

Л.М. Огородова¹, Ф.И. Петровский²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

Фармакотерапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: внимание на ингаляционные кортикостероиды

Контактная информация:

Огородова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, проректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 53-23-04, e-mail: lm-ogorodova@mail.ru

Статья поступила: 18.10.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Статья посвящена вопросам лечения бронхиальной астмы у детей в зависимости от возраста, формы и тяжести течения болезни. Проведен анализ опубликованных рандомизированных исследований по лечению тяжелой бронхиальной астмы у детей раннего возраста, продемонстрированы сложности в терапии пациентов данного возраста. Особое внимание авторы фокусируют на оценке эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов, применяющихся как в монотерапии, так и в комбинации с другими группами лекарственных препаратов у детей разных возрастных групп в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы. Обсуждаются условия повышения приверженности терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, ингаляционные глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность, приверженность терапии, порошковый ингалятор, дозированный аэрозольный ингалятор, дети.

Введение

Бронхиальная астма (БА) — самое распространенное хроническое заболевание в детском возрасте [1, 2]. Согласно результатам исследования AIRCEE, в России 33% детей с БА каждую неделю испытывают внезапные тяжелые приступы; кроме того, на протяжении года обращаются за неотложной помощью 36% пациентов, а 27% — посещают врача из-за ухудшения течения болезни [3]. Одним из наиболее негативных последствий БА в нашей стране является исключительно высо-

кая доля детей, пропускающих занятия в школе из-за болезни, — 68% (в Центральной и Восточной Европе — 54%, в Западной Европе — 43%) [4]. Несмотря на то, что в общей структуре заболевания тяжелая форма БА составляет всего 4,5%, она является наиболее сложной и проблематичной во всех аспектах из-за существенного влияния на качество жизни детей, высокого риска развития угрожающих жизни состояний и психопатологических изменений [5–8]. Актуальными остаются вопросы подбора адекватной терапии при тяжелой форме БА, что

L.M. Ogorodova¹, F.I. Petrovsky²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk

² Hanty-Mansiysk State Medical Academy

Pharmacotherapy of severe asthma in children: a note on inhaled corticosteroids

Article is devoted to the treatment of bronchial asthma in children according to age, form and severity of the disease. An analysis of published randomized trials for the treatment of severe asthma in young children has been carried out, the complexity of the treatment of patients at this age has been demonstrated. Particular attention is focused on the authors evaluate the effectiveness and safety of inhaled corticosteroids that are used as monotherapy or in combination with other groups of drugs in children of different age groups depending on the severity of asthma. The conditions for improving adherence to therapy are discussed.

Key words: asthma, treatment, inhaled corticosteroids, the efficacy, safety, adherence to therapy, dry powder inhaler, metered dose aerosol inhaler, children.

обусловлено ограниченным количеством клинических исследований в детской популяции, часто неадекватным подходом при выборе препаратов, их доз, продолжительности лечения, распространенной стероидофобией и низкой приверженностью терапии среди пациентов [1, 2, 8]. Успех базисной терапии в детской популяции определяется большим количеством факторов, связанных со свойствами действующего вещества используемых препаратов, лекарственной формой, а также отношением родителей к лечению [1, 2, 8]. Данная обзорная статья посвящена особенностям применения, эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в различных возрастных группах. Именно этот класс лекарственных средств является «краеугольным камнем» фармакотерапии тяжелой формы БА у детей.

