

Особенности фармакотерапии при тяжелой бронхиальной астме у детей

М.Е.Дроzhзhev

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Освещены современные подходы к фармакотерапии тяжелых форм бронхиальной астмы у детей. Дана характеристика и обоснование применения различных фармакологических средств при лечении детей с этой формой заболевания.
Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, дети, фармакотерапия

Pharmacotherapy in severe bronchial asthma in children

M.E.Drozhzhev

Moscow Research Institute of Paediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Public Health of the Russian Federation

The article deals with present-day approaches to pharmacotherapy of severe forms of bronchial asthma in children. The authors characterize and substantiate the use of various pharmacological means in treatment of children with this form of the disease.
Key words: severe bronchial asthma, children, pharmacotherapy

Тяжелая бронхиальная астма – одна из актуальнейших проблем педиатрической пульмонологии. По данным эпидемиологических исследований, доля тяжелых форм бронхиальной астмы среди всех случаев заболевания составляет от 3 до 5%. Тяжелая бронхиальная астма – наиболее частая причина инвалидности вследствие заболеваний легких в детском возрасте.

Установление тяжести бронхиальной астмы является весьма важной клинической задачей, поскольку определяет тактику лечения и наблюдения больного. Подробную клиническую характеристику тяжелой бронхиальной астмы дал А.Г.Чучалин в журнале *Consilium medicum* (2000) [1].

Тяжелую бронхиальную астму характеризует значительная частота приступов, повторных астматических состояний; возможность развития экстремальных, жизнеопасных ситуаций, выраженная степень бронхиальной обструкции, бронхиальной гиперреактивности, необходимость применения кортикостероидных препаратов. Формированию тяжелой бронхиальной астмы у детей способствуют: подростковый или младенческий возраст, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, осложнения приступного периода (пневмоторакс, массивный ателектаз), несоблюдение врачебных назначений родителями и пациентами (низкий уровень сотрудничества), недостаточность базисной терапии, неадекватность и несвоевременность начала лечения при развившемся приступе [2, 3]. Предполагается, что

тяжесть бронхиальной астмы может быть генетически детерминирована [4].

При морфологическом исследовании легочной ткани умерших детей выявлялось резкое вздутие легких и тотальная, вплоть до мельчайших бронхиол диффузная обструкция, вязкой слизью с эозинофилами, нейтрофилами, клетками десквамированного эпителия бронхов; отмечались утолщение и оголение базальной мембраны, гипертрофия мышечного слоя, склерозирование подслизистой и перибронхиальной ткани. Стенки бронхов и перибронхиальная ткань были инфильтрированы эозинофилами. В большинстве случаев констатированы явления пневмосклероза: утолщение стенок альвеол с разрастанием соединительной ткани и инфильтрацией эозинофилами. Имела место характерная картина длительного, выраженного аллергического воспалительного процесса [5].

Достижение контроля над течением бронхиальной астмы в международной и национальной программах считается основной целью лечения этого заболевания. Критериями успешного контроля являются отсутствие или минимальные проявления симптомов заболевания, отсутствие обращений за экстренной помощью по поводу обострений заболевания, минимальная потребность в симптоматическом лечении (короткодействующих β_2 -агонистов), отсутствие ограничений в активности больного, нормализация функциональных показателей внешнего дыхания, отсутствие побочных действий лекарственных средств.

Успешный контроль бронхиальной астмы у детей с тяжелыми формами возможен только при использовании фармакологических средств и прежде всего кортикостероидных препаратов, обладающих наибольшей способностью прерывать течение хронического аллергического воспалительного процесса. Эти препараты занимают ведущее место в лечении тяжелых форм заболевания у детей.

Для корреспонденции:

Дроzhзhev Михаил Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела пульмонологии, Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Адрес: Москва, 127412, ул. Талдомская, 2

Телефон: (095) 487-90-20

Статья поступила 17.11.2002 г., принята к печати 25.12.2002 г.

Действие глюкокортикоидных гормонов разнообразно. Установлено, что противовоспалительный эффект кортикостероидов при бронхиальной астме обусловлен как блокированием выброса медиаторов аллергического воспаления, так и ингибированием накопления клеток и их активации. Кортикостероиды уменьшают проницаемость сосудистой стенки; индуцируя синтез липокортина, они ингибируют фосфолипазу A2 и уменьшают возможности для синтеза липидных медиаторов из арахидоновой кислоты [6]. Кроме того, эти гормоны восстанавливают чувствительность β_2 -адренорецепторов в бронхах, повышают уровень цАМФ потенцируя вызванную адреномиметиками стимуляцию аденилатциклазы [7]. Спектр положительных эффектов глюкокортикоидов при бронхиальной астме [8]:

