

Лечение тяжелой бронхиальной астмы у ребенка в возрасте 6 лет

А.В.Карпушкина, Н.А.Геппе

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В клиническом примере представлена тактика лечения тяжелой бронхиальной астмы у детей. На конкретном примере обсуждаются частные ошибки в выборе противоастматической терапии при тяжелом течении заболевания. Рассматриваются современные подходы к лечению с использованием ингаляционных кортикостероидов и их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, комбинированная терапия

Treatment of severe bronchial asthma in 6 years old child

A.V.Karpushkina, N.A.Gueppe

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

Based on a clinical example, the author presents herein therapeutic policy carried out in a child with severe bronchial asthma, discussing particular errors in selecting antiasthmatic therapy in severe course of the disease, also considering the present-day approaches to treatment using inhaled corticosteroids and their combination with prolonged-release β_2 -agonists.

Key words: bronchial asthma, combined therapy

Бронхиальная астма – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей. Больные тяжелой бронхиальной астмой составляют не более 10% от числа детей, страдающих этим заболеванием, однако именно эта группа больных нуждается в серьезном внимании со стороны врачей, так как тяжелое неконтролируемое течение бронхиальной астмы может привести к развитию жизнеугрожающих состояний, требующих госпитализаций и проведения интенсивной терапии.

Для обострения бронхиальной астмы тяжелого течения характерны ежедневные дневные и частые ночные симптомы бронхиальной астмы, показатели функции внешнего дыхания пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1 с менее 60% от предсказанных нормальных значений [1, 2].

Целью лечения бронхиальной астмы является достижение полного контроля над заболеванием: отсутствие нарушения сна и пропусков школы детьми и работы их родителями, нормальный уровень активности, отсутствие необходимости вызова скорой помощи и госпитализаций, нормальная (или почти нормальная) функция легких, минимальная потребность в бронхолитиках для купирования приступов бронхоспазма и удовлетворенность от лечения бронхиальной астмы.

С помощью адекватной базисной терапии бронхиальной астмы можно достичь полного контроля над заболеванием. В национальных и международных руководствах по лечению бронхиальной астмы у детей [1, 2] определено, что длительное непрерывное применение ингаляционных кортикостероидов является основной терапией больных с тяжелым течением заболевания. При лечении бронхиальной астмы у детей преимущество отдается использованию средних доз ингаляционных кортикостероидов (см. таблицу).

Однако при тяжелом течении заболевания часто недостаточно применения средних доз ингаляционных кортикостероидов. Повышение их суточной дозы может привести к появлению системного побочного действия, наиболее серьезным из которых является влияние на функцию надпочечников и рост ребенка [3, 4]. Для повышения эффективности противоастматической терапии и предупреждения системного действия высоких доз ингаляционных кортикостероидов, терапия этими препаратами проводится совместно с длительно действующими β_2 -агонистами [2].

Комбинированная терапия ингаляционными кортикостероидами и длительно действующими β_2 -агонистами имеет очевидные фармакологические и клинические преимущества. В настоящее время существуют достоверные данные о синергизме действия этих двух классов лекарств, которые обладают комплементарным (взаимно усиливающим) механизмом действия [5–7]. Главным преимуществом такой комбинированной терапии является увеличение эффективности лечения бронхиальной астмы при использовании более низких доз ингаляционных кортикостероидов по сравнению с монотерапией ингаляционными кортикостероидами [8, 9].

Для корреспонденции:

Карпушкина Анна Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435, Москва, Большая Пироговская ул., 19
Телефон: (095) 248-4277

Статья поступила 02.06.2003 г., принята к печати 13.08.2003 г.

Таблица. Суточные дозы ингаляционных кортикостероидов, используемых в лечении детей с бронхиальной астмой в зависимости от возраста

Препарат	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
	Возраст детей					
	> 12 лет	< 12 лет	> 12 лет	< 12 лет	> 12 лет	< 12 лет
Беклометазон-ХФК-пропелент 42 или 84, мкг/вдох	168-504	84-336	504-840	336-672	> 840	> 672
Беклометазон-ГФК-пропелент 40 или 80, мкг/вдох	80-320	80-160	240-480	160-320	> 480	> 320
Флутиказон ДАИ 44, 110, 200, мкг/вдох	88-264	88-176	264-660	176-440	> 660	> 440
ПИ 50, 100, 250, мкг/вдох	88-264	88-176	264-660	176-440	> 660	> 440
Будесонид ПИ 200, мкг/вдох	200-600	100-400	600-1200	400-800	> 1200	> 800

ХФК-пропелент – хлорфлюорокарбон; ГФК-пропелент – гидрофлюороалкан; ДАИ – дозирующий аэрозольный ингалятор; ПИ – порошковый ингалятор. National Asthma Education and Prevention Program Quick Reference: NAEPP Expert Panel Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update on Selected Topics 2002. NIH Publication №02-5075.

