

Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение будесонида у детей дошкольного возраста

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 08.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Бронхиальная астма остается широко распространенным заболеванием среди детей как младшего, так и старшего возраста. Ингаляционные кортикостероиды являются препаратами первой линии в терапии бронхиальной астмы у детей всех возрастов. В статье освещен вопрос применения будесонида (Пульмикорт) у дошкольников. Приведены данные различных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность использования как турбухалера, так и небулированной формы препарата.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, ингаляционные кортикостероиды, будесонид.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с участием разнообразных клеточных элементов. Ключевым звеном этой болезни является сужение просвета бронхов — бронхиальная обструкция, обусловленная специфическими иммунопатологическими (сенсibilизация и аллергия) или неспецифическими механизмами, что проявляется повторяющимися эпизодами одышки, свистящих хрипов, чувством заложенности в груди и кашлем [1]. Бронхиальная обструкция может быть обратима частично или полностью, спонтанно или под влиянием лечения.

Бронхиальная астма на протяжении многих лет остается широко распространенным заболеванием среди детей

как младшего, так и старшего возраста. В США бронхиальная астма является наиболее частой причиной госпитализации детей в возрасте до 18 лет. По данным National Center for Health Statistics в 2008 году в США насчитывалось примерно 7 млн детей в возрасте от 0 до 18 лет (10% всего детского населения), страдающих бронхиальной астмой. Из них около 4,5 млн детей отмечали приступы затруднения дыхания в течение года, около 1 млн обращались за экстренной медицинской помощью при ухудшении состояния и более 200 тыс. были госпитализированы [2].

Частота обострений бронхиальной астмы, несмотря на достигнутые успехи в лечении, остается высокой. Ухудшения состояния обычно возникают вследствие

Ye.A. Vishnyova, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Torshkhoyeva, Yu.G. Levina, A.A. Alekseyeva, K.Ye. Efendiyeva

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Budesonide treatment in children preschool age

Bronchial asthma remains disease with wide prevalence in children different age. Inhalation corticosteroids are medications of first line of therapy in children. The article describes the ways of treatment with budesonide (Pulmicort) in children preschool age. The data from different studies prove the effectiveness and safety of treatment with as turbuhaler, as nebulizer form of this drug.

Key words: children, bronchial asthma, inhalational corticosteroids, budesonide.

неадекватности базисной терапии или воздействия триггеров (респираторная инфекция, контакт с аллергенами и раздражающими газами, чрезмерная физическая и эмоциональная нагрузка, изменения погоды и т.д.). Тяжелые обострения, как правило, связаны с недооценкой состояния, неправильными действиями в начале периода обострения и неправильным его лечением. У 10–13% детей, которым оказана экстренная медицинская помощь, в течение примерно 2 последующих недель отмечают рецидивы болезни [3, 4]. Процент повторных госпитализаций детей с бронхиальной астмой составляет 23% в течение 3 мес, 33% — в течение 6 мес, 43% — в течение года и 51% — в течение 2-х лет после первого эпизода терапии в стационаре вследствие обострения бронхиальной астмы. Эти данные свидетельствуют о корреляции риска возможной повторной госпитализации по поводу бронхиальной астмы и числа предыдущих госпитализаций по этой же причине [5–7].

Таким образом, обращения за экстренной медицинской помощью, повторные госпитализации являются важной медико-социальной проблемой и определяющей частью экономической составляющей данной патологии [8].

Своевременное начало лечения больных с бронхиальной астмой с применением противовоспалительных препаратов способствует снижению тяжести течения болезни, уменьшает риск развития тяжелых обострений. Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) общепризнанно являются препаратами первой линии в терапии бронхиальной астмы у детей всех возрастов [9]. Под воздействием ИГКС отмечается купирование воспаления в слизистой оболочке бронхов, сопровождающееся уменьшением гиперреактивности, уменьшением частоты приступов бронхиальной астмы. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что использование ИГКС позволяет снизить риск возникновения неотложных состояний и госпитализаций более чем на 50% по сравнению с другими препаратами, применяющимися при астме [6, 10–13]. При назначении ИГКС детям используются различные способы доставки лекарственного средства: порошковые ингаляторы — аэролайзеры, дозированные аэрозольные ингаляторы, небулайзеры. Выбор конкретного средства зависит как от возможности пациента эффективно и правильно использовать назначенный препарат, так и самого лекарственного вещества. Серьезную проблему нередко представляет лечение обострений бронхиальной астмы у детей раннего возраста, которым трудно освоить технику использования дозирующего ингалятора, требующую координации дыхания и ингаляции.