Общие принципы фармакотерапии бронхиальной астмы

В настоящее время педиатрическое сообщество располагает несколькими согласительными документами, созданными экспертами инициативы PRACTALL (Европейская академия аллергии и клинической иммунологии совместно с Американской академией аллергии, астмы и иммунологии) и глобальной инициативы по астме GINA [1, 2, 9], которые регламентируют терапию бронхиальной астмы у детей. Анализ указанных руководств позволяет сделать вывод, что они очень близки друг другу, при этом фармакотерапия астмы у детей младше 5 лет более подробно описана в рекомендациях PRACTALL. Кратко резюмируя, предлагаемые подходы к терапии можно сформулировать следующим образом:

1. Ингаляционные кортикостероиды — основа лечения БА у всех детей и подростков; в группе пациентов в возрасте до 2 лет их применение считается наиболее оправданным, если свистящие хрипы возникают на фоне проявлений атопии или при семейном анамнезе атопии.
2. Антилейкотриеновые препараты в качестве средств монотерапии целесообразно использовать при интермиттирующих или легких персистирующих симптомах или в случае вирусиндуцированных хрипов у детей младше 2 лет.
3. Данных об эффективности длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) в группе пациентов младше 4 лет недостаточно, у детей старше 5 лет комбинация ДДБА и низких доз ИГКС может быть альтернативой средним дозам ИГКС (рекомендованный вариант), у подростков предпочтительна комбинированная терапия ИГКС и ДДБА.
4. Принципы ступенчатой терапии у детей в возрасте 5 лет и младше аналогичны подходам, предлагаемым экспертами GINA для детей старше 5 лет и взрослых, за исключением дополнительного введения ДДБА при неэффективности монотерапии низкими дозами ИГКС (см. п. 3).

К сожалению, универсальных рецептов терапии тяжелой астмы в этих руководствах нет, как, вероятно, не может их быть вообще. Изменилось и само определение «тяжелой астмы». Ранее использовавшаяся классификация БА по степени тяжести была основана на выраженности симптомов и степени обструкции дыхательных путей

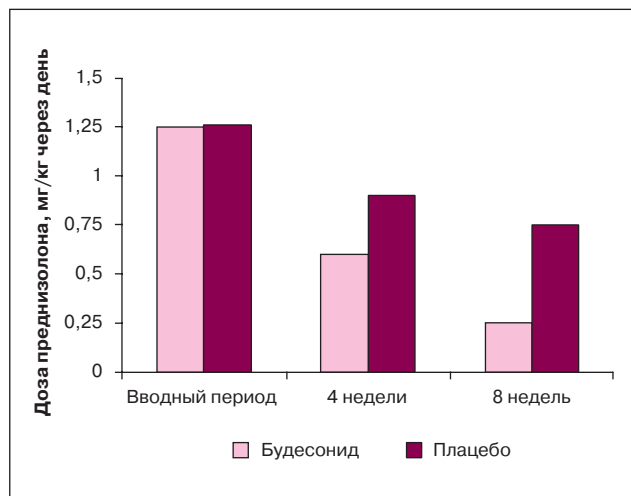
до назначения фармакотерапии [1]. Вместе с тем необходимо признать, что тяжесть астмы должна определяться не только активностью самой болезни (процессов, лежащих в ее основе), но и ее чувствительностью к фармакотерапии [1]. Таким образом, определение уровня контроля астмы (фактически выраженности симптомов) на фоне определенного объема лечения позволяет лучше охарактеризовать течение болезни и является более ценным с точки зрения ступенчатого подбора терапии. В соответствии с этой позицией эксперты GINA предлагают классифицировать астму как тяжелую, если заболевание не контролируется при применении объемов терапии, соответствующих третьей ступени (монотерапия средними/высокими дозами ИГКС или низкими дозами ИГКС в сочетании с ДДБА или антилейкотриеновым препаратом) [1].

В структуре тяжелой астмы отдельную проблему представляет терапевтически-резистентная форма заболевания, которая характеризуется отсутствием контроля при применении высоких доз ИГКС в сочетании с одним или несколькими дополнительными препаратами базисной терапии (ДДБА, антилейкотриеновые препараты) [1, 2, 7, 8]. При этом из круга дифференциальной диагностики должны быть исключены альтернативные патологии; взяты под контроль факторы, ухудшающие течение астмы (постоянное воздействие триггеров; сопутствующие ринит, синусит, гастроэзофагеальный рефлюкс и т.д.); оценено качество выполнения пациентом врачебных рекомендаций, техника ингаляций [1, 2, 7, 8]. К счастью, больных, полностью резистентных к кортикостероидам, немного, хотя истинная частота кортикостероидной резистентности при астме неизвестна [1]. Опубликовано несколько статей, достаточно полно описывающих патогенез, фенотипы, основные принципы фармакотерапии терапевтически-резистентной астмы [10–12]. В данном обзоре авторы на этой теме останавливаться не будут.