На сегодняшний день известны два комбинированных препарата, сочетающих ингаляционные кортикостероиды и длительно действующие β_2 -агонисты: флутиказона пропионат + салметерол и будесонид + формотерол. Первый разрешен к применению у детей в возрасте старше 4 лет, второй – у детей старше 6 лет.

Однако в России до настоящего времени сохраняется настороженность педиатров в отношении ингаляционных кортикостероидов. Нередки случаи, когда больные с тяжелым течением заболевания длительно без какого-либо эффекта получают кромоны – препараты кромогликата натрия, эффективного только при легких формах бронхиальной астмы и у части больных с атопической астмой средней тяжести. Неадекватное лечение бронхиальной астмы может приводить к прогрессированию заболевания.

Для иллюстрации такого подхода к лечению и эффективности комбинированной терапии представим клинический пример.

Больной Ф. 6 лет, наблюдается в клинике детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова с диагнозом бронхиальной астмы тяжелого течения. Мать и старшая сестра ребенка страдают бронхиальной астмой. С первого года жизни у мальчика отмечались проявления бронхообструктивного синдрома в виде одышки и кашля на фоне острого респираторного заболевания 1–2 раза в год.

Первые приступы удушья возникли у ребенка в 2-летнем возрасте во время проведения ремонта в новой квартире. Вначале проявления бронхиальной астмы были довольно легкими, возникали около 1–2 раз в неделю. Родители использовали зуфиллин в таблетках для купирования проявлений астмы. В течение 3 мес заболевание прогрессировало, приступы стали ежедневными, несколько раз в день. Неоднократно вызывалась «Скорая помощь», парентерально вводились кортикостероиды и бронхолитики. В 3 года ребенок был госпитализирован. Диагностирована бронхиальная астма средней тяжести, назначен Тайлед. Лечение продолжалось около 6 мес. Несмотря на лечение, ежедневные проявления бронхиальной астмы сохранялись, даже легкая нагрузка вызывала у ребенка возникновение проявлений бронхиальной обструкции. В лечении ежедневно использовался сальбута-

мол 3–4 раза в день. Ребенок не мог посещать детский сад, матери пришлось оставить работу.

В возрасте 3,5 лет ребенок консультирован в клинике детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. При аллергообследовании выявлена сенсibilизация бытовыми аллергенами и поллютантами. Назначен флутиказона пропионат в дозе 200 мкг в сутки. Ингаляцию было рекомендовано проводить с помощью спейсера с маской. Приступы астмы стали возникать значительно реже, 1–2 раза в месяц. Однако сохранялись ограничения в физической активности, подвижные игры вызывали приступы кашля и свистящего дыхания.

В связи с неполным контролем бронхиальной астмы после 3 мес лечения дозу флутиказона было решено увеличить до 375 мкг. Эту дозу ингаляционного кортикостероида ребенок получал около года. Состояние улучшилось, мальчик стал более активным, возникали довольно длительные до 3–4 мес периоды ремиссии. Однако дважды на фоне респираторной инфекции или перемены климата отмечались довольно тяжелые обострения, требовавшие госпитализации с проведением интенсивной терапии, с парентеральным и пероральным введением кортикостероидов.

Для достижения стабильного течения бронхиальной астмы доза флутиказона была увеличена до 500 мкг/сут. Приступы удушья прекратились, но при активной физической нагрузке и респираторной инфекции сохранялись проявления бронхиальной обструкции. Лечение в высокой дозе препарата продолжалось около 1,5 мес.