- уменьшают выраженность симптомов (кашля, одышки);
- уменьшают выработку слизи;
- улучшают показатели проходимости бронхов;
- предупреждают развитие отсроченной реакции при проведении бронхопровокационного теста;
- существенно уменьшают гиперреактивность бронхов;
- снижают содержание эозинофилов, тучных клеток и активированных (CD 25+ и HLA-DR+) лимфоцитов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости;
- уменьшают эозинофильную инфильтрацию слизистой и подслизистой оболочек бронхов;
- угнетают синтез альвеолярными макрофагами ЛТВ4 и тромбоксана A2 *in vivo*;
- снижают количество клеток, экспрессирующих мРНК для интерлейкинов 4 и 5 и увеличивают количество γ -интерферон-продуцирующих клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости;
- увеличивают соотношение реснитчатых клеток к бокаловидным в бронхиальном эпителии;
- увеличивают количество интраэпителиальных нервов;
- восстанавливают эпителий бронхов;
- улучшают оксигенацию;
- снижают вероятность рецидивов обострений бронхиальной астмы;
- предупреждают переход обострения бронхиальной астмы в астматический статус;
- уменьшают потребность в бронхолитиках.

Разработка и широкое внедрение ингаляционных форм кортикостероидных средств в 70-х годах прошлого столетия открыли широкие перспективы успешного лечения тяжелых форм бронхиальной астмы. К препаратам класса ингаляционных кортикостероидов, применяемым в настоящее время, относятся беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, будесонид, флунисолид, триамцинолона ацетонид (см. таблицу).

Современные ингаляционные кортикостероиды имеют низкую всасываемость в желудочно-кишечном тракте и низкую биодоступность. Ингаляционное введение кортикостероидов быстро создает высокую концентрацию лекарственного вещества непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных действий [9]. Ингаляционные кортикостероиды эффективно подавляют пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена, что снижает темпы развития склеротического процесса в стенке бронхов, угнетают образование анти-

тел и иммунных комплексов, способствуют восстановлению поврежденного эпителия [10], успешно подавляют неспецифическую бронхиальную гиперреактивность [11].

Необходимость длительного приема ингаляционных кортикостероидных средств при тяжелом течении бронхиальной астмы была показана в исследовании [12]. Нормализация основных объемно-скоростных функциональных показателей внешнего дыхания отмечалась только после 2 мес приема будесонида. Максимальная степень снижения выраженности симптомов заболевания, сопровождающаяся снижением потребности в короткодействующих β_2 -агонистах, отмечена через 8 мес непрерывного приема препарата. Подавление бронхиальной гиперреактивности на гистамин отмечалось только через 22 мес приема. Эти наблюдения свидетельствуют о медленной регрессии воспалительных изменений в бронхиальном дереве даже при приеме мощных противовоспалительных средств – кортикостероидов.

Эффект ингаляционных кортикостероидов при тяжелой бронхиальной астме является дозозависимым. При исследовании эффекта различных доз ингаляционного кортикостероидного препарата (будесонида) установлено, что степень улучшения показателей функции внешнего дыхания, уменьшения интенсивности симптомов астмы и снижения частоты использования β_2 -агонистов зависела от дозы применяемого кортикостероида [13].

У больных с тяжелой формой бронхиальной астмы была продемонстрирована преимущественная эффективность использования высоких доз ингаляционных кортикостероидных средств (флутиказона и будесонида) по сравнению с кортикостероидами, применяемыми перорально. При этом у больных, получавших ингаляционные кортикостероиды, отмечено значительно более существенное снижение частоты и выраженности астматических симптомов, увеличение показателей внешнего дыхания, уменьшение потребности в β_2 -агонистах по сравнению с больными, получавшими пероральные кортикостероидные препараты [14]. Использование ингаляционных кортикостероидов в средних и высоких дозах показало их большую эффективность по сравнению с альтернирующей терапией преднизолоном [15].

Ингаляционные глюкокортикоидные препараты, абсорбируясь из легких, подвергаются быстрой биотрансформации в печени с образованием метаболитов, не имеющих глюкокортикоидной активности, что объясняет минимальный системный эффект при их применении [16]. Ингаляционные кортикостероидные препараты, используемые в средних терапевтических дозах, не дают побочных эффектов в виде проявлений экзогенного гиперкортицизма, отставания в физическом развитии, остеопороза [17, 18], не оказывают по-

Таблица. Дозировки ингаляционных кортикостероидных препаратов, применяемых у детей (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», 1997)

Ингаляционный кортикостероид	Средние дозы мкг	Высокие дозы мкг
Беклометазона дипропионат	400–600 *	> 600
Будесонид	200–400	> 400
Флунисолид	500–1000	> 1000
Флутиказон	200–400 *	> 400
Триамцинолона ацетонид	800–1000	> 1000

* У детей раннего возраста доза беклометазона составляет 200–300 мкг/сут, флутиказона – 100–200 мкг/сут.

давящего действия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [19].

