних і системних кортикостероїдів на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, про стан якої судили по рівню кортизола крові, а також частоті місцевих побічних реакцій від інгаляційних кортикостероїдів — захриплості голосу, кандидамікозу ротової порожнини.

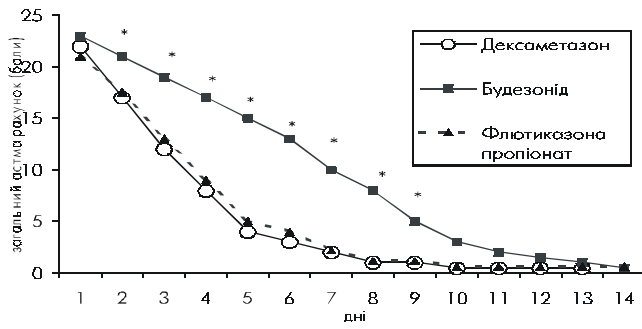
У результаті проведеного лікування у хворих 3-х груп із загостренням бронхіальної астми відбувалась швидка виражена позитивна динаміка клінічних симптомів бронхіальної астми за загальним астма рахунком (зменшення вираженості і частоти проявів симптомів), яка досягала максимальних значень на 7–10 день при легкому загостренні і на 10–14 день — при тяжкому загостренні (рис. 1–2). Ефективність лікування в групах за позитивною динамікою симптомів не відрізнялась і наприкінці 4-го тижня загальний астма рахунок за симптомами складав у 1 групі  $(0,5 \pm 0,3)$  бали, в 2-й —  $(0,6 \pm 0,2)$  бали, в 3-й —  $(0,4 \pm 0,3)$  бали, що вірогідно не відрізнялось. Однак зникнення симптомів бронхіальної астми відбувалось вірогідно швидше у хворих 2 і 3 груп, які лікувались із залученням флютиказона пропіоната і дексаметазона. У хворих 2 і 3 груп з легким загостренням бронхіальної астми зникнення симптомів відбувалось на 7-й день, із тяжким — на 10-й, тоді як у хворих 1 групи, які лікувались будезонідом, зникнення симптомів відбувалось на 10-й і 14-й день відповідно, що вірогідно відрізнялось ( $p < 0,05$ ). Показники за загальним астма рахунком вірогідно відрізнялись між 1 групою і 2 групами, між 1 і 3 групами на 3, 4, 5, 6, 7 дні лікування у хворих з легким загостренням, а у хворих із тяжким загостренням — на 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 дні (рис. 1–2).

Таблиця 1

Дози кортикостероїдів та сальбутамолу, які застосовувались для лікування загострень бронхіальної астми

Препарат	Доза препарату на добу				
	Легке загострення ПОШвид % *			Тяжке загострення ПОШвид % *	
	80-70	71-75	76-60	59-50	> 49
Флютиказона пропіонат, мкг	500	625	750	1000	1200
Будезонід, мкг	1200	1400	1600	1800	2000
Дексаметазон, мг	6	8	8	12	14

Примітка: \* — % від кращого індивідуального значення показника.



**Рис. 2. Динаміка симптомів під впливом лікування у хворих із тяжким загостренням бронхіальної астми**

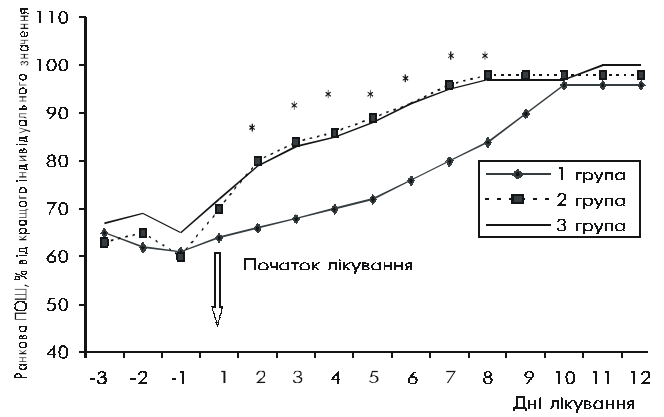
Примітка: \* — показники вірогідно відрізняються від показників хворих, що лікуються будезонідом.

