

УДК 616.248-002.1-085:615.451.3

Т.А. Перцева, Е.Ю. Гашинова

Днепропетровская государственная медицинская академия

Небулайзерная терапия при обострении бронхиальной астмы

Ключевые слова: бронхиальная астма, обострение, будесонид, небулайзер.

Согласно данным, приведенным в Глобальной инициативе по лечению и диагностике бронхиальной астмы (БА), от 5 до 12% взрослого населения земного шара страдают от этого недуга [19]. На сегодняшний день благодаря достижениям современной фармакологии, и в первую очередь — широкому применению ингаляционных кортикостероидов, у многих больных БА стали возможны минимизация симптомов и достижение контроля болезни. Однако, несмотря на очевидные успехи в понимании механизмов возникновения БА и постоянно увеличивающееся производство противоастматических средств, все еще сохраняется тенденция к ежегодному росту заболеваемости и смертности [9].

Основная причина обращения за медицинской помощью пациентов с БА — обострение, требующее не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации. Показатель больничной летальности от тяжелых угрожающих жизни обострений астмы составляет в Украине 0,08%, достигая в некоторых регионах страны 0,35% [10].

Обострение БА характеризуется прогрессирующим усилением одышки и кашля, появлением свистящих хрипов, ощущением нехватки воздуха и сдавливания в грудной клетке или различными сочетаниями этих симптомов. У больных отмечается снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и пиковой скорости выдоха (ПСВ), причем эти показатели более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических проявлений [2, 5, 19].

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) наряду с ингаляционными β_2 -агонистами и оксигенотерапией рассматриваются в качестве препаратов первой линии в лечении обострений астмы [1, 19]. Многочисленные рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что использование системных ГКС у больных с обострениями БА, в том числе тяжелыми, приводит к более быстрому разрешению бронхиальной обструкции [28], значительному снижению риска рецидивов после выписки из стационара [20].

Однако в ходе исследований, посвященных эффективности системных ГКС при обострениях БА, недостаточное внимание обращалось на безопасность их применения [2]. Между тем, любой клиницист, назначая курс терапии системными ГКС, всегда взвешивает ожидаемую пользу и потенциальные неблагоприятные последствия такого лечения. Известно, что даже короткие, но частые курсы системных ГКС у пациентов с БА могут приводить к развитию тяжелых нежелательных реакций [16, 17, 29], таких как угнетение функции над-

почечников, синдром Кушинга, гипергликемия, остеопороз, ожирение, повышение артериального давления, катаракта, глаукома, капилляропатии, истончение кожи, стрии, миопатии, замедление роста и уменьшение длины нижних конечностей у детей. Кроме того, существует целый перечень состояний, требующих осторожного назначения системных ГКС. К ним относятся сахарный диабет, артериальная гипертензия, язвенная болезнь, глаукома, катаракта и др.

Есть еще один факт, который следует принимать во внимание, назначая системные ГКС при обострении БА, — их эффект наступает довольно медленно — не ранее, чем через 6–24 часа от начала терапии [2].

В современной редакции руководства GINA (2006) в качестве альтернативы системным ГКС рассматривают ингаляционные ГКС (ИГКС) [19]. Главным преимуществом ингаляционного способа введения является возможность доставки препаратов прямо в дыхательные пути, что позволяет достигать локально более высокой концентрации лекарственного вещества и значительно уменьшает риск системных побочных эффектов [19].

Доказано, что всасывание лекарств через слизистую оболочку дыхательных путей происходит в 20 раз быстрее, чем при приеме таблетированных форм [11].

Справедливости ради нужно сказать, что идея эта не нова. Ингаляции аэрозолей в лечебных целях использовались еще в древности. Так, Гален впервые описал лечебное действие солевых частиц, содержащихся в морском воздухе, у больных с патологией дыхательных путей.

В арсенале современных врачей находится достаточное количество устройств для ингалирования медикаментов. К основным из них относятся дозированные аэрозольные ингаляторы (фреоновые и бесфреоновые), которые для удобства использования могут быть дополнены спейсерами, сухопорошковые ингаляторы и стационарные аппараты для доставки лекарств непосредственно в респираторную систему. Последние по принципу действия разделяются на паровлажные агрегаты, генерирующие частицы размером более 10 мкм, и небулайзеры, производящие частицы менее 5 мкм в диаметре.