Доказано, что длительное использование беклометазона дипропионата в течение ряда лет не вызывает структурных повреждений слизистой оболочки дыхательных путей, не оказывает побочного действия на мукоцилиарный клиренс. Более того, длительное назначение ингаляционных кортикостероидов способствует бронхиальному цилиогенезу и восстановлению поврежденного эпителия. При анализе морфобиоптатов слизистой бронхов у пациентов, получающих ингаляционные кортикостероидные препараты, показана нормализация соотношения бокаловидных и реснитчатых клеток [20].

Проспективные исследования ингаляционных кортикостероидов доказывают высокую эффективность этих препаратов в предупреждении обострений заболевания. При этом снижается также частота тяжелых обострений, требующих использования пероральных кортикостероидов [21].

Показано, что больные, которым были назначены ингаляционные кортикостероиды, госпитализируются в 2 раза реже, чем больные, не имеющие подобных назначений. Именно широкое использование ингаляционных кортикостероидных препаратов рассматривается некоторыми авторами как основная причина снижения частоты госпитализаций больных с обострением бронхиальной астмы [22].

Прослежена взаимосвязь частоты смерти от астмы и ее медикаментозного лечения. Ежемесячное применение больным по меньшей мере одного дозирующего ингалятора с кортикостероидом снижает риск фатального или очень тяжелого (near-fatal) приступа бронхиальной астмы на 10% по сравнению с больными, не имевшими таких назначений [23]. При анализе смертности больных астмой, проведенном в Англии, установлено, что смертность от нее неуклонно снижается, несмотря на то, что распространенность заболевания растет. Авторы считают, что главной причиной этого является распространение как среди врачей, так и среди больных понимания воспалительной природы бронхиальной астмы и необходимости профилактического лечения ингаляционными кортикостероидами [23].

В последние годы все большее подтверждение находит тот факт, что хроническое аллергическое воспаление при бронхиальной астме может приводить к развитию необратимых изменений в легочной ткани [24, 25]. Пневмосклероз, признаки стойкой бронхиальной обструкции иногда обнаруживаются у детей, больных тяжелой бронхиальной астмой. Эти изменения резистентны к воздействию кортикостероидов. Необратимая бронхиальная обструкция является следствием неконтролируемого воспаления в бронхах [26]. Предупреждение развития необратимых изменений в легочной ткани, наряду с достижением клинического эффекта, является одной из задач противовоспалительной терапии, в том числе кортикостероидной, при тяжелой бронхиальной астме у детей. Показано, что длительное использование ингаляционных кортикостероидов замедляет или предупреждает снижение функциональных параметров внешнего дыхания у больных с бронхиальной астмой [27].

Наряду с кортикостероидными средствами в настоящее время в длительном лечении детей с тяжелой бронхиальной астмой используются препараты, оказывающие длительное

бронхорасширяющее действие. Важнейшими среди этих средств являются пролонгированные β_2 -агонисты.

К группе пролонгированных β_2 -агонистов относятся два препарата – сальметерол и формотерол. Сальметерол является частичным, а формотерол – полным агонистом β_2 -адренорецепторов. Оба препарата дают выраженный бронхорасширяющий эффект, который сохраняется по крайней мере 12 ч, однако действие формотерола начинается быстрее [28–32]. Системные эффекты (снижение уровня калия, уровня глюкозы, сердцебиение, уровень артериального давления) сальметерола и формотерола сходны, однако системные эффекты сальметерола более продолжительны [33].

Системные эффекты формотерола сравнимы с таковым при использовании эквивалентных доз салбутамола [34]. Формотерол в 215 раз более активен как бронходилататор по сравнению с салбутамолом и только в 88 раз сильнее снижает содержание сывороточного калия [35].

Терапевтический индекс формотерола превышает в 2,5 раза таковой у салбутамола.

Быстрое начало действия формотерола позволяет использовать этот препарат с целью купирования острых приступов бронхиальной астмы. Так, лучший контроль заболевания отмечался у больных с тяжелой бронхиальной астмой, получавших формотерол регулярно и по потребности, по сравнению с больными, получавшими салбутамолом [36]. Использование формотерола в качестве препарата первой линии по сравнению с тербуталином является более эффективным, так как при этом снижается количество тяжелых обострений астмы [37]. К тому же формотерол хорошо переносится, а выраженность побочных эффектов не отличается от таковой при применении других β_2 -агонистов [38].

В исследовании FACET (Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy) показано, что тяжелые обострения бронхиальной астмы при сочетанном использовании больными формотерола и будесонида в течение 12 мес наблюдаются значительно реже, чем у пациентов, получавших только ингаляционный кортикостероидный препарат [39]. Преимущество комбинированной терапии показано также при сравнительном исследовании эффективности сальметерола в сочетании с флутиказоном и изолированного назначения будесонида [40]. В то же время тяжесть обострений не различалась у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с пациентами, получавшими только ингаляционный кортикостероидный препарат.

Таким образом, введение в комплекс лекарственных назначений больным с плохо контролируемой бронхиальной астмой пролонгированных β_2 -агонистов является более предпочтительным, чем увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов [41].

