

Е.В. Ляпунова, И.В. Попова, А.Н. Токарев, В.Н. Жуков
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СУСПЕНЗИИ БУДЕСониДА ЧЕРЕЗ НЕБУлайЗЕР И СИСТЕМНОЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

E.V.Lyapunova, I.V.Popova, A.N.Tokarev, V.N.Zhukov
COMPARATIVE EFFICACY OF USING BUDESONIDE COARSE DISPERSION THROUGH NEBULISER AND SYSTEMATIC GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY IN CASE OF RECRUDESCENCE OF BRONCHIAL ALLERGY AMONG CHILDREN

Кировская государственная медицинская академия

У 89 детей при тяжелом приступе бронхиальной астмы проведено открытое сравнительное исследование терапевтической эффективности небулизированного пульмикорта (первая группа, n=45) и перорального преднизолона (вторая группа, n=44). Эффективность терапии оценивалась по динамике ведущих клинических симптомов болезни, физикальным данным и показателям функции внешнего дыхания. У детей, получающих суспензию пульмикорта купирование симптомов, нормализация показателей функции внешнего дыхания отмечались в меньшие сроки, чем при использовании перорального преднизолона. Таким образом, применение суспензии пульмикорта через небулайзер является более эффективным, чем применение системных глюкокортикостероидов при купировании тяжелого приступа бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, приступ, небулайзер, будесонид

Present research was developed to investigate comparative efficacy of using budesonide coarse dispersion through nebuliser (first group, n=45) and peroral rednisolone therapy (second group, n=44) in case of recrudescence of bronchial allergy among 89 children. Therapy efficiency was measured by leading clinacal symptoms dynamics, physical and breath function factors. Children treated with budesonide coarse dispersion recovered in shorter period of time than those who had peroral rednisolone therapy. Therefore using budesonide coarse dispersion through nebuliser is more reasonable than systematic glucocorticosteroid therapy to treat recrudescence of bronchial allergy.

Keywords: bronchial allergy, children, recrudescence, nebuliser, budesonide.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении бронхиальной астмы (БА) у детей, в настоящее время остаются нерешенными многие вопросы терапии БА, постоянно продолжается поиск новых эффективных медикаментозных средств, совершенствуются способы их доставки. Данные об эффективности различных доз, режимов ведения и длительности лечения БА с использованием современных ингаляционных глюкокортикостероидных (ИГКС) и бронхолитических препаратов в основном касаются взрослых больных. [1, 2, 3]. При недостаточном эффекте бронхолитиков для купирования приступов БА дополнительно применяются глюкокортикостероиды (ГКС). Традиционно с этой целью назначаются системные ГКС (СГКС). На-

ряду с хорошей их эффективностью, они обладают такими недостатками, как замедленное действие и риск развития побочных эффектов. Альтернативно СГКС в настоящее время для лечения тяжелого обострения БА появилась возможность использования ИГКС – будесонида через небулайзер. Однако в отдельных исследованиях отсутствует сравнение эффективности ингаляционного и системного путей введения ГКС. Остается актуальной разработка эффективного режима и тактики назначения препаратов у детей для купирования обострения БА с оценкой их эффективности и безопасности. [4, 5, 6, 7, 8].

Целью данной работы являлось сравнение эффективности небулизированного ГКС (будесонида) и перорального ГКС (преднизолона) при тяжелом обострении БА у детей.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование в параллельных группах у 89 детей с тяжелым обострением БА эффективности ИГКС (будесонида) и СГКС (преднизолона). Рандомизация детей осуществлялась по мере поступления в стационар. В ходе рандомизации были сформированы 2 группы детей? сопоставимые по возрасту, полу и соответствующие критериям отбора (таб. 1).