Выбор фармакотерапии

Наиболее проблемными, с точки зрения выбора фармакотерапии, являются дети с тяжелой астмой в возрасте до 4 лет, что связано с относительно небольшим количеством исследований, выполненных в этой возрастной группе. Проведенный поиск в системе PubMed позволил обнаружить три статьи (начиная с 1975 г.), в рамках длительных рандомизированных клинических исследований которых изучались подходы к фармакотерапии тяжелой астмы у детей в возрасте до 4 лет с применением ИГКС [13–15]. Исследования были опубликованы в 90-х годах XX века: в двух изучалась эффективность суспензии будесонида, в одном — будесонида в форме дозирующего аэрозольного ингалятора. В этих работах была показана высокая активность изучаемого препарата в отношении как текущих симптомов, так и рисков (частота обострений). Необходимо отметить, что помимо улучшения традиционных показателей эффективности использование будесонида сопровождалось снижением нарушения сна у родителей, общего времени пробуждений родителей из-за болезни ребенка [14]. Отдельного внимания заслуживает работа P. Ilangoan и соавт., которые изучали эффективность применения суспензии будесонида в дозе

Рис. 1. Изменение дозы преднизолона (в пересчете на мг/кг через день) в течение 8 нед у детей со стероидзависимой астмой при применении суспензии будесонида



Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с показателем в группе плацебо.

1 мг дважды в день у детей (средний возраст 26,7 мес), получавших для контроля астмы преднизолон в дозе не менее 0,75 мг/кг через день [15]. Через 8 нед терапии дозу преднизолона удалось снизить почти в 5 раз, при этом выраженность симптомов и потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА) также значительно уменьшились (рис. 1). В подгруппе детей младше 2 лет результаты были схожими: помимо установленной положительной динамики симптомов астмы у 63% пациентов преднизолон удалось отменить.

Незначительное количество исследований эффективности и безопасности препаратов базисной терапии астмы у детей до 4 лет не дает основания регуляторным органам разрешать применение многих лекарственных средств в этой возрастной группе. Кроме того, есть существенные ограничения и по способу доставки препарата в организм. В этом возрасте с успехом могут применяться лекарственные формы для небулайзерной терапии и дозирующие аэрозольные ингаляторы со спейсером

и лицевой маской [16]. В табл. представлены ИГКС, их лекарственные формы и дозы, которые могут использоваться для лечения астмы у детей в разных возрастных группах [17]. Одним из возможных вариантов терапии тяжелой астмы у детей может быть совместное назначение ИГКС и монтелукаста, что чаще делается в расчете на стероидсберегающий эффект антилейкотриенового препарата и возможное снижение дозы кортикостероида [1, 2, 9]. Исследований, подтверждающих стероидсберегающий эффект монтелукаста у детей младше 4 лет с тяжелой астмой, найти в литературе не удалось. В старших возрастных группах результаты изучения стероидсберегающего эффекта антилейкотриеновых препаратов противоречивы [18]. Желание врача снизить дозу ИГКС при комбинированной терапии вполне понятно и соответствует современным рекомендациям, однако, это не должно происходить за счет ухудшения состояния ребенка. Хотелось бы напомнить, что целью лечения детской астмы является, говоря простым языком, жизнь ребенка, не зависящая от симптомов, без ограничений, накладываемых болезнью, то есть как у здоровых сверстников. Поэтому выбор высоких доз ИГКС или меньших доз в комбинации с монтелукастом должен осуществляться только на основании состояния ребенка.