Наприкінці спостереження лише у 13,3 % (4) пацієнтів 1 групи, 10 % (3) — 2 групи і 10 % (3) — 3 групи зберігались поодинокі протягом тижня напади задухи невеликої інтенсивності, які повністю знімалися прийомом 1-2 доз сальбутамола. Задихка невеликої інтенсивності турбувала 23,3 % (7) пацієнтів 1 групи, 13,3 % (4) — 2 групи і 16,7 % (5) — 3 групи, що вірогідно не відрізняється ( $p > 0,05$ ). У всіх пацієнтів припинились нічні симптоми астми до кінця 2-го тижня. Рідкий кашель зберігався лише у 16,7 % (5) пацієнтів 1 групи, 13,3 % (4) — 2 групи і 16,6 % (5) 3 груп й, переважно сухий, у поодиноких випадках із невеликою кількістю слизового харкотиння. У 23,3 % (7) пацієнтів 1 групи, 16,6 % (5) — 2 групи і 26,6 % (8) — 3 групи ( $p > 0,05$ ) зберігались поодинокі сухі хрипи, непостійні або на форсованому диханні. На початку 5-го тижня знизилась частота використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії — в середньому до  $(2,9 \pm 0,3)$  доз на тиждень сальбутамола в 1 групі,  $(3,1 \pm 0,4)$  доз — в другій,  $(3,5 \pm 0,3)$  доз — у третій.

Терапія із застосуванням інгаляційних і системних глюкокортикоїдів сприяла вірогідному покращенню показників функції зовнішнього дихання (ОФВ<sub>1</sub> і ПОШвид).

Покращення показників функції зовнішнього дихання ПОШвид і ОФВ<sub>1</sub> відмічалось на першому тижні лікування, досягаючи їх нормалізації на 3-й тиждень: у хворих 1 групи ПОШвид  $(94,2 \pm 3,8)$  %, ОФВ<sub>1</sub> —  $(87,5 \pm 4,3)$  %, 2 групи ПОШвид —  $(92,4 \pm 4,5)$  %, ОФВ<sub>1</sub> —  $(89,7 \pm 5,5)$  %, 3 групи ПОШвид —  $(97,4 \pm 5,2)$  %, ОФВ<sub>1</sub> —  $(85,2 \pm 3,1)$  %.

Наприкінці 1-го тижня відновилася чутливість до бронхолітиків і приріст значень ОФВ<sub>1</sub> і ПОШвид після інгаляції сальбутамола у 1 групі був  $(14,3 \pm 3,6)$  % і  $(14,2 \pm 3,4)$  %, в 2 групі —  $(15,3 \pm 4,5)$  % і  $(13,2 \pm 4,4)$  %, в 3 групі —  $(13,1 \pm 5,7)$  % і  $(12,1 \pm 4,1)$  %. З 3-го тижня відбулося зменшення приросту значень ОФВ<sub>1</sub> і ПОШвид після проби з бронхолітиком відповідно до  $(6,3 \pm 5,6)$  % і  $(8,2 \pm 3,1)$  % у 1 групі, в 2 групі —  $(8,7 \pm 3,3)$  % і  $(8,1 \pm 3,3)$  %, в 3 групі —  $(8,5 \pm 3,2)$  % і  $(7,2 \pm 2,1)$  %. Така ж позитивна динаміка відзначалася при моніторингу добової варіабельності ПОШвид при проведенні пікфлоуметрії — добова варіабельність ПОШвид зменшилась в 1 групі з  $(23,3 \pm 2,2)$  % до лікування до  $(18,3 \pm 1,2)$  % через тиждень і до  $(8,3 \pm 2,2)$  % через 4 тижні; в 2 групі з  $(21,3 \pm 1,2)$  % до  $(16,3 \pm 2,2)$  % і  $(8,3 \pm 2,2)$  % відповідно і в 3 групі з  $(20,3 \pm 3,2)$  % до  $(16,4 \pm 1,5)$  % і до  $(10,4 \pm 1,6)$  % через 4 тижні. Нормалізація і стабілізація (відсутність подальшої позитивної динаміки) показників ОФВ<sub>1</sub> і ПОШвид у хворих 1 групи відбулися з

