

Эффективность применения Пульмикорта у детей с бронхиальной астмой и другими заболеваниями дыхательных путей

И.К. Волков

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) широко используются в терапии **бронхиальной астмы** (БА) и ряда других заболеваний дыхательных путей. Применение ИГКС тесно связано с концепцией патогенеза БА, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью. Аллергическое воспаление в бронхиальном дереве является основополагающей характеристикой БА и характеризуется миграцией воспалительных клеток и продукцией различных медиаторов. Длительно существующее аллергическое воспаление может приводить к структурным изменениям стенок дыхательных путей: гипертрофии гладких мышц, утолщению базальной мембраны, снижению эластичности сосудов, отложению коллагена и увеличению числа бокаловидных желез. Воспаление при БА носит персистирующий характер и сохраняется в интервалах между обострениями [1–3].

Противовоспалительный эффект ИГКС связан с их ингибирующим действием на клетки воспаления и синтез их медиаторов (в том числе цитокинов, лейкотриенов и простагландинов). Ингаляционные глюкокортикостероиды усиливают синтез противовоспалительных белков (липокортина-1), способствуют апоптозу и уменьшают количество эозинофилов путем ингибирования интерлейкина-5. Эти препараты приводят к стабилизации клеточных мембран, уменьшают проницаемость сосудов и улучшают функцию β_2 -адренорецепторов как путем синтеза новых молекул, так и повышая их чувствительность [1–4].

Ингаляционный глюкокортикостероид **будесонид** оказывает местное противовоспалительное, противоаллергическое и иммуносупрессивное действие. Препарат увеличивает количество активных β_2 -адренорецепторов и восстанавливает ответ на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения, а также уменьшает отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи и гиперреактивность дыхательных путей [4, 5]. При исследовании влияния 6-месячной терапии будесонидом (Пульмикортом) на концентрацию маркеров воспаления в индуцированной мокроте у детей с БА выявлена нормализация син-

теза матриксной металлопротеиназы-8 и тканевого ингибитора металлопротеиназ, что отражает снижение активности воспаления в дыхательных путях [6]. На фоне лечения Пульмикортом снижается количество эозинофилов в мокроте по сравнению с показателями в группе плацебо (рис. 1), что также отражает противовоспалительное действие препарата [7].

При ингаляции будесонида около 25% номинальной дозы проникает в легкие, а остальная часть оседает в ротоглотке и проглатывается. Количество ингалированного препарата в значительной степени зависит от устройства доставки, а также от состояния и возраста больного. Биодоступность будесонида составляет 10% от попавшей в кишечник фракции, и еще около 28% всасывается из легких. В крови 85–90% будесонида связывается с белками плазмы. Будесонид подвергается интенсивному метаболизму в печени, причем у детей этот процесс протекает на 40% быстрее, чем у взрослых. При этом образуются неактивные метаболиты, выводящиеся из организма в основном с мочой [4].

Будесонид – единственный ИГКС с возможностью **однократного назначения в сутки** [4, 5, 8]. Данные метаанализа 10 контролируемых рандомизированных исследований, проведенных у 1922 детей и взрослых с легкой и среднетяжелой БА, показали сходную эффективность двукратного и однократного введения будесонида (в дозе 200–800 мкг/сут). При этом однократное введение препарата было предпочтительным в отношении комплайенса и переносимости терапии [9]. Однократное дозирование

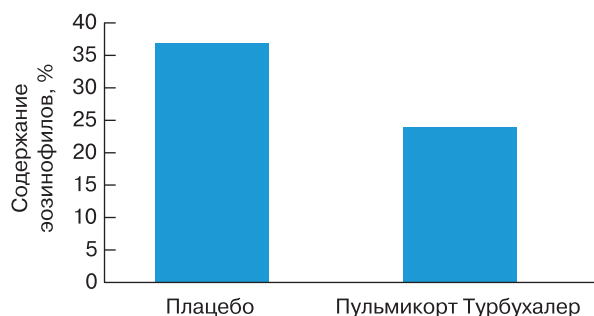


Рис. 1. Содержание эозинофилов в мокроте у больных БА на фоне применения Пульмикорта Турбухалера [7].

Игорь Константинович Волков – профессор кафедры детских болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Эквивалентные суточные дозы ИГКС (мкг) для базисной терапии БА у детей [1]

Препарат	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
	до 12 лет	старше 12 лет	до 12 лет	старше 12 лет	до 12 лет	старше 12 лет
Беклометазон ДАИ	50–200	100–250	250–400	250–500	>400	>500
Будесонид ДПИ	100–200	200–600	200–600	600–1000	>600	>1000
Суспензия будесонида для небулайзерной ингаляции	250–500	500–1000	500–1000	1000–2000	>1000	>2000
Флутиказон ДАИ	100–200	100–250	200–400	250–500	>400	>500

Обозначения: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

Пульмикорта у детей со среднетяжелой БА в дозе 400 мкг оказалось более эффективным в отношении влияния на функцию внешнего дыхания, чем двукратная ингаляция в той же суточной дозе (рис. 2) [10].