Тяжелое обострение БА характеризовалось вынужденным положением, экспираторной одышкой (более $>50\%$ от возрастной нормы), участием вспомогательной мускулатуры, увеличением ЧСС >120 в минуту, выраженным свистящим дыханием или ослаблением проведения дыхания, пикфлоуметрический показатель был менее 60% . Исходные показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) составляли в отсутствии использования препаратов менее 60% от должного, прирост через 20 минут после ингаляции 100 мкг сальбутамола составлял $\geq 12\%$; суточная бронхолабильность $\geq 30\%$. Из исследования исключались пациенты с сочетанной бактериальной инфекцией (пневмонии, синуситы).

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с тяжелым обострением персистирующей бронхиальной астмы

Характеристики	Группы	
	первая	вторая
Количество больных	45	44
Возраст, лет	8,6 $\pm$ 1,7	8,4 $\pm$ 1,8
Длительность БА, лет	2,8 $\pm$ 1,9	2,8 $\pm$ 1,8
Соотношение мальчики/девочки, %	62/38	66/34
Число обострений за последний год в среднем в месяц	7,8 $\pm$ 0,9	7,6 $\pm$ 0,7
ОФВ ₁ , %	39,1 $\pm$ 2,5	40,5 $\pm$ 2,8

ФЖЕЛ, %	40,7±2,6	39,0±2,3
ПСВ	41,3±2,4	41,0±2,6
СПБ %	54,3±3,8	54,1±2,8
СЛБ %	29,4±5,2	28,1±5,9
Частота дыхания в минуту	35,4±3,2	36,1±3,4
Частота сердечных сокращений в минуту	139,5±5,6	138,6±6,4
Тяжесть БА, в % к числу больных:		
среднетяжелая	38	45
тяжелая	62	55

Детям 1 группы (n=45) назначался будесонид в виде суспензии через компрессорный небулайзер в дозе 0,5 мг х 2 раза в сутки. Длительность применения будесонида составила 4,5±0,9 дней. Дети 2 группы (n=44) получали преднизолон внутрь однократно, в утренние часы в суточной дозе 0,8-1 мг/кг. В течение 3 дней давалась полная доза, затем при стабилизации состояния проводилось её уменьшение в течение 2-3 дней. В среднем курс лечения преднизолоном составлял 4,4±1,2 дня.

В качестве бронхолитической терапии больные обеих групп получали беродуал через небулайзер в возрастных дозировках. В течение первого часа ингаляции беродуалом проводились от 1 до 3 раз с интервалом 20 минут, а в дальнейшем через 4-6 часов во время бодрствования. Дети 1 группы получали с первой ингаляцией одновременно будесонид и беродуал. Продолжительность ингаляции составляла 5-10 минут до полного использования раствора. По мере улучшения бронхиальной проходимости больные переводились на базисную терапию флютиказоном пропионатом через дозированный ингалятор со спейсером в средних (250-500 мкг) или высоких (более 500 мкг) дозах. Двум детям из 2 группы в первый час не удалось достичь положительного бронхолитического эффекта и в алгоритм терапии было включено введение внутривенно эуфиллина и преднизолона. Эти больные не включались в общий анализ (рис. 1).

