

УДК 616.248-002.1-085:615.451.3

Т.А. Перцева, Е.Ю. Гашинова

Днепропетровская государственная медицинская академия

Место небулайзерной терапии в ведении больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

Ключевые слова: бронхиальная астма, небулайзерная терапия, тяжелое течение.

Бремя бронхиальной астмы (БА) в современном обществе достаточно значимо. Врачи общей практики и пульмонологи не понаслышке знают о серьезности этого заболевания, его увеличивающейся распространенности и неуклонно растущих экономических затратах, связанных с ним [9].

БА — одна из наиболее часто встречающихся хронических болезней. На сегодняшний день от 5 до 12% взрослого населения земного шара страдает от этого недуга [24]. По данным А.Л. Верткина и соавторов доля обострений БА составляет около 3% от всех вызовов бригад скорой медицинской помощи. Примерно в 80% случаев поводом для обращения служат жалобы на одышку или удушье [4]. Показатель больничной летальности от тяжелых угрожающих жизни обострений БА составляет в Украине 0,08%, достигая в некоторых регионах страны 0,35% [12].

Наравне с повсеместным ростом общего числа больных астмой, возникла устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов, нуждающихся в оказании неотложной помощи, часто госпитализирующихся в связи с тяжелым течением болезни, обострение у которых зачастую носит угрожающий жизни характер.

Эта группа больных, в которой, несмотря на очевидные успехи в понимании механизмов возникновения БА и постоянно увеличивающееся производство противоастматических средств, не удается достичь контроля над заболеванием, заслуживает особого внимания. В первую очередь к ней относятся пациенты с тяжелым течением БА.

Данные о распространенности тяжелой БА противоречивы, отчасти, из-за отсутствия универсального определения этой формы заболевания.

Так, в Великобритании 4,6% астматиков получают лечение, соответствующее 4 ступени [36]. Во Франции 16–17% пациентов постоянно отмечают каждодневные

и частые ночные симптомы астмы, у 9% больных объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) меньше 60% от должных величин, а 5,1% астматиков получают ингаляционные кортикостероиды (ИКС) в дозе более 2000 мкг в сутки и/или системные кортикостероиды (СКС) [27]. В США отмечен почти двукратный рост смертельных исходов БА. В последние три десятилетия были описаны эпидемии смертей от астмы в Великобритании и Новой Зеландии [5]. Пациенты с тяжелым течением БА используют больше медикаментов, чаще посещают врачей и госпитализируются. Их болезнь ведет к большим социально-экономическим потерям в связи со стойкой утратой трудоспособности. Установлено, что 80% материальных ресурсов, расходуемых на больных БА, потребляет лишь 20% пациентов с более тяжелым течением заболевания [19, 21].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 19.03.2007 г. №128 тяжелая персистирующая БА определяется при наличии длительных переменных, частых ночных симптомов, ограничении активности, тяжелых обострениях. Несмотря на проводимое лечение, для тяжелой астмы характерно отсутствие надлежащего контроля заболевания: постоянное наличие продолжительных дневных симптомов; частые ночные симптомы; частые тяжелые обострения; ограничение физической активности; $ОФВ_1$ или пиковая скорость выдоха (ПСВ) < 60% от должных, суточные колебания ПСВ или $ОФВ_1 > 30%$ [11].

Британское торакальное общество классифицирует тяжелую астму с учетом достаточной медикаментозной терапии как заболевание, при котором контроль достигается лишь с использованием высоких доз ИКС и/или с применением СКС [18].

В 2000 году Американское торакальное общество определило «рефрактерную астму» как состояние с наличием

одного и более основных и двух и более малых критериев, учитывающих потребность в медикаментах, с симптомами БА, частотой обострений и степенью обструкции дыхательных путей [16, 31].

В исследовании Европейского сообщества ENFUMOSA диагноз «тяжелая астма» устанавливался пациентам с персистирующими симптомами заболевания и повторяющимися обострениями, несмотря на высокие дозы ИКС и бронходилататоров длительного действия; больным астмой, нуждающимся в постоянном приеме СКС для достижения контроля; пациентам с угрожающими жизни приступами БА в анамнезе [34].

