

Пульмикорт суспензия при бронхиальной астме у детей – больше чем просто хорошее средство в ряду многих

Н.А. Геппе, Ф.И. Петровский

Бронхиальная астма (БА) является самым распространенным хроническим заболеванием в детском возрасте [1]. Согласно результатам исследования AIRCEE, в России 33% детей с БА каждую неделю испытывают внезапные тяжелые приступы; кроме того, в течение года обращаются за неотложной помощью 36% пациентов, а 27% посещают врача из-за ухудшения течения заболевания [2]. Одним из наиболее негативных последствий БА в нашей стране является исключительно высокая доля детей, пропускающих занятия в школе из-за БА – 68% (в Центральной и Восточной Европе – 54%, в Западной Европе – 43%) [3]. Таким образом, БА отличается не только высокой распространенностью, но и значительным медицинским и социальным ущербом.

Известно, что применение современных средств базисной терапии способно приводить к значительному снижению выраженности симптомов и частоты обострений БА, улучшению переносимости физических нагрузок и функции легких у детей, при этом разные препараты могут существенно отличаться по клинической эффективности [1]. Успех длительной профилактической терапии БА в детской популяции определяется большим количеством факторов, не имеющих прямого отношения к фармакодинамике (например, свойствами ингаляционной системы доставки препарата, отношением родителей к лечению и конкретным лекарственным средствам и др.) [1]. В данной статье рассматриваются некоторые уникальные свойства **суспензии Пульмикорта** (будесонида) для небулайзерной терапии – препарата, отвечающего всем требованиям к эффективному и безопасному лечению детской БА.

Пульмикорт суспензия является одним из наиболее изученных препаратов для применения у детей с БА. К настоящему времени опубликованы данные по крайней мере 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности этого средст-

ва, которые были проведены в разных возрастных группах детей (от 3 мес до 18 лет) при различной степени тяжести БА [4]. Было установлено, что суспензия Пульмикорта для небулайзерной терапии существенно превосходит плацебо по влиянию на выраженность симптомов БА, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, частоту обострений и функцию легких [4]. Также была продемонстрирована высокая безопасность этого препарата [4]. Не стоит, однако, относиться к суспензии Пульмикорта просто как к еще одному хорошему средству в ряду многих. Проведенные исследования показали, что благодаря особой лекарственной форме и фармакологическим свойствам будесонида Пульмикорт суспензия существенно отличается от других **ингаляционных глюкокортикостероидов** (ИГКС). Клиническая эффективность будесонида определяется его уникальными свойствами, включающими высокую глюкокортикостероидную активность и способность долго задерживаться в ткани легких; его безопасность обеспечивают низкая системная биодоступность, а также относительно небольшие липофильность и объем распределения [5, 6].

Преимущества небулайзерной терапии у детей

Эффективность небулайзерной терапии БА у детей многократно обсуждалась на страницах отечественных медицинских журналов [7, 8]. Однако требуют отдельного упоминания некоторые особенности этого способа ингаляционной доставки препаратов и его преимущества в сравнении с использованием **порошковых ингаляторов** (ПИ) и **дозированных аэрозольных ингаляторов** (ДАИ) в сочетании со спейсером.

При доставке лекарственных средств через небулайзер используются более высокие дозы, чем в случае ПИ и ДАИ. Небулайзерная терапия открывает широкие возможности для назначения высоких доз лекарственных средств и проведения непрерывных ингаляций. Это особенно актуально при обострении БА и при проведении высокодозовой стартовой терапии для быстрого достижения контроля заболевания. В целом легочная депозиция препаратов при применении небулайзера составляет 10–15%, что несколько ниже таковой у ПИ [9, 10]. Однако при этом до 75% номинальной дозы остается в пределах самого небулайзе-

Наталья Анатольевна Геппе – профессор, зав. кафедрой детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.

Федор Игоревич Петровский – докт. мед. наук, зав. кафедрой аллергологии и клинической иммунологии Ханты-Мансийского государственного медицинского института.