После того как ребенку исполнилось 4 года, было принято решение о назначении комбинированной терапии. Назначен флутиказон 250 мкг/сут и салметерол в дозе 50 мкг/сут (по 1 ингаляции каждого препарата 2 раза в день). На фоне этой терапии в течение 8 мес приступов удушья не отмечалось, эпизодически на фоне острого респираторного заболевания возникал приступообразный кашель, свистящее дыхание. Нормализовались показатели спирометрии и пикфлоуметрии. Физическая активность стала соответствовать возрасту.

Затем лечение ребенка было продолжено с помощью препарата, представляющего собой комбинацию 100 мкг флутиказона и 50 мкг салметерола в одном ингаляторе. Препарат назначен по 1 вдоху 2 раза в день. Ребенку и его родителям объяснена и показана техника ингаляции из порошкового ингалятора. Использование препарата не вызвало никаких трудностей.

В настоящее время ребенку 6 лет, лечение комбинированным препаратом продолжается более 1 года. Мальчик учится в школе, посещает занятия по плаванию, стал призером в соревновании по плаванию. Физическое развитие ребенка соответствует возрасту. Показатели функции внешнего дыхания – объем форсированного выдоха за 1 мин 94%, пиковая скорость выдоха 90% от нормальных предсказанных значений. ЭКГ без патологических изменений. Мать продолжила работу и, по ее словам, жизнь семьи стала более спокойной и стабильной.

Временное отсутствие препарата у ребенка и замена его на фликсотид в дозе 250 мкг/сут приводило к возникновению симптомов бронхиальной астмы, требующих приема сальбутамола, и снижению показателей пиковой скорости выдоха до

70% от нормальных предсказанных значений. Продолжение терапии комбинированным препаратом (флутиказон + салметерол) приводило к восстановлению бронхиальной обструкции и прекращению приступов затрудненного дыхания в течение первых дней приема препарата.

Этот клинический пример демонстрирует довольно распространенные ошибки в подходах к лечению бронхиальной астмы у детей. Бронхиальная астма тяжелого течения требует назначения ингаляционных кортикостероидов как можно в более ранние сроки.

При астме тяжелого течения воспалительные изменения в дыхательных путях имеют выраженный характер. Показано, что различия в тяжести течения бронхиальной астмы обусловлены выраженностью воспалительного ответа и количеством клеток воспаления, вовлеченных в аллергическое воспаление в бронхах [10, 11]. Более выраженный воспалительный процесс проявляется более частыми и тяжелыми симптомами бронхиальной обструкции, требующими частого использования бронхолитиков.

Такой значительный эффект ингаляционных кортикостероидов по сравнению с кромоном объясняется их мощным ингибирующим действием на большее число патогенетических звеньев аллергического процесса [12–14]. Эффективность лечения этими препаратами больных со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой проявляется более значительным снижением гиперреактивности бронхов и существенным улучшением функции внешнего дыхания по сравнению с эффектом действия кромонов. Более того, ингаляционные стероиды предотвращают ремоделирование дыхательных путей [15–17].

Необходимо помнить об угрозе летальных исходов при неконтролируемом течении бронхиальной астмы с тяжелыми обострениями. Достоверно показано, что применение ингаляционных кортикостероидов снижает риск смертности от астмы и частоту госпитализаций по поводу обострения заболевания [18–20].

Очень важно объяснение техники ингаляции противоастматических препаратов. В течение года ребенок получал ингаляции из дозирующего аэрозольного ингалятора без спейсера. Известно, что даже при максимально правильно выполненной ингаляции в легкие проникает не более 14–20% ингалируемого вещества, остальное оседает в ротоглотке или выносится в глотку из бронхов мерцательным эпителием и проглатывается [21]. Спейсер улучшает доставку препарата в дыхательные пути на 20% и имеет дополнительные преимущества по предупреждению раздражающего действия аэрозоля на верхние дыхательные пути [22, 23]. Следовательно, всем детям с бронхиальной астмой, особенно детям раннего возраста, необходимо рекомендовать использовать аэрозольные ингаляционные устройства только со спейсером. Крайне желательно, чтобы родители продемонстрировали лечащему врачу технику ингаляции из рекомендованного устройства, чтобы быть уверенными в правильности использования ингалятора.

Мультидиск активируется вдохом, так что поступление лекарственного вещества в легкие сопоставимо с использованием спейсера при дозирующем аэрозольном ингаляторе [24]. Более того, отмечено, что применение порошковых ин-

галяторов уменьшает риск системных побочных эффектов [25]. Кроме того, использование ингалятора 2 раза в день значительно увеличивает комплайнс терапии – выполнение пациентами предписаний врача.

В России в настоящее время используются три формулы кортикостероидов – беклометазона дипропионат, будесонид и флутиказона пропионат. При сопоставлении ингаляционных кортикостероидов выявлено, что для достижения одинакового клинического эффекта достаточно в 2 раза меньшей дозы флутиказона, чем при лечении будесонидом и беклометазоном [26–28].

Как уже было сказано, риск развития системных эффектов у всех ингаляционных кортикостероидов имеет дозозависимый характер и проявляется только при использовании высоких доз препаратов [29]. При этом, по-видимому, наиболее высокий риск системного действия имеется у беклометазона, что объясняется его фармакологическими характеристиками [30].

В представленном клиническом примере пациенту была назначена минимально эффективная доза флутиказона 200 мкг в сутки, и отсутствие эффекта заставило увеличить дозу препарата до 500 мкг. Контроль эффективности лечения, конечно, должен был быть проведен ранее, и отсутствие достижения полного контроля над астмой в течение месяца должно было заставить рассмотреть вопрос об увеличении дозы.

По мнению ряда авторов, наиболее эффективным подходом к терапии тяжелой бронхиальной астмы является назначение с самого начала адекватной дозы ингаляционного кортикостероида (более 400 мкг для беклометазона дипропината), лечение должно продолжаться не менее 3 мес, и в случае достижения полного контроля над астмой доза может быть снижена до поддерживающей [31, 32].

Представленный случай демонстрировал отсутствие стойкого эффекта от монотерапии довольно высокими дозами кортикостероидов. В подобных случаях повышение дозы ингаляционного кортикостероида влечет за собой увеличение риска системных эффектов, и поэтому наиболее целесообразный путь – добавление к терапии длительно действующих бронхолитиков. Как показал описываемый клинический пример, с помощью комбинированной терапии удастся достичь длительной ремиссии бронхиальной астмы, улучшить функцию внешнего дыхания и улучшить качество жизни не только ребенка, но и его семьи.

Молекулярный механизм синергизма флутиказона и салметерола может объяснить такой значительный клинический эффект [5–7]. В настоящее время проведены многоцентровые рандомизированные клинические исследования в разных странах мира, которые демонстрируют обоснованность комбинированной терапии при лечении тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмы [33, 34].

Назначение терапии больным с тяжелым течением заболевания должно проводиться под контролем специалиста, хотя решение о назначении ингаляционных кортикостероидов может быть принято и участковым педиатром для максимально быстрого достижения клинического эффекта. Пациенты со стабильным контролируемым течением заболевания впоследствии должны осматриваться врачом каждые 3 мес для подтверждения эффективности лечения, возможной коррекции терапии и исключения побочных эффектов.

Заключение

Ингаляционные кортикостероиды в настоящее время являются одними из наиболее тщательно изученных препаратов. Это позволяет достаточно широко использовать их в педиатрической практике в соответствии с показаниями и национальными рекомендациями по лечению бронхиальной астмы у детей.

При тяжелом и среднетяжелом течении бронхиальной астмы с выраженными изменениями функции внешнего дыхания необходимо как можно раньше начинать лечение этими препаратами. Важно быстро оказать ребенку помощь, предупредить возникновение приступов удушья, которые оказывают выраженное патофизиологическое и негативное психологическое действие на ребенка, и не допустить прогрессирования заболевания. После достижения эффекта от терапии необходимо определить минимальную дозу ингаляционного кортикостероида, которая обеспечивает контроль бронхиальной астмы.

При отсутствии эффекта от средних доз ингаляционных кортикостероидов лечение должно проводиться длительно совместно с длительно действующими β_2 -агонистами. Целесообразно использовать препараты с фиксированной комбинацией.

Эффективность лечения также зависит от информированности пациентов с бронхиальной астмой и их близких о самоконтроле бронхиальной астмы. С помощью этих трех составляющих – адекватная терапия, правильная техника ингаляции, правильное представление пациента о самоконтроле заболевания – можно достичь всех задач лечения и значительно улучшить качество жизни ребенка и его семьи.