Использование препаратов теофиллина в лечении бронхиальной астмы в настоящее время ограничено, что связывают с невысоким терапевтическим индексом этой группы препаратов [42–47]. Теофиллин дает ряд побочных эффектов. Его метаболизм подвержен влиянию ряда широко используемых медикаментов, таких, как верапамил, циметидин, эритромицин, изониазид и др. Вместе с тем теофиллин наряду с бронхорасширяющим действием обладает свойством улучшать мукоцилиарный клиренс, оказывает позитивное влияние на работу дыхательных мышц, улучшает легоч-

ный кровоток. Кроме этого, теофиллин обладает противовоспалительными свойствами. Показано, что препараты теофиллина в комбинации с ингаляционными кортикостероидами могут с успехом применяться при лечении больных с нестабильной бронхиальной астмой и служить альтернативой использованию пролонгированных β_2 -агонистов в составе комбинированной терапии при тяжелой бронхиальной астме.

Среди новых средств, используемых для лечения детей с бронхиальной астмой, важное место занимают антилейкотриеновые препараты [48]. Хотя они рекомендуются преимущественно для лечения больных с легкой и среднетяжелой формами астмы, в настоящее время имеются данные об их эффективности и при тяжелой форме заболевания. Как известно, антилейкотриеновые препараты разделяются на ингибиторы синтеза лейкотриенов и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Зайлехон – первый синтезированный ингибитор синтеза лейкотриенов, но неудобство его использования (4 раза в день) и возможность повышения уровня печеночных трансфераз в крови ограничили его применение. Препараты зафирлукаст и монтелукаст – антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Добавление этих антилейкотриенов к ингаляционным кортикостероидным средствам при лечении больных с тяжелой бронхиальной астмой позволяет снизить дозу стероидов [49]. Монтелукаст вызывает быстрое улучшение самочувствия больных и уменьшение симптомов астмы, сопровождающееся снижением потребности в β_2 -агонистах, уже после приема первой дозы препарата. После 12 нед лечения монтелукастом в дозе 10 мг один раз в день (на ночь) у взрослых пациентов отмечено существенное повышение объема форсированного выдоха за 1 с в сравнении с группой, получавшей плацебо [50]. Также отмечено существенное уменьшение дневных симптомов астмы, уменьшение количества ночных пробуждений вследствие приступов, повысилась оценка качества жизни пациентами, получавшими препарат. В контролируемом исследовании длительностью в 1 год не было отмечено формирования привыкания к монтелукасту [51]. У больных, получавших ингаляционные кортикостероиды, включение в комплекс терапии монтелукаста вызывало значимое повышение объема форсированного выдоха за 1 с в сравнении с группой, получавшей только ингаляционные стероиды (беклометазон).

Использование антилейкотриеновых препаратов в комбинации с ингаляционными кортикостероидами наиболее оправдано у детей, страдающих «аспириновой» бронхиальной астмой. Эта форма астмы, как известно, отличается тяжелой течением [52]. У пациентов с «аспириновой» астмой, 87% из которых получали кортикостероиды внутрь или в ингаляциях, или и то и другое, добавление к лечению монтелукаста позволило добиться существенного повышения объема форсированного выдоха за 1 с и снижения потребности в β_2 -агонистах [53]. Наблюдение за детьми 6–16 лет с бронхиальной астмой различной тяжести, получавшими монтелукаст на фоне базисной терапии, [54] также продемонстрировало высокую клиническую эффективность препарата, в особенности у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Среди новых путей лечения больных тяжелой бронхиальной астмой наиболее рациональным представляется метод элиминации или снижения уровня сывороточного иммуно-

глобулина *E*. С этой целью в настоящее время на основе моноклональных антител синтезирован препарат *E* 25. Его действие заключается в блокаде участков молекулы иммуноглобулина *E*, ответственных за связь с рецепторами тучных клеток. Безопасность и переносимость *E* 25 была изучена в том числе и у детей, страдающих тяжелой формой бронхиальной астмы. Выработки антител к *E* 25 не отмечено, препарат хорошо переносился [55]. Клинические исследования *E* 25 свидетельствуют, что уже после первой инъекции препарата уровень сывороточного иммуноглобулина *E* снижается, уменьшается выраженность ранней и поздней реакции в ответ на ингалируемый аллерген. Показано, что при применении *E* 25 возможна отмена или снижение дозировок используемых кортикостероидов у больных тяжелой бронхиальной астмой [56]. Использование *E* 25 приводило к снижению числа обострений бронхиальной астмы и уменьшению использования кортикостероидных препаратов по поводу этих обострений. Кроме этого, улучшалось качество жизни больных [57]. Подобные исследования эффективности и безопасности препарата *E* 25 проведены и у детей с тяжелой бронхиальной астмой. Они показали отсутствие токсичности и хорошую переносимость препарата, его высокую эффективность [58].

При лечении больных тяжелой бронхиальной астмой могут быть эффективными такие средства, как метотрексат, тропандомицин, циклоспорин, препараты золота. Они способствуют снижению дозировок кортикостероидов у этих больных, но не находят широкого применения в связи с высокой токсичностью, частотой побочных нежелательных действий [59].

Среди разрабатываемых в настоящее время средств патогенетической терапии бронхиальной астмы можно отметить препараты, обладающие свойствами блокады действия интерлейкинов 4 и 5. Как известно у больных с атопией имеется генетический дефект регуляции синтеза интерлейкина-4 и нарушены механизмы контроля Th_2 лимфоцитов [60]. Клинические исследования показывают, что у больных бронхиальной астмой уровень интерлейкина-4 повышен в сыворотке и бронхоальвеолярном лаваже. Для бронхиальной астмы характерна эозинофильная инфильтрация слизистой бронхов. Интерлейкин-5 является ответственным за развитие эозинофильного воспаления способствуя росту, созреванию, миграции эозинофилов [61]. Разработка препаратов, блокирующих интерлейкин-4, достигла стадии клинических исследований. [62].

Фармакотерапия при тяжелом обострении бронхиальной астмы у детей

Вопросы терапии при обострении бронхиальной астмы являются чрезвычайно важными в педиатрической пульмонологии. Развитие катастрофических ситуаций при бронхиальной астме обычно связано с недооценкой тяжести состояния и неправильным лечением больного при развитии тяжелого обострения заболевания.

Кортикостероидные препараты следует назначать при лечении обострения тяжелой бронхиальной астмы как можно раньше. Использование кортикостероидных средств при тяжелом обострении бронхиальной астмы надежно ку-

пирует это обострение, предотвращает его прогрессирование, при этом снижается длительность обострения заболевания, уменьшается частота госпитализаций [63]. В практической деятельности предпочтение отдается кортикостероидам средней длительности действия, в частности преднизолону. К препаратам средней продолжительности действия относятся также метилпреднизолон, преднизон. Мощный противовоспалительный эффект преднизолон сочетает с минимальной минералокортикоидной активностью. При выведении детей из тяжелого обострения бронхиальной астмы обычно дозы внутривенно вводимого преднизолон составляют 2–3 мг на 1 кг массы в сутки [64].

Считается, что максимально эффективной дозой метилпреднизолон при лечении больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы является доза от 1 до 2 мг на 1 кг массы в сутки, и дальнейшее увеличение дозы кортикостероидов не является эффективным [65]. Имеются данные об отсутствии различий в терапевтическом действии средних и низких доз кортикостероидов, назначаемых при терапии больных с обострением бронхиальной астмы [66]. Вместе с тем отмечена дозозависимость эффекта преднизолон, используемого при обострении бронхиальной астмы. в дозах от 0,2 до 0,6 мг 1 кг массы в сутки [67]. Поэтому однозначно не может быть отвергнута целесообразность использования при развитии критических, жизнеопасных ситуаций (тяжелое астматическое состояние, асфиксический синдром) высоких доз кортикостероидных гормонов. При этом доза внутривенно вводимого преднизолон может составлять 10–15 мг на 1 кг массы в сутки [68]. Эффективность назначения таких высоких доз преднизолон объясняется, по-видимому, тем, что в больших количествах глюкокортикоиды не только оказывают опосредованное через рецепторы действие, но и непосредственно влияют на клеточную мембрану.

В настоящее время перспективным при обострении бронхиальной астмы считается использование ингаляционных кортикостероидов. Такой путь может являться альтернативой использованию системных кортикостероидов при нетяжелом обострении бронхиальной астмы. Доказана эффективность такого подхода при легком и среднетяжелом обострении заболевания у больных, регулярно получающих терапию ингаляционными кортикостероидами [69]. Использование ингаляционных кортикостероидов при развитии обострения заболевания может снижать потребность в госпитализации, предупреждать прогрессирование обострения [70].

При лечении обострения бронхиальной астмы наряду с кортикостероидами обязательным является использование препаратов, обладающих бронхолитическим свойством. В настоящее время для использования с этой целью предпочтение отдается препаратам, относящимся к группе короткодействующих селективных β_2 -адреномиметиков.

β_2 -агонисты при обострении астмы могут применяться в виде дозированного ингалятора с использованием спейсера, прерывистого или пролонгированного назначения препаратов через небулайзер.

В настоящее время широкое распространение получило использование при острых состояниях β_2 -агонистов через небулайзеры. Считается, что такое их применение способствует быстрому купированию затяжных приступов, астма-

тических состояний. К преимуществам небулайзерной терапии относятся отсутствие необходимости в координации дыхания с поступлением аэрозоля, возможность использования достаточных доз препарата, непрерывная подача лекарства с помощью компрессора, отсутствие газа фреона, который может усиливать бронхиальную реактивность, а также быстрая доставка лекарственного препарата в дыхательные пути [71].

Показано, что применение высоких доз β_2 -агонистов при помощи комбинации дозированных аэрозоль – спейсер (4–6 доз на введение) может быть столь же эффективным, как использование небулайзера [72]. Кроме этого, используют парентеральное (внутривенное или внутримышечное) введение β_2 -агонистов, однако при этих путях введения отмечается значительное увеличение побочных эффектов. Поэтому в последние годы отмечается отказ от парентерального назначения β_2 -агонистов. У детей несомненное предпочтение отдается ингаляционному пути назначения этих препаратов [73].

Больной с тяжелым обострением, выраженной бронхиальной обструкцией нуждается в более высоких дозах ингалируемых β_2 -агонистов, чем пациенты с менее тяжелой степенью обструкции. Больным с резко выраженной степенью бронхиальной обструкции, рефрактерной к прерывистой терапии β_2 -агонистами посредством небулайзера, может понадобиться непрерывное назначение бронходилататоров через небулайзер [74]. Комбинация β_2 -агонистов с антихолинергическими препаратами оказывает более выраженный бронходилатирующий эффект, чем изолированное применение β_2 -агонистов, и оказывается более безопасным [75, 76].

Роль теофиллина в лечении обострений бронхиальной астмы оценивают неоднозначно [77, 78]. Так, в отчете группы экспертов (EPR-2) «Рекомендации по диагностике и лечению астмы» (1997) не рекомендуется широкое применение метилксантинов при обострениях бронхиальной астмы [79].

Вместе с тем использование эуфиллина, основным действующим началом которого является препарат метилксантинового ряда – теофиллин, при лечении тяжелых обострений бронхиальной астмы является весьма эффективным.

Известно, что оптимальный терапевтический эффект достигается при концентрации теофиллина в крови 10–20 мкг/мл [80]. При астматическом состоянии используется внутривенное капельное введение эуфиллина, в физиологическом растворе из расчета 4–6 мг на 1 кг массы тела на одно введение. Вводится эуфиллин одновременно с преднизолоном. Время внутривенной инфузии составляет 1,5–2 ч. Концентрация теофиллина в крови, как показали исследования О.Н.Тарасовой, составляла после окончания инфузии около 11 мкг/мл. Суточная доза эуфиллина не должна превышать 20 мг на 1 кг массы в сутки. В это количество входит и эуфиллин, назначаемый внутрь. Тщательный учет количества принимаемого эуфиллина, медленное, капельное его внутривенное введение, распределение дозы в течение суток позволяют избежать нежелательных эффектов от его применения [81].

Лечение больных детей с тяжелыми формами бронхиальной астмы трудная и важная проблема детской пульмонологии. Вместе с тем не допустить развития обострения, преду-

предить наступление опасных для жизни больного ребенка ситуаций – основная задача детского врача. Постоянное наблюдение за детьми, больными бронхиальной астмой, назначение адекватного профилактического лечения позволяет успешно контролировать течение заболевания.

Литература

- 1 Чучалин А Г Тяжелые формы бронхиальной астмы *Consilium medicum* 2000, 10 411–414
- 2 Sierra Martinez J I Round table Severe asthma in pediatrics Concepts and predisposing factors *All Immunopathol (Madr)* 1999, 27 2 43–46
- 3 Дрогжов М Е, Богорад А Е, Костюченко М В, Соколова Л В и др Жизнеугрожающая форма бронхиальной астмы у детей *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2001, 2 27–34
- 4 Богорад А Е Клинико-генетические особенности бронхиальной астмы у детей Автореф дисс канд мед наук М 1996
- 5 Клембовский А И Еремеева А С Морфологические проявления аллергического воспаления при бронхиальной астме *Бронхиальная астма у детей* Под ред С Ю Каганова М 1999, 105–129
- 6 Peers S H, Flower R J The role of lipocortin in corticosteroid actions *Am Rev Respir Dis* 1990, 141 148–221
- 7 Shleimer R P Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma *Am Rev Respir Dis* 1990, 141 59–69
- 8 Паттерсон Р, Грэммер Л К, Гринбергс П А Аллергические болезни Диагностика и лечение Перевод с англ Под ред А Г Чучалина 2000
- 9 Agertoft L, Pedersen S Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma *N Engl J Med* 2000, 343 15 1064–1069
- 10 Laitinen L A, Haahtela T Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroids *Am Rev Respir Dis* 1991, 143 423–427
- 11 Barnes P J Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness *Am Rev Respir Dis* 1990, 141 970–976
- 12 Van Essen-Zandvliet E E, Hughes M D, Waalkens H J, et al Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airways responsiveness, and symptoms in children with asthma *Am Rev Resp Dis* 1992, 146 547–554
- 13 Busse W W, Chervinsky P, Condemni J, et al Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101 457–463
- 14 Nelson H S, Bernstein I L, Fink J, et al Oral glucocorticosteroid-sparing effect of budesonide administered by Turbuhaler A double-blind, placebo-controlled study in adults with moderate to severe chronic asthma *Chest* 1998, 113 1264–1271
- 15 Mash B, Bheekie A, Jones P W Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma *Cochrane Database Syst Rev* 2000, 2 10–11
- 16 Toogod J H Complication of topical steroid therapy for asthma *Am Rev Respir Dis* 1990, 141 89–96
- 17 Balfour-Lynn L Growth and childhood asthma *Arch Dis Child* 1986 61 1049–1055
- 18 Medici T C, Grebski E, Hacki M, et al Effect of one year treatment with inhaled fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate on bone density and bone metabolism a randomised parallel group study in adult asthmatic subjects *Thorax* 2000, 55 5 375–382
- 19 Freigang B, Ashford D R Adrenal cortical function after long-term beclomethasone aerosol therapy in early childhood *Ann Allergy* 1990, 61 4 342–344
- 20 Juniper E F, Kline P A, Vanzieleghe M A, et al Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics *American Review of Respiratory Disease* 1990 142 832–836
- 21 Donahue J G, Weiss S T, Livingston J M, et al Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma *JAMA* 1997, 277 887–891
- 22 Cacciottolo J M, Balzan M V, Buhagiar A Hospitalization of adults for asthma and inhaled corticosteroid use in an island population *Respir Med* 1997 91 411–416
- 23 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 3462–3464
- 24 Дрогжов М Е, Каганов С Ю Гормональнозависимая бронхиальная астма у детей Клинические особенности и лечение *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1995, 6 31–37
- 25 Костюченко М В, Значение стереорентгенограмметрии в диагностике пневмоклероза при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей Автореф дисс канд мед наук М 1996
- 26 Lange P, Parner J, Vestbo J, et al A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma *N Engl J Med* 1998, 339 1194–1200
- 27 Dompeling E, van Schayck C P, van Grunsven P M, et al Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids A 4-year prospective study *Ann Intern Med* 1993, 118 770–778
- 28 Van Noord J, Smeets J, Raatmakers J Salmeterol versus formoterol in patients with moderate and severe asthma onset and duration of action *Eur Respir J* 1996, 9 1684–1688
- 29 Rabe K F, Linden A S Mechanisms of duration of action of inhaled long-acting β_2 -agonists In Pauwels R, O Byrne P M (eds) β_2 -agonists in Asthma Treatment Lung Biology in Health and Disease New York Marcel Dekker 1997, 106 131–156
- 30 Seberova E, Andersson A Oxis® (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI *Respir Med* 2000, 94 607–611
- 31 Politiek M J, Boorsma M, Aalbers R Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction *Eur Respir J* 1999, 13 988–992
- 32 Palmqvist M, Persson G, Lazer L, et al Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients onset of action, duration of effect and potency *Eur Respir J* 1997, 10 2484–2489
- 33 Juniper E F, Svensson K, O Byrne P M, et al Asthma quality of life during 1 year treatment with budesonide with or without formoterol *Eur Respir J* 1999, 14 1038–1043
- 34 Rott Z, Bocskai C, Poczi M, et al Formoterol (Oxis(r)) Turbuhaler(r) has a more favorable therapeutic index ratio than salbutamol pMDI in asthma *Am J Resp Crit Care Med* 2001, 163 5 2 643
- 35 Guhan A R, Cooper S, Osborne J, et al Systemic effects of formoterol and salmeterol a dose response comparison in healthy subjects *Thorax* 2000 55 650–656
- 36 Shrewsbury S, Pyke S, Britton M Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) *BMJ* 2000, 320 1368–1373
- 37 Barnes P J, O Byrne P M, Rodriguez-Roisin R, et al From the Oxis and Pulmicort Turbuhaler In the Management of Asthma (OPTIMA) international study group Treatment of mild persistent asthma with low doses of inhaled budesonide alone or in combination with formoterol *Thorax* 2000, 55 (Suppl 3) S5
- 38 Pauwels R A, Lofdahl C -G, Postma D S, et al Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group *N Engl J Med* 1997 337 1405–1411
- 39 Kips J C, O Connor B J, Inman M D, et al A long-term study of the anti-inflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161 996–1001

40. Condem J.J., Goldstein S., Kahlberg C., et al. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma: Salmeterol Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 383–389.
41. Murray J.J., Church N.L., Anderson W.H., et al. Concurrent use of salmeterol with inhaled corticosteroids is more effective than inhaled corticosteroid dose increases. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 173–180.
42. Pauwels R.A. New aspects of the therapeutic potential of theophylline in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 548–553.
43. Aubier M.A., Muriano D., Viies N., et al. Increased ventilation caused by improved diaphragmatic efficiency during aminophylline infusion. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 148–154.
44. Parker J.O., Ashekian P.B., Di Giorgi S., West R.O. Hemodynamic effects of aminophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1967; 35: 366–372.
45. Honguchi T., Tachikawa S., Kasahara J., et al. Suppression of airway inflammation by theophylline in adult bronchial asthma. *Respiration* 1999; 66: 124–127.
46. Skinner M.H. Adverse reactions and interactions with theophylline. *Drug Saf* 1990; 5: 275–285.
47. Evans D.J., Taylor D.A., Zetterstrom O., et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412–1418.
48. Богорад А.Е., Погосий Н.Н. Антилейкотриеновые препараты в терапии детей, больных бронхиальной астмой. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. А.Д.Царегородцева, В.А.Таболина. М.: Медпрактика-М 2002; 255–271.
49. Lofdahl C.G., Reiss T.F., Leff J.A., et al. Randomized, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87–90.
50. Reiss T.F., Chervinsky P., Edwards T., et al. Montelukast (MK-0476), a CysLT₁ receptor antagonist, improves the signs and symptoms of asthma over a 3 month treatment period. *Eur Respir J* 1996; 9: 23: 273.
51. Bjermer L., Bisgaard H., Bousquet J., et al. Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma. design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy-trial). *Respir Med* 2000; 94: 6: 612–621.
52. Каганов С.Ю., Нестеренко В.Н., Погосий Н.Н. Аспириновая астма. Бронхиальная астма у детей. Под ред. С.Ю.Каганова. М.: Медицина 1999; 228–235.
53. Kuna P., Malmstrom K., Dahlen S.E., et al. Montelukast (MK-0476), a CysLT₁ receptor antagonist, improves asthma control in aspirin-intolerant asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 55: 4: 975.
54. Томилова Л.Б., Насташева Т.Л., Жмаев А.Ф., и др. Эффективность сингуляра при бронхиальной астме у детей. Материалы конференции "Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии". М.: 2000; 162.
55. Boushey H.A. Experience with a monoclonal antibody in allergic disease. Presented at 56th Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, CA 2000.
56. Milgrom H., Fick R.B. Jr., Su J.Q., et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966–1973.
57. Boushey H.A. Experience with a monoclonal antibody in allergic disease. Presented at 56th Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, CA, 2000.
58. Milgrom H., Nayak A., Berger W., et al. The efficacy and safety of rhuMab-E25 (E 25) in children with allergic asthma. Presented at 56th Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego CA, 2000.
59. Harold B., Kaiser M.D. New and alternative pharmacologic therapy in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21: 3.
60. Любимова О.И. Иммунологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2002; 39–43.
61. Eagan R.W., Umland S.P., Cuss F.M., et al. Biology of interleukin-5 and its relevance to allergic disease. *Allergy* 1996; 51: 71–81.
62. Borish L.C., Nelson H.S., Lanz M.I., et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma: A phase I/II randomized placebo-controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 60: 1816–1823.
63. Fiel S.B., Swartz M.A., Glanz K., et al. Efficacy of short-term corticosteroid therapy in outpatient treatment of acute bronchial asthma. *Am J Med* 1983; 75: 259–262.
64. Каганов С.Ю., Иошпа Л.Л., Меньшова К.И., Догель Н.В. Кортикостероидная терапия при бронхиальной астме у детей. Вопросы охраны материнства и детства 1983; 5: 7–12.
65. Marquette C.-H., Stach B., Cardot E., et al. High-dose and low-dose systemic corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 22–27.
66. Manser R., Reid D., Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
67. Haskell R.J., Wong B.M., Hansen J.E. A double-blind, randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1324–1327.
68. Palitzsch D. Kortikosteroide in der Kinderheilkunde. *Fortschrs med* 1980; 98: 10: 364–366.
69. Lahdensuo A., Haahtela T., Herrala J., et al. Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ* 1996; 312: 48–52.
70. Rodrigo G., Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 57: 698–701.
71. Muers M.F. Overview of nebuliser treatment. *Thorax* 1997; 52 (suppl 2): 25–30.
72. Fuglsang G., Pedersen S. Comparison of Nebuhaler and nebulizer treatment of acute severe asthma in children. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 109–113.
73. Williams S., Seaton A. Intravenous or inhaled salbutamol in severe acute asthma? *Thorax* 1977; 32: 555–558.
74. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М.: 1997.
75. Rebuck A.S., et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1986; 80: 5–10.
76. Beck R. Use of ipratropium bromide by inhalation in treatment of acute asthma in children. *Arch Pediatr* 1995; 2 (suppl 2): 145–148.
77. Fanta C.H., Rossing T.H., McFadden E.R. Treatment of acute asthma. Is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated? *Am J Med* 1986; 80: 5–10.
78. Siegel D., et al. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-2 adrenergic-agonist in treatment of acute exacerbation of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 283–286.
79. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2. Ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы (перевод). National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute 1997.
80. Woodcock A.A., Johnson M.A., Geddes D.M. Theophylline prescribing, serum concentrations, and toxicity. *Lancet* 1983; 2: 610–613.
81. Тарасова О.Н. Применение препаратов теофиллина при бронхиальной астме у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. А.Д.Царегородцева, В.А.Таболина. М.: Медпрактика-М 2002; 228–234.