

Эффективность и безопасность Беклазона Эко Легкое Дыхание при бронхиальной астме у детей

Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.А. Аксенова

Согласно современным рекомендациям **ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)** являются препаратами первого выбора в лечении среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы (БА) как у взрослых, так и у детей [1]. По сравнению с системными глюкокортикостероидами (СГКС) ИГКС имеют более безопасный клинический профиль, т.е. при сравнимой эффективности риск побочных действий значительно меньше. К настоящему времени при БА доказана центральная роль воспалительного процесса в дыхательных путях, а внедрение ИГКС в клиническую практику стало революционным событием в терапии БА [2].

Тем не менее, как показывает опыт, назначение ИГКС даже в низких и средних дозах вызывает опасения не только у пациентов и родителей, но и у педиатров. Несвоевременная и неадекватная противовоспалительная терапия может привести не только к утяжелению течения БА у детей, но и к развитию жизнеугрожающих состояний, требующих назначения гораздо более серьезной терапии СГКС.

ИГКС отличаются от СГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстротой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Лечение ИГКС является топическим, что обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты в бронхиальном дереве при минимальных системных проявле-

ниях. Количество ИГКС, доставляемое в дыхательные пути, зависит от номинальной дозы препарата, типа ингалятора, наличия или отсутствия пропеллента, а также техники выполнения ингаляции. Около 80% пациентов испытывают трудности при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов, что важно учитывать при назначении ингаляционной терапии детям [3].

Эффективность и безопасность ИГКС в большой степени зависят от средства доставки препарата в дыхательные пути. Идеальное **ингаляционное устройство** должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. Одним из важнейших факторов, определяющих доставку препарата в дыхательные пути, является размер частиц лекарственного вещества. Для ингаляционной терапии БА необходима генерация аэрозоля с частицами диаметром до 5 мкм (респираторные частицы), которые способны оседать в дистальных отделах респираторного тракта [4].

Сведения относительно системных **нежелательных эффектов (НЭ)** ИГКС весьма разноречивы. Системная биодоступность этих препаратов складывается из пероральной и легочной биодоступности. Пероральная биодоступность зависит от абсорбции в желудочно-кишечном тракте и от выраженности эффекта "первого прохождения" через печень, благодаря которому в системный кровоток поступают инактивированные метаболиты. Легочная биодоступность зависит от легочной депозиции препарата (она, в свою очередь, определяется типом ингалятора и техникой ингаля-

ции), наличия и свойств пропеллента (лучшие показатели имеют ингаляторы, не содержащие фреон) и от абсорбции препарата в дыхательных путях. Так, например, **беклометазона дипропионат (БДП)** с фреоном в качестве пропеллента используется в дозах, вдвое больших, чем БДП с гидрофторалканом (ГФА) [5].

Следует подчеркнуть, что ИГКС вызывают минимальные НЭ при правильном выборе препарата и оптимальной технике ингаляции. Наиболее часто наблюдаются **местные НЭ**: кандидоз полости рта и ротоглотки, дисфония, иногда кашель, возникающий вследствие раздражения верхних дыхательных путей. Однако их зачастую можно предотвратить, если дозированным аэрозольным ингалятором пользоваться со спейсером. Использование спейсера и полоскание рта водой после ингаляции позволяет снизить риск кандидоза полости рта и ротоглотки.

Все существующие в настоящее время ИГКС всасываются в легких, и, таким образом, неизбежно некоторая часть ингалированной дозы попадает в системный кровоток. Риск **системных НЭ** (влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, линейный рост у детей, костный метаболизм и др.) зависит от дозы и активности ИГКС, а также от пероральной и легочной биодоступности, периода полувыведения и распределения в тканях. Поэтому системные НЭ будут различны у разных ИГКС. Следует отметить, что дозы ИГКС до 500 мкг/сут обладают минимальным системным действием, несравнимо меньшим, чем у любых СГКС [6].