У пациентов старше 4 лет и подростков вариантов фармакотерапии больше не только за счет значительного количества официально доступных препаратов, лучшей их изученности, но также за счет возможности использования порошковых ингаляторов. Основной проблемой в этой возрастной группе становится выбор между монотерапией ИГКС и их комбинацией с ДДБА. По результатам проведенных исследований можно сделать вывод: чем старше ребенок, тем более выражены преимущества сочетания ИГКС и ДДБА [1, 2, 8, 9].

Монотерапия ИГКС в популяциях детей со среднетяжелой и тяжелой астмой изучалась в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях с применением суспензии будесонида, порошкового ингалятора будесонида и дозированного аэрозоля флунизолида [19–21]. Во всех работах показано значительное улучшение течения астмы при использовании ИГКС, в том числе была установлена высокая активность суспензии будесонида в отношении

Таблица. Лекарственные формы, дозировки и минимальный возраст, с которого разрешено применение различных ингаляционных кортикостероидов (адаптировано из Rachelefsky, 2009)

Препарат	Лекарственная форма	Дозы						Возраст, с которого разрешено применение
		Дети 0–4 лет			Дети 5–11 лет			
		Низкая	Средняя	Высокая	Низкая	Средняя	Высокая	
Будесонид	Пульмикорт суспензия, мг	0,25–0,5	0,5–1,0	> 1,0	0,5	1,0	2,0	с 6 мес
	Пульмикорт ПИ Турбухалер, мкг	Порошковые ингаляторы не используются			200–400	400–800	> 800	с 6 лет
Флутиказона пропионат	Бесфреоновый ДАИ, мкг	100–200	200–400	> 400	100–200	200–400	> 400	с 1 года
Беклометазона дипропионат	Бесфреоновый ДАИ, мкг	100	200	400	100–200	200–400	> 400	с 4 лет

Примечание. ПИ — порошковый ингалятор; ДАИ — дозирующий аэрозольный ингалятор.

обострений, потребовавших применения системных кортикостероидов [19].

Эффективность комбинированной терапии ИГКС и ДДБА достаточно широко изучена на примере будесонида/формотерола (БУД/ФОР) и флутиказона пропионата/салметерола у детей старше 4 лет. В большинстве исследований продемонстрирована высокая эффективность подобной комбинации, превосходящая таковую при лечении вдвое большей дозой ИГКС и монотерапии монтелукастом [22–25]. При оценке эффективности БУД/ФОР в группе детей в возрасте 4–7 лет (средний возраст 11 лет) с объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) 75% должного на фоне применения ИГКС в средней дозе 548 мкг/сут (то есть с клиническим течением болезни, близким к тяжелой астме) было показано, что комбинированная терапия сопровождается значительно лучшей функцией легких в сравнении с монотерапией ИГКС в эквивалентной дозе [26]. В похожем исследовании у детей в возрасте 6–11 лет было установлено, что терапия БУД/ФОР снижает частоту обращений за неотложной помощью, увеличивает функцию легких, приводит к улучшению качества жизни пациентов и их родителей [23].