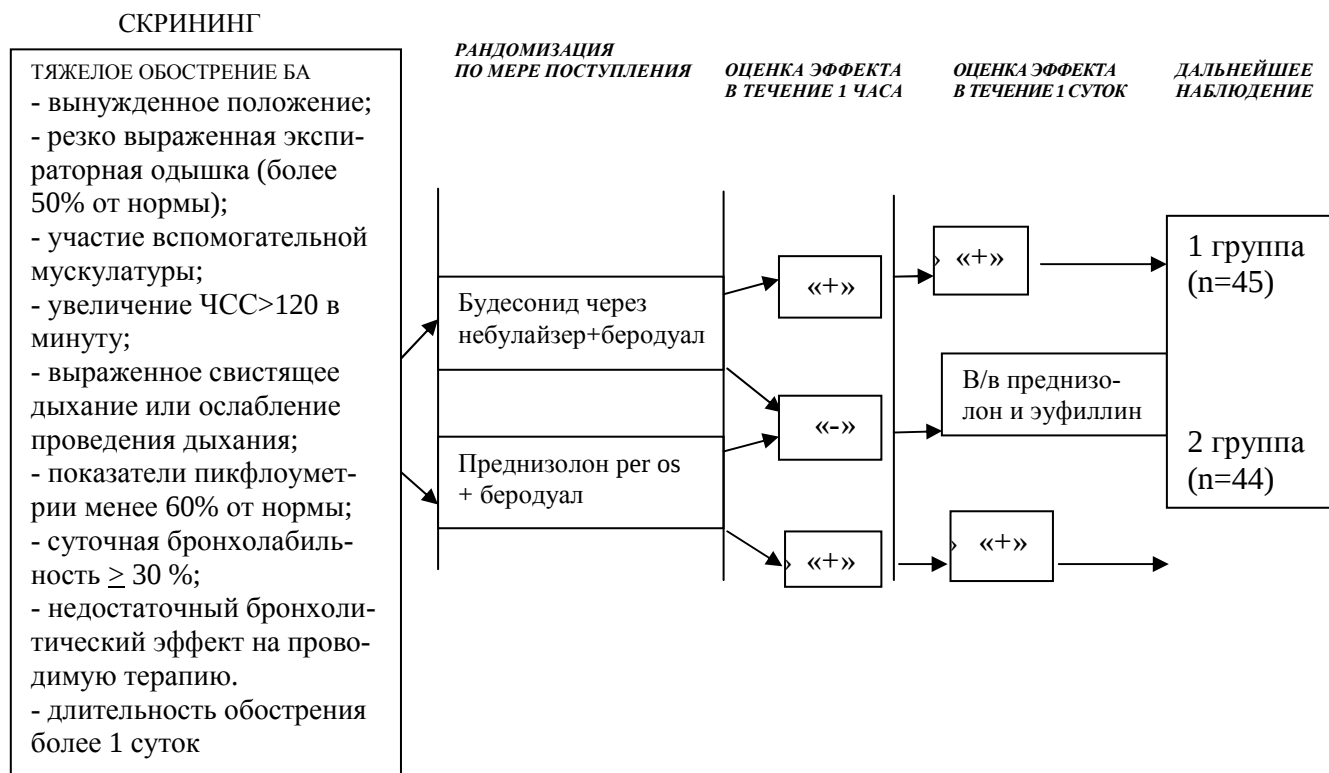


Рис. 1. Дизайн исследования при лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы у детей

