

# Применение ингаляционного глюкокортикостероида беклометазона дипропионата (Кленил УДВ) в базисной терапии бронхиальной астмы у детей

**И.К. Волков**

Бронхиальная астма (БА) является самым частым хроническим заболеванием легких у детей. По разным оценкам, ею страдает 0,1–10,0% детского населения, и в последние годы отмечается рост заболеваемости. Развитие БА связано с комплексным воздействием внутренних и внешних факторов. Внутренние (врожденные) факторы обуславливают генетическую предрасположенность человека к возникновению БА, атопии, гиперреактивности бронхов. Внешние факторы многочисленны и непосредственно вызывают манифестацию БА или ее обострение. К числу основных из них относят воздействие аллергенов, вирусных и бактериальных инфекций, диету, курение, социально-экономический статус и число членов семьи. Наиболее частыми факторами, ответственными за начало и обострение БА у детей, являются аллергены и респираторные инфекции [1, 2].

## Патогенез БА

В основе развития БА лежит хроническое (аллергическое) воспаление бронхов, тесно связанное с бронхиальной гиперреактивностью [1]. Воспаление бронхов служит главной отличительной чертой БА и характеризуется дисплазией и десквамацией эпителия, увеличением числа бокаловидных желез, миграцией воспалительных клеток и продукцией различных медиаторов. Клеточный состав и другие показатели воспаления зависят от возраста больного, от триггеров и могут быть разными в зависимости от фенотипа БА. Воспалительный процесс затрагивает все структуры стенки бронха: эпителиальный покров, базальную мембрану, бронхоассоциированную лимфоидную ткань, сосуды, гладкие мышцы, причем каждая из указанных структур реагирует по-своему. Длительное аллергическое воспаление может приводить к структурным изменениям стенки дыхательных путей, гипертрофии гладких мышц, утолщению базальной мембраны, снижению эластичности

сосудов, отложению коллагена, изменению соотношения эпителиальных и бокаловидных клеток в пользу последних. Описываемая морфологическая картина в значительной степени специфична для БА. Воспаление носит персистирующий характер и сохраняется в интервалах между обострениями. Структурные изменения в дыхательных путях формируются по мере течения заболевания и чаще наблюдаются у взрослых. Установлено, что раннее адекватное лечение противовоспалительными препаратами может иметь профилактическое значение в отношении морфологических изменений у больных БА. Течение заболевания характеризуется чередованием обострений и ремиссий. Тяжесть обострений (приступов) и длительность ремиссии определяют тяжесть заболевания и, соответственно, объем применяемой терапии.

В основе приступа БА может лежать острая аллергическая реакция, которая наступает в течение нескольких минут после контакта с причинным аллергеном и длится 30–40 мин. В изолированном виде она встречается у немногих больных БА. В большинстве случаев наблюдается более сложная реакция на провокацию: после нескольких часов благополучного периода наступает постепенное ухудшение бронхиальной проходимости, получившее название реакции поздней фазы, или отсроченной реакции [1, 3]. При реализации реакции поздней фазы происходят следующие события: 1) повышение сосудистой проницаемости, основную роль в этом процессе играют гистамин, лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и, возможно, брадикинин; 2) экспрессия молекул адгезии на эндотелии (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) и их взаимодействие с лигандами/рецепторами лейкоцитов (LFA-1, VLA-4), что приводит к миграции лейкоцитов по поверхности эндотелия (эффект “роллинга”), а затем к твердому закреплению клеток на эндотелии сосудов в месте реакции (основные пусковые молекулы – IL-4 и TNF-α); 3) трансмембранная миграция, или диапедез воспалительных клеток (хемокины RAF, C-C) [1, 3].

Вторичная недостаточность антиоксидантных ферментов, выявляющаяся при БА, может приводить к повышению уровня свободных радикалов, образующихся в процессе реализации NADPH-оксидазного пути метаболизма кисло-

**Игорь Константинович Волков** – профессор кафедры детских болезней лечебного факультета 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

рода. Кроме прямого повреждающего действия на клетки тканей дыхательных путей, радикалы кислорода, по-видимому, способны индуцировать секрецию хемокинов, что приводит к усилению инфильтративного компонента воспаления [3].