Угнетение функции надпочечников является наиболее изученным системным НЭ ИГКС, частота и выраженность

Наталья Анатольевна Геппе – профессор, кафедра детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.

Наталья Георгиевна Колосова – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Алиса Александровна Аксенова – врач-эндокринолог клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.

которого известны в деталях. Хотя существуют различия между отдельными ИГКС и разными типами ингаляторов, лечение ИГКС в дозе менее 400 мкг/сут обычно не сопровождается значимым угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей. При использовании высоких доз чувствительными методами можно выявить небольшие функциональные изменения, клиническое значение которых нуждается в дальнейшем изучении.

Разработка новых средств доставки препаратов, позволяющих уменьшить назначаемую дозу ИГКС при сохранении эффективности, является перспективным направлением пульмонологии. Создание бесфреоновых аэрозольных ингаляторов – одно из направлений, позволяющих увеличить респираторную фракцию аэрозоля и снизить его орофарингеальную депозицию.

Одним из первых препаратов, используемых у детей с первого года жизни, стал **беклометазона дипропионат**. И в настоящее время БДП широко применяется в детском возрасте наряду с флутиказона пропионатом и будесонидом. Современные технологии позволили создать бесфреоновый аэрозольный ингалятор БДП с ГФА в качестве пропеллента, образующий ультрамелкодисперсный аэрозоль, что существенно увеличивает респираторную фракцию препарата и уменьшает его орофарингеальную депозицию. Благодаря этому ультрамелкодисперсный аэрозоль БДП можно использовать в дозе в 1,5–2 раза меньше, чем обычные формы БДП, что было продемонстрировано в различных исследованиях [7]. Бесфреоновый аэрозольный ГФА-ингалятор БДП доступен в России под названиями **Беклазон Эко** и **Беклазон Эко Легкое Дыхание** (дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом).

Дизайн исследования

Нами проведено **открытое не-сравнительное исследование эффективности и безопасности терапии БДП (Беклазон Эко Легкое Дыхание)** в течение 6 мес у детей с БА среднетяжелого течения.

В исследование включались пациенты в возрасте 6–11 лет с установленным диагнозом БА среднетяжелого течения и длительностью заболевания не менее 2 лет. Критериями включения также являлись неэффективность проводимой базисной терапии ИГКС (в дозах, эквивалентных БДП ≤ 400 мкг/сут) в виде сохраняющихся клинических признаков бронхообструкции и показатели функции внешнего дыхания (ФВД): объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $>70\%$ от должного и прирост $ОФВ_1 >12\%$ в пробе с β_2 -агонистом.

После обследования пациентам назначали Беклазон Эко Легкое Дыхание (по 200 мкг дважды в день) в комбинации с формотеролом (по 12 мкг дважды в день) в течение 3 мес, затем еще 3 мес продолжали терапию только Беклазоном Эко Легкое Дыхание (по 200 мкг/сут дважды в день). Для купирования симптомов БА разрешалось использовать сальбутамол по потребности, но не более 4 раз в сутки.

Задачи исследования: оценить динамику симптомов при терапии Беклазоном Эко Легкое Дыхание в комбинации с формотеролом и возможность достижения полного контроля БА; изучить переносимость и безопасность такой терапии; оценить технику ингаляции и простоту использования ингалятора Легкое Дыхание.

В исследование не включали детей, в течение последнего месяца использовавших ИГКС совместно с β_2 -агонистами длительного действия или перенесших в этот период острые респираторные заболевания, а также имеющих другие декомпенсированные хронические заболевания. В ходе исследования исключалось использование других бронходилататоров, ан-

тилейкотриеновых и антигистаминных препаратов.

Контроль эффективности терапии (осмотр, исследование ФВД) проводился врачом ежемесячно в течение 6 мес. ФВД исследовали на аппарате “Shiller SP-1” с оценкой $ОФВ_1$, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), максимальной скорости выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ ($МСВ_{50\%}$) и прироста $ОФВ_1$ в пробе с сальбутамолом (200 мкг).

