

Н.Н. МЕЩЕРЯКОВА, к.м.н., Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ БУДЕСониДА

У БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Лекарственная терапия у больных с обструктивными заболеваниями легких – бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – направлена на предупреждение и контролирование симптомов, уменьшение частоты и тяжести обострений, улучшение состояния здоровья и переносимости физической нагрузки. Одними из основных групп лекарственных препаратов, способных уменьшить и контролировать симптомы у больных с БА и ХОБЛ, являются глюкокортикостероиды (ГКС).

Ключевые слова:

обструктивные болезни легких
бронхиальная астма
хроническая обструктивная болезнь легких
небулайзерная терапия
ингаляционный глюкокортикостероид
будесонид

Для контроля над БА необходимы препараты для поддерживающей терапии, которые принимаются ежедневно и длительно, т. к. благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями бронхиальной астмы. К этой группе препаратов относятся ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами, теофиллины замедленного высвобождения. В ряде случаев у больных тяжелой неконтролируемой астмой в комплексных схемах терапии применяют системные кортикостероиды и антитела к иммуноглобулину E.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Беклометазон дипропионат – первый ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) – появился в 80-х гг. XX в. ИГКС увеличивают количество β_2 -адренорецепторов и повышают их активность. Бета-рецепторы в свою очередь запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, что приводит к активированию глюкокортикоидного рецептора (ГКР) и образованию активного комплекса ГКС + ГКР под действием меньших доз ИГКС, увеличивают транслокацию активного стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени (глюкокортикоидчувствительный элемент, ГЧЭ). Это приводит к усилению противовоспалительной активности и вновь к повышению синтеза β -рецепторов. Уже начиная со второй ступени и далее, согласно последним рекомендациям GINA-2011, в лечение больных БА участвуют ИГКС как основные препараты (табл. 1) [1].

Применение ИГКС в лечении больных с ХОБЛ занимает центральное место. Хотя роль и место ИГКС в лечении больных ХОБЛ остаются до конца не ясными, тем не менее необходимость применения гормонов подтверждается в многочисленных многоцентровых исследованиях. В лечении больных с ХОБЛ ИГКС, по данным всех последних исследований и рекомендаций, отводится такое же центральное место, как у больных с БА. По данным последних исследований по эффективности применения ИГКС, у больных ХОБЛ уменьшается выраженность симптомов, хотя не изменяется долговременное падение $ОФВ_1$ по сравнению с плацебо [2], но снижается частота обострений на 25%, а от тяжести обострений зависит продолжительность жизни больных. Длительное применение ИГКС достоверно улучшает качество жизни больных ХОБЛ (табл. 2) [3].

Беклометазон дипропионат – первый ингаляционный глюкокортикостероид – появился в 80-х гг. XX в. ИГКС увеличивают количество β_2 -адренорецепторов и повышают их активность

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

У пациентов с тяжелым течением астмы и ХОБЛ в период обострения заболевания, а также когда пациент не может адекватно использовать другие ингаляционные системы, такие как дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) или дозированный порошковый ингалятор (ДПИ), предпочтительно использовать небулайзеры. Ингаляция через небулайзер способствует легкому поступлению лекарственных веществ в режиме спокойного «естественного» дыхания без усилий вдоха и без необходимости синхронизировать маневр «рука – вдох». При помощи небулайзеров возможна доставка в дыхательные пути высоких доз лекарственных препаратов. Основными препаратами, используемыми для небулайзерной терапии у больных с обструктивными заболеваниями легких, являются короткодействующие β_2 -агонисты, короткодействующие антихолинергические препараты и их комбинации, а также ГКС, к которым относится будесонид и беклометазон. Небулайзер

Таблица 1. GINA-2011. Ступени терапии

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
β2-агонисты с быстрым началом действия по потребности	β2-агонисты с быстрым началом действия по потребности			
	Выберите одно	Выберите одно	Добавьте один или несколько препаратов	Добавьте один из двух или оба
Варианты выбора препаратов для контроля БА		ИГКС в низких дозах	ИГКС в низких дозах + ДДБА	ИГКС в средних или высоких дозах + ДДБА
	Антилейкотриеновые препараты	ИГКС в средних дозах или высоких дозах	Антилейкотриеновые препараты	АнтиIgE-терапия
		ИГКС в низких дозах + антилейкотриеновые препараты	ИГКС в низких дозах + теофиллин медленного высвобождения	

по европейским стандартам признан как самый эффективный и экономичный способ доставки лекарственных средств при БА и ХОБЛ. Применение небулайзерной терапии приводит к регрессу клинической симптоматики, улучшению функции легких, переносимости физических нагрузок и, как следствие, улучшению качества жизни [4].

БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ У БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Будесонид – один из первых ИГКС, который можно применять один раз в сутки, что является крайне удобным для применения. Будесонид повышает продукцию липокортина, являющегося ингибитором фосфолипазы A₂, тормозит высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает синтез лейкотриенов и простагландинов, уменьшает воспалительную экссудацию и продукцию цитокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает выраженность процессов инфильтрации и грануляции, образование субстанции хематоксиса (что объясняет эффективность при реакциях гиперчувствительности замедленного типа), тормозит высвобождение из тучных клеток медиаторов

теперь с 6
месячного возраста
и при ларинготрахеите*

**Дышите глубже!
Живите ярче...**

Полноценный курс лечения:

- ✓ Бронхиальной астмы
- ✓ ХОБЛ
- ✓ Ларинготрахеита

Будесонид.
Суспензия для ингаляций дозированной.
0,25 мг/мл № 20, № 60; 0,5 мг/мл № 20, № 60

Буденит Стери-Неб

- new! Высокий профиль стерильности с 3-ступенчатой системой «горячего запечатывания»
- new! Возможность использования с 6-месячного возраста*
- new! Возможность использования при ларинготрахеите (крупе)**
- До 40% доступнее оригинального препарата**

Отпускается по рецепту. Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению
*Инструкция по медицинскому препарату Буденит Стери-Неб (изменение № 4 от 14.01.2013 г., ЛСР-004200/10)
**Зарегистрированные цены на сайте www.grf6.roiminzdrav.ru (сентябрь 2015 г.)

TEVA Мы делаем здоровье доступным во всем мире

За дополнительной информацией обращайтесь:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева-Россия», 119164, город Москва, улица Вавилова, дом 19/1
Тел. +7 495 6442241 | Факс: +7 495 6442251 | www.teva.ru
Генеральный представитель: ООО «Тева» (EBOO-100000) РУС-1
ООО «Тераприор» РУС-1 (HVA) | РУС-1 (PLVA) | галоприор

BUDN-RU-00007-DOK-15092017

Таблица 2. Тактика лекарственного лечения при ХОБЛ

Группа пациентов	Терапия первой линии	Терапия второй линии	Альтернативная терапия
A	КДАХ или КДБА	ДДАХ, или ДДБА, или комбинация КДАХ и КДБА	Теофиллин
B	ДДАХ или ДДБА	ДДАХ + ДДБА	КДБА и/или КБАХ Теофиллин
C	Комбинация ИГКС + ДДБА или ДДАХ	ДДАХ + ДДБА	Ингибитор фосфодиэстеразы-4 КДБА и/или КБАХ Теофиллин
D	Комбинация ИГКС + ДДБА или ДДАХ	ИГКС + ДДАХ, или ИГКС + ДДБА и ДДАХ, или ИГКС + ДДБА и ингибитор фосфодиэстеразы-4, или ДДБА + ДДАХ, ДДАХ и ингибитор фосфодиэстеразы-4	Карбоцистеин КБАХ и/или КДАХ Теофиллин

Примечание. КДАХ – короткодействующий антихолинергический препарат по потребности, КДБА – короткодействующий β2-агонист по потребности, ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат, ДДБА – длительно действующий β2-агонист.

воспаления (реакция гиперчувствительности немедленного типа). Будесонид восстанавливает чувствительность пациента к бронходилататорам, позволяя уменьшить частоту их применения, уменьшает отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и уменьшает гиперреактивность дыхательных путей. Повышает мукоцилиарный транспорт. Хорошо переносится при длительном лечении, не обладает минералокортикоидной активностью.