Таким образом реализуется сложный механизм аллергического воспаления в респираторной системе. В связи с этим современные подходы к лечению БА включают длительное применение противовоспалительной терапии, целью которой является устранение аллергического воспаления в слизистой оболочке бронхов, уменьшение гиперреактивности бронхов, восстановление бронхиальной проходимости и предупреждение структурной перестройки респираторной системы.

### Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии БА

Под базисной терапией понимают регулярное длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей. Базисная терапия определяется индивидуально с учетом тяжести заболевания на момент осмотра больного и корректируется в зависимости от достигаемого эффекта. У детей старше 6 лет базисная терапия проводится под контролем функции внешнего дыхания. В настоящее время к препаратам базисной терапии относят глюкокортикостероиды (ГКС), кромоны, антилейкотриеновые средства,  $\beta_2$ -агонисты длительного действия и иммуноактивные средства (анти-IgE). Наиболее широко используются ингаляционные ГКС (ИГКС). Эти препараты, действующие в основном локально, обладают выраженной противовоспалительной активностью (рисунок). Они способны подавлять как острое, так и хроническое воспаление. Наблюдаемое под воздействием ИГКС обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов сопровождается уменьшением их гиперреактивности, урежением приступов БА и способствует достижению ремиссии. Используется доза ИГКС, соответствующая тяжести заболевания, и при достижении контроля доза титруется до минимальной поддерживающей. Ингаляционные ГКС влияют на воспаление, но не вылечивают болезнь. При прекращении лечения симптомы болезни могут возобновляться [1, 2, 4]. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости длительного применения ИГКС при тяжелом течении БА (не менее 6–8 мес), однако даже при длительной ремиссии после отмены препарата возможно возобновление симптомов заболевания [1, 4, 5].

Побочные системные эффекты редки. Современные ИГКС (беклометазон, будесонид, флутиказон) оказывают минимальное общее воздействие. Риск возникнове-

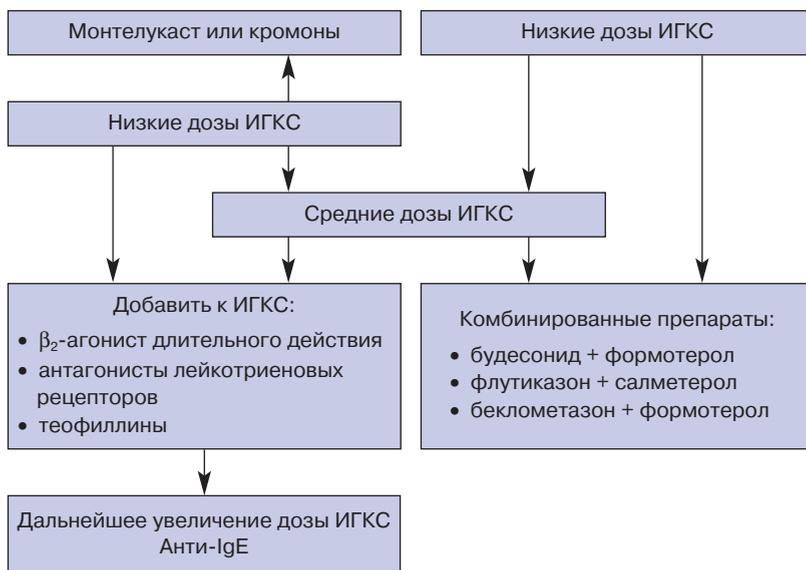
Сравнительные эквивалентные суточные дозы ИГКС для базисной терапии у детей старше 5 лет (по GINA, 2011)

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат	100–200	>200–400	>400
Будесонид	100–200	>200–400	>400
Будесонид суспензия	250–500	>600–1000	>1000
Циклесонид	80–160	>160–320	>320
Флунизолид	500–750	>750–1250	>1250
Флутиказона пропионат	100–200	>200–500	>500

ния побочных системных эффектов повышается с увеличением дозы препаратов и определяется индивидуальной чувствительностью организма, однако системные эффекты ИГКС значительно меньше, чем у системных ГКС. Менее чем у 5% пациентов отмечается оральная кандидоз, несколько чаще встречается дисфония.