Для ингаляции через небулайзер (с мундштуком или маской) применяют Пульмикорт в виде суспензии, который назначают детям начиная с 6-месячного возраста в дозе 0,25–0,5 мг 1–2 раза в сутки. В системный кровоток у детей попадает примерно 6% от назначенной дозы будесонида (почти в 2 раза меньше, чем у взрослых), тогда как клиренс будесонида на 1 кг массы тела у детей в 1,5 раза выше. Низкий уровень будесонида, определяемый в крови, в сочетании с высоким клиренсом и коротким периодом полувыведения позволяет использовать одинаковые дозы будесонида через небулайзер у детей дошкольного возраста и у взрослых без повышения риска **нежелательных эффектов** (НЭ) [4].

В 1987 г. Godfrey et al. впервые сообщили об эффективности применения небулизированного будесонида у детей с тяжелой стероидозависимой БА. В отличие от других ИГКС суспензия будесонида благодаря ее физическим свойствам оказалась пригодной для небулайзерной терапии в терапевтических концентрациях. В настоящее время **Пульмикорт суспензия** является единственным ИГКС, который можно применять у детей раннего возраста через небулайзер [4, 5].

Пульмикорт суспензия эффективно используется у детей с БА. При добавлении к стандартному лечению (внутривенные инфузии гидрокортизона и фенотерол через небулайзер) Пульмикорта суспензии (по 0,25 мг каждые 6 ч) с ипратропия бромидом через небулайзер у детей с обострением БА в возрасте от 3 до 24 мес наблюдалось более быстрое клиническое улучшение и сокращение длительности госпитализации [4]. Применение Пульмикорта суспензии через небулайзер сопровождалось существенным снижением потребности в бронхолитиках, положительным влиянием на функцию легких и частоту обострений [5, 7]. Потребность в бронхорасширяющих препаратах при терапии суспензией Пульмикорта снижается более значительно, чем при использовании через небулайзер кромогликата натрия (рис. 3) [11]. Также было установлено, что при терапии суспензией Пульмикорта в сравнении с плацебо значительно меньшему количеству детей требовалось назначение системных глюкокортикостероидов [4]. Суспен-

зия Пульмикорта для небулайзера хорошо зарекомендовала себя в качестве средства стартовой терапии у детей с БА начиная с возраста 6 мес [4].

Эффективность Пульмикорта у детей, больных БА, подтверждена в многочисленных исследованиях, в которых применение этого препарата приводило к снижению час-

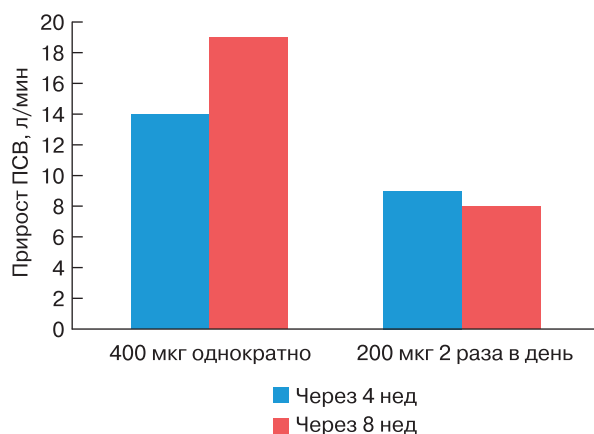


Рис. 2. Динамика пиковой скорости выдоха (ПСВ) у детей со среднетяжелой БА ($n = 167$), получавших лечение Пульмикортом в дозе 400 мкг 1 раз в день или 200 мкг 2 раза в день [10].

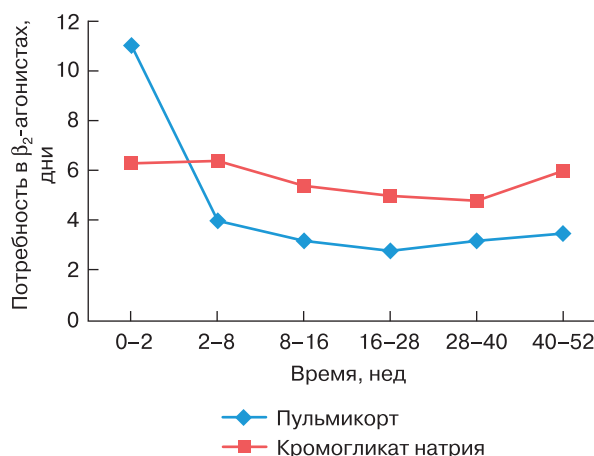


Рис. 3. Потребность в β_2 -агонистах короткого действия (среднее число дней за 2-недельный период, когда использовались эти препараты) у больных БА при лечении Пульмикортом и кромогликатом натрия [11].