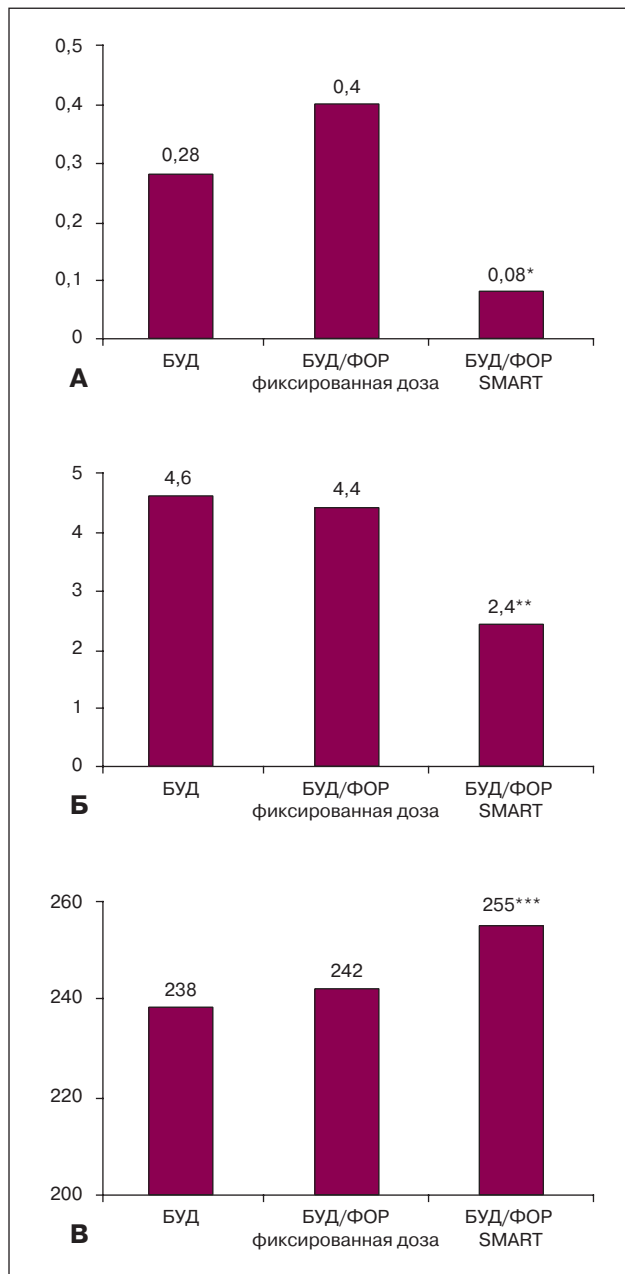
Вместе с тем имеются данные, что у детей удвоение дозы ИГКС может быть не менее эффективным или более предпочтительным в сравнении с дополнительным назначением ДДБА в периоды обострений [27]. Схожие результаты были получены в метаанализе данных 8 исследований [28].

При изучении эффективности различных доз ИГКС при среднетяжелой/тяжелой астме у детей было установлено, что средние дозы будесонида обеспечивают более 80% результата [29]. Предполагается, что при тяжелой астме плато кривой «доза/эффект» может быть несколько выше, чем при легком течении болезни, что оправдывает назначение более высоких доз ИГКС [17]. Эксперты GINA не рекомендуют продолжать терапию высокими дозами ИГКС более 6 мес в расчете на лучший контроль [1]. В таких случаях разумно рассмотреть возможность комбинированной терапии и оптимизировать дозу ИГКС до обеспечивающей оптимальный контроль [1, 2].

Отдельного внимания заслуживает применение БУД/ФОР для базисной и симптоматической терапии (стратегия Симбикорт SMART) у детей. Несмотря на то, что официально этот подход разрешен только с 18 лет, большинство исследований, изучавших эффективность использования БУД/ФОР для базисной и симптоматической терапии, были проведены в популяциях пациентов с возраста 12 лет, что дает надежду на одобрение в ближайшем будущем стратегии Симбикорт SMART у детей, начиная с этого возраста. Общеизвестно, что применение БУД/ФОР для базисной и симптоматической терапии обладает наилучшей активностью в отношении предотвращения обострений астмы [30]. Изучение эффективности этого подхода было проведено в группе детей в возрасте 4–11 лет с неконтролируемой астмой на фоне применения ИГКС в дозах 200–500 мкг/сут. Исходно пациенты имели ОФВ₁ 76% должного, среднюю потребность в применении КДБА по 1,6 ингаляций/сут и, по меньшей мере, одно клинически-значимое обострение астмы в предшествовавшем году [31]. Эта клиническая характеристика свидетельствует о том, что значительная часть включенных пациентов имели тяжелое течение аст-

Рис. 2. Эффективность применения будесонида и формотерола для базисной и симптоматической терапии у детей.

