

Актуальность применения ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонида) в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ

И.М. Шугурова, Москва

Введение

В течение последних лет отмечается значительный рост числа больных бронхиальной астмой (БА), и среди них достаточно высок процент больных ночной астмой: 74 % пациентов страдают от повторяющихся и мучительных приступов удушья в ночное время. После обструктивной болезни легких БА является второй по распространенности болезнью системы дыхания у человека.

Важным этапом в успешном ведении больных с БА являются профилактические мероприятия, в успешной реализации которых необходимо исходить из воспалительной концепции БА. Иначе говоря, она рассматривается (вне зависимости от степени тяжести) как хроническое воспалительное заболевание слизистой дыхательных путей. С воспалительным процессом связывают основные клинические проявления: спазм гладких мышц бронхов (острое удушье), повышенную продукцию бронхиального секрета (кашель с трудно отделяемой мокротой) и отек слизистой дыхательных путей (подострое течение болезни и частые приступы одышки). Исходя из современной концепции болезни необходимо адекватное построение базисной противовоспалительной терапии, которая основана на применении преимущественно ингаляционных глюкокортикостероидов.

Несмотря на определенные успехи пульмонологии в изучении патогенеза и лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), достигнуть существенного снижения уровня заболеваемости и летальности не удастся [1]. Напротив, «в развитых и развивающихся странах отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространенности ХОБЛ. В ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост числа больных ХОБЛ в России» [2].

Лекарства для лечения БА и ХОБЛ включают средства неотложной помощи и препараты базисной терапии, контролирующие течение заболевания, которые принимаются ежедневно и длительно, что помогает достичь и поддерживать ремиссию. К ним относятся противовоспалительные препараты и бронходилататоры длительного действия. Противовоспалительные препараты и, в частности, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в настоящее время являются наиболее эффективными препаратами, с помощью которых можно контролировать течение как БА, так и ХОБЛ.

Клиническая фармакология ИГКС

Ингаляционные глюкокортикостероиды внедрены в клиническую практику в конце 1960-х гг.

В настоящее время они являются наиболее эффективными препаратами для базисной терапии БА (уровень доказательности А). В большом числе исследований эти лекарственные средства улучшали функции дыхания у больных БА, уменьшали выраженность симптомов, снижали гиперреактивность бронхов и улучшали качество жизни (уровень доказательности А) [3]. ИГКС также успешно используются как наиболее мощные противовоспалительные препараты для лечения ХОБЛ и аллергического ринита.

По утверждению ряда авторов, хроническая патология органов дыхания относится к наиболее неблагоприятным сопутствующим заболеваниям при беременности и приводит к большому числу осложнений как в период гестации, так и в родах [4–8]. Долгое время медикаментозная терапия, применяемая для лечения этих заболеваний, была столь агрессивна, что, например, женщинам, страдающим БА тяжелого течения, рекомендовали прерывание беременности [6, 9].

Однако проведенные исследования, в которых была изучена эффективность и переносимость будесонида (Бенакорт) при лечении БА в период беременности [10], показали, что при выборе базисной терапии необходимо отдавать предпочтение ИГКС, что снижает риск развития побочных эффектов стероидной терапии. Будесонид (Бенакорт) оказался эффективным и безопасным средством для контроля за симптомами БА во время беременности.

ИГКС различаются по системному действию и местной противовоспалительной активности, которая часто оценивается по сосудосуживающему эффекту препаратов на кожу (тест МакКензи). Противовоспалительная (местная) активность ИГКС определяется такими свойствами препаратов, как липофильность, способность задерживаться в тканях, неспецифическое (нерецепторное) тканевое сродство, сродство к ГКС-рецепторам, высокий первичный эффект инактивации в печени, длительность связи с клетками мишени [11–13].

Биодоступность ИГКС складывается из биодоступности дозы, абсорбированной из желудочно-кишечного тракта, и биодоступности дозы, абсорбированной из легких.

Безопасность ИГКС определяется главным образом его биодоступностью из желудочно-кишечного тракта и находится в обратной пропорциональной зависимости от нее.

При постоянных симптомах БА, когда другие противоастматические средства малоэффективны, может возникнуть необходимость в длительном применении системных глюкокортикостероидов (ГК); в этом случае их назначают на фоне ИГКС, что позволяет использовать минимальную дозу принимаемых внутрь ГК.

