

ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ БУДЕСОНІДОМ ПРИ БРОНХОЛЕГЕНЕВІЙ ПАТОЛОГІЇ

Ю. І. Фещенко^{1,A,F}, Г. Л. Гуменюк^{*1,2,C,E}, М. О. Полянська^{1,C}, С. Г. Опімах^{1,B,C,D}

¹ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. З огляду на запальну природу багатьох захворювань органів дихання основою їх лікування є протизапальна терапія глюкокортикостероїдами. Спосіб доставки лікарських засобів при патології легень логічно ґрунтується на інгаляційному шляху введення, тому протизапальна терапія інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) є основою базисної терапії бронхіальної астми (БА), призначається для полегшення симптомів БА у складі комбінованих препаратів, а також знайшла широке застосування для лікування загострень астми за допомогою небулайзерів. Існують клінічні ситуації, коли застосування звичайних інгаляторів з ІКС є неможливим, тоді є показання для використання небулайзерів. Суспензія будесоніду для небулізації є єдиним ІКС, що схвалений для застосування у дітей, молодших 4 років (від 6 місяців) як в Україні, так і за її межами.

Мета роботи: вивчити літературні дані щодо особливостей призначення та ефективності небулайзерної терапії будесонідом при бронхолегеневій патології.

Матеріали та методи. За ключовими словами українською та англійською мовами «будесонід» ТА «небулайзер» ТА «ефективність» ТА «безпека»; «budesonide» AND «nebulizer» AND «efficacy» AND «safety» проведено пошук джерел у наукових базах. Публікації були скриніровані спочатку за заголовками, а далі за рефератами. Критеріями відбору статей були чіткість визначення понять та висвітлення мети роботи.

Результати. Багатий клінічний досвід з небулайзерної терапії будесонідом свідчить про його високу ефективність та безпеку. Будесонід має протизапальну дію, зменшує гіперреактивність дихальних шляхів, пригнічує функцію келихоподібних клітин і гіперпродукцію мокротиння, завдяки чому впливає на основні ланки патогенезу БА. Молекулярна структура будесоніду, унікальні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, відносно низька ліпофільність і висока розчинність будесоніду у воді, нижчий об'єм розподілу у поєднанні зі швидким системним виведенням відповідають за швидше всмоктування в легеневій тканині та низький ризик побічних ефектів. Здатність будесоніду піддаватися частковій етерифікації збільшує ліпофільність у цільовій тканині, подовжує тривалість його дії та розширює ефективність і селективність у дихальних шляхах. Молекули будесоніду у небулах, що доступні зараз на ринку, не є однаковими, що обумовлено особливостями суспензій. У препараті мікронізованого будесоніду Будіксон Неб половина часток будесоніду є більшою 2 мкм, а 90 % зважених частинок не перевищує розмір 3,82 мкм, препарат має більший ступінь мікронізації будесоніду та більшу емісію препарату з мембранного небулайзера, що дозволяє забезпечити більшу депозицію у дихальній системі та зменшити втрати ліків.

Висновки. Будесонід є найбільш універсальним ІКС та надає можливість введення за допомогою небулайзера немовлятам або немичним пацієнтам похилого віку. Будесонід служить першою лінією терапії при стенозуючих ларинготрахеїтах у дітей. Серед сучасних ІКС будесонід має найшвидший початок дії і наразі є найбільш часто використовуваним ІКС для небулізації у невідкладній допомозі.

Ключові слова: будесонід, небулайзер, ефективність, безпека, бронхіальна астма.

Здоров'я легень має надзвичайно важливе значення, адже гострі та хронічні захворювання органів дихання можуть загрожувати життю, здоров'ю та продуктивній діяльності людини. Серед п'яти основних захворювань легень — «великої п'ятірки», до якої входять астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гострі інфекції нижніх дихальних шляхів, рак легень і туберку-

льоз, перше місце посідає бронхіальна астма (БА) [21]. Питаннями астми опікується міжнародна організація Глобальна ініціатива з астми (The Global Initiative for Asthma, GINA). Рекомендації GINA Глобальна стратегія лікування та профілактики астми (Global strategy for asthma management and prevention) [27] потребує щорічного оновлення, адже в клінічній практиці цілі лікування

щодо полегшення симптомів та зниження ризиків ускладнень БА не завжди досяжні. У практичній медицині постійно існують запит і потреба на покращення перспектив лікування хворих із патологією органів дихання.

З огляду на запальну природу БА основою її лікування є протизапальна терапія. Глюкокортикостероїди (ГКС) — синтетичні препарати, які імітують дію природних гормонів в організмі, є вагомим арсеналом клінічної медицини протягом десятиліть та продовжують розвиватися. Завдяки потужній протизапальній, імуносупресивній та метаболічній дії вони мають широкий спектр застосування у лікуванні захворювань запальної, автоімунної та алергічної природи від вирішення надзвичайних гострих ситуацій до лікування хронічних станів, в тому числі в пульмонології [33].

Спосіб доставки лікарських засобів при патології органів дихання логічно ґрунтується на інгаляційній терапії, яка забезпечує транспорт молекул ліків безпосередньо в бронхи з уникненням метаболізму першого проходження через печінку [37]. Тому протизапальна терапія інгаляційними ГКС (ІКС) є основою базисної терапії БА, призначається для полегшення симптомів БА у складі комбінованих препаратів, застосовується при певних варіантах перебігу ХОЗЛ, а також знайшла широке застосування для небулайзерної терапії при загостреннях БА [2, 27].

ІКС є найпотужнішими місцевими протизапальними препаратами в терапії респіраторних захворювань через вплив на ряд клітин і молекул. Завдяки безпосередній доставці в дихальні шляхи та легені ІКС, на відміну від системних кортикостероїдів (СКС), демонструють більш швидкий початок дії у покращенні респіраторних симптомів і функції легень, ефективно контролюють запалення дихаль-

них шляхів, пригнічують гіперсекрецію слизу, мають хороший профіль безпеки та нижчий рівень небажаних ефектів, спонтанну ремісію побічних явищ, таких як захриплість і біль у горлі, після відміни препарату [20].

Доставкові пристрої для ІКС мають широку лінійку аерозольних і сухопорошкових засобів. Застосування цих пристроїв часто супроводжується помилками у техніці інгаляційної терапії незалежно від їх виду [36]. Проблеми з використанням інгаляторів пацієнтами розпочалися незабаром після запуску перших дозованих аерозольних інгаляторів (ДАІ) у 60-х роках минулого сторіччя і зберігаються дотепер [50]. Існують клінічні ситуації, коли застосування звичайних інгаляторів з ІКС є неможливим, тоді є показання для призначення небулайзерної терапії, включаючи лікування дітей, осіб похилого віку, пацієнтів, які перебувають на ШВЛ, пацієнтів з когнітивними розладами, які не здатні співпрацювати, для осіб з руховими, нервово-м'язовими або вентиляційними порушеннями, з сильною задишкою, або які не можуть використовувати інші інгаляційні пристрої [20]. Небулайзерна терапія показана при потребі у призначенні високих доз ІКС [42]. Вона надає можливість лікування без потреби в потужному вдиху, вправності рук або складній координації дихальних рухів і активації інгалятора [61].

Загалом усі існуючі ІКС є ефективними та безпечними при низьких дозах і швидше відрізняються за іншими властивостями (пристрій для інгаляції, розмір частинок, частота дозування, комбінації препаратів), ніж за їхніми фармакологічними профілями. Найбільш ліпофільні ІКС (флутиказону фураат (ФФ), мометазону фураат (МФ), циклесонід) не придатні до небулізації через фізико-хімічні властивості [15].

Таблиця 1. Порівняння фармакологічних властивостей будесоніду та флутиказону пропіонату [20, 54]

Фармакологічні властивості	Будесонід	Флутиказону пропіонат
Спорідненість до глюкокортикоїдних рецепторів	850	1540
Час настання ефекту, годин	3	12
Гідрофільність, мкг/мл	14	0,04
Ліпофільність (log P)	3,6	4,5
Час розчинення (бронхіальна рідина людини <i>in vitro</i>)	6 хвилин	> 8 годин
Тривалість утримання в легенях	Тривале	Середнє
Зв'язування з білками плазми, %	88	90
Системний кліренс, л/год	84	69
Період напіввиведення, год.	2,8	7,8
Пригнічення кори надниркових залоз	Низьке	Високе

У всьому світі вибір препарату ІКС для небулайзерної терапії наразі обмежується беклометазоном, будесонідом та флутиказоном [7]. На вітчизняному ринку у небулах зареєстровані тільки препарати будесоніду та флутиказону пропіонату (ФП), порівняння цих ІКС наведено в табл. 1.

Флутиказону пропіонат для небулізації можна застосовувати дорослим і дітям старшим 4 років. Будесонід, як в Україні, так і за її межами, є єдиним ІКС, що схвалений для застосування у вигляді небулайзерної терапії у дітей, молодших 4 років (від 6 місяців). Будесонід має найшвидший початок дії серед ІКС і наразі є найбільш часто використовуваним ІКС для небулізації у невідкладній допомозі [20, 22, 42]. Будесонід служить першою лінією терапії при стенозуючих ларинготрахеїтах у дітей [58] і застосовується при коронавірусній хворобі (Coronavirus Disease, COVID-19) [29]. Будесонід було запатентовано у 1973 році, у 1981 році у продаж надійшли перші ліки від астми з будесонідом. Він включений до Переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я [43].

Незважаючи на те, що зараз в пульмонології доступно понад 230 різних комбінацій пристроїв і ліків, контроль захворювань далекий від досконалості. Тому втілюються нові рецептури лікарських засобів та інновації в дизайні інгаляторів для покращення лікування респіраторних захворювань [11]. Дотепер існує потенціал для покращення та удосконалення ліків з діючою речовиною будесонід, в тому числі завдяки розробкам генеричних версій з новими формами, способами введення та модифікованим вивільненням [43].

Метою даного огляду літератури є пошук та вивчення наявних літературних даних щодо особливостей призначення та ефективності небулайзерної терапії будесонідом при бронхолегеневій патології.

Матеріали та методи. За ключовими словами українською та англійською мовами «будесонід» ТА «небулайзер» ТА «ефективність» ТА «безпека»; «budesonide» AND «nebulizer» AND «efficacy» AND «safety» проведено пошук джерел у наукових базах. За пошуковим запитом виявлено 1 375 публікацій у базі Elsevier, 168 статей у базі PubMed[®], у пошуковій системі Google Scholar приблизна кількість результатів склала 8 560. Публікації були скриновані спочатку за заголовками, а далі за рефератами. Критеріями відбору статей були чіткість визначення понять та висвітлення особливостей призначення та ефективності небулайзерної

терапії будесонідом при бронхолегеневій патології. Для поглибленого аналізу було відібрано 56 літературних джерел.

Результати.