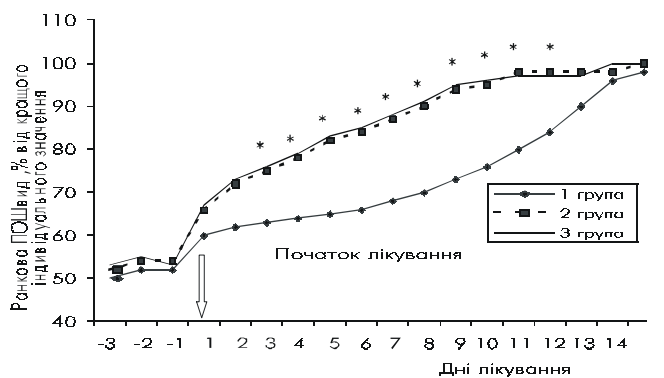


**Рис. 3. Динаміка ранкової ПОШвид у хворих із легким загостренням бронхіальної астми**

Примітка: \* — значення показників вірогідно відрізняються, в порівнянні з 1 групою ( $p < 0,05$ ).

легким загостренням в середині 2-го тижня лікування, з тяжким — на початку 3-го тижня; в 2 і 3 групах, де застосовували флютиказона пропіонат і дексаметазон з легким загостренням — на кінець першого тижня, із тяжким — на початку 2-го тижня (рис. 3-4)

Як свідчать дані (рис. 3) підвищення ранкової ПОШвид в 3-х групах відбувалось з першого дня призначення лікування, але в 2 і 3 групі, де хворі лікувались флютиказоном пропіонатом і дексаметазоном, покращення показника відбувалось швидшими темпами і їх значення вірогідно відрізнялось від значення у хворих 1 групи на 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 дні лікування. Значення ранкової ПОШвид нормалізувалось (наближалось до кращого індивідуального значення) і стабілізувалось (не відзначалось подальшого покращення) у хворих 1 групи на 10 день, у хворих 2 і 3 груп — на 7 день лікування. Така ж закономірність відзначалася і при лікуванні хворих із тяжким загостренням бронхіальної астми (рис. 4). Покращення показників вірогідно швидше відбувалось у хворих, які лікувались флютиказоном пропіонатом і дексаметазоном, із вірогідними відмінностями показників від групи хворих, у яких застосовували будезонід, на 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 і 12 дні лікування. Значення ранкової ПОШвид нормалізувалось і стабілізувалось у хворих 1 групи на 14 день, у хворих 2 і 3 груп — на 10 день лікування.



**Рис. 4. Динаміка ранкової ПОШвид у хворих із тяжким загостренням бронхіальної астми**

Примітка: \* — значення показників вірогідно відрізняються в порівнянні з 1 групою ( $p < 0,05$ ).

Протягом подальших 3-х місяців спостереження за хворими, які продовжували лікування будезонідом і флютиказоном пропіонатом у режимі базисної терапії, серед хворих першої групи в 1 випадку (3,3 %) було легке загострення бронхіальної астми. Серед хворих 2 і 3 груп випадків загострення бронхіальної астми протягом періоду спостереження (3 місяці) не було.

Безпечність інгаляційних кортикостероїдів визначали за частою клінічних проявів побічних реакцій від кортикостероїдної терапії та її впливом на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему шляхом визначення кортизола крові до і після лікування.

Частота виникнення побічних реакцій була подібною у пацієнтів, які лікувалися флютиказона пропіонатом, будезонідом і дексаметазоном. Побічні ефекти, які виникали в процесі лікування загострень бронхіальної астми, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота побічних реакцій у хворих при лікуванні загострень бронхіальної астми

Вид побічних реакцій	Кількість пацієнтів, у яких були побічні реакції		
	1 група абс.ч. %	2 група абс.ч. %	3 група абс.ч. %
Будь-які побічні явища, обумовлені лікуванням	2 6,6	2 6,6	1 3,3
Кашель	1 3,33	0	1
Захриплість голосу	0	1 3,33	0
Кандидоз ротової порожнини/горла	1 3,3	0	0
Біль у шлунку	0	1	0

Не було випадків виникнення неочікуваних побічних реакцій, які не наведені в інструкції до препаратів, а частота очікуваних побічних реакцій була низькою у всіх трьох групах — 6,6 %, 6,6 % і 3,3 % відповідно. Ці побічні реакції включали кандидамікоз ротової порожнини і глотки, захриплість голосу і подразнення горла, кашель, біль у шлунку. Кашель після прийому інгаляційного будезоніда був у 1 пацієнта 1 групи й у 1 пацієнта 3 групи, коли після прийому системного глюкокортикоїда дексаметазона приєднали будезонід. Захриплість голосу була зареєстрована у 1 пацієнта, який лікувався флютиказоном пропіонатом. Кандидамікоз ротової порожнини був у 1 пацієнта 1 групи від будезоніда. Біль у шлунку зареєстрована у 1 пацієнта від прийому флютиказона пропіоната. Вірогідної різниці у виникненні тих чи інших побічних реакцій між групами не було ( $p > 0,05$ ). Тяжких побічних реакцій від прийому інгаляційних кортикостероїдів у високих дозах, таких як парадоксальний бронхоспазм або загострення бронхіальної астми не було у жодному випадку.

Під час лікування загострень бронхіальної астми як системними, так й інгаляційними кортикостероїдами не виявлено клінічного впливу на серцево-судинну систему (за даними ЕКГ) або артеріальний тиск.

Системний вплив кортикостероїдів на гіпофізарно-гіпоталамо-надниркову систему за рівнем кортизола крові наведений на рис. 5.

У всіх пацієнтів на початку лікування рівень кортизола крові був у межах нормальних значень: середній рівень його в 1 групі був  $(420,3 \pm 64,4)$  нмоль/л, в 2 групі —

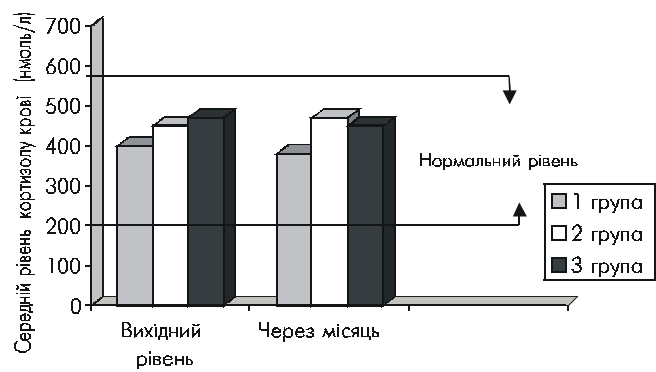


Рис.5. Рівень кортизола крові у хворих на початку і після лікування загострення бронхіальної астми

$(470,7 \pm 52,5)$  нмоль/л, в 3 групі —  $(490,4 \pm 45,2)$  нмоль/л. Після лікування загострення бронхіальної астми із застосуванням високих доз інгаляційних кортикостероїдів або системних кортикостероїдів рівень кортизола крові зберігався в межах норми: у 1 групі був  $(408,3 \pm 66,4)$  нмоль/л, в 2 групі —  $(490,7 \pm 55,2)$  нмоль/л, в 3 групі —  $(470,4 \pm 69,4)$  нмоль/л.

У 3-х групах не було пацієнтів, у яких би виявили зниження рівня кортизола крові нижче за контрольний до і після лікування. До лікування в першій групі було 6 пацієнтів, у яких рівень кортизола крові був на нижній межі нормальних значень, а після лікування — 5, що вірогідно не відрізнялось ( $p > 0,05$ ). У другій групі було 7 пацієнтів, у яких рівень кортизола крові був на нижній межі нормальних значень, а після лікування — 5, що також вірогідно не відрізнялось. У третій групі ця кількість пацієнтів становила відповідно 8 і 7, що також вірогідно не відрізнялось ( $p > 0,05$ ). Між групами також не було вірогідної різниці у кількості пацієнтів, у яких рівень кортизола крові був на нижній межі нормальних значень як до лікування, так і після лікування ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, можна зробити висновки, що інгаляційні кортикостероїди будезонід і флютиказона пропіонат є ефективними і безпечними препаратами для лікування як легких, так і тяжких загострень бронхіальної астми і дозволяють досягти нормалізації клінічного стану хворих і показників функції зовнішнього дихання.

Ефективність інгаляційних кортикостероїдів будезоніда і флютиказона пропіоната не відрізняється від ефективності дексаметазона при лікуванні легких і тяжких загострень бронхіальної астми.

Ефективність будезоніда і флютиказона пропіоната щодо зникнення симптомів загострення і покращенню показників функції зовнішнього дихання не відрізняється.

Темпи зникнення симптомів і нормалізації показників функції зовнішнього дихання швидші при застосуванні флютиказона пропіоната, ніж будезоніда і не відрізняються від темпів нормалізації цих показників при застосуванні дексаметазона для лікування загострень бронхіальної астми.

Інгаляційні кортикостероїди будезонід і флютиказона пропіоната у високих дозах, які застосовують коротким курсом (2-3 тижні) при лікуванні загострень бронхіальної астми, не пригнічують гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи за рівнем кортизола крові, не викликають системні кардіоваскулярні ефекти й однаково рідко спричиняють місцеві побічні реакції (6,6 % і 6,6 % відповідно).

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Бронхиальна астма. Глобальна стратегія. Основні напрямки лікування і профілактики бронхіальної астми: Спільний доповідь Національного інституту серця, легких, крові і Всесвітньої організації здоров'я // Пульмонологія (приложение). – 1996. – 134 с.*
2. *Baker J., Yancey S, Kalberg C. et al. Added salmeterol versus increased-dose fluticasone in patients symptomatic on low-dose fluticasone // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – V.157, N. 3. – A. 73, P. 406.*
3. *Brogden R.N., McTavish D. Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis // Drugs. – 1992. – V. 44. –N. 3. – P. 375–407*
4. *Chechani V. Corticosteroids in asthma // J. Assoc. Acad. Minor. Phys. – 1991. – V. 2. – N 3. – P 109–117.*
5. *Chesnutt M.S. Management of asthma exacerbation // Clin. Cornerstone. – 1998. – N. 1–2. – P. 39–56.*
6. *Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department / R.K. Cydulka, C.L. Emerman, D. Schreiber et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – V. 160. – N. 3. – P. 887–92.*
7. *A seranding study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma / R. Dahl, B. Lunback, J.L. Malo et al. // Chest. – 1993. – V. 104. – P. 1352–1358.*
8. *Downey P., Cox R. Update on management of status asthmaticus // Curr. Opin. Pediatr. – 1996. – V. 8. – N. 3. – P. 226–233*
9. *A comparison of 'abruptly stopping' with 'tailing off' oral corticosteroids in acute asthma / M.Q. Hatton, A.S. Vathenen, M.J. Allen et al. // Respir. Med. – 1995. – V. 89, N. 2. – P. 101–104.*
10. *Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma II: exacerbation / P.W. Ind, R. Dal Negro, N. Colman et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – V.157, N. 3. – A. 415.*
11. *Murray J.J., Church N.L., Anderson W.H. Concurrent use of salmeterol with inhaled corticosteroids is more effective than inhaled corticosteroid dose increases // Allergy Asthma Proc. – 1999. – V. 20. – N. 3. – P. 173–180.*
12. *Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbation of asthma / P.W. Ind, R. Dal Negro, N. Colman et al // N. Engl. J. Med. – 1997. – V. 337. – P. 1405–1411.*
13. *Roorda R.J., Walhof C.M. Effects of inhaled fluticasone propionate administered with metered dose inhaler and spacer in mild to moderate croup: a negative preliminary report // Pediatr. Pulmonol. – 1998. – V. 25. – N. 1. – P. 66–74.*
14. *Rowe B. et al. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbation of asthma: a metaanalysis // Am. J. Emerg. Med. – 1992. – V. 10. – P. 301–310.*
15. *Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids / B.H. Rowe, C. Spooner, F.M. Ducharme et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – V. 2. – CD. 002178.*
16. *Tavakkoli A., Rees P.J. Drug treatment of asthma in the 1990s: achievements and new strategies // Drugs. – 1999. – V. 57. – N.1. – P. 1–8.*
17. *Thompson P.J. Drug delivery to the small airways // Am. J. Respir. Crit. Med. – 1998. –V. 157. – P. 199–202.*
18. *Assesment of airway inflammation in asthma / A.M. Vignola, J. Bousquet, P. Chaney et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – V. 157. – P. 184–187.*
19. *Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: controlled comparative study with oral prednisolon / B. Volovitz, B. Bentur, Y. Finkelstein et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998. –V. 102. –N. 4. –P. 605–609.*
20. *Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study / P.J. Wendel, S.M. Ramin, C. Barnett-Hamm et al. // Am J Obstet Gynecol. – 1996. – V. 175, N. 1. – P. 150–154.*
21. *Woolcock A.J. Effects of drugs on small airways // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – V. 157. – P. 203–207.*
22. *Yamada G., Makino S. Glucocorticosteroid therapy in bronchial asthma // Nippon Rinsho. – 1994. – V. 52, N. 3. – P. 747–53.*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧІСТЬ ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ В ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Л.О. ЯШИНА, І.В. ГОГУНСЬКА