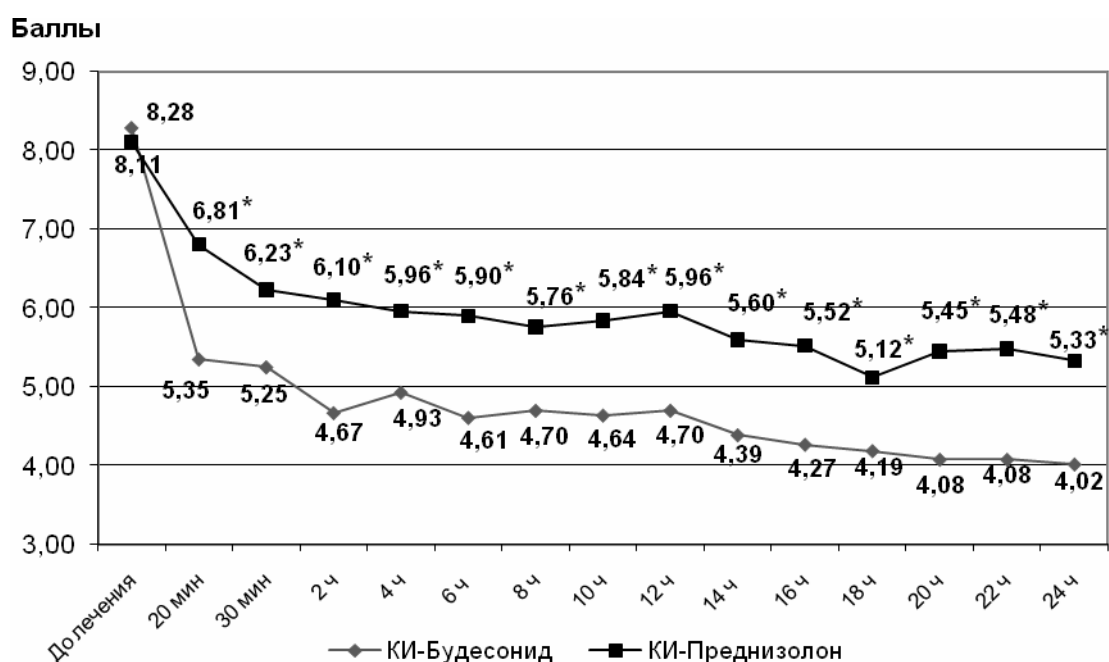
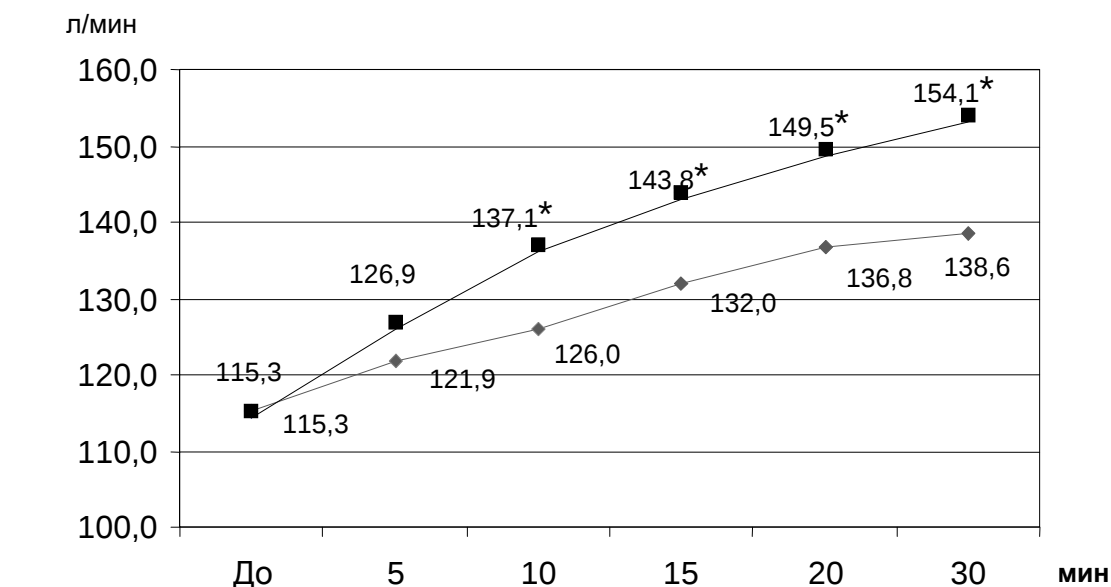


Рис. 2 Клинический индекс в первые сутки у детей, получавших будесонид и преднизолон