Історично розвиток ІКС-терапії стартував у 1972 році з появи першого успішного ІКС для лікування астми — беклометазону дипропіонату (БДП). Проте він мав як високу місцеву ефективність, так і високі системні ризики. Будесонід розробляли для покращення місцевої селективності і було виявлено, що у будесоніду вона є кращою, ніж у БДП, флуоцинолону ацетоніду, флунізоліду і триамцинолону ацетоніду (ТА). Наступні нові сполуки ІКС (ФП, циклосонід, МФ і ФФ) були розроблені головним чином для посилення ліпофільності, яка подовжувала час утримання молекул у просвіті дихальних шляхів з метою досягнення ефективності при дозуванні один раз на добу. Однак цей підхід створив потенційні проблеми щодо більш тривалої локальної імуносупресії у легенях. Підвищена ліпофільність також подовжує кінцевий період напіврозпаду в загальному кровотоці, що підвищує ризик системних побічних ефектів. Проте для кожного ІКС є своє місце в практичному застосуванні з урахуванням клінічного запиту. Фармакокінетичні/фармакодинамічні властивості будесоніду забезпечують кращий баланс між ефективністю та безпекою, ніж багато інших з більш нових ІКС [54].

Будесонід є відносно менш ліпофільним і, отже, більш розчинним у воді, що призводить до меншого часу розчинення в бронхіальній рідині людини *in vitro* порівняно з іншими ІКС. Це дозволяє йому швидко проникати в легеневу тканину, мінімізуючи видалення з дихальних шляхів шляхом мукоциліарного кліренсу або фагоцитозу [54].

Механізм дії будесоніду, як і інших ІКС, полягає в дифузії через клітинні мембрани і зв'язуванні з глюкокортикоїдними рецепторами (ГКР), які присутні у цитоплазмі більшості типів клітин людини. Подальша транслокація через ядерну мембрану, взаємодія з іншими ядерними факторами дозволяють регулювати транскрипцію генів і синтез білка. Більшість ефектів ІКС опосередковано плейотропним впливом ГКР на численні сигнальні шляхи. Інший механізм дії ІКС включає захист від окисного або вірусного пошкодження. Існують також швидші, негеномні механізми, які пригнічують вироблення медіаторів, пов'язаних із запальними клітинами. У культивованих лініях епітеліальних клітин людини

захисний бар'єр у відповідь на екстракт сигаретного диму функціонує значно ефективніше у присутності будесоніду, ніж при ФП, можливо, через ослаблення залежного від рецептора епідермального фактора росту фосфорилювання кінази-3 β глікогенсинтетази. Швидка зміна кровотоку в дихальних шляхах є негеномним шляхом відповіді бронхіальних судин на ІКС, останні можуть зменшити гіперемію дихальних шляхів, яка є як проявом запалення, так і чинником, котрий сприяє подальшому запаленню. В порівняльному дослідженні було показано, що будесонід швидко зменшує гіперемію дихальних шляхів і був значно ефективнішим у цьому відношенні, ніж БДП і ФП у хворих на астму [54].

Усі кортикостероїди складаються з гідрогенізованої циклопентанопергідрофенантроєвої кільцевої системи з трьома циклогексановими кільцями та одним циклопентановим і рядом різних замісників. Саме природа та положення цих замін визначають відмінності в їх потенції та клінічній ефективності. Ключовими позиціями, які впливають на ефективність, є галогенування положень 6 і 9, тоді як R-заміщення в позиціях 16 α і 17 α впливає на ліпофільність. Будесонід є негалогенованим ІКС, який має ліпофільні заміщення в положеннях 16 α і 17 α та гідроксильну групу в положенні C21 (рис. 1) [8]. Фармакологічні та метаболічні дослідження показали, що несиметричне заміщення ацеталу в положеннях 16 α та 17 α оптимізує співвідношення місцевої та системної активності. Після системного поглинання несиметрична ацетальна група будесоніду розщеплюється ферментами печінки, що призводить до продукції метаболітів із значно нижчою споріднені-

стю до рецепторів, чого не відбувається такою ж мірою для симетричних ацеталів 16 α ,17 α -ацетонідних ІКС. Це, разом із подальшими шляхами біотрансформації, покращує системну переносимість будесоніду та дозволяє збільшувати дозу, коли це необхідно [54].

Абсолютна біодоступність препарату, отриманого безпосередньо з дихальних шляхів/легень, плюс проковтнута та абсорбована в кишківнику в обхід печінки фракція без метаболізму, свідчить про потенціал системного розподілу. Абсолютна біодоступність будесоніду нижча, ніж у БДП, і хоча вона вища, ніж у ФП, зменшити ступінь розподілу і тривалість його системної абсорбції в тканинах допомагають кілька факторів. По-перше, будесонід швидко виводиться після системної абсорбції. По-друге, ІКС з більш високою ліпофільністю мають подовжену системну елімінацію. Вважається, що відносно нижча ліпофільність будесоніду пояснює його коротший період напіввиведення, ніж у ФП. По-третє, більш висока ліпофільність ІКС призводить до більшого об'єму розподілу у системному кровообігу, що разом із тривалим системним виведенням потенційно може призводити до накопичення препарату в інших тканинах організму та ризику більш тривалої системної експозиції під час повторного дозування. Помірна ліпофільність будесоніду пов'язана з меншим об'ємом розподілу, а отже, з коротшим системним впливом, що сприяє низькому ризику побічних ефектів [54]. Системна біодоступність будесоніду має таку особливість, що об'ємна фракція, яка швидко всмоктується, завдяки коротким пікам у плазмі додає протизапальну активність

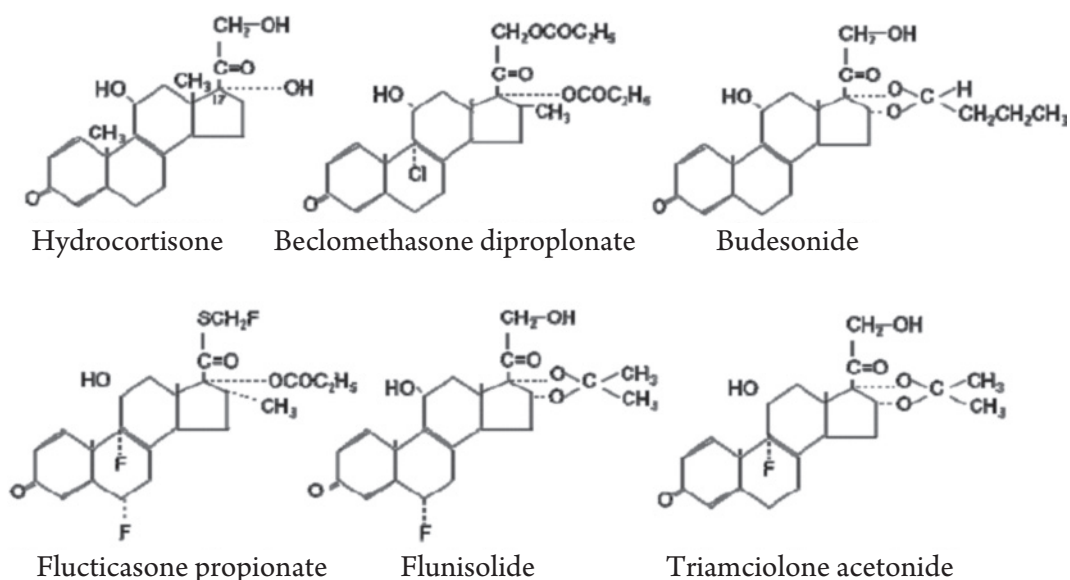


Рис. 1. Хімічна структура інгаляційних кортикостероїдів [8].

Таблиця 2. Фактори, що впливають на клінічний результат терапії ІКС

Ліки та рецептура	Доставковий пристрій	Пацієнт і хвороба
Ефективність і селективність препарату в дихальних шляхах	Особливості відкладання в легенях	Швидкість вдиху
Фармакокінетичний профіль препарату	Розмір частинок аерозолю	Анатомія верхніх дихальних шляхів
Легенева та пероральна біодоступність	Простота використання	Обструкція нижніх дихальних шляхів
Місцеве утримання	Точність дозування	Уміння ефективно використовувати пристрій (компетентність)
Розмір частинок	Екстраторакальне відкладання (стосується місцевих і системних побічних ефектів)	Уподобання пацієнта
Пропелент (ДАІ)	Потужність (швидкість розпилювання)	Прихильність пацієнта
Подразнення від допоміжних речовин	Вибір маски для обличчя або мундштука (небулайзери)	Користування та обслуговування пристрою
В'язкість і поверхневий натяг розчину для небулізації	–	Патерн дихання (небулайзери)

на рівні крові та кісткового мозку. Важливо, що ці плазмові піки надто короткі, щоб спровокувати системні побічні дії [15].

Після всмоктування в тканинах дихальних шляхів значна частина будесоніду піддається оборотній внутрішньоклітинній етерифікації з утворенням високоліпофільних жирних кислот у неактивній формі (переважно будесонід-21-олеат). Оскільки внутрішньоклітинні рівні вільного будесоніду з часом знижуються, ці кон'югати гідролізуються ліпазами, вивільняючи більше активного препарату для взаємодії з ГКР. Можна припустити, що процес етерифікації діє як механізм «уповільненого вивільнення», який подовжує час перебування в легенях. Це пояснює високу та розширену місцеву ефективність будесоніду для негалогенованих ІКС із лише помірною ліпофільністю, на відміну від більш ліпофільних ІКС, які, як передбачається, мають подовжений час перебування в дихальних шляхах. Оскільки процес етерифікації відбувається за рахунок високих концентрацій будесоніду, він має місце саме в дихальних шляхах, а у периферичних клітинах утворюється набагато менше ефірів будесоніду. Вважається, що здатність будесоніду піддаватися оборотній частковій етерифікації переважно в легенях створює унікальну здатність мати вищу ліпофільність у цільовій тканині, ніж при циркуляції в організмі [54].

Основна мета ІКС терапії полягає в доставці достатньо високих концентрацій препарату до слизової оболонки бронхів, мінімізуючи при цьому кількість препарату, що досягає системного кровообігу, і таким чином зменшуючи потенціал несприятливих системних і місцевих побічних ефектів. На розподіл препарату по трахеобронхіальному дереву, його подальший метаболізм і терапевтичні ефекти впли-

вають багато факторів, котрі можна розділити на три групи (табл. 2). Це чинники, пов'язані з ліками та рецептурою, з доставковим пристроєм та з пацієнтом і хворобою [55].

Фактори групи I. Ліки та рецептура

З метою покращення властивостей молекули будесоніду для небулізації було проведено багато роботи. Оскільки будесонід нерозчинний у воді і має ліпофільні властивості, для його розпилення необхідна суспензія. Для зменшення в'язкості суспензії та покращення ефективності розпилення будесоніду використовували поверхнево-активні речовини, катіонні, аніонні та неіонні детергенти [13]. Також до суспензії будесоніду для небулізації додавали розчинну композицію циклодекстрину [59], готували наносуспензію полімолочної кислоти–будесоніду за допомогою методу емульгування під високим тиском/випаровування розчинника [6]. З цією ж метою використовували різноманітні блок-сополімери для утворення полімерних міцел, включаючи кон'югати поліетиленгліколю та фосфатидилетаноламіну, для утворення так званих стерично стабілізованих фосфоліпідних наноміцел [48].