Наиболее точным следует считать определение, в котором тяжелая БА рассматривается как тяжело контролируемая, резистентная к терапии, рефрактерная астма, плохой контроль над которой подтверждается персистирующими симптомами, частыми обострениями и постоянной вариабельной бронхиальной обструкцией, несмотря на использование высоких доз ИКС или применение СКС [15, 24].

В мировой медицинской литературе встречается ряд терминов, используемых для обозначения трудно поддающейся лечению БА: «острая» и «хроническая тяжелая», «резистентная к терапии», «трудно контролируемая», «рефрактерная», «стероидозависимая», «стероидорезистентная», «смертельная (фатальная)», «трудная», «хрупкая (нестабильная)». Такое изобилие названий отражает гетерогенность клинических проявлений тяжелой БА. В них характеризуются последовательность возникновения симптомов и обострений, хронизация и быстрота развития приступов, ответ на проводимую терапию [15]. Систематизируя все многообразие имеющихся терминов, можно выделить три основных клинических фенотипа тяжелой БА:

1. БА с частыми тяжелыми обострениями.
2. Хроническая тяжело протекающая БА.
3. Тяжелая БА со стероидной резистентностью или стероидной зависимостью.

БА с частыми тяжелыми обострениями

На сегодняшний день известно большое количество факторов, способствующих развитию тяжелых обострений. Это респираторные вирусные инфекции, атипичные бактериальные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), воздействие аллергенов, промышленных и бытовых поллютантов, прекращение приема базисных препаратов, гормональный дисбаланс (например, синдром предменструального напряжения). Немаловажную роль играет психо-социальный статус пациента, от которого на прямую зависит желание и способность выполнять назначения врача, а значит и достижение контроля над астмой [16, 35].

Вариантом астмы с частыми обострениями является *хрупкая (нестабильная) астма* – заболевание, для которого характерна высокая хаотичная вариабельность ПСВ, несмотря на высокие дозы ИКС. Патогенетической основой нестабильной астмы служит гиперреактивность дыхательных путей. Выделяют два клинических фенотипа хрупкой астмы. Первый характеризуется постоянной высокой вариабельностью ПСВ, несмотря

на лечение, подобранное по существующим стандартам. У пациентов с первым типом нестабильной астмы часто наблюдаются психологические расстройства [29]. Одной из вероятных причин обострения может быть гастроэзофагеальный рефлюкс как следствие высоких доз противовоспалительных препаратов [16]. Возможно, что нестабильность астмы связана с ингаляторами, которые содержат фреон, поэтому, назначив эти же препараты в виде сухой пудры или при помощи небулайзеров, можно значительно улучшить состояние больных [5]. Пациенты с первым типом нестабильной БА хорошо реагируют на β_2 -агонисты, назначенные через небулайзер или их пролонгированные формы.

Вторая клиническая форма характеризуется внезапным спорадическим падением ПСВ у пациентов с исходно хорошо контролируемой болезнью. Примером этого клинического варианта служат больные с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), у которых при хорошем исходном состоянии может разыграться тяжелейшее обострение после приема провоцирующего лекарства [5]. У пациентов со вторым типом нестабильной астмы часто отмечается пищевая аллергия. Поскольку развитие обострения у них практически всегда непредсказуемо, предотвратить его крайне трудно. Прогноз для таких больных всегда серьезен [15].

Хроническая тяжело протекающая БА

Отличительными чертами этой формы заболевания являются постоянное наличие симптомов, ограничивающих физическую активность и сон, низкие показатели функции внешнего дыхания (менее 60% от должных), наличие мало обратимой бронхиальной обструкции, несмотря на максимальную терапию. Факторами, способствующими развитию «рефрактерной» астмы являются персистирующее эозинофильное воспаление дыхательных путей, воздействие табачного дыма и промышленных поллютантов, начало астмы в детстве с ранним снижением функции внешнего дыхания, неатопический характер астмы и наличие хронической инфекции дыхательных путей [16].

