

Опыт применения небулизированного раствора будесонида у больных тяжёлой бронхиальной астмой в качестве базисной терапии

Н.В. Овсянников, Н.В. Багишева,
А.Ю. Кононенко

ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова, Омск

Несмотря на большие успехи в изучении бронхиальной астмы (БА), которые достигнуты в последние годы [3, 6, 9], это заболевание продолжает оставаться одной из серьёзнейших проблем, над которой работают учёные всего мира.

Развитие медицинских технологий, в частности ингаляционных средств доставки препаратов, синтез высокоэффективных противовоспалительных и симптоматических лекарственных средств, обоснование базисной терапии БА на основе ступенчатого подхода, позволило добиться существенного улучшения контроля БА [2, 3, 7].

Тем не менее результаты большого количества рандомизированных клинических исследований эффективности применения противоастматических препаратов демонстрируют уровень контроля БА в пределах 25–68 % [10–12], повседневная практика ведения пациентов БА даёт ещё более низкий результат, составляющий 5–20 %. Недостаточный уровень контроля БА проявляется высоким процентом госпитализаций и сохраняющимся уровнем летальности. Так, в США в 2000 г. на 20 млн больных БА было госпитализировано 400 тыс. пациентов, летальность составила 4487 случаев, из них госпитальная летальность – 1499 случаев [13].

Причины неуспешного лечения БА разнообразны и могут быть сгруппированы следующим образом:

- дефекты в своевременной диагностике БА [4];
- несоблюдение больным гипоаллергенного быта и диеты;
- отсутствие дифференциации терапии с учётом этнических и генетических особенностей ответа больного на лечение;
- игнорирование клинико-патогенетических вариантов течения БА [9];
- организационные проблемы (недостаточное качество наблюдения за больным со стороны врача, невыполнение больным врачебных назначений);
- неправильный подбор препаратов или их комбинаций и средств доставки;
- недопустимые сочетания медикаментозных средств лечения БА и сопутствующих заболеваний [5];
- невозможность обеспечения больного регулярной базисной терапией.

Сочетание этих причин в ряде случаев приводит к появлению «трудного пациента», которому очень сложно подобрать лечение, способное обеспечить достаточный контроль БА. Такие пациенты, несмотря на применение современных дозированных аэрозолей, в т. ч. и комбинированных, в качестве базисной терапии часто госпитализируются в стационар с обострениями заболевания, при этом проводится терапия системными глюкокортикостероидными препаратами или раствором будесонида через небулайзер в дозе до 6–8 мг будесонида в сутки.

Проведённое исследование ПОБЕДА показало, что лечение тяжёлого обострения БА небулизированным будесонидом не уступает по эффективности терапии преднизолоном *per os* в дозе 40 мг в сутки [1]. В то же время терапия небулизированным будесонидом не сопровождается значимыми побочными эффектами [1, 8]. Исследование, проведённое А.М. Wilson et al. [14], показало, что терапия небулизированным будесонидом в дозе 1, 2 и 4 мг/сут в течение 7 дней не отразилась на уровне кортизола плазмы, остеокальцина и эозинофилов крови.

Учитывая вышеизложенное, нами было предложено для пациентов, не достигших приемлемого уровня контроля БА на фоне стандартной базисной терапии, использование раствора будесонида в качестве базисного препарата в течение длительного времени взамен системных ГКС, назначение которых было неизбежным в результате обострения заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности применения небулизированного раствора будесонида (Бенакорт) у больных бронхиальной астмой среднетяжёлого и тяжёлого течения в качестве базисной терапии.

Материалы и методы

Критерии включения пациентов в исследование:

- БА, подтверждённая данными анамнеза, клинических и инструментальных методов исследования;
- БА среднетяжёлого и тяжёлого течения;
- возраст от 18 до 65 лет;
- ежедневные симптомы БА;
- использование β_2 -агонистов короткого действия не реже двух-трёх раз в сутки.