Молекули будесоніду у небулах, що доступні зараз на ринку, не є однаковими, тому що пройшли свій шлях інновацій. Emeryk A. et al. [26] показали, що доступні на польському ринку препарати будесоніду у вигляді суспензії для небулізації (небули по 1000 мкг) відрізняються кількістю активної речовини, що виходить з мембранного небулайзера. Ці відмінності досягали 14 %. Для різних препаратів з небулайзера було виділено від 821 мкг до 936 мкг будесоніду. Ця різниця обумовлена особливостями суспензій.

Було проведено дослідження, яке продемонструвало, що фізико-хімічні властивості (в'язкість,

статичний і динамічний поверхневий натяг, розмір і морфологія кристалів, електропровідність, стабільність суспензії тощо) серед еквівалентних продуктів будесоніду для небулізації з однаковим номінальним вмістом кортикостероїду різняться. Було вивчено фізико-хімічні характеристики аерозолю чотирьох аналогічних суспензій будесоніду А, В, С, D (примітка 1), що генеруються з мембранного небулайзера. Ці лікарські засоби відрізняються складом допоміжних речовин. Стабільність досліджуваних мікросуспензій мала відмінності, що свідчить про седиментацію мікрокристалів будесоніду, яка може бути результатом більшого розміру частинок будесоніду, включаючи утворення агломератів. Дані розміру кристалів будесоніду (об'ємний діаметр, volume-based diameter, dv), отримані в результаті вимірювання лазерної дифракції, вказують на варіацію розміру кристалів серед досліджуваних суспензій. Частинки, що утворювали найбільші агломерати (середній діаметр, $dv50 = 6,5$ мкм і $4,1$ мкм), осідали швидше; тоді як менші кластери розмірами $2,4$ – $3,2$ мкм осідали повільно. Після деагломерації частинок, викликаної ультразвуком, застосованим до зразків в аналізаторі розміру частинок (який можна порівняти з процесами, що відбуваються під час ультразвукових коливань у мембранному небулайзері), частинки будесоніду мали розмір $dv50 = 1,6, 1,9, 2,8$ та

$3,0$ мкм у різних зразках. Ця різниця в розмірах кристалів може впливати на кількість препарату, що проходить через мікроапертури вібраційної сітки небулайзера [25].

SEM-зображення (SEM — scanning electron microscope, сканувальний електронний мікроскоп) мікрочастинок будесоніду (рис. 2) підтвердили, що частинки, присутні в досліджуваних суспензіях, були різного розміру і форми [25].

Такі відмінності впливають на кількість будесоніду, що перетворюється небулайзером на доступний аерозоль для інгаляцій. Було продемонстровано, що максимальна інгаляційна доза будесоніду становить менше 80 – 90 % дози, зазначеної на етикетці, залежно від складу суспензії для небулізації. Це показує, що розпилення суспензій будесоніду чутливе до незначних відмінностей серед аналогічних (генеричних) фармацевтичних засобів. Незважаючи на деякі варіації поверхневого натягу та інших фізико-хімічних властивостей, масова продуктивність небулайзера та розподіл аерозольних крапель за розміром для всіх складів будесоніду були майже однаковими. Таким чином, розрахована ефективність осадження вдихуваного аерозолу в нижніх дихальних шляхах була подібною (45 – 46 %), і були передбачені лише незначні відмінності в осадженні аерозолу в ротоглотці (27 – 30 %) [25].

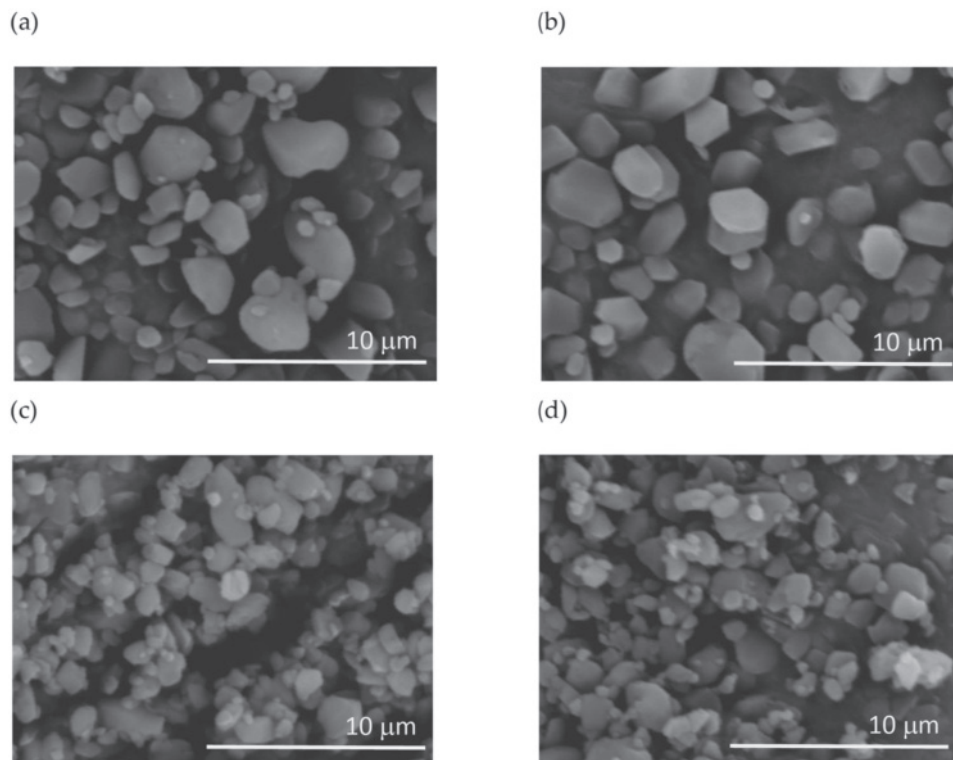


Рис. 2. SEM зображення частинок будесоніду у суспензіях різних лікарських засобів (збільшення $\times 10\,000$) [25].

Важливим результатом цього дослідження є те, що приблизно 10 % маси суспензії будесоніду, розпиленої в мембранному небулайзері, містилося в краплях розміром менше ~3 мкм. Цей розмір можна порівняти із середнім розміром кристалів будесоніду у двох суспензіях, тому ймовірно, що до 10 % аерозольних крапель, що випускаються з цих продуктів, можуть не містити будесоніду. Це було частково підтверджено спостережуваними відмінностями в масі випущеного аерозолю будесоніду, яка була в діапазоні 777-891 мкг (77,7–87,5 % від номінальної дози для двох суспензій, що містять більші частинки будесоніду, і в діапазоні 87,6–89,1 % — для двох суспензій, що містять більш дрібні частинки). Можна припустити, що деякі частинки будесоніду затрималися в небулайзері, тому що вони не змогли пройти через мікроотвори в сітці [25].

Smoleński M, Haznar-Garbacz D. [51] представили результати досліджень, які оцінюють продуктивність небулізації трьох препаратів будесоніду: мікронізованого будесоніду і двох препаратів порівняння (примітка 2), що проводилася за допомогою двох мембранних небулайзерів (Intec Twister Mesh і Air Pro). На першому етапі дослідження оцінювали розміри кристалів будесоніду в кожному препараті за допомогою аналізатора розміру часток Mastersizer. Наступним етапом було визначення кількості будесоніду, що виходить з камери небулайзера. Вміст небул різних препаратів будесоніду (по 500 мкг) заливали в мембранні небулайзери, потім починали процес небулізації, а утворений аерозоль збирали в герметичну ємність. Кількість виділеного будесоніду визначали за допомогою рідинної хроматографії. У препараті мікронізованого будесоніду половина часток будесоніду була більше 2 мкм, у решти двох — більше 2,9 та 3,6 мкм, а 90 % зважених частинок не перевищували розмір 3,82 мкм для мікронізованого будесоніду, і 5,81 та 7,66 мкм для інших препаратів. Для двох останніх зразків розмір частинок dv_{50} або dv_{90} перевищував значення середнього аеродинамічного діаметру (mass median aerodynamic diameter — MMAD) пристроїв. Автори припустили, що такий параметр рецептури, як її якісний та кількісний склад, мають істотний вплив на якість розпиленого аерозолю і, таким чином, ефективність розпилення [51].

Клінічні переваги інгаляційної терапії залежать від того, що частинки препарату осідають у дихальних шляхах/легенях, а не проковтуються чи видихаються. Оптимальним розміром для осадження в цен-

тральних і периферичних дихальних шляхах є частинки діаметром 1–5 мкм. Якщо розмір частинок менший 1 мкм, вони не видихаються, а можуть відкладатися в альвеолах і швидко всмоктуватися в системний кровотік, тоді як більші 5 мкм частинки, як правило, потрапляють лише в ротоглотку, а не досягають центральних або периферичних дихальних шляхів [54].

Автори дослідження [51] роблять висновок, що більший ступінь мікронізації будесоніду формує менші його частки. Крім того, було показано, що чим меншими є кристали будесоніду, тим більшою є емісія препарату з мембранного небулайзера. Для мікронізованого будесоніду отримано емісію, яка становить 82 % номінальної дози (доза, залита в камеру небулайзера), для інших препаратів — 70 % та 58 %. Таким чином, після завершення процесу небулізації в камері інгалятора залишилось (було втрачено) 17 % мікронізованого будесоніду, і по 25 % та 37 % будесоніду препаратів порівняння (середні значення для двох мембранних небулайзерів).

Підсумовуючи вказані дані слід зазначити, що препарати будесоніду у вигляді суспензії для небулізації відрізняються фізико-хімічними параметрами. Використання продукту, що містить менші кристали будесоніду, дозволяє зменшити втрати ліків (більші кристали будесоніду та агрегати кристалів не вміщуються в краплі, що виробляються мембранним небулайзером, і залишаються в камері небулайзера, тобто втрачаються), забезпечити більшу дозу, що випускається (доза ліків, яка виходить з небулайзера), а також більшу депозицію ліків у дихальній системі. Варто зазначити, що великі кристали будесоніду можуть блокувати отвори в мембрані небулайзера, що ускладнює, а з часом унеможливує випуск аерозолю. Цьому явищу сприяє неправильне очищення інгалятора (безпосередньо після процедури слід провести небулізацію в повітря з невеликою кількістю кип'яченої води [53]).