Тяжелая БА со стероидной резистентностью или стероидной зависимостью

Пациенты со стероидной зависимостью не всегда страдают от частых обострений или имеют мало обратимую выраженную обструкцию дыхательных путей [16]. Однако для поддержания контроля над астмой они постоянно нуждаются в высоких дозах ИКС или СКС. Снижение дозы базисных препаратов ведет к прогрессирующему ухудшению состояния таких пациентов, а повышение может уменьшить симптомы и стабилизировать течение болезни, но чревато развитием побочных эффектов. Было доказано, что данная форма тяжелой астмы чаще развивается у пациентов, заболевших в старшем возрасте и не имеющих признаков атопии [16].

Возможным механизмом развития стероидной резистентности при тяжелой астме может быть вторичное нарушение регуляции глюкокортикостероидных рецепторов вследствие бесконтрольного длительного назначения системных гормонов или уменьшение количества

стероидных рецепторов [16]. Снижение эффективности глюкокортикостероидов при тяжелых формах астмы связывают с изменениями спектра клеток воспаления, аккумулирующихся в слизистой оболочке дыхательных путей. Эозинофильная инфильтрация уступает место преимущественной миграции нейтрофилов, что, возможно, оказывает влияние на биологические эффекты стероидов. Другое объяснение развитию резистентности, возможно, состоит в том, что глюкокортикостероиды не только не влияют на гипертрофию гладких мышц бронхов, но и усугубляют миопатию респираторных мышц (диафрагма, межреберные мышцы и мышцы верхнего плечевого пояса) [5, 6]. Также причиной вторичной стероидной устойчивости может быть длительное применение β_2 -агонистов, вирусная инфекция и эндогенное нарушение уровня женских половых гормонов. Полная стероидная невосприимчивость при астме (отсутствие эффекта от приема от 40 мг преднизолона в сутки в течение 14 дней) встречается редко и, вероятнее всего, обусловлена врожденной аномалией глюкокортикостероидных рецепторов [16].

Исходя из выше изложенного, очевидно, что, несмотря на разнообразие фенотипов тяжелой БА, общим для них является невозможность достижения контроля при назначении даже высоких доз ИКС. Такие больные вынуждены прибегать к использованию СКС. И хотя эти препараты обладают выраженной противовоспалительной активностью, при лечении ими очень высок риск инвалидизирующих осложнений. Но даже такая «терапия отчаяния» не всегда позволяет достичь желаемого эффекта.

Относительно недавно появилась важная альтернатива системным препаратам — доставка кортикостероидов в дыхательные пути при помощи стационарных устройств. 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 средних и мелких бронхах, 0,5–2 мкм — в альвеолах, менее 0,5 мкм — в легких не осаждаются вообще [4, 8]. Таким образом, оптимальным аппаратом для доставки лекарств при тяжелой БА являются небулайзеры, обеспечивающие поступление высокой дозы ингаляционных глюкокортикостероидов непосредственно в пораженные участки без необходимости совершения форсированного маневра. 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 трудно вентилируемые участки легких; возможность использования более высоких доз 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 [7, 10]. Таким образом, использование небулайзера возможно в ситуациях, когда тяжесть состояния пациента, его возраст и низкая кооперация не позволяют эффективно использовать другие виды ингаляторов [3]. Кроме того, замена традиционного доставочного устройства на небулайзер позволяет преодолеть потенциально корригируемые причины низкой эффективности ИКС (повышение дозы, улучшение ингаляционной техники, комплаенса к терапии) и благодаря этому уменьшить дозу или даже отменить СКС [2].

Трудно себе представить, что еще 15 лет назад слово «небулайзер» не было известно не только большинству врачей-терапевтов, но и специалистам-пульмонологам, а сами устройства использовались для лечения заболеваний верхних дыхательных путей. Между тем, еще в 1872 году этот термин был использован для обозначения 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), ультразвуковых волн (ультразвуковой) или вибрации мембраны с множественными микроскопическими отверстиями (мембранный) [3, 8]. Однако следует помнить, что для введения лекарственных суспензий пригодны только компрессорные или мембранные ингаляторы, так как ультразвуковые могут разрушать молекулы активного вещества.