Критерии исключения из исследования:

- больные ХОБЛ, раком лёгкого, имеющие выраженные проявления сердечной, почечной, печёночной недостаточности;
- непереносимость будесонида;
- беременность и лактация.

Во время исследования разрешался приём следующих препаратов:

- β_2 -агонистов короткого действия;
- М-холинолитиков короткого или длительного действия;
- отхаркивающих препаратов;
- препаратов для коррекции сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ).

Запрещался приём:

- теофиллинов;
- комбинированных препаратов (ИГКС/ β_2 -агонисты);
- β -блокаторов;
- НПВП.

Дизайн исследования

Исследование имело проспективный открытый дизайн. Период наблюдения составил 6 месяцев. Исследование включало два этапа:

1. Клинико-диагностический период (две недели).
2. Период наблюдения (24 недели).

Во время первого периода проводилось дополнительное обследование больных с целью уточнения степени тяжести, оценки характера и эффективности ранее проводимой терапии, при необходимости – купирования обострения. Далее в течение 24 недель пациенты принимали будесонид (Бенакорт) раствор через небулайзер по 1000 мкг/сут (500 мкг два раза в день).

Исследование проводилось на базе городского пульмонологического центра МУЗ ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова г. Омска с поэтапным наблюдением в круглосуточном стационаре, где проводился первый период наблюдения, купирование обострения и перевод на ИКГС через небулайзер в качестве базисного препарата и амбулаторное наблюдение у врача-пульмонолога поликлиники, который осуществлял ежемесячный контроль с окончательной оценкой эффективности по завершению периода наблюдения.

В исследование был включён 31 человек со среднетяжёлой и тяжёлой БА, имеющий длительный стаж базисной терапии БА, в т. ч. и системными ГКС.

Пациентам со среднетяжёлой и тяжёлой БА назначался будесонид раствор (Бенакорт) через небулайзер 1000 мкг/сут. Доза препарата была разделена на две равные части, которые пациенты регулярно принимали в утренние и вечерние часы (в одно и то же время). Перед началом исследования с каждым больным проводилось индивидуальное занятие по обучению технике проведения ингаляции (ТИ) раствором будесонида (Бенакорта) через небулайзер с последующим контролем правильности выполнения ТИ.

Контрольные визиты проводились каждые четыре недели в течение периода наблюдения с клинической оценкой субъективного и объективного состояния, мониторинга дневных и ночных симптомов, пиковой скорости выдоха, потребности в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия, наличия и выраженности осложнений глюкокортикостероидотерапии.

Исключение из исследования предусматривалось:

- при отказе больного от участия на любом из этапов;
- развитии побочных эффектов;
- ухудшении состояния пациента, требующем госпитализации или назначения системных ГКС;
- присоединении ОРВИ или обострении сопутствующей патологии, делающих невозможными явки больного на контрольные визиты или проведение личного мониторинга.

Измерения

Оценка уровня контроля над симптомами БА со стороны пациента проводилась с помощью индивидуального теста по контролю над астмой (АСТ), который заполнялся пациентами самостоятельно и предусматривал ответы на 5 вопросов:

1. Как часто за последние 4 недели астма мешала выполнять обычный объём работы или учёбы?
2. Как часто за последние 4 недели вы отмечали у себя затруднение дыхания?
3. Как часто за последние 4 недели вы просыпались ночью из-за симптомов астмы?
4. Как часто за последние 4 недели вы использовали быстродействующий ингалятор?
5. Как вы оценивали, насколько хорошо вам удавалось контролировать астму?

Ответы предусматривали оценку состояния по 5-балльной шкале (при максимуме 25 баллов, минимуме 5 баллов).

Оценка переносимости и безопасности препарата проводилась при каждом визите пациента к врачу.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ BIOSTAT и EXCEL. Данные представлены как $\text{mean} \pm \text{SD}$. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась с помощью критериев хи-квадрат и Манна-Уитни, достоверность различий внутри одной группы определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Информация о препарате

БЕНАКОРТ® (Пульмодед, Россия)

Будесонид

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

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 отёк слизистой бронхов и бронхальную гиперреактивность. Не обладает минералокортикоидной активностью, практически не оказывает резорбтивного действия.