А — частота обострений, потребовавших медицинского вмешательства; Б — ночные пробуждения из-за астмы (%); В — утренняя пиковая скорость выдоха (л/мин)



Примечание. БУД — будесонид в дозе 320 мкг один раз в день, БУД/ФОР фиксированная доза — будесонид/формотерол в дозе 80/4,5 мкг один раз в день, БУД/ФОР SMART — будесонид/формотерол в дозе 80/4,5 мкг один раз в день и дополнительные ингаляции для купирования симптомов по требованию; * — $p < 0,001$, ** — $p = 0,003$, *** — $p = 0,002$ в сравнении с монотерапией будесонидом.

мы. Было установлено, что использование БУД/ФОР в дозе 80/4,5 мкг 1 раз в день на постоянной основе и дополнительные ингаляции по требованию сопровождается меньшей частотой обострений, потребовавших медицинского вмешательства, количеством ночных пробуждений и лучшей функцией легких в сравнении с 4-кратно большей дозой будесонида (рис. 2) [31].

Когда начинать лечение ингаляционными кортикостероидами?

Предполагается, что хроническое воспаление дыхательных путей, характерное для бронхиальной астмы, появляется на самых ранних этапах развития болезни. Следовательно, противовоспалительная терапия должна назначаться как можно раньше и быть длительной. Это важно не только с точки зрения улучшения текущего контроля и снижения будущих рисков, но также потому, что потенциально может повлиять на естественное течение болезни.

Возможность улучшить естественное течение болезни была наглядно продемонстрирована при применении будесонида у взрослых пациентов с недавним (в течение предшествовавшего года) началом астмы в исследовании Т. Naahtela и соавт. [32]. Так, было показано, что больные, начавшие применять ИГКС на 2 года позже, имели меньшее улучшение функции легких в сравнении с пациентами, которым был назначен будесонид в самом начале исследования. По истечении 10 лет различия в функции легких не наблюдались, однако, при этом пациенты с задержкой в назначении ИГКС имели более выраженное воспаление дыхательных путей, большую лекарственную нагрузку и большую продолжительность госпитализаций. Схожие результаты при применении будесонида были получены в работе Selroos и соавт. [33].

В детской популяции данные о способности раннего назначения ИГКС влиять на естественное течение астмы не так однозначны. В группе из 216 детей (возраст — 3–11 лет) было показано, что применение будесонида в течение трех лет сопровождается лучшей функцией легких у тех пациентов, которым препарат был назначен в течение первых двух лет после появления симптомов астмы в сравнении с больными, начавшими использовать ИГКС через пять лет после манифестации заболевания [34]. В исследовании START в подгруппе пациентов в возрасте 5–10 лет было установлено, что раннее назначение будесонида (в течение первых двух лет от начала забо-

левания) снижает частоту тяжелых обострений астмы и улучшает функцию легких в сравнении с терапией, не включающей ИГКС [35]. В сравнении с пациентами, которые стали получать будесонид на три года позже, раннее назначение ИГКС не приводило к лучшей функции легких, но сопровождалось меньшей потребностью в назначении дополнительных препаратов, более редкими обращениями за неотложной помощью и частотой госпитализаций.

При назначении ИГКС детям в возрасте младше 2 лет необходимо помнить, что свистящее дыхание может быть обусловлено многими причинами, среди которых далеко не все состояния являются астмой и поддаются терапии этими препаратами. Например, было установлено, что в группе детей в возрасте 6–20 мес, имеющих повторные эпизоды свистящего дыхания и факторы риска (семейный анамнез атопии, атопический дерматит, сниженная функция легких), применение ИГКС в течение 6 мес сопровождалось улучшением функции внешнего дыхания и уровня контроля симптомов [36]. Кроме того, показано, что ингаляции будесонида в течение 6 нед у детей в возрасте 3–26 мес с хроническим кашлем или свистящим дыханием оказывают наибольшее влияние на функцию легких у пациентов с положительными кожными пробами [37]. Вместе с тем, при применении флутиказона пропионата на протяжении 3 мес в группе детей в возрасте 4–24 мес со свистящими хрипами не было установлено улучшения функции легких [38].