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 пневмонитов», которые не подвергаются обратному развитию [13].

Ингаляции отваров трав также не предназначены для лечения бронхо-легочных заболеваний, и особенно БА, так как, во-первых, растения сами могут провоцировать приступ удушья, а во-вторых, составляющие взвеси отваров крупнее, чем размеры частиц респираторной фракции, и 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 СКС (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 тяжелой БА должен обладать рядом свойств, а именно: высокой эффективностью за счет выраженного местного влияния, хорошим профилем безопасности при минимизации системных эффектов, быстрым началом действия и, наконец, удобством применения.

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

Из всех ИКС 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 ИКС, 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 обусловлена длительность его действия и возможность применения будесонида один раз в сутки [6].

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%. В то же время при интратрахеальном введении эстерифицируется не менее 70% будесонида, при этом в плазме его эфиры не определяются вообще [26, 32, 33]. В ряде исследований было показано, что внутриклеточное депонирование может более значимо влиять на активность препарата, чем сродство к рецептору [6].

Одним из аргументов замены СКС на ингаляционные является попытка уменьшить риск побочных эффектов. При использовании ИКС тоже следует оценивать потенциальную способность этих препаратов оказывать системное действие. В целом такая активность ИКС 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 ИКС [6].

Общая системная биодоступность ИКС определяется количеством препарата, которое попало в системный кровоток с поверхности слизистой 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 [6].

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 ИКС и, следовательно, имеет меньший объем внепочечного распределения. Этому способствует также незначительная эстерификация препарата в мышечной ткани и отсутствие липофильных эфиров в системной циркуляции [26].

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 ИКС, немногим превышает 10%, а период полувыведения составляет всего 2,8 часа, можно предполагать, что потенциальная системная активность этого препарата будет совсем незначительной [26].

Нельзя не отметить, что будесонид является единственным ИКС, 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 информации о предшествующем применении у нескольких тысяч беременных женщин [6, 22].

Одно из первых исследований эффективности небулайзерной терапии будесонидом у больных БА провели В.А. Otulana с соавторами [30]. В это открытое исследование были включены пациенты со стероидозависимой БА, постоянно принимающих преднизолон не менее двух лет в суточной дозировке не менее 7,5 мг в комбинации с ИКС в виде дозированных ингаляторов (беклометазон по 1,2 мг в сутки или будесонид по 1,6 мг в сутки). Всем исследуемым назначали Пульмикорт на 12–18 месяцев через небулайзер в дозировке 4–8 мг в сутки. В результате 14 больных полностью прекратили прием СКС, трое уменьшили дозу до 1/3–1/2 от исходной. Все пациенты отмечали субъективное улучшение. Зарегистрировано достоверное повышение ПСВ от 238 ± 119 до 286 ± 130 л/мин ($p < 0,05$); значительно снизилась частота госпитализаций (с $1,5 \pm 1,8$ до $0,9 \pm 1,1$ раз в год, $p = 0,05$) [3].

Стероидосберегающий эффект небулизированного будесонида подтвержден в мультицентровом исследовании O.W. Higgenbottam и соавторов, включавшем больных со стероидозависимой астмой, принимавших СКС в дозах 5–40,4 мг в пересчете на преднизолон в сутки на протяжении в среднем 4,2 года, а также высокие (более 2 мг в сутки) дозы ИКС при помощи портативных ингаляторов и спейсеров [25]. Через 12 недель приема будесонида через небулайзер по 2 мг в сутки 23 пациента снизили дозу СКС в среднем на 59% от исходной ($p < 0,001$). В то же время показатели функции внешнего дыхания пациентов не изменились или даже улучшились: утренние показатели ПСВ

повысились в среднем на 6% ($p < 0,05$). Потребность в β_2 -агонистах не увеличилась, субъективное улучшение симптомов отметили 80% больных. Число побочных эффектов, связанных с приемом стероидов, также значительно уменьшилось вплоть до полного исчезновения у 9 больных. Данное исследование показывает, что ингаляционная терапия будесонида при помощи небулайзера позволяет снизить дозу СКС более чем у половины больных со стероидозависимой астмой.

В рандомизированное двойное слепое исследование, которое провели К.С. Conolly и коллеги, было включено 76 больных с тяжелой стероидозависимой БА, которые принимали более 5 мг преднизолона в сутки [20]. В течение 15 недель больные одной группы в дополнение к преднизолону получали небулизированный будесонид по 2 мг дважды в день, а другая группа – плацебо. У пациентов, получавших будесонид, было отмечено снижение частоты обострений более чем в два раза ($p < 0,05$) и значительное улучшение клинических симптомов (кашель, одышка, ночные пробуждения из-за астмы).

Однако приведенные данные клинических исследований не дают ответ на вопрос: является ли лучший эффект небулайзерной терапии следствием преимущества такой ингаляционной техники или просто отражением эффекта повышения дозы ИКС. В рандомизированном перекрестном контролируемом исследовании Н. Bisgaard и соавторов у больных с тяжелой астмой наблюдался дозозависимый эффект ингаляционного будесонида по влиянию на симптомы и уровень кортизола плазмы [17].

В любом случае, существует группа больных с тяжелой неконтролируемой БА, которые способны правильно использовать только небулайзер в качестве доставочного устройства. Поэтому, если у больных со стероидозависимой БА существуют сложности с переходом с системных на ИКС, рациональным следует признать использование небулизированной суспензии Пульмикорта.

Gawchik и коллеги опубликовали результаты наблюдения за больными с тяжелой неконтролируемой БА, которые до назначения небулайзерной терапии получали высокие дозы ИКС при помощи дозированных ингаляторов. Длительность наблюдения составила 5 лет. Назначение Пульмикорта в дозе 1 мг дважды в день привела к улучшению ПСВ, уменьшению числа визитов к врачу и курсов СКС, то есть улучшению контроля БА. Впоследствии у большинства больных удалось снизить дозу Пульмикорта до 0,5 мг в сутки. Причинами большей эффективности небулайзерной терапии Пульмикортом по сравнению с предшествующей терапией ИКС с помощью дозирующих ингаляторов оказались плохая ингаляционная техника и низкий комплаенс к терапии ИКС, а также предпочтение больными небулайзера как средства доставки ингаляционных препаратов [23].

Из данных, приведенных Н.П. Княжеской, следует, что применение высокодозовой небулайзерной терапии суспензией будесонида дает возможность эффективно отменить СКС у пациентов, чья астма требует их регулярного применения. Так на фоне терапии суспензией Пульмикорта в дозе 1 мг дважды в день возможно эффективно снизить дозу СКС при сохранении уровня

контроля астмы. Высокая эффективность небулайзерной терапии ИКС позволяет уже через 2 месяца применения уменьшить дозу СКС без ухудшения функции легких.

Снижение дозы СКС на фоне применения суспензии будесонида сопровождается предотвращением обострений. Было показано, что в сравнении с использованием плацебо пациенты, использовавшие суспензию Пульмикорта, имели вдвое меньший риск развития обострений при снижении дозы системного препарата. Также было установлено, что при отмене СКС на фоне терапии суспензией Пульмикорта в течение 1 года происходит восстановление не только базового синтеза кортизола, но также нормализация функции надпочечников и их способности обеспечивать «стрессовую» системную кортикостероидную активность [6].

Применение небулайзерной терапии суспензией Пульмикорта у взрослых позволяет эффективно и быстро снизить дозу СКС при сохранении исходной функции легких, улучшении симптоматики и меньшей частоте обострений в сравнении с плацебо. Этот подход сопровождается также уменьшением частоты побочных эффектов от СКС и восстановлением функции коры надпочечников.

Таким образом, подводя итог изложенному выше, можно сказать, что применение ингаляционной терапии будесонидом при помощи небулайзера может обеспечить более эффективное и безопасное лечение тяжелой неконтролируемой БА, позволяя при этом снизить дозу СКС, а в ряде случаев даже являясь их альтернативой.

Суспензия будесонида (Пульмикорта) 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 // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9 (5). – С. 189–196.
2. Авдеев, С. Н. Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострениях БА и ХОБЛ [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 110–118.
3. Авдеев, С. Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей [Текст]: методическое пособие для врачей (издание 2-е, переработанное и дополненное) / ФГУ «Научно-исследовательский институт фтизиатрии и пульмонологии» ФМБА, Москва. – М., 2008. – 43 с.
4. Верткин, А. Л. Ведение больных с обострением БА на догоспитальном этапе [Текст] / А. Л. Верткин, К. К. Турлубеков // Consilium-Medicum. – 2005. – № 10. – С. 36–38.
5. Княжеская, Н. П. Тяжелая бронхиальная астма [Текст] / Н. П. Княжеская // Consilium Medicum 2002. – № 4 (4). – С. 189–197.
6. Княжеская, Н. П. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИКС) – основа противовоспалительной терапии БА. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид) [Текст] / Н. П. Княжеская, А. Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Том 16, № 22. – С. 1515–1519.

7. Лечение обострений БА с помощью небулайзерной терапии [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2009. — № 4 (17) — С. 32–34.
8. Лещенко, С. И. Небулайзерная терапия — современная технология лечения заболеваний дыхательных путей [Текст] / С. И. Лещенко // Український пульмонологічний журнал. — 2009. — № 2. — С. 13.
9. Перцева, Т. А. «Трудная» астма: жизнь продолжается [Текст] / Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова // Газета «Здоров'я України». — № 8 (165). — 2007. — С. 35–36.
10. Применение небулайзеров в клинической практике [Текст]: методическое пособие для врачей / Ю. И. Фещенко [и др.]. — К., 2008. — 24 с.
11. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. — К., 2007. — 146 с.
12. Сравнительные данные о распространенности болезней органов дыхания и медицинской помощи больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2001–2005 гг. [Электронный ресурс] / под редакцией Ю.И. Фещенко Режим доступа: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm-2001-2005>.
13. Чучалин, А. Г. Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических obstructивных заболеваний легких [Текст] / А. Г. Чучалин, Н. П. Княжеская, М. О. Потапова // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 7. — С. 521–524.
14. Angelini, A. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having 2 leaflets [Text] / A. Angelini [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1989. — Vol. 98. — P. 362–367.
15. Asthma [Text] / Ed. by F. Chung, L. M. Fabbri // Eur. Resp. Monograph. — 2003. — Vol. 8. — 458 p.
16. Bel, E. H. Severe asthma [Text] / E. H. Bel // Breathe. — 2006. — Vol. 3, № 2. — P. 128–138.
17. Bisgaard, H. Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs. pressurized meter-dose inhaler in adult asthmatics [Text] / H. Bisgaard [et al.] // Respir. Med. — 1998. — Vol. 92. — P. 44.
18. British Thoracic Society. The British guidelines on asthma management 1995. Review and position statement [Text] // Thorax. — 1997. — № 52 (Suppl. 1). — P. 56–67.
19. Brothers, V. M. Increased cyclic nucleotidephosphodiesterase activity in a mutant S49lymphoma cell: characterization and comparison with wild type enzyme activity [Text] / V. M. Brothers, N. Walker, H. R. Bourne // J. Biol. Chem. — 1982. — V. 257. — P. 9349–9355.
20. Conolly, K. C. Challenging current asthma treatment guidelines. Improved control of asthma symptoms with nebulized budesonide in patients with severe asthma receiving continuous oral steroids [Text] / K. C. Conolly [et al.] // Dis. Manage Health Outcomes. — 2000. — Vol. 7. — P. 217.
21. De Jongste, J. C. Non-neural components in the response of fresh human airways to electric held stimulation [Text] / J. C. De Jongste // J. Appl. Physiol. — 1987. — Vol. 63. — P. 1558–1566.
22. FDA Pregnancy Labeling Task Force [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.fda.gov/cder/handbook/categc.htm>
23. Gawchik, S. M. Successful treatment of previously uncontrolled adults asthma with budesonide inhalation suspension: five-years case histories [Text] / S. M. Gawchik // Ann. Pharmacother. — 2007. — Vol. 41. — P. 1728–1733.
24. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.ginasthma.com>.
25. Higgenbottam, T. W. The role of nebulised budesonide in permitting a reduction in the dose of oral steroid in persistent severe asthma [Text] / T. W. Higgenbottam [et al.] // Eur. J. Clin. Res. — 1994. — Vol. 5. — P. 1–10.
26. Kallen, B. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy [Text] / B. Kallen, H. Rydhstroem, A. Aberg // Obstetrics and Gynecology. — 1999. — Vol. 93 (3). — P. 392–395.
27. Liard, R. Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations [Text] / R. Liard // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 16. — P. 615–620.
28. 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.
29. Miles, J. F. Psychological morbidity and coping skills inpatients with brittle and non-brittle asthma: a case-control study [Text] / J. F. Miles // Clin. Exp. Allergy. — 1997. — Vol. 27. — P. 1151–1159.
30. Otulana, B. A. High dose nebulized steroid in the treatment of steroid-dependent asthma [Text] / B. A. Otulana // Respir. Med. — 1992. — Vol. 86. — P. 105–108.
31. Proceeding of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. [Text] / American Thoracic Society // Am J Respir Crit Care Med. — 2000. — Vol. 162. — P. 2341–2351.
32. Prolonged Airway Activity and Improved Selectivity of Budesonide Possibly Due to Esterification [Text] / A. Miller–Larsson [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2000. — Vol. 162. — P. 1455–1461.
33. 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.
34. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma [Text] / The ENFUMOSA Study Group // Eur. Resp. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 470–477.
35. Ten Brinke, A. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma [Text] / A. Ten Brinke [et al.] // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26. — P. 812–818.
36. Walh L. J., Wong C. A., Cooper S., Guhan A. R., Pringle M., Tattersfield A. E. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study [Text] // Thorax. — 1999. — Vol. 54. — P. 296–300.