Все пациенты ежедневно измеряли пиковую скорость выдоха (ПСВ) методом пикфлоуметрии и регистрировали в дневниках частоту использования β_2 -агонистов короткого действия. Функция надпочечников (уровни кортизола в плазме крови и суточной моче) изучалась у всех больных через 3 и 6 мес от начала использования Беклазона Эко Легкое Дыхание.

Результаты

В исследование были включены 30 пациентов (средний возраст $8,2 \pm 0,4$ года), большинство составили мальчики (68%). Длительность заболевания варьировала от 2 до 10 лет (в среднем $6,0 \pm 0,8$ года). Практически все пациенты при первом осмотре имели клинические проявления бронхообструкции в виде кашля, одышки или затруднения дыхания как в дневные, так и в ночные часы, у части больных обнаруживались увеличение частоты дыхания и аускультативные изменения в легких в виде сухих хрипов. Все дети исходно получали различные ИГКС в дозах 200–400 мкг/сут (по БДП). Частота использования β_2 -агонистов короткого действия составила $1,9 \pm 0,4$ дозы в сутки. К началу исследования большинство пациентов имели основные показатели ФВД ниже 80% от нормы.

Динамика показателей ФВД в ходе терапии

Показатели	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
ФЖЕЛ, л	$2,19 \pm 0,34$	$2,34 \pm 0,38$	$2,73 \pm 0,36$	$2,85 \pm 0,42$
$ОФВ_1$, л	$2,22 \pm 0,20$	$2,19 \pm 0,32$	$2,60 \pm 0,27$	$2,72 \pm 0,45$
$МСВ_{50\%}$, л	$1,74 \pm 0,32$	$1,96 \pm 0,26$	$2,54 \pm 0,31^{**}$	$2,6 \pm 0,28^{**}$
Прирост $ОФВ_1$ в пробе с сальбутамолом, %	$16,33 \pm 1,84$	Проба не проводилась	$8,07 \pm 0,73^*$	$7,67 \pm 0,5^*$

* $p < 0,001$ от исходного.

** $p < 0,01$ от исходного.

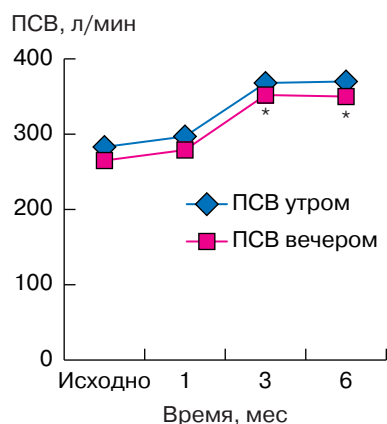


Рис. 1. Динамика ПСВ на фоне проводимой терапии. * $p < 0,05$.

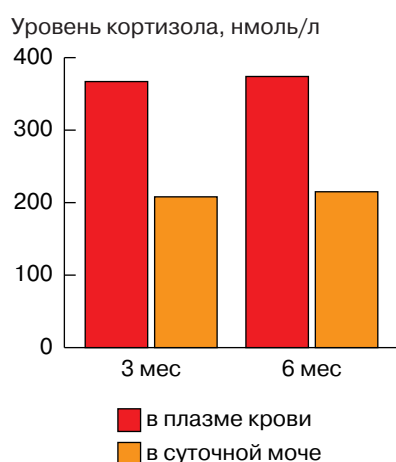


Рис. 2. Уровни кортизола в плазме крови и суточной моче на фоне терапии Беклазоном Эко Легкое Дыхание.

Оценка эффективности терапии в течение 3 мес показала, что у всех детей к 8-й неделе лечения отсутствовали клинические проявления БА, в

том числе физикальные изменения в легких, нормализовалась частота дыхания.

Достоверное улучшение показателей ФВД по сравнению с исходными отмечалось через 12 нед терапии (таблица). Наряду с этим достоверно снизился прирост ОФВ₁ в пробе с сальбутамолом, что свидетельствует о нормализации бронхиальной проходимости и снижении бронхолабильности.