Ингаляционные кортикостероиды в терапии обострений

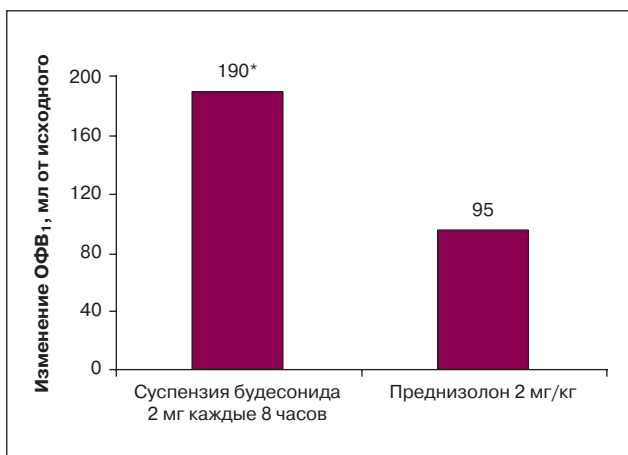
Любое обострение при БА — это потенциально жизнеугрожающее состояние, исход которого непредсказуем, поэтому требует максимально эффективного лечения. Стандартным подходом к терапии обострения является назначение системных кортикостероидов и бронходилататоров короткого действия [1, 2]. Наряду с системными кортикостероидами при тяжелых обострениях БА у детей возможно проведение небулайзерной терапии высокими дозами будесонида. Установлено, что в течение 24 ч от начала лечения применение суспензии будесонида (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; рис. 3) [39]. Использование ИГКС при обострении БА дает также возможность снизить риски, связанные с вероятными побочными эффектами системных кортикостероидов, некоторые из которых могут иметь кумулятивный характер, как, например, остеопороз. Кроме того, назначение суспензии будесонида в дополнение к терапии преднизолоном сопровождается значительным сокращением времени пребывания детей в больнице после тяжелого обострения БА [40], что еще раз подтверждает целесообразность применения небулайзерной терапии ИГКС даже на фоне лечения системными кортикостероидами.

Приверженность терапии.

Соблюдение рекомендаций врача

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют: по меньшей мере, половина детей с тяжелой астмой

Рис. 3. Эффективность суспензии будесонида при тяжелом обострении астмы у детей. Изменение функции легких через 24 ч терапии



Примечание. * — $p < 0,01$ в сравнении с исходным значением.

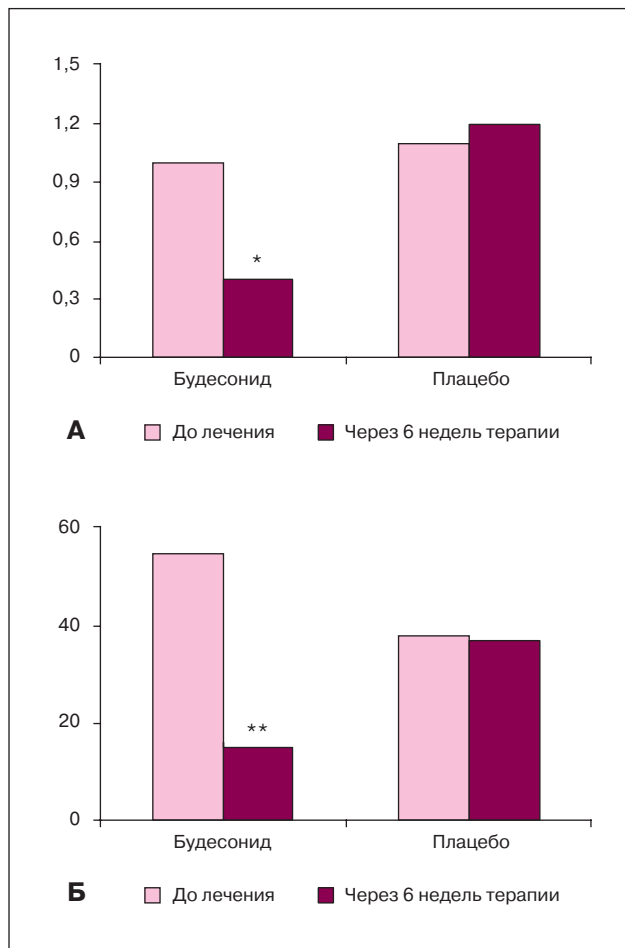
не применяют препараты так, как прописано врачом [8], что является причиной неудовлетворительного контроля. Многие родители самостоятельно отменяют назначенные препараты. Установлено, что только 40–50% пациентов продолжают использовать ИГКС в рекомендованной дозе через 6 мес от начала лечения [9].