Ингаляция через небулайзер способствует легкому поступлению лекарственных веществ в режиме спокойного «естественного» дыхания без усилий вдоха и без необходимости синхронизировать маневр «рука – вдох»

В последние годы в нашей стране в рутинную практику вошли новые генерические препараты для небулайзерной терапии. Это препараты Ипратрол Стери-Неб (стерильный раствор, содержащий 2,5 мг сальбутамола и 0,5 мг ипратропия бромид в каждой небуле) и Буденит Стери-Неб (стерильная суспензия будесонида в дозе 0,25 и 0,5 мг в 1 мл по 2 мл в каждой небуле). Все это препараты находятся в пластиковых ампулах – стеринебах. В каждой ампуле содержится одна доза препарата, не требующая разведения, что очень удобно для применения, особенно при обострении заболеваний. Важным достоинством стеринебов является возможность смешивания их между собой, что сокращает продолжительность ингаляционной терапии и делает ее более комфортной [5].

После ингаляции будесонид быстро адсорбируется, системная биодоступность после ингаляции через небулайзер составляет примерно 15% от общей назначаемой

дозы. Максимальная концентрация в плазме составляет 3,5 нмоль/л и достигается через 30 мин после начала ингаляции. Связывание с белками плазмы 85–90%. Будесонид подвергается трансформации с участием микросомальных ферментов печени, в первую очередь изофермента CYP3A4. Основные метаболиты 6-β-гидроксибудесонид и 16-α-гидроксибудесонид практически лишены биологической активности (в 100 раз меньше, чем у будесонида). Выводится почками в виде метаболитов 70%, через кишечник 10%. Системный клиренс ингаляционно введенного препарата 0,5 л/мин. Системный клиренс метаболитов 1,4 л/мин T1/2 около 2 ч.

Для исследования эффективности применения Буденита Стери-Неб по сравнению с часто используемым будесонидом в виде препарата Пульмикорт респулы было проведено многоцентровое рандомизированное исследование в когорте детей от 5 до 11 лет. В нем участвовало 23 международных центра. Терапия обострения БА включала в себя 1 мг исследуемого препарата через небулайзер до купирования приступа, затем 0,5 мг 2 раза в сутки 3 мес. Кроме будесонида, пациенты получали кислородотерапию и сальбутамол через небулайзер. При сравнении лечения различных будесонидов отношение эффективности составило 1,05 (0,90–1,23). Не были выявлены различия в эффективности между двумя препаратами, включая клинические признаки, частоту применения сальбутамола, потребность в кислородотерапии и длительности заболевания. Нежелательные явления (НЯ), связанные с применением препаратов, были редки и сопоставимы в двух группах. В целом исследование показало эффективность применения Буденита Стери-Неб, его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату и сопоставимый профиль безопасности при сравнении с Пульмикортом респулы (табл. 3) [6].

Таблица 3. Сравнение эффективности применения Буденита Стери-Неб и Пульмикорта респулы

Параметры	Буденит Стери-Неб	Пульмикорт респулы
Критерии разрешения обострения в течение 2 ч: ПСВ ³ 75%, SaO ₂ ³ 95%	74,8% пациентов	71,4% пациентов
Критерии разрешения обострения в течение 2 ч: ПСВ ³ 75%, SaO ₂ ³ 95%+, отсутствие одышки, хрипов. Участие дополнительных дыхательных мышц	65,9% пациентов	68,1% пациентов
Необходимость в дополнительном приеме сальбутамола	37,4% пациентов	37,1% пациентов
Потребности в кислородотерапии к исходу 2-го часа лечения	13,8% пациентов	10,9% пациентов
Изменение ЧСС к концу отрой фазы	-7,3 в 1 мин	-6,1 в 1 мин
Прирост ПСВ в фазе поддерживающей терапии по сравнению с исходной	43,0 л/мин (17,4% от должной)	47,3 л/мин (20,5% от должной)
НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, в острой фазе, %	1,6	0,8
НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, в поддерживающей фазе, %	4,5	7,7

Примечание. НЯ – нежелательные явления.

В России было проведено многоцентровое рандомизированное исследование с большими БА, в котором сравнивали эффективность терапии будесонидом 4 мг/сут и терапии преднизолоном 40 мг/сут в течение 7 дней. В группе терапии будесонидом наблюдалось более выраженное уменьшение одышки и более выраженное снижение хрипов. У пациентов в группе принимавших преднизолон чаще наблюдалось повышение артериального давления, боли в эпигастрии и гликемия. В данном исследовании было продемонстрировано преимущество применения небулизированного будесонида перед пероральным применением преднизолона у больных в обострении БА [7].