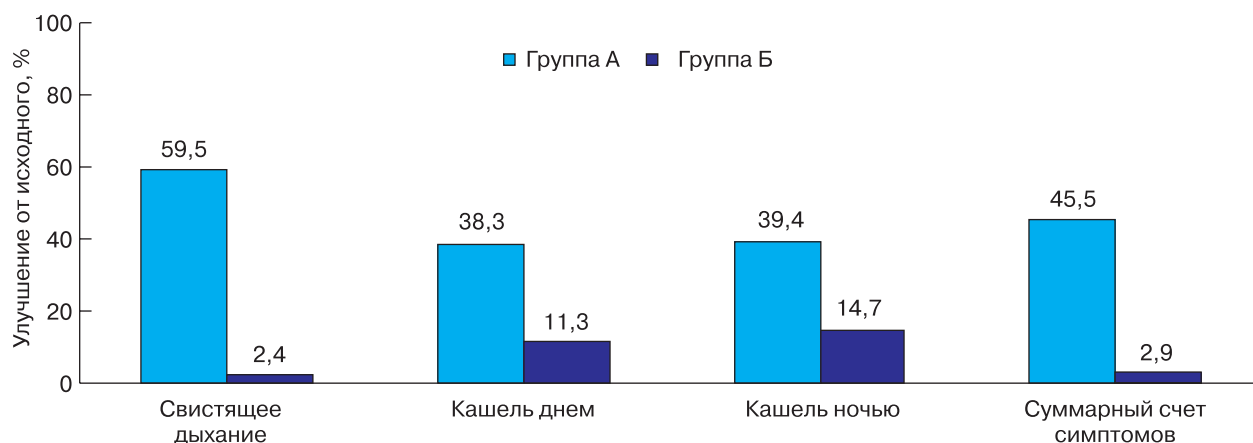


Рис. 1. Улучшение клинических симптомов БА (в % по сравнению с исходным уровнем) через 1 нед терапии суспензией Пульмикорта: группа А – в высокой дозе (2 мг/сут) с последующим снижением; группа Б – в фиксированной дозе (0,5 мг/сут); различия достоверны ($p < 0,05$).

ра (на стенках камеры, мундштука или маски), благодаря чему проглоченная фракция не превышает 10–15%, что ведет к снижению суммарной системной биодоступности [9]. При использовании ДАИ и ПИ 70–90% номинальной дозы оседает в ротоглотке, впоследствии проглатывается и после метаболизма при первом прохождении через печень вызывает системные эффекты [1]. Таким образом, назначение более высоких доз ИГКС через небулайзер не ведет к увеличению риска системных побочных эффектов по сравнению с ДАИ и ПИ.

Преимуществом небулайзерной терапии перед применением ДАИ со спейсером у детей младшей возрастной группы служит также отсутствие необходимости в плотном прилегании лицевой маски [11]. Это связано с тем, что небулайзер создает поток аэрозоля, отсутствующий в спейсере. Плотное прилегание лицевой маски при использовании ДАИ со спейсером требует определенного уровня согласия и понимания процедуры со стороны ребенка, добиться чего подчас бывает невозможно. Кроме того, при небулайзерной терапии существует возможность ингалировать смесь нескольких препаратов (например, будесонида и бронхолитика), что может быть особенно важным при терапии обострений БА [12].

Суспензия Пульмикорта как средство стартовой терапии БА

Возможность применения через небулайзер высоких доз суспензии Пульмикорта и гибкого их изменения выглядит очень привлекательной, особенно с целью быстрого достижения контроля симптомов с последующим снижением дозы до минимальной, соответствующей тяжести заболевания и обеспечивающей необходимый эффект.

У детей в возрасте от 6 мес до 3 лет с персистирующими проявлениями БА (симптомы БА на протяжении более 40% дней из предшествовавших 3 мес) суспензию Пульмикорта применяли в двух режимах: в дозе 1 мг дважды в день со снижением дозы на 25% каждые 2 дня или в постоянной дозе (0,25 мг дважды в день) [13]. Стартовая тера-

пия в высокой дозе с последующим снижением приводила к более быстрому и существенному уменьшению выраженности симптомов уже в течение первой недели лечения в сравнении с фиксированной дозой (рис. 1). Кроме того, высокодозовая стартовая терапия приводила к снижению потребности в использовании β_2 -агонистов короткого действия более чем в 2 раза (на 67%), а фиксированная доза – только на 44% ($p = 0,002$). Также было установлено, что высокодозовая стартовая терапия суспензией Пульмикорта не сопровождается угнетением синтеза эндогенного кортизола и снижением функциональной активности надпочечников при стимуляции синтетическим аналогом адренкортикотропного гормона.