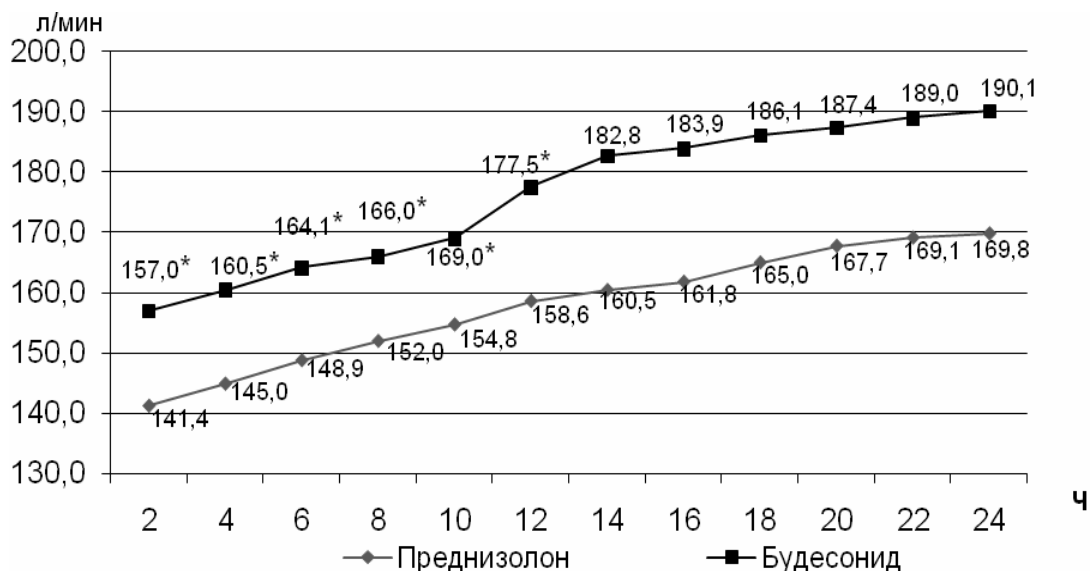
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами

Оценку эффективности терапии проводили по динамике ведущих клинических симптомов болезни (кашель, одышка), физикальным данным (наличие хрипов в легких) и показателей функции внешнего дыхания (ФВД):

форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), пиковой скорости выдоха (ПСВ) во время приступа БА и через 7 дней после лечения. Проводили мониторинг пикфлоуметрии с оценкой показателей среднесуточной бронхопроходимости (СПБ) и суточной лабильности бронхов (СЛБ).



а



б

Рис. 3. Динамика пиковой скорости выдоха в первые сутки у детей, получавших в связи с обострением будесонид и преднизолон

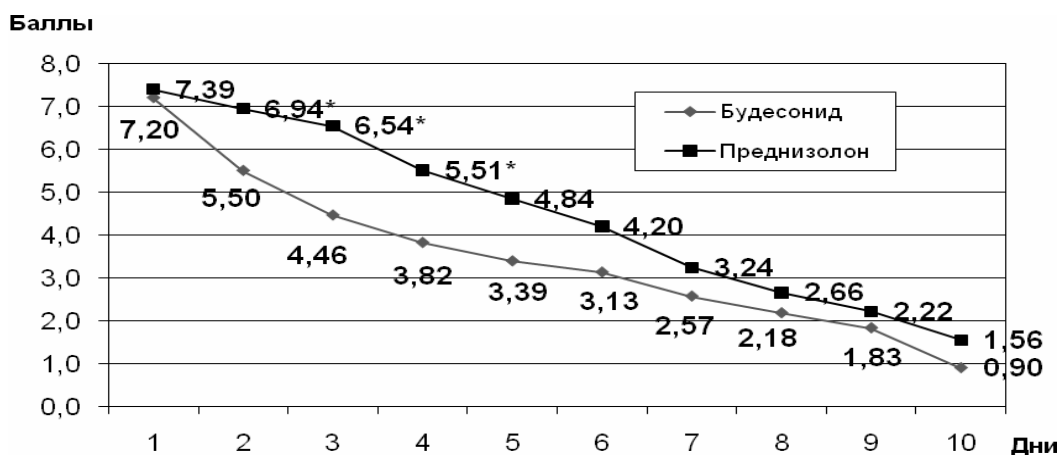
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами

Полученные результаты анализировались в соответствии с известными статистическими методами с помощью программы MS Excel 2000 с применением пакета анализа данных. Оценку показателей проводили с примени-