Результаты исследования, проведенного у детей в возрасте от 3 мес до 18 лет и их родителей, в котором проверялась техника использования ИГКС с различными способами доставки лекарственного вещества (небулайзер, дозированный аэрозоль, порошковый ингалятор), показали, что именно небулайзеры применяются корректно наиболее часто по сравнению с другими методами [14]. Небулайзер — это ингаляционное устройство, предназначенное для распыления аэрозоля с особо мелкодисперсными частицами. Существует два типа небулайзеров — ультразвуковые и компрессорные. Необходимо помнить, что для применения масляных растворов и суспензий ультразвуковой аппарат не пригоден. Использование небулайзера не требует координации

ингаляции с дыханием и позволяет создать высокие концентрации лекарственного вещества в легких. У детей небулайзеры можно применять с первых месяцев жизни. Для введения бронхолитиков небулайзеры используют при приступе бронхиальной астмы любой тяжести. При этом кривая дозы достигает пика быстрее, чем при использовании дозирующего ингалятора, что обеспечивает более выраженный бронходилатирующий эффект. К преимуществам небулайзерной терапии можно также отнести возможность использования высоких доз лекарственного вещества, непрерывную его подачу с помощью компрессора, отсутствие фреона, который может усилить бронхиальную реактивность, быстрое поступление лекарственного вещества в бронхиальное дерево, портативность устройства.

Единственным ИГКС, разрешенным к применению у детей с 6-месячного возраста, является будесонид (Пульмикорт, Астра Зенека, Швеция) в суспензии для ингаляций. Общеизвестно, что именно среди этой категории детей фиксируется наибольшее число госпитализаций и особенно высока частота обращений за экстренной медицинской помощью.

Назначение суспензии будесонида в ингаляциях через небулайзер детям после госпитализации или обращения за экстренной помощью в связи с обострением бронхиальной астмы снижает риск возникновения последующего ухудшения течения болезни, особенно у детей в возрасте 4-х лет и младше [15]. Об этом свидетельствует исследование, проведенное в 2000–2002 гг. в США, с длительным ретроспективным анализом базы данных PharMetrics Patient-Centric Database (PharMetrics Inc., США). В исследовании участвовали 10 176 детей в возрасте до 8 лет, у которых был зафиксирован случай обращения за экстренной медицинской помощью или госпитализация. В ходе исследования проводилось изучение риска возникновения рецидива болезни — подсчитывалось число обращений за экстренной медицинской помощью и госпитализаций в период 31–180 дней после зафиксированного случая обострения. Дети получали различную противоастматическую терапию. Оценка вероятности развития повторного обострения у детей, получивших будесонид, составила 32%, что было вдвое ниже (68%), чем у детей, не получивших небулированную форму препарата. Среди пациентов в возрасте младше 4 лет только у 12% было отмечено развитие последующего обострения в течение периода наблюдения, по сравнению с 18% в группе детей, не использовавших небулайзер. Такая же тенденция выявлена у 5–8-летних детей: только 9% из них, получивших суспензию будесонида, отметили ухудшение состояния, по сравнению с 12% детей этого возраста, не получившими ИГКС через небулайзер. Риск повторных обострений и связанных с ним обращений за экстренной медицинской помощью и госпитализаций снизился на 52% у детей в возрасте 5–8 лет — отношение шансов составило 0,48 (95% ДИ 0,16–1,46) и на 62% среди детей в возрасте младше 4 лет — отношение шансов 0,38 (95% ДИ 0,21–0,70), использовавших небулированную форму будесонида, по сравнению с теми, кто получал ИГКС без применения небулайзера. Применение кромонов, оральных глюкокортикостероидов и агонистов β_2 -адренорецепторов было связано с достоверно более высоким риском возникновения повторных обострений.

Таким образом, в исследовании выявлено, что только очень небольшому числу детей была назначена адекватная базисная противоастматическая терапия в течение 30 дней после эпизода обострения болезни и оказания экстренной медицинской помощи.

Ретроспективный анализ показал, что лечение с использованием всех доз небулированного будесонида значительно улучшало показатели «число дней без приема препаратов скорой помощи» ($p < 0,008$) и «число дней с отсутствием симптомов» в сравнении с плацебо ($p < 0,028$) [16]. Будесонид в суспензии в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки значительно улучшал показатель «число дней с достигнутым контролем астмы» ($p = 0,015$). Также была отмечена тенденция к значимому различию в показателе «число дней с отсутствием симптомов» между группами детей, получавших небулированный будесонид 1,0 мг однократно в сутки или плацебо ($p = 0,054$). Будесонид в суспензии для ингаляций эффективен в дозах 0,25–1,0 мг у младенцев и детей младшего возраста с астмой среднетяжелой степени; однократное суточное дозирование является полезной терапией выбора у таких пациентов. Более того, улучшения в функции легких и симптомах астмы после приема небулированного будесонида 2 раза в сутки были одинаковыми у детей в возрасте 4 лет и старше и у детей младшего возраста [17].

Обширный опыт показал, что небулированный будесонид эффективен у детей с астмой всех степеней тяжести. Международные руководства ведения астмы (GINA, 2007, 2008) рекомендуют небулайзерную стероидную терапию в качестве терапии выбора у детей любого возраста с персистирующей астмой и в качестве одной из предпочтительных терапий выбора у всех младенцев и большинства детей с астмой тяжелой степени. Основные результаты по изучению эффективности и безопасности будесонида у детей с астмой обобщены в нескольких обзорах литературы [18, 19].

Многочисленные исследования применения этой формы доставки будесонида у детей подтверждают эффективность и безопасность препарата. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании 163 ребенка (средний возраст 9,9 лет) с астмой легкой степени, которые ранее не получали ингаляционных стероидов, использовали будесонид турбухалер в дозе 100 или 200 мкг однократно в сутки или 100 мкг 2 раза в сутки, или плацебо в течение 12 нед [20]. Все три режима лечения значительно снижали падение объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) после выполнения физической нагрузки в сравнении с плацебо. Использование дозировки 100 мкг 2 раза в сутки также способствовало значительному уменьшению бронхиальной реактивности на метахолин. Таким образом, это исследование показало, что терапия даже низкой дозой будесонида имеет бронхопротективный эффект в отношении астмы физического усилия у детей с астмой легкой степени. В данном исследовании среднее значение $ОФВ_1$ на исходном уровне было равно 103% от должного и поэтому лечение с использованием будесонида показало только незначительное улучшение функции легких у этих детей.

Исследование HEICA (Хельсинкское исследование раннего вмешательства при лечении астмы у детей) показало, что непрерывная поддерживающая терапия будесонидом помогает достичь наилучшего контроля астмы у детей

в возрасте 5–10 лет с вновь диагностированной персистирующей астмой легкой степени в отличие от прерывистой терапии будесонидом или регулярного использования натрия кромогликата, особенно в отношении показателя частоты обострений астмы [21].

В работе [22] 24 ребенка (средний возраст 10,6 лет) с бронхиальной астмой легкой и среднетяжелой степени течения, которые ранее не получали ингаляционных стероидов, были рандомизированы для лечения будесонидом турбухалером в дозах 100 или 400 мкг 2 раза в сутки в течение 8 нед. Функция легких и уровень оксида азота (eNO) в выдыхаемом воздухе (маркер воспаления дыхательных путей) измерялись каждые 2 нед в период исследования. Оба режима терапии привели к значительному повышению уровней $ОФВ_1$ и выраженному снижению eNO через 8 нед. Однако между двумя лечебными дозами значимых различий выявлено не было [22].