МІСЦЕ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У ВЕДЕННІ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЩО НЕ КОНТРОЛЮЄТЬСЯ

Т.О. Перцева, К.Ю. Гашинова

Резюме. У даний час спостерігається стійка тенденція щодо збільшення кількості хворих на бронхіальну астму з тяжким перебігом і труднощами у досягненні контролю хвороби. Існує три основних клінічних фенотипи важкої астми: з частими загостреннями, хронічно тяжка та тяжка стероїдорезистентна астма.

При тяжкій астмі інгаляції кортикостероїдів через небулайзер дозволяють зменшити дозу системних кортикостероїдів і поліпшити контроль над захворюванням. Одним із найбільш безпечних та ефективних інгаляційних кортикостероїдів для небулайзерної терапії при тяжкій астмі є суспензія будесоніду, що відрізняється високою кортикостероїдною активністю, довготривалою дією, клінічною ефективністю, що доведена, а також низкою системною біодоступністю і активністю.

Ключові слова: бронхіальна астма, небулайзерна терапія, тяжкий перебіг.

PLACE OF THERAPY BY NEBULIZATION IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA

T.A. Pertseva, K.Y. Gashynova

Summary. Currently, there is a stable tendency to increase the number of asthmatic patients with severe disease and the difficulties in achieving control. There are three main clinical phenotype of severe asthma: with frequent exacerbations, chronically severe and severe asthma with steroid-resistance.

In severe asthma, inhaled corticosteroids by nebulization can reduce the dose of systemic corticosteroids and improve disease control. One of the most safe and effective inhaled glucocorticosteroids for nebulizer therapy in patients with severe uncontrolled asthma is a suspension of budesonide, which has high corticosteroid activity, long action time, proven clinical efficacy and low systemic bioavailability and systemic activity.

Key words: asthma, nebulizer therapy, severe course.