С другой стороны, было показано, что для достижения и поддержания контроля БА у детей со среднетяжелым течением заболевания достаточно длительного применения суспензии Пульмикорта в относительно небольших дозах. Изучалась эффективность препарата в дозах 0,25 мг дважды в день или 1 мг дважды в день в течение 18 нед у детей в возрасте 5–47 мес, при этом объем терапии мог корректироваться врачом каждые 3 нед в зависимости от симптомов заболевания [14]. К окончанию лечебного периода применение суспензии Пульмикорта в обеих дозах сопровождалось значительным и равнозначным улучшением симптоматики, при этом время до достижения первых 7 последовательных дней без симптомов БА в обеих группах составило 1 мес. Следовательно, для достижения контроля БА более важна длительность терапии, чем начальная доза препарата.

В нескольких плацебоконтролируемых исследованиях оценивалась эффективность различных дозировок суспензии Пульмикорта в лечении легкой и среднетяжелой персистирующей БА у детей разных возрастных групп (от 6 мес до 8 лет). В одно из таких исследований были включены 480 детей в возрасте от 6 мес до 8 лет, из которых 31% на момент включения уже использовали ИГКС [15]. Пациенты в течение 12 нед получали суспензию Пульмикорта через небулайзер в одной из 4 дозировок: 0,25 мг

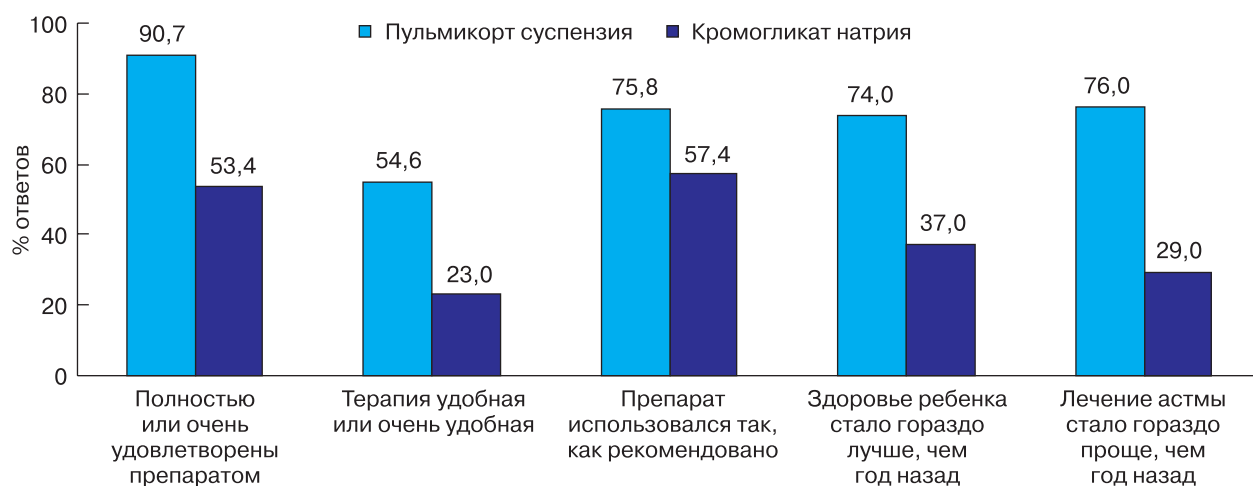


Рис. 2. Удовлетворенность родителей лечением, которое получали их дети в течение 1 года (Пульмикорт суспензия или кромогликат натрия); различия достоверны ($p < 0,05$).

2 раза в день, 0,5 мг 2 раза в день, 0,25 мг 1 раз в день, 1 мг 1 раз в день. Применение суспензии Пульмикорта во всех режимах привело к улучшению состояния по сравнению с плацебо. Наилучшие результаты отмечались при использовании препарата в дозе 0,25 мг дважды в день и более высоких (уменьшение потребности в бронходилататорах, значительное улучшение пиковой скорости выдоха), вместе с тем была продемонстрирована эффективность препарата и при применении один раз в день.

В другом исследовании у 178 пациентов в возрасте 4–8 лет, ранее получавших терапию ИГКС, суспензия Пульмикорта использовалась в дозе 0,25, 0,5 или 1 мг 2 раза в день в течение 12 нед [16]. По сравнению с плацебо было отмечено выраженное улучшение показателей пиковой скорости выдоха при применении препарата во всех дозировках и значительный прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) при использовании суспензии Пульмикорта в дозе 0,5 мг два раза в день.

Сходные данные были получены при изучении эффективности однократного применения в сутки трех доз суспензии Пульмикорта (0,25; 0,5 и 1 мг) в течение 12 нед у детей с легкой персистирующей БА в возрасте от 6 мес до 8 лет [17]. По сравнению с плацебо использование всех трех доз суспензии Пульмикорта приводило к снижению выраженности симптомов заболевания, потребности в бронходилататорах и улучшению показателей ОФВ₁.