### Беклометазона дипропионат

Одним из современных ИГКС является беклометазона дипропионат (БДП) – препарат с высокой местной противовоспалительной и противоаллергической активностью. Беклометазона дипропионат тормозит высвобождение медиаторов воспаления, повышает продукцию липомодулина – ингибитора фосфолипазы  $A_2$ , снижает высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает синтез простагландинов, предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшая образование воспалительного экссудата и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, что приводит к замедлению процессов инфильтрации и грануляции [1, 6]. Препарат увеличивает количество активных  $\beta$ -адренорецепторов, нейтрализует их десенситизацию, восстанавливает у больного реакцию на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения. Под действием БДП снижается количество тучных клеток в слизи-



Алгоритм базисной терапии при БА у детей [1].

Единственный беклометазон для небулайзерной терапии бронхиальной астмы



# Кленил® УДВ

Беклометазон, суспензия для ингаляций 800 мкг/2 мл, 20 ампул

- Беклометазон является единственным ИГКС, вошедшим в «Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств»\*
- Дозировка Кленила УДВ соответствует рекомендациям Глобальной стратегии лечения и профилактики БА для детей (2006)
- Кленил УДВ обеспечивает преимущество терапии при переводе на БДП ДАИ\*\*
- Входит в ЖНВЛП\*\*\* и ОНЛС\*\*\*\*



Реклама

вызывает побочных эффектов, характерных для системных ГКС.

Терапевтический эффект БДП развивается обычно через 5–7 дней курсового применения. Особенность фармакокинетики препарата заключается в том, что после ингаляционного введения часть дозы, которая попадает в дыхательные пути, всасывается в легких. В легочной ткани БДП быстро гидролизуется до беклометазона монопропионата, который, в свою очередь, гидролизуется до беклометазона. Часть дозы, которая ненамеренно проглатывается, в значительной степени инактивируется при «первом прохождении» через печень. В печени происходит процесс превращения БДП в беклометазона монопропионат и затем – в полярные метаболиты. Связывание с белками плазмы активного вещества, находящегося в системном кровотоке, составляет 87% [1, 6].

Доза БДП зависит от возраста пациента и тяжести заболевания. Сравнительные дозы ИГКС для детей старше 5 лет представлены в таблице.

В настоящее время выпускается **Кленил УДВ** – препарат в виде суспензии для небулайзерной терапии, содержащий 400 мкг БДП в 1 мл. Препарат рекомендован для лечения БА у детей старше 6 лет и взрослых [6].

Начальную дозу Кленила УДВ подбирают с учетом степени тяжести заболевания. В зависимости от индивидуального ответа пациента дозу препарата можно увеличивать до появления клинического эффекта или снижать до минимальной эффективной дозы. Для взрослых рекомендуется доза 800 мкг (1 однодозовая ампула на одну ингаляцию через небулайзер) 1–2 раза в сутки, для детей от 6 лет – 400 мкг (половина однодозовой ампулы на одну ингаляцию через небулайзер) 1–2 раза в сутки [6].

### Клиническая эффективность Кленила УДВ

Изучению эффективности небулайзерной формы БДП (Кленила УДВ) посвящен ряд научных исследований, в которых сравнивали эффективность различных средств доставки препарата и различных ИГКС для небулайзерного

той оболочке бронхов, уменьшаются отек эпителия и секреция слизи бронхиальными железами. Препарат также вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов, уменьшает их гиперреактивность и улучшает показатели функции внешнего дыхания. В клинической практике наиболее показательным при лечении ИГКС является снижение частоты обострений и госпитализаций.