Фактори групи II. Доставковий пристрій

Небулайзери в тій чи іншій формі доступні вже більше століття. Вони виробляють дрібний туман з крапель, який містить активний препарат. Існує два класичних типи небулайзерів залежно від того, як вони виробляють краплі. У компресорних (струменевих, пневматичних) небулайзерах використовується джерело стисненого повітря, що проходить через невеликий отвір, утворюючи повітряний струмінь,

котрий перетворює рідину на первинні аерозольні краплі. Більші частинки аерозолю стикаються із внутрішніми перегородками та повертаються, тоді як менші частинки виходять з небулайзера та доступні для інгаляції. Сьогодні більшість компресорних небулайзерів є недорогими простими пластиковими пристроями, що працюють від стисненого газу, і для домашнього використання вони потребують повітряного компресора [45]. Ультразвукові небулайзери створюють краплі шляхом механічної вібрації п'єзоелектричної пластини, створюючи ефект гейзера або фонтану, з якого утворюються частинки рідини. Перший тип небулайзерів менш складний, дешевший і тому частіше використовується [55]. Ультразвукові небулайзери не використовуються для розпилення будесоніду, оскільки можуть спричинити розпад препарату в суспензійних композиціях [24].

Мембранні небулайзери (mesh-небулайзери, електронні небулайзери, вібраційні сітчасті небулайзери, vibrating mesh nebulizers — VMN) з'явилися на ринку пізніше, а саме у 1993 році. Вони містять перфоровану сітчасту пластину, яка вібрує, що призводить до утворення аерозолю. Мембранні небулайзери класифікуються на активні та пасивні пристрої. В активних сітка зазвичай вібрує безпосередньо п'єзоелектричним кристалом, що призводить до аерозолізації рідини, котра містить лікарський засіб, шляхом екструзії через отвори сітки. У пасивних вібрації від п'єзоелектричного кристала передаються на рупор перетворювача, який знаходиться поруч із препаратом у резервуарі розпилювача, і результуючі хвилі проходять через препарат. Потім індукуються «пасивні» коливання перфорованої сітки, і утворюється аерозоль. Загалом, пасивні мембранні небулайзери не є широко доступними через технічні обмеження, такі як несумісність із складами на основі суспензій. Активні мембранні небулайзери є більш ефективними, ніж компресорні та ультразвукові, оскільки вони можуть виробляти дрібні краплі, мають менший залишковий об'єм ліків і доставляють більше ліків у легені пацієнта, а також забезпечують більшу гнучкість у розробці рецептури та стратегії дозування. Мембранні небулайзери також є швидшими, більш тихими та зручними і у поєднанні з фільтрами не виділяють невідомих медичних аерозолів або потенційно інфекційних біоаерозолів, отриманих від пацієнтів, таким чином зменшуючи ризик впливу на сторонніх осіб. Мембранні небулайзери було визначено як бажаний тип небулайзера в різних рекомендаціях і консенсусних документах у всьому світі [40].

Порівняно із компресорними, мембранні небулайзери забезпечують підвищену портативність, зручність, енергоефективність і простоту використання. Особливістю і недоліком мембранних небулайзерів є їх висока вартість. Сітка мембранного небулайзера повинна виготовлятися з постійною товщиною, незмінними фізичними властивостями та тисячами однакових отворів мікронного розміру, що є трудомістким багатоетапним процесом. Проте збільшені витрати врівноважуються вагомими перевагами [45]. Доставка ліків мембранними небулайзерами може контролюватися мікрочіпом і адаптивною аерозольною системою, яка імпульсує препарат виключно під час фази вдиху [28].

Фактори групи III. Пацієнт і хвороба

Найбільш уразливими категоріями пацієнтів, які потребують небулайзерної терапії, є діти, котрі об'єктивно не спроможні використовувати інші доставкові пристрої для інгаляційних форм ліків. Президенти Польських товариства педіатрії та товариства дитячої пульмонології з колегами з Варшавського, Гданського та Люблінського університетів розробили вісім практичних рекомендацій для педіатрів, а також для сімейних лікарів, лікарів, що проходять спеціалізацію, та інших спеціалістів, які опікуються дітьми, щодо небулайзерної терапії будесонідом у дітей (табл. 3) [32].

У дітей до 5 років через гіршу співпрацю, анатомічні та фізіологічні особливості (наприклад, вузькі дихальні шляхи, більшу частоту дихання, менший дихальний об'єм), великі втрати ліків у порожнині рота та горлі, меншу депозицію в легенях і швидшу фармакокінетику ліків, може знадобитися застосування більших доз ІКС, ніж у старших дітей [32]. Це відображається в рекомендаціях дозування будесоніду при небулізації згідно з рекомендаціями GINA 2024 — мала доза для дітей до 5 років становить 500 мкг будесоніду, а для дітей віком 6-11 років — від 250 мкг до 500 мкг [27].

Для дітей із синдромом крупа важливо застосувати відповідно високі дози будесоніду. Якщо хвороба протікає з легким або помірним обструктивним ларингітом, рекомендується призначити 2 мг будесоніду для небулізації одноразово (наприклад, 2 ампули будесоніду для небулізації, кожна об'ємом 2 мл і концентрацією 0,5 мг/мл) або два рази по 1 мг з інтервалом 30 хв. Таке дозування можна повторювати кожні 12 годин до 36 годин або до зникнення клінічних симптомів [32].

Таблиця 3. Практичні рекомендації щодо небулайзерної терапії будесонідом у дітей

Рекомендація	
1	Для використання в мембранних небулайзерах рекомендується вибирати препарати будесоніду, що містять менші кристали активної речовини, оскільки вони мають більшу ймовірність покинути мембранний небулайзер та досягти цілей в дихальній системі
2	Дітям до 5 років слід давати відповідно більші дози будесоніду в суспензії для небулізації порівняно зі старшими дітьми
3	Не рекомендується розводити будесонід у суспензії для небулізації фізіологічним розчином, а також змішувати будесонід з іншими ліками
4	Рекомендується, щоб переважним вибором у небулайзерній терапії будесонідом були мембранні небулайзери
5	Для дітей старше 3 років рекомендується небулізація через мундштук. Якщо необхідно використовувати маску, вона повинна бути добре підібрана до обличчя дитини і краще, щоб вона була оснащена клапанами видиху (рис. 3)
6	Тривалість процедури небулізації має бути не більшою, ніж 10 хвилин. Час небулізації можна скоротити, застосовуючи суспензію будесоніду з вищою концентрацією
7	При призначенні небулайзерної терапії рекомендується провести належне навчання пацієнта та його опікунів. Під час контрольних візитів необхідна верифікація техніки інгаляції
8	Під час небулізації будесоніду рекомендується виконувати повільні та глибокі вдихи, найкраще з кількасекундною затримкою дихання на піку вдиху. Пацієнт з діагнозом круп може виконувати швидкі вдихи з малим дихальним об'ємом

Розведення будесоніду в суспензії для небулізації є поширеною практикою, яка не має наукового чи практичного обґрунтування. Потрібно пам'ятати, що розведення лікарського засобу нейтральною речовиною, найчастіше фізіологічним розчином, призводить до пропорційного зменшення вмісту активної речовини в краплях аерозолу. Це означає, що лікарський засіб подається у меншій концентрації, при цьому збільшується час небулізації, що є несприятливим при лікуванні маленьких дітей. Близько 30 % пацієнтів поєднують ліки для небулізації, незважаючи на інструкції лікарів, щоб цього не робити. Хоча характеристики ліків допускають поєднання будесоніду з іншими препаратами для небулізації, дані про вплив змішування на якість утвореного аерозолу відсутні, адже поєднання препаратів може призвести до зміни структури аерозолу. Якщо пацієнт повинен виконати небулізацію з двох ліків, найчастіше це бронхолітик та будесонід, то спочатку

виконують її з бронходилататором, а потім, через 10-15 хвилин, з протизапальним засобом, зокрема будесонідом [32].

Правильна техніка небулайзерної терапії є основою ефективного та безпечного лікування дітей. Під час небулізації пацієнт повинен сидіти прямо, з трохи піднятою головою, для немовлят рекомендується напівлежаче положення. Дитина повинна щільно обхопити мундштук губами, під час небулізації не можна розмовляти. Маленькій дитині потрібно щільно прикласти маску до обличчя, але не можна сильно її притискати. Під час небулізації пацієнт повинен постійно тримати небулайзер вертикально. Якщо дитина перериває небулізацію, потрібно вимкнути небулайзер, щоб уникнути втрат ліків. Після завершення небулізації з будесонідом пацієнт повинен прополоскати ротову порожнину водою, якщо небулізація проводилася через маску, потрібно умити обличчя [32].



Рис. 3. Маска, пристосована для небулізації [32].

Інша категорія пацієнтів, котрі отримують переваги від небулайзерної терапії — це особи похилого віку. Фізіологічні особливості, які слід враховувати у людей похилого віку, включають прогресуюче зниження податливості грудної стінки, зменшення сили дихальних м'язів та анатомічні зміни паренхіми легень і периферичних дихальних шляхів. Функціональними наслідками у літніх пацієнтів є зменшення максимального потоку повітря на вдиху та видиху через обмежену життєву ємність легень. Усі ці фактори можуть сприяти зниженню доставки ліків і зменшенню терапевтичної ефективності, а також можливу посиленню побічних ефектів при використанні стандартних інгаляторів. Незалежно від решти чинників, збільшення віку пов'язане зі збільшенням ризику неправильно користування дозованими інгаляційними пристроями, а помилки у використанні пристроїв частіше зустрічаються у літніх пацієнтів. Небулайзери є розумним рішенням для літніх пацієнтів і ситуацій, коли вони мають гострі респіраторні події [28]. Курація хворих з гострою дихальною недостатністю має враховувати патофізіологічне підґрунтя цього стану і включає піклування про положення пацієнта у ліжку. Позиція напівФаулера (Semi-Fowler), коли узголів'я ліжка розміщується під кутом від 30 до 45 градусів, сприяє полегшенню задихки під час небулайзерної терапії у пацієнтів з дихальною недостатністю [19].

У порівнянні з іншими аерозольними системами доставки ліків небулайзери є найпростішими у використанні та мають ряд переваг для пацієнтів літнього віку. Небулайзери вимагають мінімальної координації рухів рук і дихання, сили рук, потоку вдиху та не потребують вправності рук. Видимий аерозоль, який виробляють небулайзери, може сприяти впевненості пацієнтів, надаючи візуальний доказ того, що вони отримують ліки. Пацієнти похилого віку з астмою або ХОЗЛ вважають небулайзерні бронходилататори більш ефективними, ніж терапія, що здійснюється через ДАІ. У невеликому опитуванні пацієнтів, які отримували небулайзерну терапію в амбулаторних умовах з приводу хронічних захворювань легень, більшість осіб повідомили, що використання небулайзера дозволило покращений контроль над симптомами, самопочуття та впевненість у собі [9].

Результати проведених на сьогоднішній день досліджень не продемонстрували специфічних геріатричних проблем, які б обмежували користь інгаляційного будесоніду у літніх людей [17]. Наявність у пацієнтів супутньої патології нирок не вимагає корегування дози будесоніду [16].