ИГКС в современной медикаментозной терапии БА и ХОБЛ

Противовоспалительный эффект ингаляционных глюкокортикостероидов связан с действием на биологические мембраны и с уменьшением проницаемости капилляров. ИГКС участвуют в метаболизме арахидоновой кислоты и синтезе лейкотриенов и простагландинов, ингибируют выработку и секрецию цитокинов, предотвращают прямую миграцию и активацию клеток воспаления. Они угнетают пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена, что снижает темпы развития склеротического процесса в стенке бронхов. ИГКС угнетают образование антител и иммунных комплексов, уменьшают чувствительность эффекторных тканей к аллергическим реакциям, способствуют бронхиальному цилиогенезу и восстановлению поврежденного эпителия

бронхов, снижают неспецифическую бронхиальную гиперреактивность.

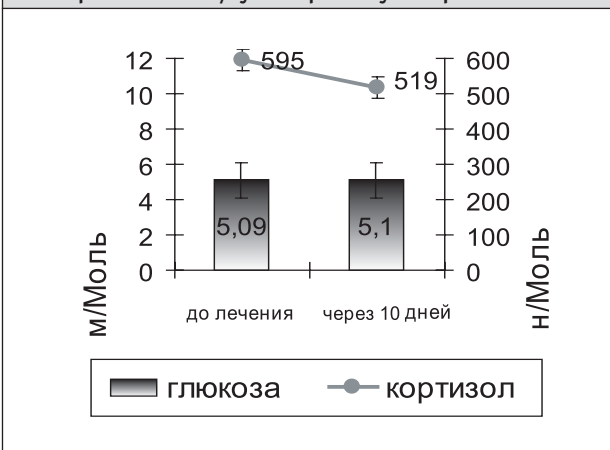
Для лечения тяжелой астмы, как и ХОБЛ, назначают высокие дозы ИГКС длительным курсом, так как подобная терапия снижает потребность в пероральных кортикостероидах и обладает значительно меньшим системным побочным действием.

Средства базисной противовоспалительной терапии БА

Базисные противовоспалительные препараты не обладают прямым бронхорасширяющим действием и не эффективны для прекращения уже развившегося приступа удушья у больных БА. Это средства профилактического действия, предназначенные для лечения основы болезни – хронического персистирующего воспаления в дыхательных путях. Терапевтический эффект развивается не сразу, а лишь через две-три недели или даже больше. Это диктует необходимость их длительного приема при персистирующих формах БА.

При легком персистирующем течении БА (2 степень) показано длительное назначение базисных препаратов. Существует два подхода к лечению БА: терапия step up и терапия step down. Начинать лечение можно с кромонов и, при их недостаточной эффективности, назначать ИГКС (терапия step up). Можно сразу назначить ИГКС с последующим снижением их дозы и постепенным переходом на кромоны (терапия step down). Конкретная клиническая ситуация определяет выбор лечебной тактики. Показано, что использование подхода step down при проведении базисной противовоспалительной терапии у больных БА является наиболее предпочтительным вследствие большей эффективности, быстрого наступления лечебного эффекта и, как следствие, повышения приверженности больного лечению. Данное положение не подлежит сомнению при лечении больных БА среднетяжелого и тяжелого течения (3 и 4 степени). Однако у больных БА легкого течения, особенно детей и лиц молодого возраста, возможно начало терапии с кромонов ввиду их большей

Рис. Показатели глюкозы и кортизола в крови в ходе терапии Бенакормом® 4000 мкг/сутки через небулайзер



безопасности, при условии правильной оценки тяжести состояния пациентов.

Лечение больных БА легкого персистирующего, среднетяжелого и тяжелого течения (2, 3 и 4 степени) предполагает обязательное назначение ИГКС как наиболее эффективных средств базисной терапии. К сожалению, существующая «стероидофобия» (как у врачей, так и у пациентов вследствие неправильного отождествления ИГКС и системных ГКС) подчас препятствует назначению адекватного курса лечения врачом и способствует отказу от терапии со стороны больного. Вплоть до настоящего времени определяющим является принцип как можно более длительного воздержания от проведения гормонотерапии, по крайней мере, от приема таблетированных препаратов. Вместе с тем, анализ случаев смерти от астмы указывает на их связь с несвоевременным назначением гормональной терапии, когда лечение «отстает» от развития заболевания и проводится недостаточно энергично. Важным эффектом при применении стероидных препаратов, помимо подавления воспаления в дыхательных путях и клинических проявлений БА, является их тормозящее влияние на

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовоспалительное и противоаллергическое. Тормозит высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления, угнетает синтез лейкотриенов, ПГ, продукцию цитокинов, подавляет воспалительный процесс в стенках бронхов, опосредованный Т-лимфоцитами. Уменьшает отек слизистой бронхов и бронхиальную гиперреактивность. Не обладает минералокортикоидной активностью, практически не оказывает резорбтивного действия.