Беклометазона дипропионат не обладает минералокортикоидной активностью и в терапевтических дозах не

\* Лекарственные средства ВОЗ: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EssMedsList\\_15th-ru.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EssMedsList_15th-ru.pdf)

\*\* БДП ДАИ – беклометазона дипропионат, дозированный аэрозольный ингалятор

\*\*\* Беклометазон, суспензия для ингаляции, включен в перечень ЖНВЛП (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. № 2199-р)

\*\*\*\* Приказ Минздравсоцразвития России № 1340Н от 10.11.2011



People and ideas for innovation in healthcare

### ООО «Къези Фармасьютикалс»

127055, Москва, Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1  
Тел.: (495) 967-12-12, факс: (495) 967-12-11  
[www.chiesi.ru](http://www.chiesi.ru)

использования. Так, J. Bousquet et al. в контролируемом исследовании у взрослых пациентов с БА сравнивали эффективность и безопасность использования 1600 и 3200 мкг БДП в виде аэрозоля через небулайзер, 800 мкг БДП в виде дозированного аэрозоля через спейсер и плацебо [7]. Лечение проводилось в течение 3 нед. Эффект оценивали по функции внешнего дыхания, данным метахолинового теста и клиническим симптомам. Наилучшие результаты были получены при использовании небулизированного БДП в дозе 3200 мкг/сут. Все режимы терапии хорошо переносились и были эффективны. Препарат не влиял на уровень кортизола. Отмечено удобство дозирования аэрозоля и улучшение его доставки в легкие.

По данным С. Terzano et al., при применении суспензии БДП в дозе 800 мкг/сут и суспензии будесонида в дозе 1000 мкг/сут у 127 детей в возрасте от 6 до 14 лет с легкой и среднетяжелой БА были получены сходные результаты в отношении влияния на функцию внешнего дыхания и частоты побочных эффектов [8].

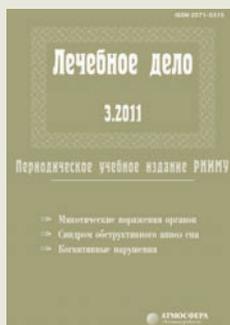
С. Delacourt et al. сравнивали эффективность суспензии БДП в дозе 800 мкг/сут и суспензии будесонида в дозе 750 мкг/сут у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет с тяжелой БА [9]. Исследование было многоцентровым и продолжалось 14 нед. Было отмечено, что введение препаратов в виде суспензии через небулайзер является эффективным и безопасным. Частота обострений снизилась при применении 800 мкг/сут БДП на 37,5%, при применении 750 мкг/сут будесонида – на 23,3%. Серьезных нежелательных явлений не выявлено.

Таким образом, при необходимости назначения высоких доз ИГКС применение препарата Кленил УДВ является эффективным и безопасным вариантом лечения.

Следует обратить внимание на то, что при достижении контроля над заболеванием необходимо каждые 3 мес проводить коррекцию терапии, поскольку после достижения терапевтического эффекта многие пациенты самостоятельно прекращают использовать ИГКС, тем самым нарушая контроль за течением заболевания. Для профилактики побочных эффектов при длительном использовании ГКС следует регулярно осматривать ротовую полость, измерять рост, артериальное давление, проводить денситометрию и офтальмологическое обследование, оценивать функцию надпочечников.

### Список литературы

1. Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”. 3-е изд., испр. и доп. М., 2008.
2. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children older than 5 Years) // <http://www.ginasthma.org>
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2010) // <http://www.ginasthma.org>
4. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С. // Иммунопатол., аллергол. и инфектол. 2001. № 3. С. 38.
5. Геппе Н.А. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: Практ. рук. для врачей. М., 2008.
6. Кленил УДВ – инструкция по препарату // <http://www.chiesi.ru>
7. Bousquet J. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. Suppl. B. P. S11.
8. Terzano C. et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2000. V. 4. P. 17.
9. Delacourt C. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. P. 27. ●



## Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.**

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

**Подписной индекс 20832**



## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

**Подписной индекс 81610**