Эффективность однократной суточной терапии с использованием будесонида турбухалера в дозах 200 или 400 мкг оценивалась у 274 детей в возрасте 6–17 лет с астмой среднетяжелой степени, которые ранее получали поддерживающее лечение не менее 2 раз в сутки ингаляционными стероидами [23]. Оба режима дозирования препарата позволили значительно улучшить функцию внешнего дыхания, купировать симптомы астмы и снизить потребность в ежедневном использовании бронходилататоров по сравнению с плацебо. Более того, число пациентов, отказавшихся от исследования, было значительно ($p < 0,05$) меньше при приеме обеих доз будесонида в сравнении с плацебо. Данное исследование показало, что контроль астмы может быть обеспечен при использовании однократной суточной дозы будесонида турбухалера у детей с астмой среднетяжелой степени течения.

Исследование CAMP (Childhood Asthma Management Program — Программа Ведения Астмы у Детей) является наиболее всесторонним исследованием длительного применения противовоспалительной терапии у детей с астмой легкой и среднетяжелой степени [24, 25]. Исходно это исследование было направлено на изучение влияния длительного использования ингаляционных стероидов и недокромила натрия у детей на улучшение показателей роста легких в сравнении с симптоматической терапией. Первичным критерием исхода лечения было изменение $ОФВ_1$ после приема бронходилататора в период лечения. Симптомы астмы и гиперреактивность дыхательных путей были вторичными критериями оценки эффективности лечения. В этом исследовании 1041 ребенок в возрасте 5–12 лет получали будесонид турбухалер в дозе 200 мкг 2 раза в сутки, или недокромил натрия в дозе 8 мг 2 раза в сутки, или плацебо в течение 4–6 лет. Средняя продолжительность астмы у этих детей была около 5 лет. Примерно 47% пациентов в каждой группе имели астму легкой степени, 53% — астму среднетяжелой степени. Лечение будесонидом продемонстрировало незначительное повышение показателя $ОФВ_1$ после приема бронходилататора, в сравнении с плацебо (103,2–103,8% от должного значения), но эффект не был статистически значимым. Это можно было отнести на счет необратимого снижения функции легких к моменту включения в исследование, поскольку дети страдали астмой на протяжении, в среднем, 5 лет до начала противовоспалительного лечения. Будесонид,

однако, ассоциировался со значительными улучшениями состояния, уменьшением потребности в препаратах скорой помощи и увеличением числа дней без симптомов астмы по сравнению с плацебо. Кроме того, при сравнении с группой плацебо пациентам, получающим будесонид, требовалось значительно меньшее число госпитализаций (2,5 и 4,4%, соответственно; $p = 0,04$), эпизодов неотложной помощи (12 и 22%, соответственно; $p < 0,001$) или курсов назначения пероральных стероидов (70 и 122, соответственно, $p < 0,001$). У этих пациентов было меньшее число дней, в течение которых требовалось назначение дополнительного антиастматического препарата (6,6 и 18,7%, соответственно; $p < 0,001$). Лечение ИГКС также ассоциировалось со значительным ($p < 0,001$) уменьшением реактивности дыхательных путей в ответ на метахолин в сравнении

с плацебо, тогда как недокромил натрия не показал значимого эффекта.