ПОКАЗАНИЯ

Бронхиальная астма (в качестве базисной терапии, в т. ч. для снижения дозы и возможной отмены системных ГКС).

Хроническая обструктивная болезнь лёгких – 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 приёма системных ГКС на терапию Бенакортом в течение 10–14 дней сочетают ингаляции и приём системных ГКС, затем постепенно снижают дозы ГКС для приёма 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.

Объём раствора будесонида, доставляемый в лёгкие 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 тёплой водой, используя мягкий детергент (или в соответствии с инструкцией производителя).

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

Результаты исследования

Характеристика больных

В исследование включён 31 больной (табл. 1), страдающий бронхиальной астмой среднетяжёлой и тяжёлой степени, из них 11 мужчин и 20 женщин в возрасте от 39 до 59 лет (средний возраст $47,54 \pm 2,2$ года). Всем больным был выставлен диагноз бронхиальная астма смешанного генеза. У 97 % пациентов при аллергологическом обследовании выявлена сенсibilизация к каким-либо аллергенам, 53,3 % из них сенсibilизированы к двум и более аллергенам (бытовые, пылевые, медикаментозные). По степени тяжести среднетяжёлая – 15, тяжёлая – 16 больных. Средняя длительность заболевания по анамнезу, от появления первых симптомов бронхообструкции до настоящего времени, составляла от 3 до 30 лет (в среднем $16,09 \pm 1,7$ года), тогда как по медицинской документации, с момента установления диагноза бронхиальной астмы, стаж болезни был значительно меньше и составлял $9,1 \pm 1,4$ года. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались ишемическая болезнь сердца – 9 человек (29 %) и артериальная гипертензия – 23 (74,2 %), что требовало назначения дополнительных лекарственных препаратов.

По функциональному статусу все пациенты были ближе к тяжёлой бронхиальной обструкции, и на момент включения в исследование как осложнение основного заболевания имели дыхательную недостаточность I степени всего 5 человек (16,1 %), II – 8 (25,8 %), III степени – 18 человек (58,1 %).

Таблица 1. Характеристика больных		
Показатели	Абсолютное число, n	Относительное число, %
Средний возраст	$47,54 \pm 2,2$	–
Социальный статус:		
• рабочие	10	32,3
• служащие	9	29,0
• неработающие	9	29,0
• пенсионеры	3	9,7
• из них инвалиды	18	58,1
Наличие профвредностей	4	12,9
Длительность заболевания по анамнезу, лет	$16,09 \pm 1,7$	–
Длительность заболевания по медицинской документации, лет	$9,1 \pm 1,4$	–
Степень тяжести БА:		
• среднетяжёлая	15	48,4
• тяжёлая	16	51,6
Дыхательная недостаточность:		
I	5	16,1
II	8	25,8
III	18	58,1
ИБС	9	29,0
Артериальная гипертензия	23	74,2
I	4	12,9
II	15	48,4
III	4	12,9
Предшествующая терапия:		
Получали	31	100,0
• постоянно	21	67,7
• во время обострений	10	32,3
Не получали	0	0,0
ИГКС	31	100,0
СГКС	10	32,3
Ингаляционные β_2 -агонисты	31	100,0
Теофиллины	15	48,4
ОФВ1, % должных	41,25	–
ФЖЕЛ, % должных	60,06	–
ПСВ, л/мин	188,46	–
Тест контроля над астмой (АСТ), баллы	6,4	–

ПУЛЬМОМЕД

Производство лекарственных препаратов для базисной терапии бронхиальной астмы

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ!

Новое слово в небулайзерной терапии

Бенакорт® Будесонид

Первый отечественный ГКС для ингаляций с помощью небулайзера.

Раствор для ингаляций 0,25 мг/мл или 0,5 мг/мл будесонида.