Перспективи небулайзерної терапії будесонідом при іншій бронхолегеневій патології

Згідно інструкції показаннями для призначення будесоніду для небулайзерної терапії є БА та круп [1]. Проте цей препарат широко використовується і для інших станів. Використання дозволених ліків поза медичною інструкцією, відоме як призначення off-label, існує вже багато років і викликане незадоволеними клінічними потребами [47]. Призначення off-label — це призначення, яке не відповідає показанням, дозам, способам введення або групам пацієнтів, включеним до схваленої інформації про продукт. Практика off-label є поширеним легальним явищем, особливо для вразливих груп пацієнтів, які, як правило, виключаються з клінічних випробувань, наприклад, дітей і вагітних жінок, і сягає 21 % в групі широко використовуваних ліків. У певних субпопуляціях пацієнтів цей показник може бути вищим. Наприклад, 78,9 % дітей, виписаних з педіатричних лікарень, приймали принаймні 1 препарат не за призначенням. У відділенні інтенсивної терапії близько третини (36,2 %) замовлень на ліки признаються off-label [23, 60].

Найбільш актуальним призначенням будесоніду у небулах off-label останнім часом стало лікування COVID-19. Всебічний огляд глобальних досліджень, включаючи випробування STOIC і PRINCIPLE у Великобританії, випробування TOGETHER в Бразилії та додаткові дослідження в Саудівській Аравії, Австралії та Індії, свідчить про надійні докази, що підтверджують терапевтичний потенціал будесоніду при COVID-19 [10]. Препарат є ефективним і безпечним для лікування як легких форм COVID-19 на початку захворювання, так і найтяжчих ускладнень, респіраторного дистрес синдрому в тому числі [4].

Польські експерти рекомендують розглянути можливість лікування дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV-2 з респіраторними симптомами, які належать до груп ризику тяжкого перебігу COVID-19, інгаляційним будесонідом, а також дітей без супутніх захворювань, у яких COVID-19 супроводжується обструктивним бронхітом, пневмонією або синдромом крупу [32].

Небулізація будесоніду застосовується для лікування хронічного риносинуситу з назальним поліпозом, як для консервативної терапії його еозинофільного фенотипу, так і після хірургічного втручання у прооперованих пацієнтів [12, 57].

Будесонід у небулах застосовують для лікування вентилятор-асоційованої пневмонії у новонароджених, що дозволяє ефективно скоротити час штучної вентиляції легень та тривалість госпіталізації, покращити дифузійну здатність легень і знизити рівень смертності, не впливаючи на ріст і розвиток дитини у майбутньому [34]. Ранній початок небулайзерної терапії суспензією будесоніду зменшує потребу в штучній вентиляції легень і зменшує загальне використання кортикостероїдів у недоношених новонароджених з дуже низькою масою тіла, які мають ризик розвитку хронічних захворювань легень [31]. Ще однією патологією новонароджених, при якій застосовують будесонід, є синдром аспірації меконію [46]. Також небулізація будесоніду ефективна для лікування бронхолегеневої дисплазії у недоношених немовлят, що виявлялося у покращенні індексу оксигенації та зниженні парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові [65]. Небулайзерна терапія будесонідом у поєднанні з сальбутамолом є ефективною для покращення легеневої функції та сироваткових імунних факторів у дітей з бронхіолітом [52]. Небулізація будесоніду і амброксолу гідрохлориду ефективна в лікуванні негоспітальної пневмонії у дітей та призводить до значного клінічного покращення, особливо у більш молодших дітей з тяжким перебігом захворювання [64].

Періопераційна небулізація будесонідом може зменшити післяопераційні легеневі ускладнення у пацієнтів середнього та літнього віку, яким проводять тораколюмбальний спондилодез для лікування грудо-поперекової дегенерації, з високою ефективністю та безпекою [35]. Застосування небулізованого будесоніду після екстубації є ефективним для запобігання постекстубаційних ускладнень, зменшення частоти повторної інтубації та респіраторного дистресу у дорослих пацієнтів в критичному стані [3]. У пацієнтів із раннім гострим ураженням легень та/або гострим респіраторним дистрес-синдромом при застосуванні стратегії захисної механічної вентиляції небулізація будесоніду покращує оксигенацію, піковий і плато тиск у дихальних шляхах, значно знижує рівень маркерів запалення (TNF- α , IL-1 β та IL-6) без негативного впливу на гемодинаміку [38]. Застосування будесоніду у поєднанні з лідокаїном для підготовки дихальних шляхів перед бронхоскопією сприяє зменшенню кашлю

та болю, скороченню часу процедури, вищому рівню насичення крові киснем і кращій співпраці лікаря з пацієнтом у порівнянні з контрольною групою [5, 62].

Таким чином, будесонід має протизапальну дію, зменшує гіперреактивність дихальних шляхів, пригнічує функцію келихоподібних клітин і гіперпродукцію мокротиння, завдяки чому впливає на основні ланки патогенезу БА [18]. Терапевтичні властивості будесоніду залежать від молекулярних механізмів дії, здатних пригнічувати активність багатьох імунозапальних і структурних клітин в дихальних шляхах, залучених до патофізіології астми [44]. Ефективність небулайзерної терапії будесонідом підтверджена для лікування загострень БА у дітей і дорослих, в тому числі для лікування різних фенотипів астми [30, 49, 56]. При кашльовому варіанті БА небулайзерна терапія будесонідом покращує функцію легень, зменшує запалення та поліпшує імунну функцію [41, 63].

Історично після впровадження ІКС їх безпека була поставлена під сумнів, оскільки тривале лікування СКС було пов'язане з широким спектром побічних ефектів. Проте на практиці стало очевидним, що ризик небажаних проявів був значно знижений при застосуванні ІКС порівняно з пероральним лікуванням. З часом безпека ІКС загалом, і будесоніду зокрема, в тому числі в дитячій популяції, була ретельно перевірена. При застосуванні в затверджених дозах усі ІКС видаються безпечними. Безпека будесоніду як для дорослих, так і для дітей загально визнана [14, 39].

Будесонід доступний більше 40 років, він широко використовується і натеper має багато рецептур і комбінованих препаратів. Результати клінічних досліджень будесоніду зробили внесок у розуміння патогенезу захворювання, сприяли кращому розумінню патофізіології астми, та вплинули на розробку настанов щодо її лікування. Економічний вплив раннього використання ІКС було продемонстровано в загальнонаціональних програмах лікування астми. При лікуванні будесонідом була відмічена велика економія коштів як на рівні окремого пацієнта, так і на рівні суспільства [14].

Висновки:

1. Накопичено багатий клінічний досвід пацієнтів років з небулайзерної терапії будесонідом, що надає велику кількість доказів його ефективності та профілю безпеки.

2. Молекулярна структура надає будесоніду унікальні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості. Відносно низька ліпофільність і висока розчинність будесоніду у воді дозволяють швидше всмоктуватися в легеневій тканині. Нижчий об'єм розподілу у поєднанні зі швидким системним виведенням відповідає за низький ризик побічних ефектів, які спостерігаються при клінічному застосуванні будесоніду. Здатність будесоніду піддаватися частковій етерифікації вільної гідроксильної групи збільшує ліпофільність у цільовій тканині, подовжує тривалість його дії та розширює ефективність і селективність у легенях.
3. Будесонід має найшвидший початок дії серед ІКС і наразі є найбільш часто використовуваним ІКС для небулізації, особливо у разі надання невідкладної допомоги. Серед сучасних ІКС будесонід є найбільш універсальним та надає можливість введення за допомогою небулайзера немовлятам або немічним пацієнтам похилого віку та в умовах проведення інтенсивної терапії.
4. У препараті мікронізованого будесоніду половина часток будесоніду є більшою 2 мкм, а 90 % зважених частинок не перевищує розмір 3,82 мкм. Також він має більший ступінь мікронізації будесоніду та більшу емісію препарату з мембранного небулайзера, що дозволяє забезпечити більшу його депозицію у дихальній системі та зменшити втрати ліків. Тобто, Будіксон Неб — це мікронізована суспензія будесоніду із сильною протизапальною дією для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів.

PRESCRIBING PECULIARITIES AND EFFICACY OF BUDESONIDE NEBULIZER THERAPY IN PATIENTS WITH LUNG DISEASES

Yu. I. Feshchenko¹, G. L. Gumeniuk^{1,2}, M. O. Polianska¹, S. G. Opimakh¹

¹ SO "Yanovskyi National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Due to inflammatory nature of many respiratory diseases, the basis of their treatment is anti-inflammatory therapy with glucocorticosteroids. The route of drug delivery in lung pathology is logically based on the inhalation, therefore anti-inflammatory therapy with inhaled corticosteroids (ICS) is the basis of basic therapy for bronchial asthma (BA), is prescribed to relieve symptoms of BA as part of combination drugs, and has also found wide application for the nebulizer treatment of asthma exacerbations. There are clinical situations when the use of usual inhalers with ICS is impossible, thus there are indications for the nebulizers usage. Budesonide suspension for nebulization is the only ICS approved for use in children under 4 years of age (from 6 months) both in Ukraine and abroad.

The aim: to study the prescribing peculiarities and efficacy of budesonide nebulizer therapy in patients with lung diseases by the literature data.

Materials and methods. A search for sources in scientific databases was conducted using the keywords "budesonide" and "nebulizer" and "efficacy" and "safety" in Ukrainian and English. Publications were screened first by titles, and then by abstracts. The criteria for selecting articles were clarity of definition of concepts and coverage of the purpose of the work.

Results. Extensive clinical experience with budesonide nebulizer therapy evidences its high efficacy and safety. Budesonide has anti-inflammatory effects, reduces airway hyperreactivity, and inhibits goblet cell function and sputum hyperproduction, thereby affecting the main links in the asthma pathogenesis. The molecular structure of budesonide, unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, relatively low lipophilicity and high water solubility of budesonide, lower volume of distribution in combination with rapid systemic elimination are responsible for faster absorption in the lung tissue and low risk of side effects. The ability of budesonide to undergo partial esterification increases lipophilicity in the target tissue, prolongs the duration of its action and expands the effectiveness and selectivity in the respiratory tract. Budesonide in nebulizers currently available on the market are not the same, which is due to the characteristics of the suspensions. In micronized budesonide, Budixon Neb, half of the budesonide particles are larger than 2 microns, and 90 % of the weighed particles do not exceed 3.82 microns. Micronized budesonide has a higher degree of budesonide micronization and a higher emission of the drug from the membrane nebulizer, which contribute the greater deposition in the respiratory system and reduce drug losses.

Conclusions. Budesonide is the most universal ICS and applicable for nebulization in infants or frail elderly patients. Budesonide is the first-line treatment for stenosing laryngotracheitis in children. Among modern ICS, budesonide has the fastest onset of action and is currently the most commonly used ICS for nebulization in emergency care.

Key words: budesonide, nebulizer, efficacy, safety, bronchial asthma.

ЛІТЕРАТУРА

1. Інструкція для застосування БУДІКСОН НЕБ. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/liikiview.php?id=48524> (дата звернення 25.12.2024).
2. Фещенко ЮІ, Полянська МО. Сучасні підходи лікування бронхіальної астми згідно GINA 2023. Укр. пульмонол. журнал. 2023;31(4):5–13. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-5-13.
3. Abbasi S, Moradi S, Talakoub R, Kashefi P, Koushki AM. Effect of nebulized budesonide in preventing postextubation complications in critically patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Adv Biomed Res.* 2014;3:182. doi: 10.4103/2277-9175.139543.
4. Abdelkader AA, Alsouk BA, Saleh A, Abdelrahim MEA, Saeed H. Comparative Efficacy of Inhaled and Intravenous Corticosteroids in Managing COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pharmaceutics.* 2024;16(7):952. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070952>.
5. Akcora B, Celikkaya ME, Ozer C. Bronchoscopy for foreign body aspiration and effects of nebulized albuterol and budesonide combination. *Pak J Med Sci.* 2017;33(1):81–85. doi: 10.12669/pjms.331.11297.
6. Amini MA, Faramarzi MA, Gilani K, Moazeni E, Esmailzadeh-Gharehdaghi E, Amani A. Production, characterisation, and in vitro nebulisation performance of budesonide-loaded PLA nanoparticles. *J Microencapsul.* 2014;31(5):422–9. doi: 10.3109/02652048.2013.871358.
7. Arnott A, Watson M, Sim M. Nebuliser therapy in critical care: The past, present and future. *J Intensive Care Soc.* 2024;25(1):78–88. doi: 10.1177/17511437231199899.
8. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(3):514–540. doi: 10.3390/ph3030514.
9. Barrons R, Wheeler J, Woods A. Opportunities for inhaler device selection in elderly patients with asthma or COPD. *Patient Intelligence.* 2015;7:53–65. DOI 10.2147/pi.s61200.
10. Bartlett R, Fleetwood J. Evidence - Budesonide Is Safe, Effective Early and Late Treatment for COVID-19. *G Med Sci.* 2024;5(1):147–155. <https://www.doi.org/10.46766/thegms.pubheal.24090601>.
11. Biddiscombe MF, Usmani OS. Is there room for further innovation in inhaled therapy for airways disease? *Breathe (Sheff).* 2018;14(3):216–224. doi: 10.1183/20734735.020318.
12. Bourhis T, Mouawad F, Szymanski C, Mortuaire G. Budesonide transnasal pulsating nebulization after surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(4):925–930. doi: 10.1007/s13346-021-00979-6.
13. Bouwman AM, Heijstra MP, Schaefer NC, Duiverman EJ, Lesoué PN, Devadason SG. Improved efficiency of budesonide nebulization using surface-active agents. *Drug Deliv.* 2006;13(5):357–63. doi: 10.1080/10717540500458862.
14. Brattsand R, Selroos O. Budesonide Attains Its Wide Clinical Profile by Alternative Kinetics. *Pharmaceutics.* 2024;17(4):503. <https://doi.org/10.3390/ph17040503>.
15. Brattsand R, Selroos O. May a different kinetic mode explain the high efficacy/safety profile of inhaled budesonide? *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;77:102167. doi: 10.1016/j.pupt.2022.102167.
16. Budesonide Dosage. Available from: <https://www.drugs.com/dosage/budesonide.html> (last accessed: 21.12.2024).
17. Budesonide (inhalation route). Available from: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/budesonide-inhalation-route/description/drg-20071233> (last accessed: 21.12.2024).
18. Chaithanya A, Ashok Kumar BS, Disha NS, et al. Exploring the Therapeutic Role of Budesonide in Respiratory and Gastrointestinal Disorders: A Review. *IJIRT.* 2024;11(6):674–680.
19. Chanif C, Prastika D. Position of Fowler and Semi-fowler to Reduce of Shortness of Breath (Dyspnea) Level While Undergoing Nebulizer Therapy. *South East Asia Nursing Research.* 2019;1(1):14–19. DOI: <https://doi.org/10.26714/seanr.1.1.2019.14-19>.
20. Chinese College of Emergency Physicians (CCEP); Emergency Committee of PLA; Beijing Society for Emergency Medicine; Chinese Emergency Medicine. Expert consensus on nebulization therapy in pre-hospital and in-hospital emergency care. *Ann Transl Med.* 2019;7(18):487. doi: 10.21037/atm.2019.09.44.
21. Cohen M, Levine SM, Zar HJ. World Lung Day: impact of «the big 5 lung diseases» in the context of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022;323(3):L338–L340. doi: 10.1152/ajplung.00261.2022.
22. Covar RA, Spahn JD. Special Considerations for Infants and Young Children. *Pediatric Allergy: Principles and Practice.* 2016:285–302.e3. doi: 10.1016/B978-0-323-29875-9.00032-X.

REFERENCES

1. Instruksiyi dlya zastosuvannya BUDIKSON NEB (Instructions for use of BUDIXON NEB). Available from: <https://mozdocs.kiev.ua/liikiview.php?id=48524> (last accessed: 25.12.2024).
2. Feshchenko YI, Polianska MO. Modern approaches to the treatment of bronchial asthma according to GINA 2023. *Ukr. Pulmonol. J.* 2023;31(4):5–13. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-5-13. Ukrainian.
3. Abbasi S, Moradi S, Talakoub R, Kashefi P, Koushki AM. Effect of nebulized budesonide in preventing postextubation complications in critically patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Adv Biomed Res.* 2014;3:182. doi: 10.4103/2277-9175.139543.
4. Abdelkader AA, Alsouk BA, Saleh A, Abdelrahim MEA, Saeed H. Comparative Efficacy of Inhaled and Intravenous Corticosteroids in Managing COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pharmaceutics.* 2024;16(7):952. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070952>.
5. Akcora B, Celikkaya ME, Ozer C. Bronchoscopy for foreign body aspiration and effects of nebulized albuterol and budesonide combination. *Pak J Med Sci.* 2017;33(1):81–85. doi: 10.12669/pjms.331.11297.
6. Amini MA, Faramarzi MA, Gilani K, Moazeni E, Esmailzadeh-Gharehdaghi E, Amani A. Production, characterisation, and in vitro nebulisation performance of budesonide-loaded PLA nanoparticles. *J Microencapsul.* 2014;31(5):422–9. doi: 10.3109/02652048.2013.871358.
7. Arnott A, Watson M, Sim M. Nebuliser therapy in critical care: The past, present and future. *J Intensive Care Soc.* 2024;25(1):78–88. doi: 10.1177/17511437231199899.
8. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(3):514–540. doi: 10.3390/ph3030514.
9. Barrons R, Wheeler J, Woods A. Opportunities for inhaler device selection in elderly patients with asthma or COPD. *Patient Intelligence.* 2015;7:53–65. DOI 10.2147/pi.s61200.
10. Bartlett R, Fleetwood J. Evidence - Budesonide Is Safe, Effective Early and Late Treatment for COVID-19. *G Med Sci.* 2024;5(1):147–155. <https://www.doi.org/10.46766/thegms.pubheal.24090601>.
11. Biddiscombe MF, Usmani OS. Is there room for further innovation in inhaled therapy for airways disease? *Breathe (Sheff).* 2018;14(3):216–224. doi: 10.1183/20734735.020318.
12. Bourhis T, Mouawad F, Szymanski C, Mortuaire G. Budesonide transnasal pulsating nebulization after surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(4):925–930. doi: 10.1007/s13346-021-00979-6.
13. Bouwman AM, Heijstra MP, Schaefer NC, Duiverman EJ, Lesoué PN, Devadason SG. Improved efficiency of budesonide nebulization using surface-active agents. *Drug Deliv.* 2006;13(5):357–63. doi: 10.1080/10717540500458862.
14. Brattsand R, Selroos O. Budesonide Attains Its Wide Clinical Profile by Alternative Kinetics. *Pharmaceutics.* 2024;17(4):503. <https://doi.org/10.3390/ph17040503>.
15. Brattsand R, Selroos O. May a different kinetic mode explain the high efficacy/safety profile of inhaled budesonide? *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;77:102167. doi: 10.1016/j.pupt.2022.102167.
16. Budesonide Dosage. Available from: <https://www.drugs.com/dosage/budesonide.html> (last accessed: 21.12.2024).
17. Budesonide (inhalation route). Available from: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/budesonide-inhalation-route/description/drg-20071233> (last accessed: 21.12.2024).
18. Chaithanya A, Ashok Kumar BS, Disha NS, et al. Exploring the Therapeutic Role of Budesonide in Respiratory and Gastrointestinal Disorders: A Review. *IJIRT.* 2024;11(6):674–680.
19. Chanif C, Prastika D. Position of Fowler and Semi-fowler to Reduce of Shortness of Breath (Dyspnea) Level While Undergoing Nebulizer Therapy. *South East Asia Nursing Research.* 2019;1(1):14–19. DOI: <https://doi.org/10.26714/seanr.1.1.2019.14-19>.
20. Chinese College of Emergency Physicians (CCEP); Emergency Committee of PLA; Beijing Society for Emergency Medicine; Chinese Emergency Medicine. Expert consensus on nebulization therapy in pre-hospital and in-hospital emergency care. *Ann Transl Med.* 2019;7(18):487. doi: 10.21037/atm.2019.09.44.
21. Cohen M, Levine SM, Zar HJ. World Lung Day: impact of «the big 5 lung diseases» in the context of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022;323(3):L338–L340. doi: 10.1152/ajplung.00261.2022.

23. Day RO. Ongoing challenges of off-label prescribing. *Aust Prescr.* 2023;46(4):86-89. doi: 10.18773/austprescr.2023.022.
24. Direkwattanachai C, Deerojanawong J, Aksilp C, Jirapongsananuruk O, Kamalaporn H, Kamchaisatian W, et al. Practical recommendations for home-nebulized corticosteroid use in children aged ≤ 5 years with asthma: A review and advisory group consensus. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2023 Jul 16. doi: 10.12932/AP-180222-1335.
25. Dobrowolska K, Emeryk A, Janeczek K, Krzosa R, Pirożyński M, Sosnowski TR. Influence of Physicochemical Properties of Budesonide Micro-Suspensions on Their Expected Lung Delivery Using a Vibrating Mesh Nebulizer. *Pharmaceutics.* 2023;15(3):752. doi: 10.3390/pharmaceutics15030752.
26. Emeryk A, Sosnowski T, Janeczek K. Emisja budesonidu z inhalatora siateczkowego (doniesienie wstępne). *Alergologia Terapia.* 2020;4(387):89-92.
27. Global strategy for asthma management and prevention, 2024. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/> (last accessed: 20.11.2024).
28. Hagemeyer L, van Koningsbruggen-Rietschel S, Matthes S, Rietschel E, Randerath W. From the infant to the geriatric patient-Strategies for inhalation therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2023;17(6):487-498. doi: 10.1111/crj.13610.
29. Hsu CW, Lee MC, Hua YM, Lai CC, Tang HJ, Chao CM. Inhaled corticosteroid for patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(5):921-930. doi: 10.1016/j.jmii.2023.07.008.
30. Hua Q. The Effect of Nebulized Budesonide Inhalation in Treating Children with Asthma and its Influence on Immune Indexes. *Journal of Clinical and Nursing Research.* 2023;7(6):47-52. DOI 10.26689/jcnr.v7i6.5634.
31. Hvizdos KM, Jarvis B. Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders. *Drugs.* 2000;60(5):1141-78. doi: 10.2165/00003495-200060050-00010.
32. Krenke K, Jackowska T, Mazurek H, Plata-Nazar K, Janeczek K. Terapia nebulizacyjna budesonidem — czynniki decydujące o efekcie terapeutycznym. *Stanowisko ekspertów. Przegl Pediatr.* 2024;53(3):29-39. DOI: 10.26625/10051.
33. Lewis W. The Role of Steroids in Clinical Practice: Benefits, Risks, and Considerations for Therapeutic Use. *Anna Clin Trai Vacci Res.* 2023;13(4):128-131. DOI: 10.37532/ACTVR.2023.13(4).128-131.
34. Li B, Han S, Liu F, Kang L, Xv C. Budesonide Nebulization in the Treatment of Neonatal Ventilator Associated Pneumonia. *Pak J Med Sci.* 2017;33(4):997-1001. doi: 10.12669/pjms.334.12907.
35. Li W, Zhao Y, Sun Z, Yang X, Zhao L, Shen J. Lung protective effects of budesonide nebulization during perioperative period of thoracolumbar fusion. *J Thorac Dis.* 2014;6(12):1800-7. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.36.
36. Lindh A, Theander K, Arne M, Lisspers K, Lundh L, et al. Errors in inhaler use related to devices and to inhalation technique among patients with chronic obstructive pulmonary disease in primary health care. *Nurs Open.* 2019;6(4):1519-1527. doi: 10.1002/nop.2.357.
37. Mathis BJ, Kusumoto M, Zaboronok A, Hiramatsu Y. Packaging and Delivery of Asthma Therapeutics. *Pharmaceutics.* 2021;14(1):92. doi: 10.3390/pharmaceutics14010092.
38. Mohamed HS, Meguid MM. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study. *Saudi J Anaesth.* 2017;11(1):9-14. doi: 10.4103/1658-354X.197369.
39. Murphy KR, Hong JG, Wandalsen G, Larenas-Linnemann D, El Beledy A, Zaytseva OV, et al. Nebulized Inhaled Corticosteroids in Asthma Treatment in Children 5 Years or Younger: A Systematic Review and Global Expert Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1815-1827. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.042.
40. Neary MT, Mulder LM, Kowalski PS, MacLoughlin R, Crean AM, Ryan KB. Nebulised delivery of RNA formulations to the lungs: From aerosol to cytosol. *J Control Release.* 2024;366:812-833. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.12.012.
41. Niu Y, Cao M, Li S, Mo J, Zhu Z, Wang H. The Effects of Budesonide Inhalation Treatment on the Expression Levels of Serum IL-6, TGF- β 1, and IgE and Pulmonary Function in Patients with Cough Variant Asthma and an Evaluation of Treatment Efficacy. *Int J Gen Med.* 2024;17:1253-1261. doi: 10.2147/IJGM.S455872.
42. Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Nebulized therapy. SEPAR year. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(12):535-45. doi: 10.1016/j.arbres.2014.05.003.
43. Patil AB, Jadhav A, Ansari A, Jain R, Darade Y, Birajdar S. Solubility And Dissolution Enhancement of Budesonide by Solid Dispersion Using Rotary
22. Covar RA, Spahn JD. Special Considerations for Infants and Young Children. *Pediatric Allergy: Principles and Practice.* 2016:285-302.e3. doi: 10.1016/B978-0-323-29875-9.00032-X.
23. Day RO. Ongoing challenges of off-label prescribing. *Aust Prescr.* 2023;46(4):86-89. doi: 10.18773/austprescr.2023.022.
24. Direkwattanachai C, Deerojanawong J, Aksilp C, Jirapongsananuruk O, Kamalaporn H, Kamchaisatian W, et al. Practical recommendations for home-nebulized corticosteroid use in children aged ≤ 5 years with asthma: A review and advisory group consensus. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2023 Jul 16. doi: 10.12932/AP-180222-1335.
25. Dobrowolska K, Emeryk A, Janeczek K, Krzosa R, Pirożyński M, Sosnowski TR. Influence of Physicochemical Properties of Budesonide Micro-Suspensions on Their Expected Lung Delivery Using a Vibrating Mesh Nebulizer. *Pharmaceutics.* 2023;15(3):752. doi: 10.3390/pharmaceutics15030752.
26. Emeryk A, Sosnowski T, Janeczek K. Emisja budesonidu z inhalatora siateczkowego (doniesienie wstępne). *Alergologia Terapia.* 2020;4(387):89-92.
27. Global strategy for asthma management and prevention, 2024. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/> (last accessed: 20.11.2024).
28. Hagemeyer L, van Koningsbruggen-Rietschel S, Matthes S, Rietschel E, Randerath W. From the infant to the geriatric patient-Strategies for inhalation therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2023;17(6):487-498. doi: 10.1111/crj.13610.
29. Hsu CW, Lee MC, Hua YM, Lai CC, Tang HJ, Chao CM. Inhaled corticosteroid for patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(5):921-930. doi: 10.1016/j.jmii.2023.07.008.
30. Hua Q. The Effect of Nebulized Budesonide Inhalation in Treating Children with Asthma and its Influence on Immune Indexes. *Journal of Clinical and Nursing Research.* 2023;7(6):47-52. DOI 10.26689/jcnr.v7i6.5634.
31. Hvizdos KM, Jarvis B. Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders. *Drugs.* 2000;60(5):1141-78. doi: 10.2165/00003495-200060050-00010.
32. Krenke K, Jackowska T, Mazurek H, Plata-Nazar K, Janeczek K. Budesonide nebulization therapy — factors determining the therapeutic effect. *Expert opinion. Przegl Pediatr.* 2024;53(3):29-39. DOI: 10.26625/10051.
33. Lewis W. The Role of Steroids in Clinical Practice: Benefits, Risks, and Considerations for Therapeutic Use. *Anna Clin Trai Vacci Res.* 2023;13(4):128-131. DOI: 10.37532/ACTVR.2023.13(4).128-131.
34. Li B, Han S, Liu F, Kang L, Xv C. Budesonide Nebulization in the Treatment of Neonatal Ventilator Associated Pneumonia. *Pak J Med Sci.* 2017;33(4):997-1001. doi: 10.12669/pjms.334.12907.
35. Li W, Zhao Y, Sun Z, Yang X, Zhao L, Shen J. Lung protective effects of budesonide nebulization during perioperative period of thoracolumbar fusion. *J Thorac Dis.* 2014;6(12):1800-7. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.36.
36. Lindh A, Theander K, Arne M, Lisspers K, Lundh L, et al. Errors in inhaler use related to devices and to inhalation technique among patients with chronic obstructive pulmonary disease in primary health care. *Nurs Open.* 2019;6(4):1519-1527. doi: 10.1002/nop.2.357.
37. Mathis BJ, Kusumoto M, Zaboronok A, Hiramatsu Y. Packaging and Delivery of Asthma Therapeutics. *Pharmaceutics.* 2021;14(1):92. doi: 10.3390/pharmaceutics14010092.
38. Mohamed HS, Meguid MM. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study. *Saudi J Anaesth.* 2017;11(1):9-14. doi: 10.4103/1658-354X.197369.
39. Murphy KR, Hong JG, Wandalsen G, Larenas-Linnemann D, El Beledy A, Zaytseva OV, et al. Nebulized Inhaled Corticosteroids in Asthma Treatment in Children 5 Years or Younger: A Systematic Review and Global Expert Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1815-1827. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.042.
40. Neary MT, Mulder LM, Kowalski PS, MacLoughlin R, Crean AM, Ryan KB. Nebulised delivery of RNA formulations to the lungs: From aerosol to cytosol. *J Control Release.* 2024;366:812-833. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.12.012.
41. Niu Y, Cao M, Li S, Mo J, Zhu Z, Wang H. The Effects of Budesonide Inhalation Treatment on the Expression Levels of Serum IL-6, TGF- β 1, and IgE and Pulmonary Function in Patients with Cough Variant Asthma and an Evaluation of Treatment Efficacy. *Int J Gen Med.* 2024;17:1253-1261. doi: 10.2147/IJGM.S455872.
42. Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Nebulized therapy. SEPAR year. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(12):535-45. doi: 10.1016/j.arbres.2014.05.003.