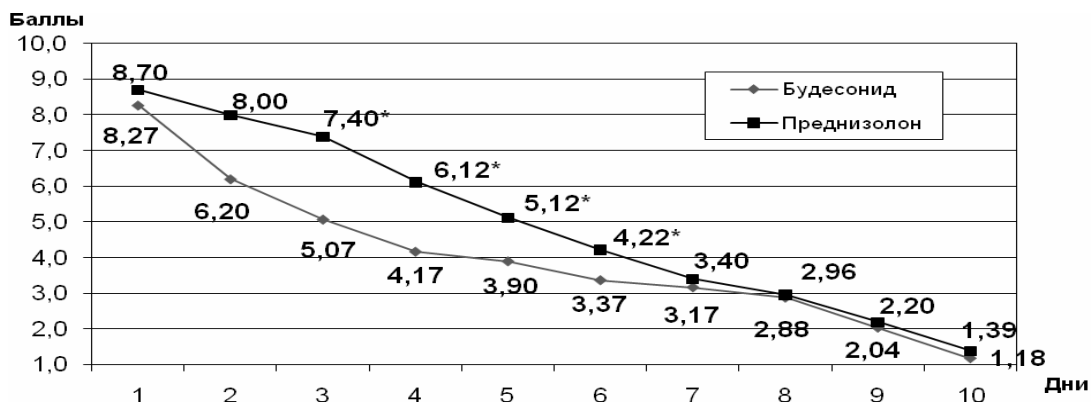
ем парного критерия Стьюдента, методом прямых (при сравнении результатов до и после лечения) и не прямых разностей (при сравнении групп). Нормальность распределения в группах анализировалась методом Пирсона. По показателям спирометрии было проведено построение линий тренда, которые позволяют графически отображать тенденции данных и прогнозировать их изменения на основе регрессионного анализа. Данные представлены в форме среднее значение $\pm$ стандартная ошибка.

Результаты исследования и их обсуждение

Как в 1 группе, так и во 2 группе отмечалось достоверное снижение клинического индекса (КИ). Уже через 20 минут после первой ингаляции было более выраженное снижение КИ в 1 группе на $2,9 \pm 0,4$, во 2 на $1,3 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$). Наибольшие различия КИ между группами сравнения отмечались через 2 часа. Из 44 детей 2-й группы 28 (64%) потребовались дополнительные ингаляции беродуала в течение первого часа. На протяжении первых суток наблюдения отмечались изменения КИ как в 1, так и во 2 группе, при этом к концу первых суток сохранялись достоверные различия КИ между группами (рис. 2).



а



б

Рис. 4. Динамика клинического индекса дневных (а) и ночных (б) симптомов у детей, получавших в связи обострением будесонид и преднизолон (в баллах)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами

Для оценки скорости наступления и длительности бронхолитического эффекта проводилось мониторирование ПСВ. Достоверный прирост ПСВ отмечался через 10 минут с $115,3 \pm 5,5$ до $137,1 \pm 5,6$ л/мин ($p < 0,05$) в 1-й и с $115,3 \pm 5,4$ до $136,8 \pm 5,5$ к 20 минуте ($p < 0,05$) во 2-й группе. Максимальные приросты ПСВ в обеих группах отмечались через 30 минут. Так, в 1 группе ПСВ увеличилась по сравнению с исходными значениями на 33,7%, во 2 на 20,2%. ПСВ увеличивалась в течение суток в 1 и во 2 группе, при этом отмечались достоверные различия при сравнении показателей между ними (рис. 3).

В выраженности дневных симптомов БА установлены достоверные различия между группами, которые сохранялись до 5 суток, при этом КИ составлял в 1-й группе $3,9 \pm 0,6$, а во 2-й – $5,12 \pm 0,8$ баллов (рис. 4 а), также отмечалось снижение проявлений симптомов в ночное время. Ночные симптомы были достоверно менее выражены уже на 2-4 сутки у детей 1 группы и к 4 суткам КИ составлял в 1 группе $3,8 \pm 0,5$ и во 2 группе – $5,5 \pm 0,7$ баллов (рис. 4 б).