При сравнении двух субстанций будесонида – Буденита Стери-Неб и Пульмикорта респулы оба препарата продемонстрировали одинаковую эффективность по своим противовоспалительным свойствам и сопоставимую безопасность по частоте развития нежелательных явлений

В исследовании Mirici с соавт. участвовало 40 пациентов с ХОБЛ, 21 пациент принимал парентеральные кортикостероиды и 19 пациентов применяли небулизированный будесонид. В каждой группе отмечалось достоверное увеличение ПСВ, PaO₂, SatO₂ (p < 0,05) на фоне проводимой терапии. Но статистических различий в улучшении функциональных показателей между группами не было: ПСВ (p = 0,75), PaO₂ (p = 1,0), SatO₂ (p = 1,0). Данное исследование показало, что применение небулизированного будесонида в период обострения ХОБЛ может быть предпочтительнее приема кортикостероидов из-за меньшего количества НЯ [8].

Marcus исследовал применение небулизированного будесонида у больных с плохо контролируемой астмой и тяжелой ХОБЛ. Несмотря на тяжесть заболеваний, у 83 пациентов с БА и 33 пациентов с ХОБЛ отмечено увеличение ОФВ₁ на фоне небулизированного будесонида при терапии в течение одного года. Ощущение уменьшения симптомов на фоне небулайзерной терапии отметили 75 пациентов, участвующих в исследовании [9].

Gaude и Nemağouda проводили исследование у больных с ХОБЛ. В нем участвовало 125 пациентов, разделенных на две группы: в первой группе проводилась терапия небулизированным будесонидом в дозировке 2 мг каждые 12 ч, во второй группе проводилась терапия парентеральным ГКС в дозировке 100 мг каждые 6 ч. В группе с небулизированным будесонидом было достоверно отмечено повышение показателей спирометрии, ПСВ,

PaO₂, SatO₂, как и во второй группе. Применение небулизированного будесонида было так же эффективно, как и применение парентеральных ГКС при обострении ХОБЛ. Отметим, что применение небулизированного будесонида уменьшает число госпитализаций, улучшает показатели качества жизни по сравнению с ГКС [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИГКС как у больных с БА, так и больных ХОБЛ, по данным многочисленных исследований, сопоставимо с применением пероральных глюкокортикостероидов. При сравнении двух субстанций будесонида – Буденита Стери-Неб и Пульмикорта респулы оба препарата продемонстрировали одинаковую эффективность по своим противовоспалительным свойствам и сопоставимую безопасность по частоте развития нежелательных явлений. В нашей клинической практике Буденит Стери-Неб прочно завоевал свои позиции. Широкое распространение Буденита в клинической практике говорит о качестве препарата и его эффективном действии. В настоящее время у врачей появилась широкая выбор лекарственных препаратов и использование качественных генериков, не уступающих оригинальным препаратам.



ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. М.: Российское респираторное общество.
2. Vestbo J, Sorensen T, Lange P et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet*, 1999. 353: 1819-1823.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011 (www.goldcopd.com).
4. Boe J, Dennis JH, O Driscoll BR et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers: guidelines prepared by a European respiratory Society Task force on the use of nebulizers. *Eur. respir. J.*, 2001. 18: 228-242.
5. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких. *Consilium Medicum*, 2011. 13. 3: 36-42.
6. Авдеев С.Н., Бродская О.Н. Стери Небы – новые возможности небулайзерной терапии обструктивных заболеваний. Научное обозрение респираторной медицины. *Атмосфера*, 2011. 3: 18-23.
7. Авдеев С.Н., Жесков А.В., Лещенко И.В. с соавт. Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология*, 2006. 4: 58-67.
8. Mirici A, Meral M, Akgun M. Comparison of the efficacy of nebulized budesonide with parenteral corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest*, 2003. 23: 55-62.
9. Marcus P. Budesonide inhalation suspension in adults with poorly controlled asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl res.* 2009, 9: 3-13.
10. Gaude GS, Nemağouda S. Clinical efficacy of nebulized budesonide with parenteral/jral steroids in patients with acute exacerbation of COPD; A prospective study in tertiary care hospital. *Lung India*, 2009. 26: 11-2.

Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru
BU DN-RU-00014-DOK-01102017