- Evaporation Technique. *Int J Sci Res Sci & Technol.* 2024;11(3):385-393. doi:10.32628/IJSRST24113101.
44. Pellaia G, Vatrella A, Busceti MT, Fabiano F, Terracciano R, Matera MG, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the therapeutic effects of budesonide in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;40:15-21. doi: 10.1016/j.pupt.2016.07.001.
45. Pritchard JN, Hatley RH, Denyer J, Hollen DV. Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments. *Ther Deliv.* 2018;9(2):121-136. doi: 10.4155/tde-2017-0102.
46. Rangaraj S. Effect Of Nebulized Budesonide In Improving The Clinical Outcome Of Neonates With Meconium Aspiration Syndrome. *Journal of Pediatric Sciences.* 2015;7. doi:10.17334/jps.01771.
47. Ruz C-M, Ōsz B-E, Jitcā G, Miklos A, Bātrīnu M-G, Imre S. Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021;18(19):10447. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910447>.
48. Sahib MN, Darwis Y, Peh KK, Abdulameer SA, Tan YT. Rehydrated sterically stabilized phospholipid nanomicelles of budesonide for nebulization: physicochemical characterization and in vitro, in vivo evaluations. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:2351-66. doi: 10.2147/IJN.S25363.
49. Sahin Akkelle B, Aydogan M, Siraneci R. Comparison of the efficacy of nebulized budesonide and systemic steroids in children admitted to the emergency service with acute asthma attacks. *Annals of Medical Research.* 2021;28(5):1073-7. DOI: 10.5455/annalsmedres.2021.01.013.
50. Sanchis J, Gich I, Pedersen S; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest.* 2016;150(2):394-406. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.041.
51. Smoleński M, Haznar-Garbacz D. Ocena możliwości podawania wziewnych preparatów budezonidu za pomocą inhalatorów siateczkowych — badanie wstępne. *W Gabinetce Lekarza Rodzinnego Terapia.* 2022;5(412):41-46.
52. Song Y, Li R. Effect of budesonide combined with salbutamol nebulization on pulmonary function and serum immune factors in children with bronchiolitis. *Am J Transl Res.* 2021;13(7):8158-8164. PMID: 34377300.
53. Sosnowski TR, Odziomek M. Steroidy wziewne podawane z nebulizatorów siateczkowych — co powinniśmy wiedzieć? *Alergologia Terapia.* 2019;4(375):83-88.
54. Tashkin DP, Lipworth B, Brattsand R. Benefit:Risk Profile of Budesonide in Obstructive Airways Disease. *Drugs.* 2019;79(16):1757-1775. doi: 10.1007/s40265-019-01198-7.
55. Thorsson L, Geller D. Factors guiding the choice of delivery device for inhaled corticosteroids in the long-term management of stable asthma and COPD: focus on budesonide. *Respir Med.* 2005;99(7):836-49. doi: 10.1016/j.rmed.2005.02.012.
56. Viswanatha GL, Shylaja H, Nandakumar K, Venkataranganna MV, Prasad NBL. Efficacy and safety of inhalation budesonide in the treatment of pediatric asthma in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2020;72(4):783-798. doi: 10.1007/s43440-020-00098-y.
57. Wang C, Lou H, Wang X, Wang Y, Fan E, Li Y, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):922-929.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.018.
58. Wang Y, Ma R, Sun S, Hu Z, Li C, Lou M, et al. Modeling of inhaled corticosteroids delivery for topical croup treatment in pediatric upper airways. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2023;85:104613. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104613>.
59. Williamson PA, Menzies D, Nair A, Tutuncu A, Lipworth BJ. A proof-of-concept study to evaluate the antiinflammatory effects of a novel soluble cyclodextrin formulation of nebulized budesonide in patients with mild to moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(2):161-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60248-7.
60. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982-90. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.017.
61. Wongsurakiat P, Rattanawongpaibul A, Limsukon A, Chiewchalerm Sri C, Wiwatcharagoses K, Kornthatchapong K, et al. Expert panel consensus recommendations on the utilization of nebulized budesonide for managing asthma and COPD in both stable and exacerbation stages in Thailand. *J Asthma.* 2024;61(10):1136-1151. doi: 10.1080/02770903.2024.2334897.
62. Zhang G, Pei X, Zhang L, Yu S, Zhao X. Contribution of budesonide nebulization in bronchoscopy. *Research Square.* 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2752450/v1.
43. Patil AB, Jadhav A, Ansari A, Jain R, Darade Y, Birajdar S. Solubility And Dissolution Enhancement of Budesonide by Solid Dispersion Using Rotary Evaporation Technique. *Int J Sci Res Sci & Technol.* 2024;11(3):385-393. doi:10.32628/IJSRST24113101.
44. Pellaia G, Vatrella A, Busceti MT, Fabiano F, Terracciano R, Matera MG, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the therapeutic effects of budesonide in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;40:15-21. doi: 10.1016/j.pupt.2016.07.001.
45. Pritchard JN, Hatley RH, Denyer J, Hollen DV. Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments. *Ther Deliv.* 2018;9(2):121-136. doi: 10.4155/tde-2017-0102.
46. Rangaraj S. Effect Of Nebulized Budesonide In Improving The Clinical Outcome Of Neonates With Meconium Aspiration Syndrome. *Journal of Pediatric Sciences.* 2015;7. doi:10.17334/jps.01771.
47. Ruz C-M, Ōsz B-E, Jitcā G, Miklos A, Bātrīnu M-G, Imre S. Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021;18(19):10447. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910447>.
48. Sahib MN, Darwis Y, Peh KK, Abdulameer SA, Tan YT. Rehydrated sterically stabilized phospholipid nanomicelles of budesonide for nebulization: physicochemical characterization and in vitro, in vivo evaluations. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:2351-66. doi: 10.2147/IJN.S25363.
49. Sahin Akkelle B, Aydogan M, Siraneci R. Comparison of the efficacy of nebulized budesonide and systemic steroids in children admitted to the emergency service with acute asthma attacks. *Annals of Medical Research.* 2021;28(5):1073-7. DOI: 10.5455/annalsmedres.2021.01.013.
50. Sanchis J, Gich I, Pedersen S; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest.* 2016;150(2):394-406. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.041.
51. Smoleński M, Haznar-Garbacz D. Ocena możliwości podawania wziewnych preparatów budezonidu za pomocą inhalatorów siateczkowych — badanie wstępne. *W Gabinetce Lekarza Rodzinnego Terapia.* 2022;5(412):41-46.
52. Song Y, Li R. Effect of budesonide combined with salbutamol nebulization on pulmonary function and serum immune factors in children with bronchiolitis. *Am J Transl Res.* 2021;13(7):8158-8164. PMID: 34377300.
53. Sosnowski TR, Odziomek M. Steroidy wziewne podawane z nebulizatorów siateczkowych — co powinniśmy wiedzieć? *Alergologia Terapia.* 2019;4(375):83-88.
54. Tashkin DP, Lipworth B, Brattsand R. Benefit:Risk Profile of Budesonide in Obstructive Airways Disease. *Drugs.* 2019;79(16):1757-1775. doi: 10.1007/s40265-019-01198-7.
55. Thorsson L, Geller D. Factors guiding the choice of delivery device for inhaled corticosteroids in the long-term management of stable asthma and COPD: focus on budesonide. *Respir Med.* 2005;99(7):836-49. doi: 10.1016/j.rmed.2005.02.012.
56. Viswanatha GL, Shylaja H, Nandakumar K, Venkataranganna MV, Prasad NBL. Efficacy and safety of inhalation budesonide in the treatment of pediatric asthma in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2020;72(4):783-798. doi: 10.1007/s43440-020-00098-y.
57. Wang C, Lou H, Wang X, Wang Y, Fan E, Li Y, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):922-929.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.018.
58. Wang Y, Ma R, Sun S, Hu Z, Li C, Lou M, et al. Modeling of inhaled corticosteroids delivery for topical croup treatment in pediatric upper airways. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2023;85:104613. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104613>.
59. Williamson PA, Menzies D, Nair A, Tutuncu A, Lipworth BJ. A proof-of-concept study to evaluate the antiinflammatory effects of a novel soluble cyclodextrin formulation of nebulized budesonide in patients with mild to moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(2):161-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60248-7.
60. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982-90. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.017.
61. Wongsurakiat P, Rattanawongpaibul A, Limsukon A, Chiewchalerm Sri C, Wiwatcharagoses K, Kornthatchapong K, et al. Expert panel consensus recommendations on the utilization of nebulized budesonide for managing asthma and COPD in both stable and exacerbation stages in Thailand. *J Asthma.* 2024;61(10):1136-1151. doi: 10.1080/02770903.2024.2334897.

63. Zhang J, Jiang X, Lei Z. Clinical efficacy and influencing factors of budesonide inhalation in the treatment of cough variant asthma in adults. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2024;:1-10. In press.
64. Zhang X, Zhang X, Gu J, Zhang L, Yang R. The efficacy of nebulized budesonide and ambroxol hydrochloride in treating pediatric community-acquired pneumonia and their impact on clinical characteristics and inflammatory markers. *J Health Popul Nutr.* 2024;43(1):132. doi: 10.1186/s41043-024-00621-4.
65. Zhou JF, Zhang YB, Zhang ZW. Comparison of clinical outcomes following delivery of budesonide by both vibrating mesh nebulizer and jet nebulizer in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr.* 2023;11:1258846. doi: 10.3389/fped.2023.1258846.
62. Zhang G, Pei X, Zhang L, Yu S, Zhao X. Contribution of budesonide nebulization in bronchoscopy. *Research Square.* 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2752450/v1.
63. Zhang J, Jiang X, Lei Z. Clinical efficacy and influencing factors of budesonide inhalation in the treatment of cough variant asthma in adults. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2024;:1-10. In press.
64. Zhang X, Zhang X, Gu J, Zhang L, Yang R. The efficacy of nebulized budesonide and ambroxol hydrochloride in treating pediatric community-acquired pneumonia and their impact on clinical characteristics and inflammatory markers. *J Health Popul Nutr.* 2024;43(1):132. doi: 10.1186/s41043-024-00621-4.
65. Zhou JF, Zhang YB, Zhang ZW. Comparison of clinical outcomes following delivery of budesonide by both vibrating mesh nebulizer and jet nebulizer in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr.* 2023;11:1258846. doi: 10.3389/fped.2023.1258846.

Примітки:

1. У роботі Dobrowolska K, Emeryk A, Janeczek K, Krzosa R, Pirożyński M, Sosnowski TR [25] досліджували препарати (перераховані в алфавітному порядку): Benodil® 1 mg/2 mL (Polpharma S.A., Starogard Gdański, Poland), Budixon Neb® 1 mg/2 mL (Adamed Pharma S.A., Pieńków, Poland), Nebbud® 1 mg/2 mL (Teva Pharmaceuticals Polska, Warsaw, Poland), Pulmicort® 1 mg/2 mL (AstraZeneca AB, Sodertälje, Sweden). [<https://www.mdpi.com/article/10.3390/pharmaceutics15030752/s1>].
2. У роботі Smoleński M, Haznar-Garbacz D [51] досліджували препарати (перераховані в алфавітному порядку): Budixon Neb (Adamed Pharma S.A.), Nebbud (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.), Pulmicort (Astra Zeneca AB) [<https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewById/1771550>].

Цитування: Фещенко ЮІ, Гуменюк ГЛ, Полянська МО, Опімах СГ. Особливості призначення та ефективність небулайзерної терапії будесонідом при бронхолегеневій патології. *Астма та алергія.* 2025;1:19–34. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-1-19-34.

Cited: Feshchenko YuI, Gumeniuk GL, Polianska MO, Opimakh SG. Prescribing peculiarities and efficacy of budesonide nebulizer therapy in patients with lung diseases. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2025;1:19–34. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-1-19-34. Ukrainian.

Відомості про авторів

Ю. І. Фещенко

Академік НАМН України,
Доктор мед. наук, професор.
Генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID ID orcid.org/0000-0002-4505-8287

Г. А. Гуменюк*

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П. А. Шупика.
Д-р мед. наук, професор.
Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

М. О. Полянська

Завідувачка відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0305-7988

С. Г. Опімах

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4631-2048

Information about authors

Yu. I. Feshchenko

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Dr. Med. Sci., Professor.
General Director of the SO «National scientific center of phthysiatry, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine».
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine.

G. L. Gumeniuk

Professor of phthysiology and pulmonology department Shupyk National Healthcare University of Ukraine
Dr. Med. Sci., Professor.
Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National scientific center of phthysiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

M. O. Polianska

Head of the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National scientific center of phthysiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
Candidate of Medical Science.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

S. G. Opimakh

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National scientific center of phthysiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».
Candidate of Medical Science.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 26.12.2024 р.

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2025 р.