Показания к применению

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

Бенакорт® улучшает легочную функцию, снижает бронхиальную гиперреактивность, потребность в бронходилататорах.

Бенакорт® – альтернатива системным ГКС в лечении обострений БА.

Бенакорт® может использоваться с любым типом небулайзера.

Бенакорт® не оказывает системного воздействия в рекомендуемых дозах (в дозе до 4 мг/сут не приводит к снижению кортизола крови).

Сальгим® Сальбутамол

Ингаляционный β_2 -адреномиметик селективный

Раствор для ингаляций 1 мг/мл сальбутамола

Показания к применению

- БА любой степени тяжести, в том числе и в стадии обострения
- ХОБЛ
- Другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией дыхательных путей

Сальгим® – "золотой стандарт" небулайзерной терапии обструктивного синдрома.

Сальгим® оказывает мощный бронхолитический эффект в первые минуты ингаляции.

Сальгим® может использоваться с любым типом небулайзера.

Сальгим® – высокая безопасность и селективность к β_2 -рецепторам.

Дополнительную информацию можно получить в компании "ПУЛЬМОМЕД"

119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 33, стр. 3, оф. 31-39

Тел/факс (495) 954-6550, 952-4922

www.pulmomed.ru

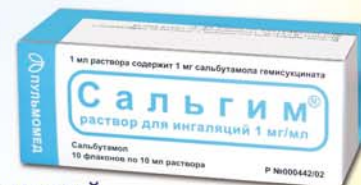


Таблица 2. Уровень контроля БА по длительности наблюдения

Показатели	Продолжительность, мес.					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Тест контроля над астмой (АСТ)	6,4 ± 0,3	8,3 ± 1,5	9,4 ± 1,03	9,7 ± 1,5	9,73 ± 0,6	10,29 ± 0,8 ¹

Примечание. ¹p < 0,05.

Таблица 3. Уровень контроля БА по АСТ по степеням тяжести

Тест контроля над астмой (АСТ)	Продолжительность, мес.					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Среднетяжёлая БА	6,9 ± 0,7	9,1 ± 1,5	9,9 ± 1,03	10,5 ± 1,5	10,1 ± 0,6	10,6 ± 0,6
Тяжёлая БА	5,6 ± 0,8	7,2 ± 1,1	8,5 ± 1,3	8,5 ± 0,9	9,0 ± 1,4	9,9 ± 1,1

К моменту включения в исследование все пациенты ранее получали базисную терапию по поводу БА, которая включала ИГКС, или 32,3 % больных – СГКС параллельно с β₂-агонистами короткого и длительного действия, теофилинами и М-холинолитиками, но, несмотря на солидный объём медикаментозной терапии, достичь хорошего контроля над заболеванием у данной группы больных не удавалось (уровень контроля по АСТ на момент включения в исследование составил всего 6,4 балла). В то же время у части пациентов наблюдалось прогрессирование ИБС и АГ, связанное с развитием побочных эффектов некоторых групп препаратов. В связи с этим нами была сделана попытка использовать небулайзер для более длительного введения препаратов в качестве базисной терапии, что позволяло улучшить доставку лекарственного препарата в дыхательные пути (в сравнении с порошковыми и дозированными ингаляторами) при уменьшении суммарных доз ГКС (в сравнении с системными ГКС). Все пациенты были переведены на базисную терапию раствором будесонида через небулайзер.

Клиническая эффективность

В течение всего периода наблюдения у всех больных отмечена положительная динамика (в разной степени выраженности) со стороны клинических симптомов. Пациенты отмечали уменьшение выраженности приступообразного сухого кашля, одышки, частоты приступов удушья, потребности в β₂-агонистах короткого действия. У 80 % пациентов, принимавших СГКС, за 24 недели наблюдения удалось достичь полной отмены этих препаратов без ухудшения состояния, у двоих пациентов доза снижена до минимальной 2,5–5 мг/сут. Анализируя изменение уровня контроля БА на фоне приёма небулизированного раствора Бенакорта, отмечается повышение показателей АСТ с 6,4 до 10,37 баллов за 6 месяцев наблюдения в группе пациентов, у которых ранее проводимая базисная терапия была неэффективной и оценивалась как неудовлетворительная и самими пациентами, и врачами (табл. 2).

При оценке динамики уровня контроля БА за период 6-месячного тщательного наблюдения за больными пульмонологом прослеживается тенденция улучшения контроля в исследуемой группе, причём в группе с тяжёлым течением БА наблюдается несколько больший прирост показателей АСТ-теста. В группе со среднетяжёлой БА прирост за 6 месяцев составил 3,7 баллов, а в группе с тяжёлой БА – 4,6 балла (табл. 3).

Безопасность

Во время исследования побочные эффекты, связанные с приёмом будесонида раствора, были отмечены у двоих пациентов и проявились появлением кашля при вдыхании первой дозы препарата, но данные проявления при дальнейшем использовании уменьшились и не повлекли за собой отмены, так как положительный бронхолитический эффект был выше отрицательного.

Выводы

1. На фоне приёма будесонида в виде раствора (Бенакорт), вводимого через небулайзер, наблюдалось достоверное улучшение уровня контроля БА по АСТ-тесту.

2. Для повышения уровня контроля над заболеванием необходимо регулярное длительное применение назначаемых доз ИГКС, чёткое выполнение предписаний врача и соблюдение режима дозирования со стороны больного.

3. Будесонид раствор (Бенакорт) достаточно хорошо переносится больными при правильном применении, лишь в небольшом проценте случаев вызывая кашель при вдыхании первых доз препарата.

4. Препарат будесонид в виде раствора (Бенакорт), вводимый через небулайзер, является достаточно эффективным для использования в качестве базисной терапии среднетяжёлой и тяжёлой форм бронхиальной астмы при недостаточной эффективности ранее проводимой ингаляционной терапии.

Литература

1. Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В., Мартыненко Т.И., Огородова Л.М., Черняк Б.А. Небулизированный будесонид при тяжёлом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное исследование // Пульмонология. 2006. № 4. С. 58–67.
2. Бельтюков Е.К. Локальная программа помощи больным бронхиальной астмой: организационные, эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты / пособие для врачей и организаторов здравоохранения. М., 2003. 37 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / пер. с англ. / под ред. А.Г. Чучалина. М., 2002.
4. Голевцова З.Ш., Багешева Н.В., Овсянников Н.В. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы // Пульмонология. 2005. № 1. С. 48–52.
5. Голевцова З.Ш., Багешева Н.В., Овсянников Н.В., Овсянникова Л.В. Синдром лекарственного отягощения при бронхиальной астме // Проблемы медицинской микологии. 2004. Т. 6. № 2. С. 24–28.
6. Карманное руководство по профилактике и лечению бронхиальной астмы / под ред. Wan Cheng Tan. М.: «Атмосфера», 2005. 30 с.
7. Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В., Кобякова О.С. Анализ прямых медицинских затрат на лечение бронхиальной астмы в Томской области // Пульмонология. 2004. № 4. С. 37–43.
8. Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозов Н.В., Маколкин В.И. Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжёлого обострения бронхиальной астмы // Пульмонология. 2003. № 6. С. 75–83.
9. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб, 2006. 308 с.
10. Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. Эффективность Симбикорта в реальной клинической практике: результаты российского национального исследования // Пульмонология. 2006. № 2. С. 60–66.
11. Bateman E.D. et al. // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
12. FitzGerald J.M., Boulet L.P., Follows R.M.A. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma // Clin. Ther. 2005; 27 (4): 393–406.
13. Krishnan V., Diette G.B., Rand C.S., Bilderback A.L., Merriman B., Hansel N.N., Krishnan J.A. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 174. P. 633–638.
14. Wilson A.M., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics // Chest 1998; 114: 1022–1029.