тоты обострений БА и госпитализаций. В основном эти исследования касались больных среднетяжелой и тяжелой БА, хотя в некоторых работах Пульмикорт использовался для контроля интермиттирующей БА [12].

В Национальной программе “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика” больным легкой персистирующей БА (2-я ступень) рекомендуется базисная терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов или кромоны на протяжении не менее 3 мес, β_2 -агонисты короткого действия применяют по потребности. При неполной эффективности предшествующей терапии кромоны возможна их комбинация с β_2 -агонистами длительно действия или пролонгированными теофиллинами. При недостаточном эффекте этой терапии назначают низкие или средние дозы ИГКС с использованием спейсеров большого объема и соответственно пересматривают тяжесть заболевания [1]. В этом документе также отмечено, что Пульмикорт суспензия может применяться у детей с возраста 6 мес и старше, а дозы препарата зависят от возраста пациента и тяжести течения заболевания (таблица).

Несомненный интерес представляет возможность использовать Пульмикорт суспензию **при воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей** помимо БА [13–16].

Активно обсуждается возможность использования ИГКС у недоношенных детей с **респираторным дистресс-синдромом** (РДС) и бронхолегочной дисплазией. Применение будесонида одновременно с введением сурфактанта у недоношенных детей с тяжелым РДС значительно снижает риск летального исхода или формирования хронического бронхолегочного процесса [13]. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, проведенных с 1966 по 2008 г. и посвященных применению ИГКС у недоношенных детей с РДС и формирующимся хроническим поражением легких, свидетельствует о снижении смертности этих пациентов при относительно невысоком риске неврологических НЭ от проводимой терапии [14]. При этом ряд вопросов по применению Пульмикорта суспензии у недоношенных детей еще не решен, в том числе в отношении возможных НЭ со стороны центральной нервной системы.

Значительный интерес представляют перспективы применения ИГКС и в первую очередь Пульмикорта у детей с **повторными эпизодами “свистящего дыхания”** без явных признаков атопии. Доказательная база таких исследований невелика. Опубликованы данные о том, что ИГКС незначительно влияют на частоту и тяжесть эпизодов заболевания. Вместе с тем есть и положительные результаты: у 173 детей (средний возраст 1,5 года) с повторными эпизодами свистящего дыхания с явлениями атопии или без них проводилось лечение будесонидом в дозе 200 мкг/сут на протяжении 3 мес [15]. В обеих группах было отмечено снижение частоты эпизодов обструкции.

Ингаляционный путь введения лекарств является основным при БА, поскольку он способствует созданию вы-

соких концентраций препарата в дыхательных путях и позволяет свести к минимуму системные НЭ. Эффективность ингаляционной терапии в значительной степени зависит от типа и свойств **ингаляционного устройства** – дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), порошкового ингалятора или небулайзера. Применение ИГКС через небулайзер в ряде случаев имеет преимущества перед ДАИ – например, у детей раннего возраста или в том случае, если из-за тяжести состояния больной не может эффективно пользоваться ДАИ. Комплаинс при использовании небулайзера также может быть выше, даже если ДАИ используется со спейсером. При этом надо учитывать, что клинический эффект небулайзерной терапии в значительной степени зависит от технических характеристик самого небулайзера – размера получаемых частиц, способа генерации аэрозоля и т.д.

Среди ИГКС наибольший опыт накоплен в отношении беклометазона дипропионата (БДП), который в клинической практике используется уже более 35 лет и продемонстрировал хорошую клиническую эффективность и переносимость у детей и взрослых с БА. Результаты применения БДП через небулайзер отражены в систематическом обзоре 13 многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований (n = 1250). В трех исследованиях было показано, что использование БДП с помощью небулайзера эффективнее, чем в виде ДАИ со спейсером. Контролируемое исследование, выполненное у 497 детей и взрослых, показало сходную эффективность небулайзерной терапии БДП и флутиказона пропионатом. Во всех обсуждаемых исследованиях НЭ встречались редко и в основном не были обусловлены применяемыми препаратами. Метаанализ показал, что БДП незначительно влияет на скорость линейного роста детей, концентрацию кортизола в моче и риск остеопороза. Таким образом, небулайзерные формы ИГКС играют важную роль в терапии больных БА и являются альтернативой ДАИ, особенно у детей младшего возраста, при сложностях использования ДАИ и при необходимости вводить высокие дозы ИГКС [16–19].

