

Рациональная фармакотерапия у детей, страдающих бронхиальной астмой

И.И.Балаболкин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Рассмотрены различные аспекты проблемы рациональной фармакотерапии детей с бронхиальной астмой с подробным изложением вопросов, касающихся лечения острой бронхиальной астмы и проведения при этом заболевании базисной противовоспалительной терапии. Показана возможность повышения эффективности превентивной терапии за счет использования антагонистов лейкотриеновых рецепторов, длurantных бронхоспазмолитических средств, иммуномодулирующих препаратов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, противовоспалительная терапия, лечение, дети

Rational drug therapy in children suffering from bronchial asthma

I.I.Balabolkin

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

The author discusses various aspects of rational pharmacotherapy of children suffering from bronchial asthma, giving a detailed narration of the problems concerning treatment of acute bronchial asthma and carrying out the basic anti-inflammatory therapy of the disease; also showing a possibility of increasing the efficacy of preventive therapy at the expense of using leukotriene receptor antagonists, prolonged-release bronchospasmolytic means, immunomodulating preparations.

Key words: bronchial asthma, anti-inflammatory therapy, treatment, children

Бронхиальная астма – распространенное аллергическое заболевание у детей. Патогенетическую основу ее составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции, приводящие к развитию аллергического воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей и обусловленной им бронхиальной гиперреактивности [1–3].

Проводимое в настоящее время при бронхиальной астме у детей лечение направлено на достижение клинико-функциональной ремиссии, обеспечение нормального развития ребенка и должного качества жизни. Достижению этой цели способствуют повышение уровня знаний родителей и пациентов о течении и лечении бронхиальной астмы, осуществление контроля за окружающей больного аллергенной средой и воздействием неспецифических факторов, проведение фармакотерапии, направленной на снятие обострений астмы и предупреждение их возникновения, осуществление аллергенспецифической иммунотерапии.

Терапия обострений бронхиальной астмы у детей проводится с учетом выраженности возникших нарушений бронхиальной проходимости, проявляющихся либо приступом бронхиальной астмы различной степени тяжести, либо астматическим состоянием. Оценку состояния больного осуществляют на основании данных его осмотра, исследования

функции внешнего дыхания. Объективную информацию о выраженности бронхиальной обструкции получают определением пиковой объемной скорости выдоха: снижение данного показателя находится в прямой корреляционной зависимости от тяжести возникшего обострения бронхиальной астмы. Величина пиковой объемной скорости выдоха от 50 до 80% от должных значений указывает на наличие выраженных нарушений бронхиальной проходимости, менее 50% от должных величин – на развитие тяжелого обострения бронхиальной астмы. О возникновении у больного тяжелого обострения астмы свидетельствует и снижение насыщения кислородом крови менее 92%.

В терапии острой бронхиальной астмы у детей ведущую роль играют β_2 -агонисты. Воздействие их на β_2 -адренорецепторы приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Симпатомиметики обладают также способностью стимулировать мукоцилиарный транспорт. Для купирования обострений бронхиальной астмы наиболее часто используются селективные β_2 -агонисты: сальбутамол (вентолин), тербуталин (бриканил), фенотерол (беротек), отечественный препарат сальбен. Они обладают выраженной бронхоспазмолитической активностью и оказывают терапевтическое воздействие через 5–10 мин после ингаляции. Ингаляционные β_2 -агонисты могут доставляться в дыхательные пути больного с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов, спейсоров и небулайзеров. Наиболее эффективна терапия ингаляционными β_2 -агонистами с помощью небулайзеров. Небулайзерная терапия может проводиться в условиях стационара, отделения интенсивной терапии, в машине ско-

Для корреспонденции:

Балаболкин Иван Иванович, член-корреспондент РАМН, заведующий аллергологическим отделением НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон. 134-1477

Статья поступила 10.10.2002 г., принята к печати 20.12.2002 г.

рой помощи, в домашних условиях. Приступ бронхиальной астмы у детей может быть купирован ингаляционным введением беродуала с помощью дозированного ингалятора или небулайзера.

В случаях возникновения тяжелых приступов бронхиальной астмы проводится комбинированная терапия глюкокортикостероидами и ингаляционными бронхоспазмолитиками. Методами выбора кортикостероидной терапии являются небулайзерная терапия пульмикортом (будесонидом), парентеральное введение глюкокортикостероидов (гидрокортизона, преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона), короткий, в течение 5 дней курс лечения преднизолоном внутрь из расчета 1–2 мг на 1 кг массы тела в сутки. Пульмикорт для введения с помощью небулайзера назначают детям с бронхиальной астмой в дозе 0,25–0,5 мг 2 раза в день до полного восстановления бронхиальной проходимости. При проведении комбинированной терапии с помощью небулайзера бронхоспазмолитиками и пульмикортом производится ингалирование вначале бронхоспазмолитического препарата, а затем пульмикорта.

При тяжелом обострении бронхиальной астмы (астматическом статусе) осуществляют небулайзерную терапию бронхоспазмолитиками в сочетании с ингаляционным введением пульмикорта или парентеральным введением глюкокортикостероидов. В случаях недостаточной эффективности указанной терапии или при отсутствии возможности проводить небулайзерную терапию осуществляют инфузионную терапию эуфиллином и глюкокортикостероидами (преднизолоном, метилпреднизолоном, гидрокортизоном). Нагрузочная доза вводимого в течение 20 мин внутривенно капельно эуфиллина составляет 4,5–5 мг/кг, в последующем осуществляют постоянную инфузию эуфиллина до выведения из астматического состояния, вводя больному этот препарат каждый час из расчета 0,6–1 мг на 1 кг массы тела. Для проведения инфузионной терапии эуфиллин растворяют в изотоническом растворе хлорида натрия и вводят из расчета 12 мл на 1 кг массы тела в первый час и 50–80 мл/кг в сутки в зависимости от возраста ребенка для поддерживающей терапии. В случаях, когда больной бронхиальной астмой ребенок до назначения инфузионной терапии получал лечение препаратами, содержащими теofilлин, нагрузочная доза эуфиллина не вводится. Длительную инфузионную терапию эуфиллином целесообразно осуществлять под контролем определения уровня теofilлина в сыворотке крови; это позволяет поддерживать оптимальные терапевтические концентрации теofilлина в крови и избежать возникновения побочных явлений при его применении.

В случаях недостаточной эффективности указанной инфузионной терапии при астматическом состоянии целесообразно проводить в течение 5–7 дней пероральную терапию преднизолоном в дозе 1–2 мг/кг в сутки. Назначение его предотвращает дальнейшее ухудшение состояния и способствует восстановлению бронхиальной проходимости. Отдельных больных удается вывести из астматического состояния небулайзерной терапией растворами бронхоспазмолитиков и пульмикорта.

При возникновении выраженной дыхательной недостаточности, проявляющейся вовлечением в акт дыхания вспомогательной мускулатуры, гиперинфляцией грудной клетки, пара-

доксальным пульсом, выведению больного из критической ситуации способствуют более частые ингаляции β_2 -агонистов; в случаях быстрого нарастания дыхательной недостаточности ингаляции их с помощью небулайзера проводят трехкратно через каждые 15–20 мин, вместо ингаляций β_2 -агонистов трехкратно через 15–20 мин может вводиться адреналин в дозе 0,1–0,3 мл. Одновременно больному ребенку проводится кислородотерапия. При неэффективности указанной терапии и возникновении угрозы асфиксии больных бронхиальной астмой детей переводят на искусственную вентиляцию легких.

При обострении бронхиальной астмы улучшению дренажной функции легких способствует назначение бромгексина, йодида калия, бисольвона, халиксола, отваров термопсиса, ипекакуаны. Разжижению мокроты способствует достаточное поступление в организм жидкости в виде питья.

При нетяжелых приступах бронхиальной астмы возможно пероральное назначение бронхоспазмолитиков (вентолина, бриканила, кленбутерола, эуфиллина). Сравнительно редко в настоящее время используются комбинированные противоастматические препараты короткого действия (антастман, теофедрин, бронхолитин и др.). При их назначении следует учитывать переносимость каждого медикаментозного средства, входящего в их состав.

Базисная (противовоспалительная) терапия при бронхиальной астме ставит целью достижение клинко-функциональной ремиссии болезни за счет снятия аллергического воспаления дыхательных путей и предупреждения его возникновения. Противовоспалительной активностью обладают кромогликат натрия (интал), недокромил натрия (тайлед) и ингаляционные глюкокортикостероиды. Способностью тормозить развитие аллергического воспаления обладают антилейкотриеновые препараты. Противовоспалительная активность выявлена у теofilлинов длительного действия.

У детей с легким и среднетяжелым течением бронхиальной астмы противовоспалительная терапия проводится путем назначения интала или тайледа.

Кромогликат натрия блокирует проводимость мембранных каналов для ионов хлора, что способствует снижению поступления ионов кальция в тучные клетки, последующей стабилизации клеточных мембран и уменьшению высвобождения медиаторов воспаления [4]. Интал обладает умеренно выраженной противовоспалительной активностью. Он блокирует возникновение аллергического воспаления на ранних стадиях его развития, способен предотвращать возникновение бронхоспазма, вызываемого причинно-значимым аллергеном. Оптимальная начальная разовая ингаляционная доза интала составляет 20 мг. Продолжительность лечения инталом 3–6 мес. Терапевтический эффект интала развивается постепенно и достигает максимума через 4–6 нед от начала лечения. Введение интала в дыхательные пути больных бронхиальной астмой может проводиться в виде аэрозолей с помощью дозированного ингалятора, в виде пудры с помощью спиналера. Страдающим бронхиальной астмой детям раннего возраста лечение проводится раствором интала с помощью небулайзера. Клиническая эффективность интала при назначении его в суточной дозе от 30 до 80 мг, по нашим данным, составляет 73%, что проявляется урежением и меньшей выраженностью симптомов бронхиальной астмы у детей, достижением клинической ремиссии болезни

у ряда больных, повышением толерантности к физическим нагрузкам, улучшением показателей функции внешнего дыхания.

Тайлед обладает значительной противовоспалительной активностью. Терапевтическое действие тайледа связано со способностью тормозить развитие как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа на антиген за счет ингибирования процесса высвобождения из участвующих в развитии воспаления эффекторных клеток гистамина, лейкотриенов, простагландинов и других биологически активных веществ [4]. На начальном этапе лечения тайлед назначают в дозе 16 мг/сут, при наступлении клинического эффекта доза препарата снижается до 12 мг, а спустя несколько недель – до 8 мг в сутки. По нашим данным, назначение тайледа на протяжении 3 мес позволяет контролировать течение бронхиальной астмы легкой формы и средней тяжести у 87% леченных им детей. Под влиянием терапии тайледом улучшаются показатели функции внешнего дыхания и повышается толерантность к физическим нагрузкам.

Ингаляционные глюкокортикостероиды обладают большей по сравнению с нестероидными препаратами противовоспалительной активностью. Это действие связано с их способностью ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов, адгезивных молекул, а также со способностью подавлять процесс миграции и активации клеток воспаления. Ингаляционные глюкокортикостероиды блокируют развитие поздней фазы аллергического ответа на аллерген, угнетают трансудацию в капиллярах, способствуют восстановлению количества β_2 -адренорецепторов [5].

Терапия ингаляционными глюкокортикостероидами проводится детям с тяжелым и среднетяжелым течением бронхиальной астмы, резистентной к терапии инталом или тайледом. Для ее проведения используются беклометазона дипропионат, будесонид, отечественный препарат на основе будесонида бенакорт, флунисолид (ингакорт), флутиказона пропионат (фликсотид). Низкие, средние и высокие суточные дозы составляют для беклометазона пропионата 100–400, 400–600, более 600 мкг соответственно; для будесонида – 100–200, 200–400, более 400 мкг; для флунисолида средние дозы – 500–1000 мкг, высокие – более 1000 мкг и для флутиказона – 100–200, 200–400 и более 400 мкг соответственно. Лечение ингаляционными глюкокортикостероидами чаще начинают с назначения низких и средних доз. В случаях частых тяжелых приступов бронхиальной астмы, а также у детей, у которых терапия указанными дозами глюкокортикостероидов была недостаточно эффективна, лечение целесообразно начинать с назначения высоких доз кортикостероидов, что позволяет быстрее добиться контроля за течением болезни. При достижении клинической ремиссии болезни доза ингаляционных глюкокортикостероидов снижается. Продолжительность лечения ингаляционными глюкокортикостероидами колеблется от 3 до 6 мес. При необходимости терапия ими может проводиться и более длительное время. При отмене ингаляционных глюкокортикостероидов целесообразно переводить детей с бронхиальной астмой на лечение инталом или тайледом.

Достижимая под воздействием ингаляционных глюкокортикостероидов клиническая ремиссия у детей с бронхиаль-

ной астмой сопровождается нормализацией или улучшением показателей функции внешнего дыхания, снижением бронхиальной гиперреактивности, уменьшением продукции лейкотриенов и простагландинов, а также уменьшением выраженности воспалительной инфильтрации в слизистой оболочке дыхательных путей.

Увеличению поступления ингаляционных глюкокортикостероидов в легкие у детей с бронхиальной астмой способствует применение спейсоров. Использование их уменьшает частоту развития кандидозной инфекции в глотке и гортани и снижает риск возникновения системного действия глюкокортикостероидов.

В случаях недостаточной эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов терапия может быть усилена назначением пролонгированных β_2 -агонистов (сальмотерола, формотерола). Проведение комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и симпатомиметическими препаратами длительного действия способствует уменьшению частоты возникновения симптомов бронхиальной астмы в дневные и ночные часы, снижению дозы используемых ингаляционных глюкокортикостероидов и в последующем позволяет осуществлять лечение низкими дозами кортикостероидов.

В последние годы для проведения противовоспалительной терапии у детей, страдающих бронхиальной астмой, используются специальные комбинированные ингаляционные препараты, содержащие глюкокортикостероиды и β_2 -агонисты. Такими препаратами являются серетид, в состав которого входят фликсотид и сальмотерол, и симбикорт, состоящий из будесонида и формотерола. Оба эти препарата оказывают выраженное бронхопротективное действие.

В лечении бронхиальной астмы у детей находят применение антилейкотриеновые препараты – зафирлукаст натрия (аколат), монтелукаст натрия (сингуляр). Препараты этой группы обладают противовоспалительным свойством, предупреждают возникновение бронхоспазма, вызываемого причинно-значимым аллергеном, физической нагрузкой, ингаляцией холодного воздуха [6].

Проведенное нами изучение терапевтической эффективности зафирлукаста натрия и монтелукаста натрия при бронхиальной астме у детей показало благоприятное влияние этих препаратов на течение болезни в 74 и 93% случаев соответственно. Под влиянием терапии зафирлукастом натрия и монтелукастом натрия продолжительностью от 6 мес до 1,5 лет было отмечено уменьшение частоты дневных и ночных приступов бронхиальной астмы, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение бронхиальной гиперреактивности. Сочетанное применение зафирлукаста натрия и монтелукаста натрия с препаратами кромонового ряда и ингаляционными глюкокортикостероидами было более эффективным, чем монотерапия кромоном и кортикостероидами. Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и антилейкотриеновыми препаратами позволяла снизить дозу кортикостероидов, а у ряда больных полностью их отменить. Использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов в комплексной терапии обострения бронхиальной астмы позволяло стабилизировать состояние больных в более ранние сроки. Кроме того, назначение антилейкотриеновых препаратов способствова-

ло уменьшению сопутствующих проявлений круглогодичного и сезонного аллергического ринита.

Обнаружение у препаратов теофиллинового ряда противовоспалительной активности способствовало их широкому внедрению в практику здравоохранения. Из них наибольшее распространение получили дюрантные теофиллины (теотард, дуофиллин, теостат, теодур, этифиллин, теопэк, неотеопэк). Разработанные в России препараты теофиллина длительного действия (теопэк и неотеопэк) характеризуются плавным и наибольшим периодом полувсасывания теофиллина и в связи с этим высокой терапевтической активностью. Терапия теопэком и неотеопэком способствует уменьшению частоты приступов бронхиальной астмы, более легкому их течению. У ряда больных бронхиальной астмой детей лечение дюрантными теофиллинами позволяет достичь клинической ремиссии болезни, значительного улучшения показателей функции внешнего дыхания или полной нормализации их.

Комбинированное лечение ингаляционными глюкокортикостероидами и препаратами теофиллина длительного действия способствует более быстрому восстановлению бронхиальной проходимости, чем изолированное применение кортикостероидов.

Пролонгированное действие оказывает отечественный противоастматический препарат комбипэк, содержащий теофиллин и гемисукцинат сальбутамола. После приема внутрь указанного препарата в нейтральной и слабощелочной среде кишечника, помимо диффузии теофиллина и гемисукцината сальбутамола, происходит процесс медленного растворения полимерной матрицы, высвобождающей оба лекарственных препарата одновременно. По нашим данным, курсовое лечение комбипэком в течение 1 мес способствует уменьшению числа приступов бронхиальной астмы у детей, восстановлению бронхиальной проходимости и значительному улучшению показателей функции внешнего дыхания.

Уменьшению частоты приступов бронхиальной астмы у детей и более легкому их течению может способствовать применение препаратов, обладающих широким спектром противоаллергического действия (кетотифен, зиртек, лоратадин, фексофенадин).

В случаях бронхиальной астмы, обострения которой связаны с наслоением острых респираторных заболеваний вирусного происхождения и развитием очагов хронической инфекции бактериальной природы со стороны носоглотки и придаточных пазух носа, уменьшению частоты возникновения симптомов бронхиальной астмы у детей способствует применение иммуномодулирующих препаратов бактериального происхождения (ВП-4, бронхомунал, рибомунил, ИРС-19), препаратов интерферона и индукторов синтеза интерферона.

Таким образом, проведение рациональной фармакотерапии детям, страдающим бронхиальной астмой, позволяет контролировать течение бронхиальной астмы, достичь клинической ремиссии болезни и обеспечить дальнейшее благоприятное ее течение.

Литература

- 1 Аллергические болезни у детей Под ред. М. Я Студеникина, И.И.Балаболкина. М. Медицина 1998.
- 2 Бронхиальная астма у детей Под ред. С.Ю Каганова М: Медицина 1999; 367
- 3 Чучалин А. Г. Бронхиальная астма: Глобальная стратегия. Тер. арх 1994, 3: 3–8.
- 4 Novembre E. Inhibition of exercise induced asthma by nedocromil sodium and cromoglycate in children. Ped allerg immunol 1994; 5: 107–110
- 5 Pedersen S. What are the goals of treatment of pediatric asthma? Ped Pulmonol 1997; 5 (Suppl. 15) 22–26.
- 6 Szefer S. I., Nelson H. S. Alternative agents for inflammatory treatment of asthma J Allergy Clin Immunol 1998, 102 4 523–535

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ



Ежегодная научно-практическая конференция «Фармакотерапия в педиатрии»

Москва, 23–24 сентября 2003 г.

Оргкомитет конференции:

Союз педиатров России

119991, Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон/факс: (095)134-13-08
E-mail: doctor@cea.ru
www.pediatr-russia.ru

Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка

119019, Москва, ул. Новый Арбат, 7, стр. 1
Телефон: (095) 290-34-67, 290-33-10
Факс: (095) 290-33-97
E-mail: info@ifmch.ru
www.ifmch.ru