Таким образом, применение суспензии Пульмикорта через небулайзер у детей в возрасте от 6 мес до 8 лет является высокоэффективным при легкой и среднетяжелой персистирующей БА как при двукратном, так и однократном режиме дозирования. Клинический эффект отмечается начиная с дозы 0,25 мг 1 раз в день.

В качестве стартовой терапии БА у детей часто назначается кромогликат натрия, при этом такой выбор врачи делают преимущественно из-за высокой безопасности кромонов. Вместе с тем нельзя забывать, что использование этого препарата отличается не только меньшей эффективнос-

тью в сравнении с ИГКС, но и сложным терапевтическим режимом (необходимость делать ингаляции 4 раза в день) [1]. В двух исследованиях у детей с БА в возрасте до 2 лет (в среднем 18 мес) и от 2 до 6 лет было показано, что суспензия Пульмикорта для небулайзерной терапии существенно превосходит кромогликат натрия в отношении частоты обострений БА [18, 19]. У пациентов 2–6 лет с исходной практически ежедневной потребностью в бронхолитиках короткого действия также было установлено, что применение суспензии Пульмикорта сопровождалось значительно большим количеством бессимптомных дней в течение года терапии (41,7%), чем при применении кромогликата натрия (14,5%), что соответствует дополнительным 99 дням в год без симптомов БА [20]. Следует обратить внимание, что в соответствии с клиническими проявлениями и частотой использования бронхолитиков все больные имели, по крайней мере, среднетяжелую БА, а у ряда пациентов, возможно, тяжесть БА была недооценена. Улучшение самочувствия детей и простой терапевтический режим, вероятно, стали причиной того, что подавляющее большинство родителей (90,7%) охарактеризовали свое отношение к суспензии Пульмикорта как “полностью или очень удовлетворены препаратом”, а использование кромогликата натрия было менее предпочтительным по значительному числу критериев (рис. 2) [21]. Эти данные очень важны, так как эффективность лечения БА у детей во многом определяется отношением родителей к используемому препарату и простотой его применения. Очевидно, что любая длительная фармакотерапия будет безуспешной при отсутствии одобрительной оценки родителей ребенка.

Пульмикорт суспензия при тяжелых обострениях БА

Любое обострение при БА – это потенциально жизнеугрожающее состояние, исход которого непредсказуем, и поэтому оно требует максимально эффективного лечения. Стандартным подходом к терапии обострения является

Риск повторных госпитализаций и обращений за неотложной помощью по поводу БА у детей до 8 лет в зависимости от назначенной терапии [24]

Назначенная терапия	Количество пациентов	Относительный риск повторных госпитализаций/обращений за неотложной помощью	95% доверительный интервал
СГКС	5358	1,23*	1,09–1,38*
ИГКС (кроме суспензии будесонида)	918	0,98	0,81–1,19
Суспензия будесонида	819	0,71*	0,57–0,89*
Антилейкотриеновые препараты	914	0,99	0,81–1,21
Кромоны	639	1,54*	1,28–1,86*
β_2 -агонисты длительного действия	99	0,90	0,49–1,66

* Изменение относительного риска достоверно, $p < 0,05$.

назначение **системных глюкокортикостероидов** (СГКС) и бронходилататоров короткого действия [1].

Наряду с СГКС при тяжелых обострениях БА у детей возможно проведение небулайзерной терапии высокими дозами будесонида. Было установлено, что в течение 24 ч после начала лечения применение суспензии Пульмикорта (по 2 мг каждые 8 ч) сопровождается вдвое большим приростом ОФВ₁ (на 190 мл) в сравнении с терапией преднизолоном в дозе 2 мг/кг (прирост ОФВ₁ на 95 мл) [22]. Использование ИГКС при обострении БА дает также возможность снизить риски, связанные с вероятными побочными эффектами СГКС.

Кроме того, назначение суспензии Пульмикорта в дополнение к терапии преднизолоном сопровождается значительным сокращением времени пребывания детей в больнице после тяжелого обострения БА [23], что еще раз говорит о целесообразности применения небулайзерной терапии будесонидом даже на фоне лечения СГКС.

Влияние Пульмикорта суспензии на частоту обострений БА

Эффективность Пульмикорта суспензии была изучена не только в рандомизированных контролируемых исследованиях, результаты которых описаны в этой статье ранее, но и в масштабных фармакоэпидемиологических ретроспективных исследованиях. Подобные исследования позволяют оценить эффективность терапии в реальных условиях со всеми особенностями, присущими популяции пациентов с БА: относительно низкой приверженностью лечению (характерной для ингаляционных препаратов вообще), неполной обеспеченностью лекарственными средствами и т.д.

Для изучения эффективности различных подходов к фармакотерапии была сформирована когорта из 10 176 детей с БА в возрасте до 8 лет, которым требовалась госпитализация или обращение за неотложной помощью [24]. В первый месяц после госпитализации (или обращения за неотложной помощью) были проанализированы назначения препаратов для лечения БА, а в последующие 5 мес проводилась оценка риска повторной госпитализации/обращения за неотложной помощью (таблица). В результате

было установлено, что суспензия Пульмикорта является единственным средством, применение которого сопровождалось достоверным снижением риска этих событий (на 29%). Этот эффект не наблюдался при использовании других ИГКС, антилейкотриеновых препаратов и β_2 -агонистов длительного действия.

Таким образом, в отличие от других средств базисной терапии, включая ИГКС, Пульмикорт суспензия обладает доказанной в рамках крупного фармакоэпидемиологического исследования способностью снижать риск обострений БА, требующих госпитализации или обращения за неотложной помощью. Полученные результаты могут быть связаны не только с высокой клинической эффективностью Пульмикорта суспензии, но также и с простотой его применения, удовлетворенностью родителей при его использовании и, как следствие, лучшим комплайнсом.

Заключение

Небулайзерная терапия имеет ряд несомненных преимуществ перед другими средствами ингаляционной доставки: это отсутствие необходимости в специальном дыхательном маневре, возможность использования высоких доз, снижение объема проглоченной фракции лекарства [7]. В настоящее время единственным ИГКС для небулайзерной терапии БА у детей, представленным в России, является Пульмикорт суспензия – препарат с доказанной клинической эффективностью при различной тяжести течения заболевания. Базисное лечение суспензией Пульмикорта может проводиться как в домашних условиях, так и в больнице (в том числе в комбинации с небулайзерной терапией бронхолитиками). Частота ингаляций, как правило, составляет два раза в день. Сочетание фармакологических свойств будесонида и лекарственной формы (суспензии для небулайзера) делает этот препарат оптимальным для лечения БА у детей в самых разных ситуациях, начиная от базисной терапии легкой персистирующей БА и заканчивая применением при тяжелых обострениях заболевания.

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma Workshop Report 2004 // <http://www.ginasthma.com>

2. Asthma insights and reality in Europe: AIRCEE, Russia, Final Report 2001 // <http://209.43.39.198/aire/aire-tell.cfm>
3. Rabe K.F. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. V. 114. P. 40.
4. Pulmicort International Product Monograph. Lund, 2002.
5. Hübner M. et al. // Immunology and Allergy Clinics of North America. 2005. V. 25. P. 469.
6. Scott M.B., Skoner D.P. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. P. 200.
7. Геппе Н.А. // Клиническая фармакология и терапия. 1999. № 1. С. 40.
8. Огородова Л.М. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2002. № 1 (4). С. 16.
9. Lodrup-Carlsen K.C. et al. // Arch. Dis. Child. 1992. V. 67. P. 1077.
10. Nikander K. et al. // J. Aerosol Med. 1993. V. 6. Suppl. P. 71.
11. Nikander K. et al. // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. Suppl. 33. P. 494.
12. Smaldone G.C. et al. // Chest. 2000. V. 118. P. 98.
13. Volovitz B. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. V. 101. P. 464.
14. Wennergren G. et al. // Acta Paediatr. 1996. V. 85. P. 183.
15. Baker J.W. et al. // Pediatrics. 1999. V. 103. P. 414.
16. Shapiro G. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. V. 102. P. 789.
17. Kemp J.P. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999. V. 83. P. 231.
18. Leflein J.G. et al. // Pediatrics. 2002. V. 109. P. 866.
19. Zielen S. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. Suppl. 45. P. 535.
20. Murphy K. et al. // ATS annual meeting 2002 // <http://www.thoracic.org>
21. Murphy K.R. et al. // Pediatrics. 2003. V. 112. P. 212.
22. Matthews E.E. et al. // Acta Paediatr. 1999. V. 88. P. 841.
23. Sung L. et al. // Acad. Emerg. Med. 1998. V. 5. P. 209.
24. Camargo C.A. et al. // ATS annual meeting 2004 // <http://www.thoracic.org>



АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера.

Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.