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» РМЖ, приложение май 1998; 6(2): 3–48.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Национальные институты здоровья США. Национальный институт сердца, легких и крови. Пересмотр 2002.
3. Sorva R., Turpeinen M., Juntunen K., et al. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 808–15.
4. Sim D., Griffiths A., Armstrong D., et al. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Europ Resp J* 2003; 21(4): 633–36.
5. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M. Addend salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids. *Lancet* 1994; 344: 219–24.
6. Baraniuc J.N., Ali M., Brody D., et al. Glucocorticoids induce β_2 -adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 704–10.
7. Pang L., Knox A.J. Synergistic inhibition by β_2 -agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor- α , induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth-muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 79–85.
8. Collins S., Caron M.G., Lefkowitz R.J. β -Adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J. Biol Chem* 1988; 263: 9067–70.
9. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., et al. Comparison of addition of salmeterol of inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481–88.
10. Vrugt B., Wilson S., Underwood J.M., et al. Increased expression of interleukin-2 receptor in peripheral blood and bronchial biopsies from severe asthmatics. *Eur Respir J* 1994; 7: 2395.
11. Walker C., Virchow J.C., Blaser K. T cell subsets and their soluble products regulate eosinophilia in allergic and nonallergic asthma. *J Immunol* 1991; 136: 1829–35.
12. Barnes P. J., Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 332: 868–75.
13. Price J.F., Weller P.H. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglicate for the treatment of childhood asthma. *Resp Med* 1995; 89 (5): 363–8.
14. Johansson S.A., Meisen W.M.A.J., Pelikan D.M.V. Delayed asthmatic response and the protective effects of disodium cromoglicate and nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate. *Allergy Clin Immunol* 1996; 97(1, 3): 253.
15. Olivieri D., Chetta A., Del-Donno M., et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1864–71.
16. Nocker R.E., Weller F.R., Out T.A., et al. A double-blind study on the effect of inhaled corticosteroids on plasma protein exudation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1499–1505.
17. van Rensen E.L., Straathof K.C., Veselic-Charvat M.A., et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54: 403–8.
18. Guite H.F., Dundas R., Burney P.G. Risk factors for death from asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and cardiovascular disease after a hospital admission for asthma. *Thorax* 1999; 54: 301–07.
19. Ernst P., Spitzer W.O., Suissa S., et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268: 3462–64.
20. Suissa S., Ernst P., Benayoun S., et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332–6.
21. Newman S.P. Deposition and effects of inhalation aerosol. Lund, Rahms Trycken 1983.
22. Dolovich M., Ruffino R.E., Roberts R., et al. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest*. 1981; 80 65: 911–5.
23. O'Callaghan C., Barry P. Delivering inhaled corticosteroids to patients. *BMJ* 1999; 318: 410–1.
24. Brocklebank D., Wright J., Cates C., Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* 2001; 323: 896.
25. Williams J. Efficacy and easy of use of the fluticasone propionate multi-dose powder inhaler compared with the budesonide reservoir powder device in asthmatic children. *J Eur Respir* 1995; 8(Suppl 19): 469.
26. Barnes N., Hallett C., Harris T.A. An overview of monitoring peak expiratory flow rate (PEFR) for clinical trials comparing fluticasone propionate (FP) with budesonide (BUD). *Eur Respir J* 1996; 9 (Suppl. 23): 52–3.
27. Dahl R., Lundback B., Malo J. L., et al. Barnacle.. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. *Chest* 1993; 104: 1352–58.
28. Barnes P. J., Pederson S., Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids new developments. *Respir Crit Care Med* 1998; 157(3): 1–53.
29. Pedersen S., Fuglsang G... Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: a comparison of budesonide and beclomethasone. *Eur Respir J* 1988; 1: 433–5.
30. Barnes P. J. Inhaled glucocorticoids: new developments relevant to updating the Asthma Management Guidelines. *Respir Med* 1996; 90: 379–84.
31. Agertoft L., Pedersen S. A randomized double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide turbuhaler and fluticasone propionate diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 773–80.
32. Haahtela T., Jarvinen M., Kava T., et al Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700–5.
33. Woolcock A.J. In: Asthma & Rhinitis Ed. W. Busse & S.T. Holgate Blackwell 1995; 1; 1364–79.
34. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma. *BMJ* 2000; 320: 1368–73.