Размер частиц аэрозоля является главным фактором, определяющим поступление препарата в дыхательные пути. Частицы диаметром 5–10 мкм осаждаются в ротоглотке, гортани и трахее, 2–5 мкм — в нижних дыхательных путях (средних и мелких бронхах), 0,5–2 мкм — в альвеолах, менее 0,5 мкм — в легких не осаждаются вообще [3, 6].

Таким образом, оптимальным аппаратом для доставки лекарств при тяжелых обострениях БА являются небулайзеры, обеспечивающие поступление высокой дозы ИГКС непосредственно в пораженные участки дыхательных путей. Помимо этого небулайзеры позволяют решать проблемы координации вдоха пациента и высвобождения лекарственного вещества [1].

К неоспоримым преимуществам такого способа доставки следует отнести также эффективное использование у пожилых лиц, детей, ослабленных пациентов, при жизнеугрожающих симптомах; быстрое купирование симптомов и улучшение состояния; проникновение препарата в трудновентилируемые участки легких; возможность использовать более высокие дозы с отсутствием побочных эффектов, достижение оптимальной дисперсности аэрозоля, возможность применения на всех этапах оказания медицинской помощи (на дому, в поликлинике, в скорой помощи, стационаре); подключение небулайзера в контур дыхательного аппарата для вспомогательной или искусственной вентиляции легких, комфортность для пациента [5, 8].

Термин «небулайзер» происходит от латинского «*nebula*» — туман, облако. Впервые он был использован в 1872 году для названия устройства, в котором жидкость преобразовывалась в мелкий аэрозоль для ингаляции. Современные небулайзеры также превращают жидкое лекарство в аэрозоль под воздействием сжатого воздуха (струйный, или компрессионный небулайзер) или ультразвуковых волн (ультразвуковой небулайзер) [6]. Однако следует помнить, что для введения лекарственных суспензий пригодны только компрессорные ингаляторы, так как ультразвуковые могут разрушать молекулы активного вещества.

Следует помнить, что для ингаляций с помощью небулайзеров используются определенные формы лекарственных препаратов, специально предназначенные для этого вида терапии. Даже самый высококачественный небулайзер может выйти из строя из-за попыток проведения ингаляций не предназначенными для этого растворами. Через небулайзер категорически нельзя применять масляные растворы, так как при их назначении происходит попадание частиц масла в легкие, а это существенно повышает риск развития «масляных пневмоний», которые не подвергаются обратному развитию [13].

Также не следует забывать, что ингаляции отваров трав не предназначены для лечения бронхолегочных заболеваний, особенно БА, так как, во-первых, растения сами могут провоцировать приступ удушья, во-вторых — составляющие взвеси отваров крупнее, чем размеры частиц респираторной фракции, соответственно, их использование через небулайзер просто нецелесообразно [13].

Наиболее частой ошибкой является назначение ингаляций раствора теофиллина, который не обладает топическим действием, поэтому проведение таких ингаляций бессмысленно [13].

Зачастую врачи используют растворы системных глюкокортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон) для ингаляций через небулайзер, а иногда даже растворяют таблетки. Следует помнить, что системные препараты, независимо от способа введения, обладают именно системным, а не топическим действием, поэтому назначение их в ингаляционной форме будет абсолютно неэффективным [13].

Идеальный препарат для лечения обострения БА должен обладать рядом свойств, а именно: быстрым началом действия, высокой эффективностью за счет выраженного местного влияния, хорошим профилем безопасности при минимальных системных эффектах, удобством применения.

В руководстве GINA (2006) ИГКС позиционируются как «эффективные препараты для терапии обострений БА» (уровень доказательности В) [19]. Их преимуществом является гораздо меньший риск развития побочных реакций [23]. Кроме того, получены данные о более быстром действии ГКС при их ингаляционном назначении (в течение 1–3 часов) [14, 26, 27].

Одним из наиболее оптимальных препаратов группы ИГКС, доступных для небулизации, является суспензия Пульмикорта (будесонида).

Из всех ИГКС будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике. Будесонид отличается несколько меньшей липофильностью в сравнении с другими современными ИГКС, что позволяет ему быстрее и эффективнее проникать через слой слизи, покрывающий дыхательные пути, в сравнении с более липофильными препаратами. Эта особенность будесонида во многом определяет скорость его действия.

Попадая внутрь клетки, будесонид образует эфиры (конъюгаты) с длинноцепочечными жирными кислотами, такими как олеиновая и ряд других. Липофильность таких конъюгатов очень высока, благодаря чему препарат может длительное время задерживаться в тканях. Этим обусловлены длительность его действия и возможность применения будесонида один раз в сутки [20].

Будесонид обладает выраженной селективностью в отношении органов дыхания. В ряде экспериментов было установлено, что интенсивность образования его эфиров неодинакова в разных тканях: при внутримышечном введении в мышцах эстерифицируется около 10% препарата, а в легких — 30–40%. При интратрахеальном введении эстерифицируется не менее 70% будесонида, при этом в плазме его эфиры не определяются вообще [21, 24, 25]. В исследованиях было показано, что внутриклеточное депонирование может более значимо влиять на активность препарата, чем сродство к рецептору [4].

Одним из аргументов замены системных ГКС на ингаляционные является попытка уменьшить риск побочных эффектов. При использовании ИГКС тоже следует оценивать потенциальную способность этих препаратов оказывать системное действие. В целом такая активность ИГКС зависит от их системной биодоступности, липофильности и объема распределения, а также от степени связи препарата с белками крови. Для будесонида характерно уникальное сочетание всех этих свойств, которые делают этот препарат наиболее безопасным среди известных ИГКС [4].

Общая системная биодоступность ИГКС определяется количеством препарата, которое попало в системный кровоток с поверхности слизистой оболочки бронхов (легочная биодоступность), и частью проглоченной доли, которая не была метаболизирована при первом прохождении через печень (оральная биодоступность). Будесонид входит в число препаратов с наименьшей оральной биодоступностью [4].

Сравнение характеристик ИГКС, определяющих их системные эффекты						
ИГКС	ГКС потенциал	Липофильность	Первичная инактивация в печени	Объем распределения	Период полувыведения	Системное воздействие
Беклометазона дипропионат	Низкий/средний	Средняя/высокая	Средняя	Средний	Средний	Среднее
Будесонид	Средний	Низкая	Высокая	Низкий	Короткий	Низкое
Триамциналон-ацетонид	Низкий	Низкая	Средняя/высокая	Низкий	Короткий	Низкое
Флутиказона пропионат	Высокий	Высокая	Выраженная	Высокий	Длительный	Высокое
Мометазона фуорат	Высокий	Высокая	Выраженная	Средний/высокий	Средний/длительный	Высокое

Следующее свойство, определяющее безопасность будесонида, — это его промежуточная липофильность и объем распределения. Препараты с высокой липофильностью отличаются большим объемом распределения. Это значит, что большая доля лекарственного средства может оказывать системный эффект, а значит, меньше препарата находится в циркуляции и доступно для превращения в неактивные метаболиты. Вне связи с жирными кислотами будесонид обладает наименьшей липофильностью среди используемых в настоящее время ИГКС, следовательно — имеет меньший объем внелегочного распределения. Этому способствуют также незначительная эстерификация препарата в мышечной ткани и отсутствие липофильных эфиров в системной циркуляции [21].

Третья составляющая, обеспечивающая препарату низкую системную активность, — это степень связывания с белками плазмы крови. Принимая во внимание то, что доля свободного будесонида, не связанного с белками плазмы, как и у многих других ИГКС, немногим превышает 10%, а период полувыведения составляет всего 2,8 часа, можно предполагать, что потенциальная системная активность его будет совсем незначительной [21].

Сравнительная характеристика свойств ИГКС, влияющих на их системную биодоступность, представлена в таблице [22].

Нельзя не отметить, что будесонид является единственным ИГКС, у которого нет доказательств риска применения при беременности уровня В по классификации FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США). Данное заключение основано не только на результатах исследований тератогенности у животных, но и на информации о предшествующем применении у нескольких тысяч беременных женщин [4, 18].

Высокая эффективность суспензии будесонида для небулизации при обострении БА была доказана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях.

Одним из первых было мультицентровое исследование С.А. Mitchell и соавторов [15], в ходе которого проводилось сравнение эффективности трех режимов терапии ГКС у 135 взрослых пациентов с тяжелым обострением БА. Больные в течение первых 24 часов наблюдения получали либо 20 мг небулизированного будесонида, либо 30 мг преднизолона *per os*, либо 160 мг преднизолона *per os*. Согласно результатам данного исследования все 3 схемы терапии ГКС оказались сравнимы по влиянию на показате-

ли функции внешнего дыхания, т.е. ингаляционный будесонид по своей эффективности не уступал пероральным ГКС.

В исследовании А.Н. Цой и соавторов сравнивали эффективность однократного применения ГКС: 1,0 мг небулизированного будесонида; 3,25 мг флюнизолида, ингалируемого при помощи дозирующего аэрозольного ингалятора и спейсера; 40 мг преднизолона *per os* [12]. Наибольшая динамика показателя ОФВ₁ через 6 часов терапии была выявлена у пациентов, получавших будесонид (прирост 189%), в то время как повышение данного показателя было достоверно меньше в группах, где применялись флюнизолид и преднизолон (150% и 151% соответственно; $p < 0,05$ по сравнению с будесонидом).

В открытом исследовании С.И. Овчаренко и соавторов изучалась эффективность и безопасность небулайзерной терапии суспензией будесонида в дозе 2–8 мг в день у больных с тяжелым обострением БА [7]. Небулайзерная терапия будесонидом приводила к улучшению клинических симптомов на 5–7-й день ($p = 0,04$), снижению приема β_2 -агонистов короткого действия в 4–5 раз ($p < 0,05$), значительному улучшению параметров функции внешнего дыхания (прирост ОФВ₁ — в 1,7–2,1 раза; $p < 0,05$). Было также доказано, что небулайзерная терапия суспензией будесонида не сопровождалась значимыми побочными эффектами.

Таким образом, применение ИГКС через небулайзер может обеспечить эффективное и безопасное лечение обострения БА, в ряде случаев являясь альтернативой системным ГКС.

Суспензия будесонида для небулайзерной терапии отличается высокой кортикостероидной активностью, длительным действием с возможностью однократного приема, доказанной клинической эффективностью, а также низкой системной биодоступностью и системной активностью, что, в свою очередь, делает этот ингаляционный кортикостероид одним из наиболее безопасных.

Литература

1. Авдеев, С. Н. Использование небулайзеров в клинической практике [Текст] / С. Н. Авдеев // Рус. мед. журн. — 2001. — № 9 (5). — С. 189–196.
2. Авдеев, С. Н. Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострениях бронхиальной астмы и ХОБЛ [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. — 2007. — № 6. — С. 110–118.

3. *Верткин, А. Л.* Ведение больных с обострением бронхиальной астмы на догоспитальном этапе [Текст] / А. Л. Верткин, К. К. Турлубеков // *Consilium-Medicum*. — 2005. — № 10. — С. 36–38.

4. *Княжеская, Н. П.* Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) — основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид) [Текст] / Н. П. Княжеская, А. Г. Чучалин // *Рус. мед. журн.* — 2008. — Т. 16, № 22. — С. 1515–1519.

5. *Лечение обострений бронхиальной астмы с помощью небулайзерной терапии* [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. — 2009. — № 4 (17) — С. 32–34.

6. *Лещенко, С. И.* Небулайзерная терапия — современная технология лечения заболеваний дыхательных путей [Текст] / С. И. Лещенко // *Укр. пульмонолог. журн.* — 2009. — № 2. — С. 13.

7. *Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы* [Текст] / С. И. Овчаренко [и др.] // *Пульмонология*. — 2003. — № 6. — С. 75–83.

8. *Применение небулайзеров в клинической практике* [Текст] : Метод. пособие для врачей / Ю. И. Фещенко [и др.]. — К., 2008. — 24 с.

9. *Солдатченко, С. С.* Небулайзерная терапия тяжелого обострения бронхиальной астмы [Текст] / С. С. Солдатченко, С. Г. Донич, И. П. Игнатонис // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. — 2007. — № 6 (8) — С. 44–45.

10. *Сравнительные данные о распространенности болезней органов дыхания и медицинская помощь больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2001–2005 гг.* [Электронный ресурс] / Под ред. Ю. И. Фещенко. Режим доступа : <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm-2001-2005>.

11. *Тарасова, Г. Д.* Небулайзерная терапия аллергического ринита [Текст] / Г. Д. Тарасова // *Лечащий врач*. — № 8. — 2007. — С. 6–9.

12. *Цой, А. Н.* Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы [Текст] / А. Н. Цой, Л. С. Аржакова, В. В. Архипов // *Пульмонология*. — 2002. — № 3. — С. 88–92.

13. *Чучалин, А. Г.* Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / А. Г. Чучалин, Н. П. Княжеская, М. О. Потапова // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, № 7. — С. 521–524.

14. *Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations* [Text] / J. Belda [et al.] // *Eur. Respiratory J.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1143–1149.

15. *Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma* [Text] / C. A. Mitchell [et al.] // *Eur. Respiratory J.* — 1995. — Vol. 8 (Suppl. 19). — P. 490.

16. *Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group [Text] / D. E. Niewoehner [et al.] // *N. Engl. J. of Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1941–1947.

17. *Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study.* [Text] / H. Matsumoto [et al.] // *Chest*. — 2001. — Vol. 120. — P. 1468–1473.

18. *FDA Pregnancy Labeling Task Force* [Электронный ресурс] Режим доступа : <http://www.fda.gov/cder/handbook/categc.htm>.

19. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* Revised 2006. [Электронный ресурс] Режим доступа : <http://www.ginasthma.com>.

20. *Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial* [Text] / B. H. Rowe [et al.] // *JAMA*. — 1999. — Vol. 281 — P. 2119–2126.

21. *Kallen, B.* Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy [Text] / B. Kallen, H. Rydhstrom, A. Aberg // *Obstetrics and Gynecology*. — 1999. — Vol. 93(3). — P. 392–395.

22. *Lipworth, B. J.* Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium [Text] / B. J. Lipworth, C. M. Jackson // *Drug Safety*. — 2000. — Vol. 23. № 1. — P. 11.

23. *Pedersen, S.* A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma [Text] / S. Pedersen, P. O'Byrne // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52 (Suppl. 39). — P. 1–34.

24. *Prolonged Airway Activity and Improved Selectivity of Budesonide Possibly Due to Esterification* [Text] / A. Miller-Larsson [et al.] // *Am. J. of Respiratory and Critical Care Med.* — 2000. — Vol. 162. — P. 1455–1461.

25. *Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel Mechanism for Prolonged Retention of Topically Applied Steroid in Airway Tissue* [Text] / A. Miller-Larsson [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. — 1998. — Vol. 26. — P. 623–630.

26. *Rodrigo, G.* Inhaled flunisolide for acute severe asthma [Text] / G. Rodrigo, C. Rodrigo // *Am. J. of Respiratory and Critical Care Med.* — 1998. — Vol. 157. — P. 698–703.

27. *Rodrigo, G.J.* Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation [Text] / G. J. Rodrigo // *Chest*. — 2006. — Vol. 130. — P. 1301–1311.

28. *Rowe, B. H.* Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis [Text] / B. H. Rowe, J. L. Keller, A. D. Oxman // *Am. J. of Emergency Med.* — 1992. — Vol. 10. — P. 301–310.

29. *Shee, C. D.* Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma [Text] / C. D. Shee // *Respiratory Med.* — 1990. — Vol. 84. — P. 229–233.

НЕБУЛАЙЗЕРНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова

Резюме. Головна причина звернення за медичною допомогою пацієнтів із бронхіальною астмою — загострення, що вимагає не лише призначення додаткової терапії, але й госпіталізації. Висвітлені питання ефективності й безпеки застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів через небулайзер при лікуванні таких загострень. Оптимальним апаратом для доставки ліків при тяжких загостреннях астми є небулайзери, що забезпечують надходження високої дози медикаментів безпосередньо в уражені ділянки дихальних шляхів. Одним із найбільш безпечних та ефективних інгаляційних глюкокортикостероїдів для небулайзерної терапії при загостренні бронхіальної астми є суспензія будесоніду, яка відрізняється високою кортикостероїдною активністю, тривалою дією з можливістю одноразового прийому, доведеною клінічною ефективністю, а також низькою системною біодоступністю і системною активністю.

Ключові слова: бронхіальна астма, загострення, будесонід, небулайзер.

NEBULISER THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE ASTHMA EXACERBATION

T. A. Pertseva, K. Y. Gashynova

Summary. The main reason for the visiting doctor in patients with asthma is acute exacerbation, which requires not only the additional therapy, but also hospitalization. The efficacy and safety of nebulized corticosteroids for the treatment of asthma exacerbations were highlighted. The best device for drug delivery in severe exacerbations of asthma are nebulizers that get high-dose medication directly into the affected areas of the respiratory tract. One of the most safe and effective inhaled glucocorticosteroids for nebulizer therapy in patients with asthma acute exacerbation is a suspension of budesonide, which has high corticosteroid activity, long action time with the possibility of single dose administration, proven clinical efficacy and low systemic bioavailability and systemic activity.

Key words: asthma, acute exacerbation, budesonid, nebulizer.