Таким образом, использование суспензии будесонида (Пульмикорт) для ингаляций у детей в возрасте младше 8 лет статистически значительно снижает риск обращений за экстренной медицинской помощью в связи с обострением болезни и частоту повторных госпитализаций. Будесонид в суспензии для ингаляций эффективен в дозах 0,25–1,0 мг у младенцев и детей младшего возраста с астмой среднетяжелой степени; однократное суточное дозирование является терапией выбора у таких пациентов. Будесонид суспензия значительно уменьшает потребность в препаратах скорой помощи, увеличивает число дней без симптомов заболевания и рекомендован в качестве базисной терапии при различных степенях тяжести бронхиальной астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология / Под общей ред. А. А. Баранова, Р. М. Хайтова. М.: М-студио, 2008. 240 с.
2. Asthma prevalence, health care use and mortality. National Center for Health Statistics, 2008. URL: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm>.
3. Emerman C. L., Cydulka R. K., Crain E. F. et al. Prospective multicenter study of relapse after treatment for acute asthma among children presenting to the emergency department // *J Pediatr*. 2001. № 138. P. 318–324.
4. Stevens M. W., Gorelick M. H. Short-term outcomes after acute treatment of pediatric asthma // *Pediatrics*. 2001. № 107. P. 1357–1362.
5. Bloomberg G. R., Trinka K. M., Fisher E. B. Jr. et al. Hospital readmissions for childhood asthma: a 10-year metropolitan study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2003. 167. P. 1068–1076.
6. Mitchell E. A., Bland J. M., Thompson J. M. Risk factors for readmission to hospital for asthma in childhood // *Thorax*. 1994. № 49. P. 33–36.
7. Schaubel D., Johansen H., Mao Y. et al. Risk of preschool asthma: incidence, hospitalization, recurrence, and readmission probability // *J Asthma*. 1996. № 33. P. 97–103.
8. Weiss K. B., Gergen P. J., Hodgson T. A. An economic evaluation of asthma in the United States // *N Engl J Med*. 1992. № 326. P. 862–866.
9. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics — 2002 // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. № 110. P. 141–219.
10. Donahue J. G., Weiss S. T., Livingston J. M. et al. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma // *JAMA*. 1997. № 277. P. 887–891.
11. Sin D. D., Man S. F. Low-dose inhaled corticosteroid therapy and risk of emergency department visits for asthma // *Arch Intern Med*. 2002. № 162. P. 1591–1595.
12. Stempel D. A., Pinto L., Stanford R. H. The risk of hospitalization in patients with asthma switched from an inhaled corticosteroid to a leukotriene receptor antagonist // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. № 110. P. 39–41.
13. Suissa S., Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. № 107. P. 937–944.
14. Kofman C., Berlinki A., Zaragoza S. et al. Aerosol therapy for pediatric outpatients. // *J Resp Care Pract*. 2004. URL: http://www.rtmagazine.com/issues/articles/2004-03_05.asp.
15. McLaughlin T., Leibman C. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications // *Curr Med Res Opin*. 2007. 23 (6). P. 1319–1328.
16. Baker J. W., Mellon M., Wald J. et al. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants // *Pediatrics*. 1999. 103 (2). P. 414–421.
17. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M. J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. № 102. P. 789–796.
18. Szeffler S., Pedersen S. Role of budesonide as maintenance therapy for children with asthma // *Pediatric Pulm*. 2003. 36 (1). P. 13–21.
19. Berger W. E., Shapiro G. G. The use of inhaled corticosteroids for persistent asthma in infants and young children // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004. № 92. P. 387–400.
20. Jonasson G., Carlsen K. H., Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial // *Arch Dis Child*. 2000. № 83. P. 330–333.
21. Turpeinen M. the HEICA Study Group. Helsinki Early Intervention Childhood Asthma (HEICA) study: Inhaled budesonide halved the number of asthma exacerbations compared with inhaled disodium cromoglycate during 18 months of treatment // *Eur Respir J*. 2000. № 16. P. 311.
22. Storm Van's Gravesande K., Mattes J., Endlicher A. et al. Effect of two doses of budesonide on exhaled nitric oxide and urinary EPX excretion in asthmatic children // *Pneumologie*. 2004. 58 (7). P. 483–488.
23. Shapiro G. G., Mendelson L. M., Pearlman D. S. Once-daily budesonide inhalation powder (Pulmicort Turbuhaler) maintains pulmonary function and symptoms of asthmatic children previously receiving inhaled corticosteroids // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001. № 86. P. 633–640.
24. Szeffler S. J., Eigen H. Budesonide inhalation suspension: a nebulized corticosteroid for persistent asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. 109 (4). P. 730–742.
25. Guilbert T. W., Morgan W. J., Zeiger R. S. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma // *NEJM*. 2006. № 354. P. 1985–1997.