ПОКАЗАНИЯ

Бронхиальная астма (в качестве базисной терапии, в том числе, для снижения дозы и возможной отмены системных ГКС). Хроническая обструктивная болезнь легких – при доказанной клинической эффективности применения ГКС.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Бенакорт в форме раствора для ингаляций применяют только с помощью небулайзера.

Режим дозирования устанавливается индивидуально. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 1–2 мг в сутки; поддерживающая доза – 0,5–4 мг в сутки. По достижении эффекта дозу препарата постепенно уменьшают до минимальной эффективной, необходимой для сохранения стабильного состояния. В некоторых случаях возможно применение препарата в более высоких дозах (при снижении дозы системных ГКС, обострении заболевания).

При переходе с приема системных ГКС на терапию Бенакормом в те-

БЕНАКОРТ® (Пульмомед, Россия)

Будесонид

Раствор для ингаляций 0,25 мг/мл; 0,5 мг/мл, флаконы 2,2 мл

чение 10–14 дней сочетают ингаляции и прием системных ГКС, затем постепенно снижают дозы ГКС для приема внутрь вплоть до полной отмены.

Один флакон содержит разовую дозу.

ПРАВИЛА ПРИМЕНЕНИЯ НЕБУЛАЙЗЕРА

Вскрыть флакон с препаратом. Заполнить небулайзер через верхнее отверстие необходимым количеством препарата. Ингаляцию производят в соответствии с инструкцией для используемого типа небулайзера. Раствор для ингаляций можно разбавлять 0,9 % раствором натрия хлорида.

Объем раствора будесонида, доставляемый в легкие пациента с помощью небулайзера, является переменной величиной и зависит от нескольких факторов (в т. ч. время ингаляций, уровень заполнения камеры, технические характеристики небулайзера, индивидуальные особенности функции внешнего дыхания пациента, использование мундштука или маски).

При использовании маски следует убедиться, что при ингаляции маска плотно прилегает к лицу, лицо после ингаляции следует вымыть. После каждой ингаляции следует прополоскать рот водой. Камеру небулайзера и мундштук или маску моют теплой водой, используя мягкий детергент (или в соответствии с инструкцией производителя).

Разделы: Противопоказания, Гиперчувствительность, Побочные действия, Взаимодействие – см. в инструкции применению препарата.

процессы ремоделирования (необратимой перестройки) дыхательных путей. Это имеет большое значение для уменьшения инвалидизации и повышения качества жизни больных БА. Следует разъяснить пациентам, что риск системных побочных эффектов, характерный для таблетированных ГКС, выражен в минимальной степени даже при длительном применении высоких доз ИГКС [14].

Принцип терапии step down является наиболее эффективным подходом к базисному лечению больных БА на 3 и 4 ступенях. При этом у больных БА среднетяжелого течения в периоды ухудшения назначаются высокие (до максимальных) дозы ИГКС с последующим их постепенным снижением до минимально достаточных. При тяжелом течении БА в периоды ухудшения увеличивается дозировка системных стероидов с последующей ее минимизацией, а ИГКС назначаются в максимальных дозах на длительный период. Пациенты должны четко представлять, что для достижения устойчивого эффекта ИГКС следует использовать регулярно и длительно. Уменьшение симптомов астмы при назначении (или увеличении дозировки) стероидов обычно происходит не ранее 5–7-го дня терапии. Доза ингалируемых средств может быть уменьшена, когда симптомы астмы находятся под контролем на протяжении нескольких недель (обычно срок пересмотра объема терапии составляет три месяца).

Важной задачей лечения БА на 4 ступени наряду с достижением наилучших возможных для пациента результатов является снижение потребности в системных стероидах. При этом рекомендуется сочетать высокие дозы ИГКС с минимальными индивидуально подобранными дозами системных ГКС, вводимых перорально, а также сочетать с различными группами пролонгированных бронхолитиков.

Одним из наиболее надежных современных препаратов для базисной терапии БА является будесонид (Бенакорт® Пульмомед), специально разработанный для долговременной ингаляционной терапии астмы и представляющий собой лекарственную форму нового поколения в виде раствора. Препарат обладает выраженным местным и менее выраженным системным действием, чем другие известные кортикостероиды, и может назначаться один раз в сутки (см. рисунок).