Дневники пикфлоуметрии отражали увеличение ПСВ в динамике. При этом у части детей (17 человек), имевших исходно почти нормальные показатели ПСВ в % от должной, отмечен их существенный прирост на фоне терапии, что говорит о достижении лучших индивидуальных показателей ПСВ (рис. 1).

В первый месяц терапии короткодействующие β_2 -агонисты по потребности использовали 24% пациентов, частота их применения снизилась в ходе исследования от $1,9 \pm 0,4$ до $0,4 \pm 0,2$ дозы в сутки.

При анализе функционального состояния коры надпочечников было отмечено, что у всех детей исходный уровень кортизола плазмы был в пределах нормы. В динамике мы не выявили снижения уровня кортизола плазмы ($373,9 \pm 127,4$ нмоль/л, $p < 0,63$) и мочи ($214,6 \pm 81,6$ нмоль/л, $p < 0,21$) через 6 мес от начала терапии Беклазоном Эко Легкое Дыхание (рис. 2).

Ни у кого из пациентов не возникло трудностей в применении ингалятора

Легкое Дыхание, дети быстро обучались технике ингаляции. При оценке правильности использования ингалятора Легкое Дыхание обнаружено, что ошибки отсутствовали уже через 1 мес терапии. При опросе пациентов и родителей эффективность терапии оценивалась по Тесту контроля над астмой (АСТ). Большинство из опрошенных определили свое состояние как "полный контроль" (рис. 3).

При оценке НЭ у 2 пациентов отмечено покашливание после ингаляции, не потребовавшее отмены препарата. За 6 мес лечения трое детей перенесли острое респираторное заболевание, при этом объем проводимой противоастматической терапии не менялся.

Заключение

Проведенное исследование показало, что назначение Беклазона Эко Легкое Дыхание детям со среднетяжелой БА в качестве базисной терапии позволяет достигнуть цели эффективного и безопасного лечения БА с использованием меньшей дозы ИГКС, поддерживает стабильное состояние без симптомов БА и улучшает функцию внешнего дыхания.

Эффективность терапии БА у детей также зависит от средства доставки ингаляционных препаратов. Требуется тщательный подбор устройства, которое обеспечит оптимальное терапевтическое действие ИГКС при минимальных НЭ. Использование активируемого вдохом ингалятора Беклазон Эко Легкое Дыхание позволяет решить проблему с техникой ингаляции у детей. Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом, наряду с дозированными порошковыми ингаляторами и дозированными аэрозольными ингаляторами в сочетании со спейсером рекомендуются в последней версии GINA (2003) в качестве предпочтительных устройств для длительной терапии у детей старше 6 лет. ●

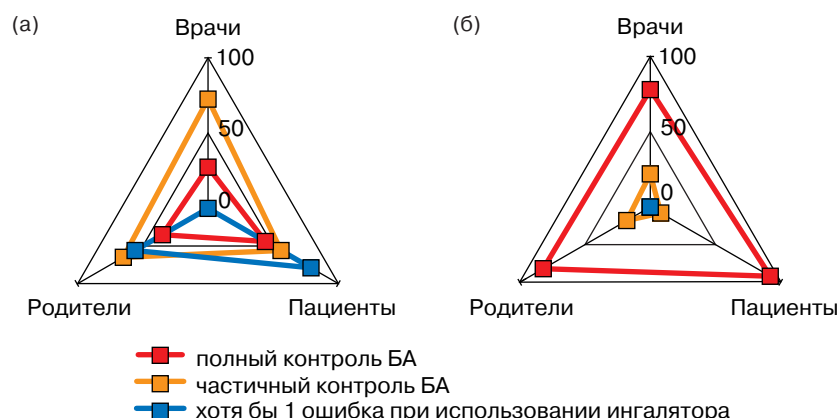


Рис. 3. Результаты анкетирования: а – до лечения; б – через 6 мес.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru