

Сравнительная эффективность бронхолитиков короткого и длительного действия при легкой и среднетяжелой бронхиальной астме у детей

Н.А.Геппе, А.В.Карпушкина, В.С.Малышев, И.В.Гребенева, Е.А.Быховец

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В открытом рандомизированном исследовании у 40 детей 5–10 лет изучался бронхолитический эффект 12 мкг Форадила (ингалируемого с помощью аэролайзера) по сравнению с 200 мкг сальбутамола (в дозирующем аэрозольном ингаляторе) по данным спирографии (объем формованного выдоха за 1 мин), бронхофонографии (показатели работы дыхания общие и в высокочастотной части спектра) и пикфлоуметрии. Дети были разделены на 2 группы методом простой выборки по 20 человек в каждой. Первый бронхолитический эффект по данным спирографии и пикфлоуметрии после ингаляции сальбутамола и Форадила появлялся через 5 мин, максимальный эффект регистрировался через 15 мин. Не было выявлено достоверной разницы в показателях функции внешнего дыхания между двумя группами пациентов. Данные бронхофонографии также показали значительное улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции бронхолитиков, причем более значительным улучшение было в группе детей, получавших Форадил. Мониторинг ПСВ в течение дня показал, что бронхолитический эффект форадила продолжается около 8 ч. Не было выявлено побочных эффектов как при приеме Форадила, так и сальбутамола.

Ключевые слова: сальбутамол, формотерол, бронхиальная астма, дозирующий аэрозольный ингалятор, аэролайзер, бронхофонография

Comparative efficacy of short- vs prolonged-term release broncholytics in children with mild-to-moderate bronchial asthma

N.A.Geppe, A.V.Karpushkina, V.S.Malyshev, I.V.Grebeneva, E.A.Bykhovets

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

An open randomized trial in forty 5-to-10-year-old children was aimed at studying the broncholytic effect of 12 mcg foradil (inhaled by means of an aerolizer) as compared with 200 mcg salbutamole (in a dosed aerosol inhaler) by the data of spirometry (volume of the forced expiration over 1 minute), bronchography (indices of the respiratory function, total and in the high-frequency spectrum), and peak flowmetry. The children were divided into two groups by means of a simple sampling randomly assigning 20 children to each group. The initial broncholytic effect by data of spirometry and peak flowmetry was noted to appear five minutes after inhalation of salbutamole and foradil, with the peak effect being registered in 15 minutes thereafter. No statistically significant differences in the indices of the external respiration function between the two groups of the patients were observed. The bronchophonographic data showed a considerable improvement of the bronchial patency following inhalation of broncholytics, with the more considerable improvement to have been observed in the group of the children having received foradyl. Monitoring of expiration peak velocity during the day time showed that the broncholytic effect of foradyl lasted approximately 8 hours. No side effects of either foradyl, or salbutamole were observed.

Key words: salbutamole, formoterol, bronchial asthma, aerolizer, bronchography

Бронхиальная астма – одно из самых распространенных хронических заболеваний детей и подростков. По данным Минздрава РФ в 1999 г. в России заболеваемость бронхиальной астмой среди детей до 14 лет составила 819,9 на 100 000 детей, среди подростков 15–17 лет – 655,9 на 100 000 [1]. По данным Госкомстата РФ, в 2000 г. этот показатель несколько увеличился, составив соответственно

880,2 и 951,9 на 100 000. Наиболее высокая распространенность бронхиальной астмы – в Центральном и Северо-Западном федеральных округах. С другой стороны, эпидемиологические исследования показывают, что во многих российских регионах сохраняется гиподиагностика бронхиальной астмы, и число больных бронхиальной астмой в России приближается к 10 млн [2, 3]. Такая высокая распространенность бронхиальной астмы, сохраняющиеся случаи летальных исходов от этой патологии, высокий уровень инвалидности обуславливают социальную значимость данного заболевания. Все это заставляет совершенствовать подходы к терапии заболевания.

Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Основы лечения и профилактика» [4] создана на базе междуна-

Для корреспонденции:

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ММА им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435, Москва, Б. Пироговская, 19

Телефон (095) 248-4277

E-mail: geppe@mail.ru

Статья поступила 12.10.2002 г., принята к печати 20.12.2002 г

родных рекомендаций и с учетом опыта отечественной медицины. В новой редакции Глобальной инициативы по лечению бронхиальной астмы (GINA 2002) [5] использованы результаты исследований, проводимых в разных странах с позиции доказательной медицины, что делает эти рекомендации обоснованными и полезными для широкой клинической практики.

По мере накопления опыта изменились представления о значении тех или иных препаратов в лечении бронхиальной астмы. Так, в 1995 г. в концепции лечения бронхиальной астмы определена необходимость широкого использования ингаляционных кортикостероидов, дающих наибольший противовоспалительный эффект. Длительно действующие β_2 -агонисты (формотерол, сальметерол) рассматриваются как возможный вариант лечения, требующий дополнительного научного обоснования (GINA, 1995) [6]. В редакции 1998 г. длительно действующие β_2 -агонисты рекомендуют использовать совместно с ингаляционными кортикостероидами, что позволяет уменьшить дозу последних и улучшает контроль бронхиальной астмы [7].

В новой редакции Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2002) назначение длительно действующих β_2 -агонистов рекомендуется совместно с ингаляционными кортикостероидами при отсутствии эффекта от средних доз последних для достижения лучшего контроля бронхиальной астмы и предупреждения обострений (уровень доказательства «А» – соответствует самой высокой степени доказательств соответствующего положения и основан на многочисленных рандомизированных, сравнительных, плацебо-контролируемых исследованиях). Длительно действующие β_2 -агонисты в настоящее время рекомендованы также для регулярного использования 2 раза в день, в сочетании с низкой дозой ингаляционных кортикостероидов [5].

В соответствии с современными представлениями β_2 -агонисты разделены в зависимости от начала эффекта на быстродействующие (1–3 мин) и бронхолитики с медленным (20 мин) началом действия (табл. 1), и в зависимости от продолжительности действия быстродействующие делятся на бронхолитики короткого (4–6 ч) и длительного (8–12 ч) действия.

Формотерол характеризуется наиболее сильным из всех известных адреномиметиков воздействием на β_2 -адренорецепторы мускулатуры дыхательных путей: его действие в 40 раз превышает эффект салбутамола (табл. 2). Влияние на сердечные рецепторы у формотерола в 10 раз слабее, чем у фенотерола [8], в связи с чем риск нежелательного воздействия на миокард при использовании формотерола значительно ниже.

Быстродействующие β_2 -агонисты рекомендуется использовать как по необходимости при легкой интермиттирующей и персистирующей бронхиальной астме у детей, так и для длительного регулярного приема в сочетании с кортикостероидной терапией [5]. Длительно действующие β_2 -агонисты с медленным началом действия применяются в основном для ежедневной длительной комбинированной терапии с ингаляционными кортикостероидами. Доказанный синергизм действия ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов позволяет добиваться контроля за заболеванием без увеличения дозы ингаляционных кортикостероидов.

К особенностям современных противоастматических препаратов относится разнообразие ингаляционных устройств. В настоящее время все большее распространение получают

Таблица 1. Классификация β_2 -агонистов

Начало действия	Продолжительность действия	
	короткое	длительное
Быстрое	Фенотерол Сальбутамол Тербуталин	Формотерол
Медленное		Сальметерол

порошковые ингаляционные формы, которые не содержат фреона, негативно влияющего на окружающую среду. Порошковые ингаляторы активируются вдохом, что увеличивает поступление лекарственного вещества в легкие, улучшая эффективность лечения и снижая риск побочных реакций.

До настоящего времени точно не определены возможности применения порошковых ингаляторов у детей, особенно раннего возраста. Ограничением использования этих форм у детей считаются трудности, связанные с невозможностью осуществления эффективного вдоха, особенно при приступе бронхиальной астмы.

Задачей настоящего исследования было изучение бронхолитической эффективности формотерола в порошковом ингаляторе – аэролайзере (Форадил) у детей 5–10 лет с легкой и среднетяжелой формами бронхиальной астмы в сравнении с салбутамолом. Учитывались следующие критерии эффективности бронхолитика: скорость, выраженность и длительность бронхолитического эффекта. Особое внимание уделялось оценке эффективности ингаляции форадила у детей 5–7 лет.

Пациенты и методы

Проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование бронхолитического эффекта салбутамола и форадила у 40 детей с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой (средний возраст детей 6,5 года) с легким ($n=28$) и среднетяжелым ($n=12$) обострением (в соответствии с критериями национальной программы). Дети, участвующие в исследовании были разделены методом простой выборки на две группы (по 20 человек в каждой) в зависимости от используемого бронхолитика. В 1-й группе использовался салбутамол (100 мкг) в дозирующем аэрозольном ингаляторе, во 2-й группе Форадил (12 мкг) через аэролайзер.

Аэролайзер представляет собой специальное ингаляционное устройство, в котором поступление препарата в виде сухого порошка активируется вдохом. Плотные желатиновые капсулы с формотеролом (Форадил) вставляются в аэролайзер, прокалываются и пудра поступает в дыхательные пути при вдохе. Аэролайзер имеет низкое сопротивление воздушному потоку и обеспечивает поступление оптимальной дозы

Таблица 2. Сравнительное действие β -адреномиметиков на β -адренорецепторы (АР) в сопоставлении с изопrenalином

Препарат	Воздействие на β_2 АР дыхательных путей	Воздействие на β_1 АР сердечной ткани	Сравнение селективности
Короткого действия			
Изопrenalин	1,0	1,0	1,0
Фенотерол	0,6	0,005	120
Сальбутамол	0,55	0,0004	1375
Длительного действия			
Формотерол	20,0	0,05	400
Сальметерол	8,5	0,0001	85 000

препарата в дыхательные пути при минимальном инспираторном усилии. Кроме того, при использовании аэролайзера пациент ощущает легкий вкус поступающего порошка (капсула содержит активное вещество и небольшое количество лактозы), слышит вращение капсулы, а после завершения вдоха может осмотреть ее и убедиться в поступлении полной дозы.

Для оценки бронхолитического эффекта использованы следующие методы функциональной оценки. **Спирография** выполнялась на приборе Спиромед до и через 15 мин после ингаляции бронхолитика, анализировались объем форсированного выдоха за 1 с и пиковая скорость выдоха.

Пикфлоуметрия проводилась для мониторингирования пиковой объемной скорости выдоха (в л/мин) с помощью пикфлоуметра Клемент Кларк до ингаляции бронхолитика, через 5, 10, 15 мин после ингаляции бронхолитика и далее каждые 2 ч в последующие 8–10 ч.

Бронхофонография представляет метод регистрации (сканирования) респираторного цикла с целью обнаружения изменений в воздухопроводных путях. В основе бронхофонографии лежит анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра бронхов. Нарушение бронхиальной проходимости приводит к образованию турбулентных воздушных потоков и, как следствие, к образованию низко- и высокочастотных акустических феноменов, регистрируемых при сканировании акта дыхания. Аппаратно-диагностический комплекс включает программу **Pattern** обработки, визуализации результатов регистрации и расчета количественных показателей, характеризующих респираторный цикл.

Регистрация дыхательных шумов осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот, включая частоты, которые не выявляются при аускультации. В аппаратную часть комплекса также входит набор специальных фильтров, предназначенных для формирования частотного спектра в диапазоне от 100 до 12 600 Гц. Результаты компьютерной обработки данных сканирования отображаются на экране компьютера. Полученное таким образом графическое отображение получило название «**паттерн дыхания**».

Обработанные данные отображаются на экране дисплея в виде семейства кривых. Запись паттерна дыхательных шумов производится в положении пациента «сидя», при спокойном дыхании, в течение короткого (4–10 с) промежутка времени. При этом чувствительный элемент датчика вместе с загубником помещается в рот и должен быть направлен в сторону гортани.

Компьютерный диагностический комплекс осуществляет графическую регистрацию дыхательных шумов, анализирует полученные в трехмерном измерении фонореспиограммы, проводит послойный анализ последних, выявляет характерную часть акустического паттерна («зону интереса»). Возможные обструктивные изменения бронхолегочной системы сопровождаются возникновением специфического акустического феномена – появлением достоверных диагностических признаков (волновых колебаний) на относительно высоких (более 5000 Гц) частотах (способ диагностики дыхательных шумов, обусловленных бронхолегочной патологией у детей, патент РФ №5062396, бюл. №181995, Малышев В.С., Каганов С.Ю., Медведев В.Т., Ардашникова С.Н., 1993).

Таблица 3. Начальные показатели функции внешнего дыхания у детей до проведения бронхолитического теста (в % от должного)

Показатель	1-я группа (сальбутамол)	2-я группа (форадил)
Объем форсированного выдоха за 1 с	81,4 ± 9,9	81,2 ± 8,4
Пиковая скорость выдоха	80,7 ± 11,6	85,6 ± 7,9

Оценивались показатели работы дыхания акустического паттерна: общие – от 100 Гц до 12 кГц (в нДж) и в высокочастотной части спектра (>5 кГц).

Оценивалась также динамика пульса до и через 5 и 15 мин после ингаляции бронхолитика.

Не было достоверных различий в возрасте пациентов, начальных показателях функции внешнего дыхания между исследуемыми группами (табл. 3).

При проведении бронхолитического теста обращалось внимание на умение правильно пользоваться дозирующим аэрозольным ингалятором. В настоящее время дозирующие аэрозольные ингаляторы используются наиболее часто, однако большинство больных не умеют правильно обращаться с ними. Нередко это обусловлено недостаточно ясным объяснением техники ингаляции медицинскими работниками [9]. Однако даже при наиболее полном объяснении остаются больные (от 24 до 89%) особенно детского возраста, которые неправильно используют такие ингаляторы [10–11].

Средняя продолжительность использования дозирующего аэрозольного ингалятора у детей в нашем исследовании составляла $1,4 \pm 0,6$ года. Показано, что все дети ($n=20$) совершали ошибки при его использовании. К наиболее частым относились быстрый резкий, вместо продолжительного плавного, вдох аэрозоля; неправильное положение головы с наклоном вниз, тогда как подбородок должен быть приподнят для лучшего поступления препарата в дыхательные пути. 40% детей не задерживали дыхание после ингаляции препарата.

Никто из больных до настоящего исследования не пользовался аэролайзером. Обучение ингаляции с помощью аэролайзера занимало не более 5 мин, в результате все дети в том числе 5–6 лет ($n=10$) правильно и легко выполняли ингаляцию.

Результаты исследования

Исследование выраженности бронхолитического действия 12 мкг Форадила в порошковом ингаляторе аэролайзер по сравнению с 200 мкг сальбутамола в дозирующем аэрозольном ингаляторе у детей 5–10 лет показало достоверный прирост объема форсированного выдоха за 1 с и пиковой скорости выдоха в обеих группах. Не было достоверных различий в приросте показателей функции внешнего дыхания в группе детей, получавших сальбутамол и форадил; последний давал такой же рост показателей, как и сальбутамол (рис. 1).

По данным бронхофонографии после ингаляции быстродействующих бронхолитиков эффективно уменьшались показатели работы дыхания как в общей, так и в высокочастотной части спектра. Как установлено ранее, динамика показателей в высокочастотной части спектра паттерна свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости за счет уменьшения бронхиальной обструкции с исчезновением высокочастотных колебаний (рис. 2).

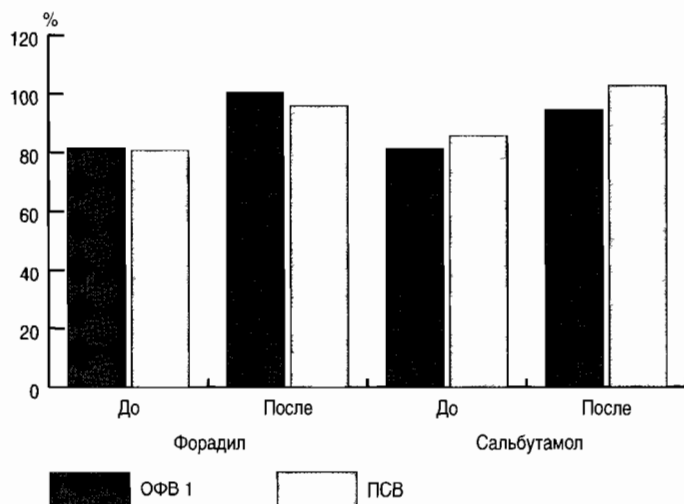


Рис. 1 Показатели функции внешнего дыхания у детей до (I) и через 20 мин (II) после ингаляции бронхолитика
ОФВ1 – Объем форсированного выдоха за 1 с
ПКСВ – Пиковая скорость выдоха

При повторном исследовании через 10 ч у детей, использовавших Форадил, показатели работы оставались на низком, близком к нормальному уровню, тогда как у детей использовавших сальбутамол бронхиальная проходимость ухудшалась.

Исследование скорости наступления и длительности бронхолитического эффекта у детей с помощью мониторинга пиковой скорости выдоха (пикфлоуметрия) показало, что достоверный прирост этих параметров отмечается уже через 5 мин после ингаляции, достигая максимального значения через 15 мин. Не выявлено достоверной разницы в скорости и выраженности бронхолитического эффекта между двумя группами (рис.3, а).

Мониторирование пиковой скорости выдоха в течение 10 ч показало, что в группе детей, использовавших сальбутамол, бронхолитический эффект препарата заканчивался через 6 ч, достигая к этому времени практически исходного

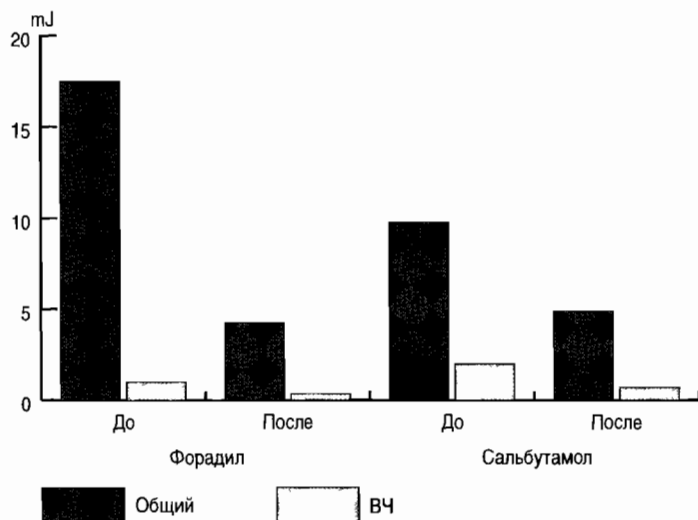


Рис. 2. Показатели бронхофонографии у детей до (I) и через 20 (II) мин после ингаляции бронхолитика
ВЧ – высокочастотные колебания



МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

Краткое описание: селективный бета2-адреномиметик **Состав и форма выпуска:** формотерола фумарат Порошок для ингаляций в капсулах 1 капсула – 12 мкг **Показания:** профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким, как бронхиальная астма. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимым или необратимым хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой **Дозирование:** для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе **Предостережения:** после начала терапии Форадилем больным бронхиальной астмой следует продолжать противовоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанном аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью **Взаимодействия:** хинидин, дигопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы **Побочные действия:** иногда тремор, сердцебиение, головная боль. Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардия, возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях: реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек **Упаковка:** 30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером® **Примечание:** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате

NOVARTIS

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ® можно получить в представительстве компании
Новartis Фарма Сервисез Инк.:
103104 Москва, Б. Палашевский пер., 15, тел. (095) 967-1270, 969 2175, факс (095) 967 1268

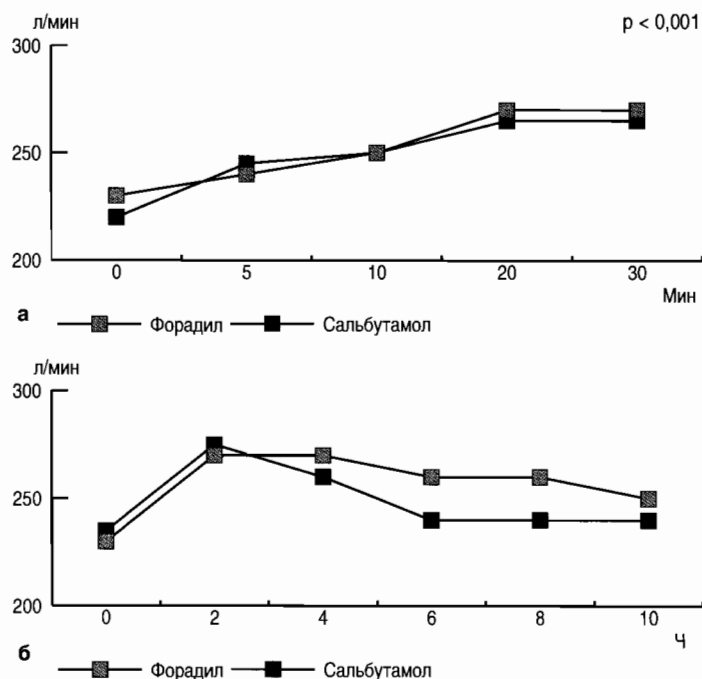


Рис. 3. Динамика пиковой скорости выдоха у детей после ингаляции 12 мкг Форадила или 200 мкг сальбутамола в течение 20 мин (а) и 10 ч (б)

уровня. У детей, получавших формотерол, бронхолитический эффект сохранялся в течение 8 ч, после чего пиковая скорость выдоха несколько снижалась, но превышала исходные показатели (рис. 3, б).

Никто из детей, участвовавших в исследовании, не жаловался на неприятные ощущения после проведения ингаляции бронхолитиков. Не было достоверных различий в изменении частоты пульса до и через 15 мин после ингаляции сальбутамола (соответственно $86,4 \pm 3,1$ и $85,6 \pm 2,4$ в минуту) и формотерола (соответственно $85,4 \pm 2,5$ и $88,2 \pm 1,8$ в минуту).

Обсуждение

На сегодняшний день быстродействующие β_2 -агонисты рекомендуется использовать только по необходимости. Общим является мнение о том, что увеличение частоты использования β_2 -агонистов короткого действия выше стандартных рекомендуемых доз может иметь дополнительный отрицательный эффект, способствовать неблагоприятному исходу заболевания, снижать чувствительность адренорецепторов.

В конце 80-х годов прошлого столетия были созданы два пролонгированных β -адреномиметика – формотерол и сальметерол, длительность действия которых достигает 12 ч, что позволяет уменьшить кратность введения бронхолитиков до 2 раз в сутки. Появление длительно действующих β_2 -агонистов привело к пересмотру значения бронхолитиков в лечении бронхиальной астмы. Первоначально пролонгированные бронхолитики были созданы для стабилизации состояния детей и взрослых больных бронхиальной астмой и предотвращения развития ночных приступов удушья. Показано, что регулярный прием одного формотерола в течение 1 года снижает частоту и тяжесть обострений астмы [12]. Открытое 12-месячное исследование, включавшее 116 больных, полу-

чавших формотерол 12–24 мкг 2 раза в день, показало, что симптомы бронхиальной астмы отсутствовали 76% дней и 81% ночей [13]. В этом же исследовании было подтверждено отсутствие необходимости в β_2 -агонистах короткого действия на фоне лечения формотеролом.

В современных протоколах лечения бронхиальной астмы пролонгированные β_2 -агонисты рекомендованы к длительному приему у пациентов с заболеванием различной степени тяжести самостоятельно по необходимости и в комбинации с противовоспалительными профилактическими ингаляционными средствами, ингаляционными кортикостероидами и кромоны.

Формотерол, характеризуется высокой липофильностью и относится к полным агонистам β_2 -рецепторов с продолжительностью действия 10–12 ч, что определяется концентрацией формотерола в тканях [8]. Формотерол также имеет быстрое начало действия благодаря прямой стимуляции рецепторов. Быстрота наступления эффекта бронходилатации при приеме формотерола сходна с таковой при применении β_2 -агонистов короткого действия [14, 15], что подтверждено в нашем исследовании.

Детский возраст характеризуется высокой двигательной активностью, которая является неотъемлемой составляющей нормального развития. Формотерол предупреждает возникновение бронхоспазма, вызываемого метахолином, в течение 12 ч и купирует бронхообструкцию, спровоцированную физической нагрузкой и гипервентиляцией [16]. В настоящем исследовании подтверждается протективный бронхолитический эффект формотерола. В течение наблюдения дети не ограничивались в физической активности, при этом показатели пиковой скорости выдоха оставались на стабильном уровне. Наши результаты соответствуют результатам двойного слепого исследования формотерола (12 мкг) достоверно эффективней предотвращавшего бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой в течение 12 ч, чем сальбутамол (400 мкг) [17], что позволяет выполнять нормальную соответствующую возрасту физическую нагрузку.

На фоне длительного приема формотерола (2 раза в день в течение 6 мес) у больных с тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмой не было выявлено возникновения толерантности β -адренорецепторов и развития гиперреактивности бронхов после отмены препарата [18].

Данные работы [9] показывают, что выполнение врачебных рекомендаций частично зависит от количества назначаемых ингаляций в течение дня: чем больше рекомендуется ингаляций, тем меньше пациент принимает лекарств, следовательно, двухразовое назначение формотерола имеет очевидные преимущества.

Наше исследование показало, что дети дошкольного возраста без каких-либо трудностей могут эффективно пользоваться порошковым ингалятором, в котором отсутствуют пропелленты. Лекарство попадало в дыхательные пути при вдохе, детям нравились устройство и вкус препарата.

Только правильно проведенная ингаляция дозированного аэрозоля обеспечивает максимальное поступление лекарства в дыхательные пути. При изучении техники применения дозирующего аэрозольного ингалятора у детей, пользовавшихся этим устройством не менее 1 года, были выявлены многочисленные нарушения; особенно много ошибок в технике ингаля-

ции было у детей 5–7 лет. Следовательно, у пациентов раннего школьного и дошкольного возраста необходимо использовать эти ингаляторы только в комбинации со спейсером.

Данные исследований показывают хорошую переносимость формотерола при применении у детей [19]. Наше исследование также показало хорошую переносимость формотерола и сальбутамола с отсутствием реакции сердечно-сосудистой системы по частоте пульса и других клинически значимых побочных эффектов (тремор, головная боль, головокружение, тошнота).

Таким образом, быстрое наступление эффекта после ингаляции формотерола, по нашему мнению, позволяет использовать препарат по потребности в качестве неотложной терапии, профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, и поддерживающей терапии.

Литература

1. Минздрав РФ. Служба охраны матери и ребенка в 1999 М., 2000
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма В 2-х т М.: Агар 1997.
3. Геппе Н.А., Каганов С.Ю. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» Российский педиатрический журнал 1998, 2 8–12.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». РМЖ приложение 1998; 6. 2 3–48.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) Национальный институт сердца, легких, крови Пересмотр 2002.
6. Global initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report, January 1995
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) Национальный институт сердца, легких, крови Пересмотр 1998
8. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A., et al. The pharmacology of salmeterol Life Sciences 1993, 52 26 2131–2147
9. Sackett D.L., Haynes R.B. Compliance with Therapeutic Regimens. Baltimore 1976.
10. Allen S.C., Prior A. What determines whether an elderly patient can use a metered dose inhaler correctly? Br J Dis Chest 1986, 80. 45–49.
11. Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers Eur J Resp Dis 1982, 63 Suppl. 119: 101–104.
12. Wilding, P., Clark M., Coon J.T., et al. Effect of long term treatment with salmeterol on asthma control a double blind, randomised crossover study. Br Med J 1997, 314: 1441–1446.
13. Steffensen I., Faurschou P., Riska H. Inhaled formoterol drypowder in the treatment of patients with reversible obstructive airway disease Allergy 1995; 50: 657–663
14. Van Noord, Smeets J., Raatmakers J. Salmeterol versus formoterol in patients with moderate severe asthma onset and duration of action Eur Resp J 1996; 9: 55S
15. 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 Resp J 1997; 10: 2484–2489.
16. McAlpine L.G., Thomas N.C. Prophylaxis of exercise-induced asthma with inhaled formoterol, a long-acting, beta2-adrenergic agonist. Respir Med 1990, 84: 293
17. Van der Molen T., Sears M., De Graaff, et al. Quality of life during formoterol treatment. comparison between asthma specific and generic questionnaires Canadian and the Dutch Formoterol Investigators Eur Respir J 1998, 12: 1 30–34
18. FitzGerald, Chapman K., Della Cioppa, et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate and greater severity J Allergy Clin Immunol 1999, 103: 3 1 427–435
19. Kips K.C., O'Connor B.J., Inman K., et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 996–1001

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния применения повторных коротких курсов оральных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме на минерализацию костей и функцию надпочечников у детей. В исследование были включены 83 ребенка, которые в течение 1 года, предшествовавшего исследованию, получили 2 и более курса терапии оральными глюкокортикостероидами. В группу сравнения были включены дети, не получавшие стероидной терапии (35 пациентов). Возраст детей варьировал от 2 до 17 лет. Среди детей, получавших стероидную терапию, среднее число курсов составило 4 (от 3 до 11). У них отмечалось транзиторное снижение уровня сывороточного остеокальцина к концу пятого дня лечения с восстановлением исходных показателей к 30 дню. Уровень пиридинолина в моче у этой группы больных не менялся. Средняя плотность костной ткани (z-score) у детей основной группы и контрольной была сопоставимой ($-0,61 \pm -1,0$ и $-0,67 \pm -0,9$ соответственно). В обеих группах также не было выявлено случаев аномального ответа на введение адренокортикотропного гормона, что наблюдается при надпочечниковой недостаточности (0–7% в основной группе против 0–10% – в контрольной группе). Таким образом, повторные короткие курсы терапии глюкокортикостероидами *per os* при бронхиальной астме представляются вполне безопасными. По-видимому, это лечение не вызывает длительных расстройств костного метаболизма, нарушений минерализации костей и функции надпочечников.

Источник: Ducharme F.M., Chabot G., Polychronakos C., Glorieux F., Mazer B. *Pediatrics* 2003;111(2): 376–83.