## Резюме

В рандомізованому, контрольованому дослідженні, яке включало 90 хворих із загостренням бронхіальної астми, вивчали ефективність інгаляційних і системних кортикостероїдів, які застосовувались у високих дозах коротким курсом. Встановлено, що інгаляційні кортикостероїди будезонід і флютиказона пропіонат є ефективними препаратами для лікування як легких, так і тяжких загострень бронхіальної астми і дозволяють досягти нормалізації клінічного стану хворих і показників функції зовнішнього дихання. Ефективність будезоніда і флютиказона пропіоната щодо зникнення симптомів загострення і покращенню показників функції зовнішнього дихання не відрізняється, але темпи зникнення симптомів і нормалізації показників функції зовнішнього дихання швидші при застосуванні флютиказона пропіоната, ніж будезоніда. Інгаляційні кортикостероїди будезонід і флютиказона пропіонат у високих дозах, які застосовують коротким курсом (2–3 тижні) при лікуванні загострень бронхіальної астми не пригнічують гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи за рівнем кортизолу крові, не викликають системні кардіоваскулярні ефекти й однаково рідко спричиняють місцеві побічні реакції (6,6 % і 6,6 % відповідно).

## EFFICACY AND SAFETY OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN TREATMENT OF ASTHMA EXACERBATION

L.A. YASHINA, I.V. GOGUNSKAYA

## Summary

In randomized, controlled study, which included 90 patients with asthma exacerbation, an efficacy of short-term high doses inhaled and systemic corticosteroids was studied. Inhaled corticosteroids — budesonide and fluticasone propionate — are effective medications for treatment of both mild and severe asthma exacerbations. They allow to achieve a resolution of clinical symptoms and normalization of the pulmonary function parameters. The efficacy of budesonide and fluticasone propionate was similar, but the rate of symptoms relief and normalization of pulmonary function indices was higher fluticasone group of patients. Short-term (2–3 weeks) high doses therapy with inhaled corticosteroids didn't suppress hypothalamic-pituitary-adrenal system, didn't cause systemic cardiovascular effects and equally seldom caused local adverse reactions (6,6 % and 6,6 % respectively).