Таблица 2

Распределение больных с бронхиальной астмой по эффективности терапии

Клинические признаки	Группы	Количество больных, с сохраняющимися клиническими симптомами, в %								
		по часам			по суткам					
		До	6	12	1	2	3	4	5	6
Одышка	1	100	89	80	53	40	20	11	0	0
	2	100	95	91	66	48	27	20	18	9
Тахикардия	1	100	84	78	51	36	16	11	9	4
	2	100	95	91	61	41	23	16	9	9
Участие вспомогательной мускулатуры	1	100	73	47	18	11	9	7	4	0
	2	100	84	80	36	25	9	2	2	0
Удлиненный выдох	1	100	91	84	76	60	29	22	18	9
	2	100	97	93	84	68	39	25	27	16
Ограниче-	1	100	71	47	27	16	7	0	0	0

ние физиче- ской актив- ности	2	100	77	59	34	23	18	7	5	0
Ограниче- ние речи	1	93	36	17	4	0	0	0	0	0
	2	93	41	27	14	5	0	0	0	0
Вздутие грудной клетки	1	100	64	49	27	13	2	0	0	0
	2	100	75	64	39	25	9	9	7	5

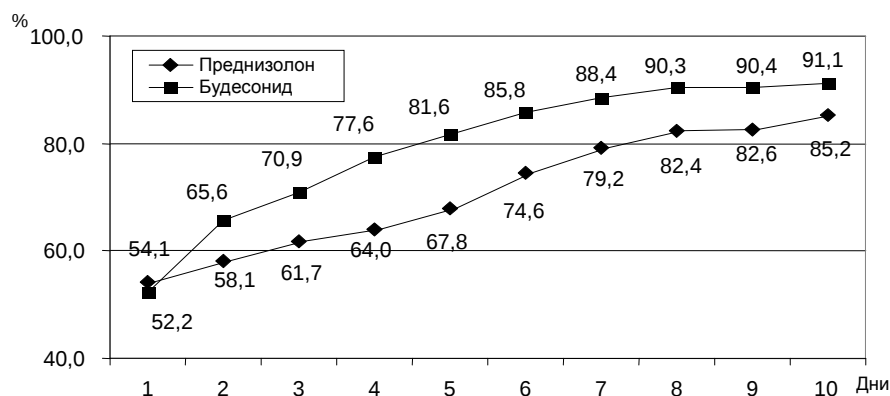


Рис. 5. Среднесуточная проходимость бронхов у детей

Изучение динамики клинических проявлений БА показало, что они купировались у большинства детей к 4 суткам, более длительно сохранялись следующие клинические проявления: удлиненный выдох, тахикардия, вздутие грудной клетки. К 5 суткам всем детям 1 группы удалось полностью купировать одышку, а во 2 группе у 8 (18%) детей она ещё сохранялась (табл. 2).

У детей 1 группы показатель СПБ достигал «зеленой» зоны (СПБ > 80%) к 5 дню, у детей 2 группы к 8 дню. Показатель СПБ достигал к 10 дню значений 91,1% у детей 1 группы и 85,2% у детей 2 группы (рис. 5). При достижении ПСВ возрастной нормы детям начиналась противовоспалительная терапия.

Таблица 3
Показатели функции внешнего дыхания ($M \pm m$, в % от должного)

Показа- тели	До ле- чения	1 сутки	% при- роста	7 сутки	% при- роста	14 сутки	% при- роста
ОФВ ₁	1	53,1±2,5	72,3±2,5 *	19,2	84,2±2,7 *	31,1	91,7±2,3 *
	2	55,5±2,8	63,9±2,6	8,4	75,6±2,7	20,1	80,7±2,5

ФЖЕЛ	1	74,2±3,6	82,2±3,6	8,0	92,9±2,6	18,7	93,1±2,4	18,9
	2	76,0±3,3	80,7±3,6	4,7	90,6±2,5	14,6	93,3±2,6	17,3
ПСВ	1	55,3±2,4	74,3±2,5 *	19,0	84,9±2,5 *	29,6	91,6±2,3	36,3
	2	56,8±2,6	68,2±2,6	11,4	77,2±2,3	20,4	83,4±2,6	26,6

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателями 2-й группы

По данным спирометрии, прирост показателей ОФВ₁ и ПСВ был достоверным уже через 24 часа после начала лечения в обеих группах, при этом в 1 группе ОФВ₁ увеличилось на 19,2±2,1%, ПСВ на 19,0±2,2% ($p < 0,001$), во 2 на 8,4±1,9% и 11,4±1,8% ($p < 0,05$). К 7 дню происходила дальнейшая нормализация ФВД. К 14 дню средние значения показателей ФВД достигали возрастной нормы в обеих группах и составляли в 1-й группе ОФВ₁ – 91,7±2,3%, ФЖЕЛ – 93,1±2,4%, ПСВ – 91,6±2,3%, во 2-й – 80,7±2,5%, 93,3±2,6%, 83,4±2,6% соответственно (табл. 3).

В ходе лечения у 3 (7%) детей 2 группы были отмечены неприятные ощущения в эпигастральной области, у 1 (2%) ребенка периодические боли в животе. В 1-й группе нежелательных побочных явлений зарегистрировано не было.

Быстрое купирование основных клинических симптомов обострения БА (исчезновение кашля и одышки, хрипов в легких), улучшение функциональных показателей позволили сократить время пребывания в стационаре у детей 1 группы по сравнению с детьми 2 группы.

Таким образом, использование системных и ингаляционных ГКС в комбинации с быстродействующими бронхолитиками является эффективным при лечении тяжелых обострений БА у детей. Применение суспензии будесонида через небулайзер в комплексном лечении тяжелых обострений БА у детей показало более высокую клиническую эффективность и безопасность по сравнению с назначением перорального преднизолона.

Список литературы

1. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера, 2002. 160 с.
2. Балаболкин И.И. Рациональная фармакотерапия у детей, страдающих бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2003. № 1. С. 61-64.
3. Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Петровский Ф.И. Новый взгляд на проблему детской астмы: течение заболевания, функция легких и роль ранней фармакотерапии // Пульмонология. 2003. № 3. С. 105-109.
4. Середа В.П., Свистов А.С. Эффективность небулизированного будесонида в терапии обострений бронхиальной астмы: проспективное, контролируемое исследование // Аллергология. 2004. № 2. С. 17-23.

5. Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы // Пульмонология. 2002. № 3. С. 88-92.
6. Передельская О.А. Оценка эффективности и безопасности небулайзерной терапии бронхолитиками и суспензией пульмикорта при лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с.
7. Edmonds M.L., Camargo C.A., Pollack C.V. et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergence department treatment of acute asthma (Cochrane Review) // The cochrane Library. 2003. Issue 2. ab002308–20021.
8. Hendeles L., Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute asthma in children? // J. Pediatr. 2003. № 142. Supl. 3. P. 26-32.

Сведения об авторах

1. Ляпунова Елена Вячеславовна, к.м.н., Кировская ГМА, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: elen-lyapunov@mail.ru.
2. Попова Ирина Викторовна, к.м.н., доцент, Кировская ГМА, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: pivkirov@yandex.ru.
3. Токарев Алексей Николаевич, к.м.н., Кировская ГМА, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: tan_propeda@mail.ru.
4. Жуков Владимир Николаевич, к.м.н., врач-педиатр, 610020, Россия, Кировская область, город Киров, улица Володарского, 60, (8332) 35-81-44, e-mail: vzhukov@list.ru.