Современные ИГКС связаны с минимальным риском **системных НЭ**. Риск возникновения системных НЭ повышается с увеличением дозы ИГКС и определяется индивидуальной чувствительностью организма, однако в любом случае он значительно меньше, чем при использовании системных глюкокортикостероидов. Менее чем у 5% пациентов возникает орофарингеальный кандидоз, несколько чаще встречается дисфония [1]. В длительном (около 9 лет) рандомизированном исследовании не выявлено влияния непрерывного лечения будесонидом в дозе 400 мкг/сут на линейный рост детей [5]. В 12-недельном плацебоконтролируемом исследовании у 404 детей и подростков в возрасте 6–18 лет не было выявлено различий по частоте НЭ между Пульмикортом Турбухалером, применяемым в дозах 100, 200 или 400 мкг дважды в день, и плацебо [20].

Поскольку метаболизм будесонида, как и других ИГКС, происходит с участием изоэнзима CYP3A4 цитохрома P450,

то действующие на эту ферментную систему лекарственные средства (итраконазол, кларитромицин, эритромицин) могут повышать концентрацию будесонида в плазме [21].

Итак, будесонид (Пульмикорт Турбухалер и Пульмикорт суспензия) является современным эффективным ИГКС, который успешно используется при БА и других заболеваниях дыхательных путей в детском возрасте. Важными преимуществами препарата служат высокая безопасность и возможность применения через небулайзер.

Список литературы

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 3-е изд., испр. и доп. М., 2008.
2. Jeffery P.K. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 145. P. 890.
3. Laitinen L.A. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1993. V. 147. P. 697.
4. Pulmicort (Budesonid): International product monograph. AstraZeneca, 2008.
5. Генпе Н.А., Бераи Т.Т. // Consilium medicum. Прилож. Педиатрия. 2008. № 1. С. 50.
6. Obase Y. et al. // Int. Arch. Allergy Immunol. 2009. V. 151. № 3. P. 247.
7. Gibson P.G. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 32.
8. Княжеская Н.П. // Consilium medicum. Прилож. Пульмонология. 2006. № 1. С. 9.
9. Masoli M. et al. // Respirology. 2004. V. 9. № 4. P. 528.
10. Campbell L.M. et al. // Int. J. Clin. Pract. 1998. V. 52. P. 213.
11. Leflein J. et al. // Pediatrics. 2002. V. 109. P. 866.
12. Ponce C.H. et al. // Rev. Alerg. Mex. 2009. V. 56. № 1. P. 9.
13. Kuo H.T. et al. // J. Pediatr. 2010. V. 156. № 4. P. 537.
14. Halliday H.L. et al. // Cochrane Database Syst Rev. 2009. V. 1. CD001145.
15. Campusano L. et al. // Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2010. V. 38. № 1. P. 31.
16. Nicolini G. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2010. V. 23. № 3. P. 145.
17. Генпе Н.А. // Пульмонология. 1999. № 2. С. 42.
18. Чучалин А.Г. и др. // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 7. С. 521.
19. Shepherd J. et al. // Health Technol. Assess. 2008. V. 12. № 19. P. iii-iv, 1.
20. Kaditis A.G. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. P. 407.
21. <http://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>

Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



Заболевания органов дыхания при беременности / Под ред. Чучалина А.Г., Фассахова Р.С.

Заболевания органов дыхания – наиболее часто встречающаяся экстрагенитальная патология при беременности. За последние годы с новой остротой встала проблема пневмоний у беременных, связанная с эпидемиями гриппа. Произошли изменения в вопросах классификации бронхиальной астмы. Отечественными врачами достигнуты серьезные успехи в лечении муковисцидоза, позволившие пациенткам с этой тяжелой патологией не только доживать до детородного возраста, но и успешно вынашивать беременность. Освещению современного состояния проблемы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у беременных и посвящена данная монография. В отдельной главе рассмотрены особенности диагностики, клиники и лечения заболеваний верхних дыхательных путей у беременных. 140 с.

Для широкого круга специалистов – пульмонологов, акушеров-гинекологов, педиатров, аллергологов, ЛОР-специалистов и врачей общей практики.

Ультразвуковая диагностика в неонатологии: Монография / Под ред. Дворяковского И.В., Яцык Г.В.



В монографии представлены возможности метода ультразвуковой диагностики для оценки состояния головного мозга, органов эндокринной, пищеварительной, мочевыделительной, опорно-двигательной систем и сердца в неонатологии. Описана нормальная ультразвуковая анатомия различных органов и систем, варианты развития и основные признаки патологических состояний, характерных для новорожденных и детей первого года жизни. Отдельная глава посвящена применению эхографии при острой хирургической патологии у новорожденных. Благодаря высокому уровню ультразвуковых технологий в настоящее время ультразвуковая диагностика стала основным методом визуализации в неонатологии, позволяющим своевременно выявлять различные патологические состояния и оказывать необходимую помощь ребенку. 168 с., ил.

Для специалистов ультразвуковой диагностики, врачей-педиатров, неонатологов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru