

Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение будесонида у кормящих грудью матерей, страдающих бронхиальной астмой

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 17.06.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Особого внимания и контроля над состоянием здоровья требуют кормящие грудью матери, страдающие бронхиальной астмой. Результаты исследования, описанного в статье, подтверждают необходимость продолжения базисной терапии ингаляционным будесонидом в период кормления грудью и позволяют матерям, страдающим бронхиальной астмой, быть уверенными в безопасности использования современного оптимального противовоспалительного лечения болезни и не беспокоиться о возможности системного воздействия препарата на ребенка.

Ключевые слова: будесонид, ингаляционные глюкокортикостероиды, грудное молоко.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с участием разнообразных клеточных элементов [1]. В настоящее время ключевыми препаратами для достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Противовоспалительный эффект ИГКС связан с их ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию цитокинов, вмешательство в метаболизм арахидоновой кислоты и синтез лейкотриенов и простагландинов, снижение проницаемости микрососудов, предотвращение прямой миграции и активации клеток воспаления, повышение чувствительности β -рецепторов гладкой мускулатуры. Поддерживающая терапия ингаляционными глюкокортикостероидами позволяет контролировать симптомы бронхиальной астмы, уменьшает частоту обострений болезни и количество госпитализаций, повышает каче-

ство жизни, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает гиперреактивность бронхов и уменьшает бронхоконстрикцию при физической нагрузке.

Практические рекомендации и протоколы ведения пациентов с бронхиальной астмой охватывают практически все возрастные категории населения. Однако особенно-го контроля над состоянием здоровья требуют беременные женщины и кормящие грудью матери, страдающие бронхиальной астмой персистирующего течения, вне зависимости от степени тяжести болезни. В такое ответственное для себя и малыша время они должны чувствовать себя в безопасности, будучи уверенными в том, что болезнь находится под контролем. Добиться этого можно только используя в качестве базисной терапии ингаляционные глюкокортикостероиды.

В настоящее время доступно не так много данных, свидетельствующих о безопасности применения глюкокортикостероидов у беременных, и практически нет наблюдений

E.A. Vishneva, L.S. Namazova-Baranova

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

Application of budesonide in breastfeeding mothers with bronchial asthma

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of respiratory tract. Breastfeeding mothers suffering from bronchial asthma require attention and control over their health status. The results of research described in the article confirm the need for a continued baseline therapy using the inhalant budesonide in the breastfeeding period and allow mothers suffering from bronchial asthma to be sure of safety in application of modern optimal anti-inflammatory disease treatment and not to worry about a possibility of systemic effect of the medication on the baby.

Key words: budesonide, inhalant glucocorticosteroids, breast milk.

за кормящими матерями. Список препаратов, разрешенных к применению у этих категорий больных бронхиальной астмой, крайне мал. По эпидемиологическим данным, освещенным в литературе, ингаляционный глюкокортикостероид будесонид, используемый беременными женщинами, не повышает риск врожденных пороков развития плода и не влияет на нормальный исход беременности [2, 3]. Это подтверждают результаты крупных контролируемых рандомизированных исследований [4]. Кроме того, современные протоколы по ведению астмы в период беременности рекомендуют применять будесонид во время беременности [5], так как возможность появления нежелательных эффектов крайне мала, а риск последствий обострения бронхиальной астмы значительно перевешивает любые проявления нежелательных явлений [6]. До недавнего времени в распоряжении практикующих врачей были данные о прохождении только оральных глюкокортикостероидов в грудное молоко [7–9]. Современные концепции терапии бронхиальной астмы с использованием иГКС продиктовали необходимость получения сведений о проникновении данных лекарственных препаратов в грудное молоко и возможном влиянии на ребенка. Эта информация имела огромное значение не только для специалистов, разрабатывающих план терапии, но и для самих кормящих матерей, использующих иГКС.

Anette Falt et al. было проведено исследование, определившее концентрации будесонида в грудном молоке и плазме кормящих женщин, страдающих астмой и получающих базисную терапию — ингаляционный будесонид (Пульмикорт Turbuhaler). Результаты исследования позволили оценить системное воздействие на младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

В открытое, одноцентровое исследование было включено восемь кормящих матерей, страдающих бронхиальной астмой и их детей [10]. Все женщины получали базисную терапию ингаляционным будесонидом в дозе 200 или 400 мкг дважды в день не меньше 3 мес. Такие дозы были выбраны как репрезентативные для большинства кормящих матерей с астмой, поскольку этим женщинам, как правило, доза в период беременности и лактации была снижена.

Грудное молоко и образцы плазмы крови для расчета фармакокинетических параметров отбирались через 8 ч после ингаляции будесонида. Для детей экспозиция была рассчитана на основе средней концентрации будесонида в молоке. Концентрация будесонида в плазме крови детей исследовалась через 1–1,5 ч после первого кормления грудью и ингаляции матери ГКС (т.е. близко к ожидаемой младенческой C_{max}).

Концентрация будесонида в грудном молоке отражала концентрацию препарата в материнской плазме и всегда была ниже (во всех временных точках для всех пациентов с обеими дозами), поддерживая его пассивную диффузию между плазмой и молоком. Была выявлена прямая корреляция между концентрацией будесонида в плазме крови и грудном молоке. Среднее соотношение концентрации препарата в молоке/плазме составило 0,46 (0,428 после ингаляции 200 мкг будесонида и 0,502 при использовании препарата в дозировке 400 мкг). Период полувыведения препарата в материнской плазме составил от 2,6 до 2,9 ч, а в грудном молоке — от 2,06 до 2,04 ч после применения дозы 200 и 400 мкг, соответственно (табл.). Средняя концентрация будесонида в грудном молоке (C_{av}) через 8 ч после ингаляции препарата составила 0,105–0,219 нмоль/л, что соответствует 0,0068–0,0142 мкг/кг в сут — чрезвычайно низкой дозе. Контрольную группу в исследовании составили 37 не кор-

Пульмикорт®
Суспензия
(будесонид)

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Работает быстрее, чем системные ГКС¹⁻³
- Эффективнее, чем системные ГКС⁴⁻⁶
- Уникальный профиль безопасности⁷
- Единственный иГКС для детей от 6 мес.⁸⁻¹⁰
- Единственный иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин⁸⁻¹⁰
- Снижает риск и продолжительность госпитализаций¹¹

Имеет противопоказания и побочные эффекты.
Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции

1. Rodrigo G. Chest 1999; 121:1977–1987. 2. Rowe BH. Cochrane Systematic Reviews 2001, DOI: 10.1002/14651858. 3. Ellul-Micallet R. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 419–422. 4. Higenbottam et al. Biodrugs. 14(4):247–254, October 2000. 5. Matthews EE. et al. Acta Paediatrica 1999;88(8):841–3. 6. Gunen H. et al. European Respiratory Journal 2007;29(4):660–7. 7. Wilson AM. Chest 1998; 114: 1022–7. 8. www.FDA.gov. 9. Видаль 2008. 10. Silverman H., et al. AAAI 2005;95(6): 566–70. 11. Rodrigo GJ Chest 2006; 130: 1301–1311.

Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания):
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1
тел.: +7 495 799 56 99, факс: +7 495 799 56 98
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека

Таблица. Фармакокинетические параметры будесонида в плазме и грудном молоке

	Будесонид 200 мкг дважды в день (n = 4)	Будесонид 400 мкг дважды в день (n = 4)
Плазма		
AUC (nmol·h/L) ^a	2,95 (15%)	5,24 (32%)
C _{av} (nmol/L) ^a	0,246 (15%)	0,437 (32%)
C _{max} (nmol/L) ^a	0,977 (21%)	1,713 (44%)
t _{max} (min) ^b	30 (12)	20 (14)
t _{1/2} (h) ^a	2,64 (15%)	2,90 (19%)
Грудное молоко		
AUC (nmol·h/L) ^a	1,26 (25%)	2,63 (51%)
C _{av} (nmol/L) ^a	0,105 (25%)	0,219 (51%)
C _{max} (nmol/L) ^a	0,390 (24%)	0,778 (52%)
t _{max} (min) ^b	32 (20)	43 (23)
t _{1/2} (h) ^a	2,06 (28%)	2,04 (11%)
Грудное молоко и плазма		
M/P AUC ratio	0,428 (25%)	0,502 (19%)

Примечание:

a — геометрические значения (коэффициент отклонения); b — арифметические значения (стандартное отклонение).

AUC — площадь под фармакокинетической кривой (зависимость концентрации от времени), C_{av} — средняя концентрация в плазме крови, C_{max} — максимальная концентрация, t_{max} — время достижения максимальной концентрации, t_{1/2} — период полувыведения, M/P AUC ratio — соотношение концентрации препарата в грудном молоке и плазме.

мещах женщин, использующих будесонид в дозировке 200 мкг один раз в день или 400 мкг дважды в день. Фармакокинетические параметры для кормящих женщин сравнивались с данными контрольной группы. Результаты исследования не выявили достоверных различий, хотя в референтной группе отмечалась изменчивость показателей. Учитывая, что проникновение будесонида из материнской плазмы в грудное молоко происходит посредством пассивной диффузии и зависит от концентрации в плазме, полученные в исследовании результаты могут быть применены к другим ингаляционным/интраназальным формам, содержащим этот препарат.

По результатам исследования приблизительная суточная доза будесонида, получаемая младенцем, исходя из средней концентрации в грудном молоке, составила примерно 0,3% (от 0,28 до 0,29%, в соответствии с величиной ингалируемой дозы будесонида) от суточной материнской дозы. Проводимые расчеты учитывали 100%-ю биодоступность будесонида у младенцев при приеме внутрь, несмотря на то, что у взрослых этот показатель, по результатам исследований, равен всего лишь 10%. Средняя концентрация будесонида в плазме младенцев определялась как 1/600 концентрации пре-

парата в материнской плазме (при предположении о полной биодоступности препарата у младенцев при приеме внутрь). Концентрации будесонида в плазме крови были определены у 5 детей, и все полученные результаты были ниже предполагаемых количественных пределов (0,02–0,04 нмоль/л), что указывает на незначительное количество будесонида, получаемое детьми через грудное молоко.

Это исследование стало первым, определившим концентрации ингаляционных глюкокортикостероидов в грудном молоке. Было обнаружено, что базисная терапия ингаляционным будесонидом у кормящих женщин с бронхиальной астмой в дозировке 200 или 400 мкг дважды в день имеет лишь незначительное системное воздействие на младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Эти результаты подтверждают необходимость продолжения базисной терапии ингаляционным будесонидом в период кормления грудью. Результаты исследования позволяют кормящим матерям, страдающим бронхиальной астмой, быть уверенными в безопасности использования современного оптимального противовоспалительного лечения болезни и не беспокоиться о возможности системного воздействия препарата на ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: М-Студио, 2009. — 245 с.
2. Kallen B., Rydhstroem H., Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 93. — P. 392–395.
3. Norjavaara E., de Verdier M.G. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — V. 111. — P. 736–742.
4. Silverman M., Sheffer A., Diaz P.V. et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide // Asthma Ann. Allergy Immunol. — 2005. — V. 95. — P. 566–70.
5. National Asthma Education and Prevention Program working group report on managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment — update 2004.

NIH Publication number 05–5236. US Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, 2005.

6. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. — New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
7. Katz F.H., Duncan B.R. Entry of prednisolone into human milk // NEJM. — 1975. — V. 293. — P. 1154.
8. Ost L., Wettrell G., Bjorkheim I., Rane A. Prednisolone excretion in human milk // J. Pediatr. — 1985. — V. 106. — P. 1008–1011.
9. McKenzie S.A., Selley J.A., Agnew J.E. Secretion of prednisone into breast milk // Arch. Dis. Child. — 1975. — V. 50. — P. 894–896.
10. Falt A., Bengtsson T., Kennedy B-M. et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — V. 120 (4). — P. 798–802.