Средства базисной противовоспалительной терапии ХОБЛ

Хронический воспалительный процесс в дыхательных путях с захватом легочной паренхимы и кровеносных сосудов, лежащий в основе клинимо-морфологических изменений при ХОБЛ, характеризуется повышенным накоплением в различных тканевых структурах легких макрофагов, Т-лимфоцитов, нейтрофилов (при обострении), эозинофилов и других клеток [1]. На фоне гиперэргии и аутоагрессии иммунитета происходит формирование катарального и катарально-гнойного воспаления, которое поддерживается многие годы и десятилетия, усиливаясь в периоды обострения болезни. Вот почему для достижения успеха в лечении ХОБЛ необходимо не только лечение пациентов во время обострений болезни, но и проведение длительной противовоспалительной поддерживающей терапии, способствующей ограничению процесса воспаления в периоды ремиссии заболевания.

В настоящее время наиболее мощными и предпочтительными лекарственными средствами, с помощью которых можно достаточно хорошо контролировать течение ХОБЛ, являются глюкокортикостероиды, подтвердившие свою эффективность (уровень доказательности А) при обострениях ХОБЛ [2].

В ходе проведенных исследований было выявлено, что при обострении заболевания включение в терапию больных ХОБЛ Бенакорта® (на фоне бронхолитической терапии салбутамолом) улучшает непосредственные результаты лечения. Длительная поддерживающая терапия (в течение года) Бенакормом® не вызывает нежелательных побочных эффектов, свойственных системной глюкокортикостероидной терапии, хорошо переносится больными и отличается высокой эффективностью по данным клинических и лабораторных тестов. Снижение активности персистирующего воспаления приводит к улучшению клинических результатов лечения и позволяет рекомендовать использование Бенакорта® в широкой клинической практике при лечении больных ХОБЛ [1].

Влияние средства доставки ИГКС на эффективность терапии БА и ХОБЛ

В последнее время при лечении тяжелых обострений хронических обструктивных заболеваний легких все чаще применя-

ПУЛЬМОМЕД
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ
- ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

Бенакорт®

Будесонид
для небулайзера

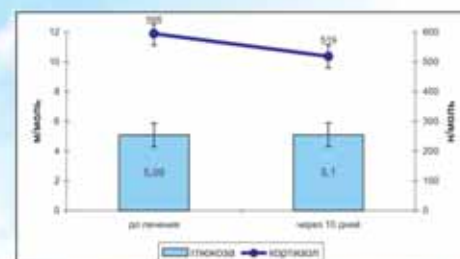
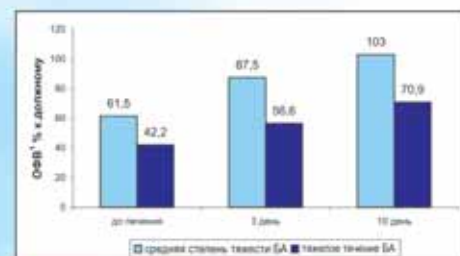
Ингаляционный
глюкокортикостероид
для лечения обострений
и базисной терапии БА.

Раствор для ингаляций
0,25 мг / мл будесонида
или
0,5 мг / мл будесонида
во флаконах по 2,2 мл раствора.

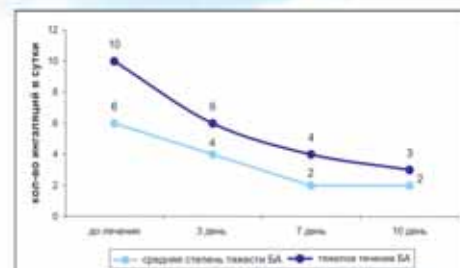


Показания к применению

- Лечение обострений БА
- Базисная терапия БА любой степени тяжести
- Лечение ХОБЛ



*Бенакорт раствор через небулайзер - пациенты средней степени тяжести БА 2 мл/сутки
- пациенты тяжелой степени БА 4 мл/сутки



- Бенакорт® (р-р для ингаляций) - быстро улучшает и нормализует бронхиальную проходимость у пациентов с обострением БА
- Бенакорт® (р-р для ингаляций) - характеризуется минимальным системным воздействием при лечении обострений БА*
- Бенакорт® (р-р для ингаляций) - существенно снижает потребность в β₂-агонистах при тяжелом и средне-тяжелом обострении БА



ются новые способы доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути больного, от чего во многом зависит их эффективность. Основным преимуществом ингаляционной доставки ГКС непосредственно в дыхательные пути является создание здесь более высоких концентраций препарата при одновременном устранении или сведении к минимуму системных побочных эффектов. Эффективность аэрозольной терапии в значительной степени связана с депозицией препарата в дыхательных путях [15]. Легочная депозиция лекарственных средств при использовании различных систем доставки может составлять от 4 до 60 % введенной дозы, при этом существует четкая зависимость между легочной депозицией и клиническим эффектом. Для бронхорасширяющих средств эта зависимость имеет линейный характер [16].

В последнее время создаются новые ингаляторы, которые не требуют от пациента координации движений во время ингаляции, например небулайзеры. На сегодняшний день существует несколько типов ингаляционных систем, такие как дозированный ингалятор (ДИ), спейсер, ингалятор сухой пудры, небулайзер. Каждая из систем имеет свои преимущества и недостатки. Например, недостатками дозированных ингаляторов являются необходимость выполнения форсированного маневра, проблемы координации вдоха пациента и высвобождения препарата, эффект «холодного фреона» на мягкое небо с последующим рефлекторным прерыванием вдоха. Они зачастую становятся непреодолимым препятствием для правильного использования ингаляционной техники при обострении обструктивных заболеваний легких, сопровождающихся выраженным ограничением экспираторного потока (ХОБЛ и БА). В данных ситуациях, особенно при терапии тяжелых и пожилых больных, наиболее предпочтительно использование ингаляционной техники при помощи небулайзера.

Расширенные клинические исследования по изучению безопасности и эффективности лекарственных средств, вдыхаемых через небулайзер, позволили высоко оценить именно эту систему доставки препарата. По сравнению с другими видами ингаляторов, небулайзер имеет ряд преимуществ, связанных с техникой выполнения ингаляции, скоростью выброса ИГКС, объемной скоростью вдоха, т. е. с факторами, от которых зависит попадание лекарственного вещества в легкие больного.

Несмотря на имеющиеся недостатки (относительно высокая стоимость ингалятора; длительное время ингаляции; громоздкость аппарата), небулайзеры разрешают проблемы координации вдоха и ингаляции, увеличивают депозицию лекар-

ственного вещества в дыхательных путях, т. е. обеспечивают гарантированное поступление достаточной дозы препарата.

Заключение

Ингаляционное применение ГКС создает высокие концентрации препаратов в дыхательных путях, обеспечивая оптимальный местный противовоспалительный эффект и минимальные проявления системных побочных явлений. Для длительной терапии ИГКС наиболее предпочтительными с точки зрения эффективности и безопасности являются лекарственные средства на основе будесонида. Преимуществом препарата Бенакорт® (будесонид) компании Пульмомед является высокая клиническая эффективность и безопасность, удобная лекарственная форма – раствор, который, в отличие от суспензии, может использоваться с любым типом небулайзера, а также является альтернативой системным ГКС в лечении обострений БА. Кроме того, на фоне применения Бенакорта® возможно снижение и полная отмена системных ГКС.

Литература

1. Тютюников С.В. Опыт применения Бенакорта у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2004. № 4.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей. М., 2003, 61 с.
3. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New Developments. Am J Respir Care Med 1998;157(suppl.): S51–53.
4. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А., Шугинин Н.О. Бронхиальная астма при беременности // Врач. 2001. № 11. С. 12–15.
5. Пальчик Е.А., Сидоренко Н.А. Течение беременности при ХНЗЛ // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. 1999. № 1. С. 46–48.
6. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. М., 1999. Т. 2.
7. Jana N, Vasishla K, Saha SG, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. J. Obstet Gynaecol 1995;3:227.
8. Perlou JH, Montgomery D, Morgan MA, et al. Severity of asthma and perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1992;167:963–67.
9. Приказ Минздрава России № 302 от 28.12.93, п. VIII, прил. 2.
10. Распопина Н.А., Шугинин И.О., Витушко С.А., Бирюкова Н.В., Ефанов А.А. Бенакорт в лечении бронхиальной астмы у беременных // Пульмонология. 2002. № 2. С. 100–103.
11. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. Respir Med 1997;91(suppl. A):22–28.
12. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. J Allergy Clin Immunol 1996;97:169–76.
13. Pedersen S, Byrne PO. A comparison of (p < 0,001) in asthma. Eur J Allergy Clin Immunol 1997;52(suppl. 39):1–34.
14. Середа В.П., Пономаренко Г.Н., Свистов А.С. Ингаляционная терапия хронических обструктивных заболеваний легких. СПб: ВМедА, 2004. 223 с.
15. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effect of anti-asthma drugs delivered from metered-dose inhalers. Eur Respir J 1997;10:2127–38.
16. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // РМЖ. 2002. Т. 10. № 5.