Низкая приверженность прописанному лечению, неверный выбор врачом фармакотерапии и ее продолжительности, проблемы с техникой ингаляции могут быть основной причиной неудовлетворительного контроля при тяжелой астме [1, 2, 8, 9]. Наглядные данные были получены при анализе случаев фатальной и близкой к фатальной астмы у детей. Оказалось, что лишь 1/3 пациентов было прописано длительное применение ИГКС, из них большинство (83%) имели низкую приверженность терапии [41]. Последовательное выполнение рекомендаций врача и постоянное наблюдение за пациентом могут оказать существенное влияние на течение астмы. Это было показано в исследованиях с вводным периодом, в течение которого пациенты получали стандартное лечение [8]. Так, например, в одно из них изначально было включено 292 ребенка в возрасте 6–18 лет со среднетяжелым/тяжелым течением астмы, получавших средние/высокие дозы ИГКС (от 400 мкг/сут по будесониду); большинство детей имели неконтролируемую форму болезни. После вводного периода, в течение которого пациенты получали ИГКС (от 800 до 1600 мкг/сут по будесониду) в сочетании с салметеролом, только 55 детей было рандомизировано для целей исследования, остальные были исключены. Оказалось, что 80 пациентов (27%) не выполняли предписания врача, у 49 (17%) на фоне тщательного медицинского наблюдения течение астмы улучшилось и не соответствовало критериям среднетяжелого/тяжелого [18].

Как повысить приверженность терапии? Залогом высокой приверженности терапии со стороны родителей пациентов, а в детской популяции именно родители ответственны за соблюдение дозы, кратности применения, техники ингаляции, являются простой терапевтический режим, например возможность однократного дозирования утром или вечером; высокая эффективность препарата и отсутствие побочных эффектов.

Хорошим примером, подтверждающим сказанное, могут быть результаты исследования, в котором суспензия будесонида сравнивалась с кромогликатом натрия. Было установлено, что родители детей, получавших ИГКС 1 или 2 раза в сут, в 91% случаев были «полностью или очень удовлетворены» препаратом, в то время как использование кромогликата натрия оценивалось положительно лишь 53% опрошенных [42]. Кроме того, 77% родителей указали, что суспензию будесонида «совершенно просто» или «очень просто» применять; 76% респондентов указали, что их дети применяли ИГКС каждый день; в группе использовавших нестероидный препарат таких ответов было только 57%. Важно, что эти результаты получены в рамках открытого исследования продолжительностью 1 год. Таким образом, родители знали, что их дети получают ИГКС, и, несмотря на распространенную стероидофобию, оценили проводимое лечение очень высоко.

Рис. 4. Влияние будесонида на частоту ночных пробуждений (1 раз за ночь, А) и продолжительность пробуждений (мин., Б) у родителей детей с тяжелой бронхиальной астмой



Примечание. * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,03$ в сравнении с показателем до лечения.

Очевидно, что любая длительная фармакотерапия будет безуспешной при отсутствии одобрительной оценки родителей ребенка. Эта оценка может формироваться не только за счет высокой клинической эффективности препарата, но также из-за улучшения качества жизни самих родителей, что было показано в работе Murphy и соавт. при применении суспензии будесонида (опросник AQLQ), а также в исследовании Connett и соавт., установивших, что при тяжелой астме у детей в возрасте 1–3 лет использование этого препарата оказывает положительное влияние на качество сна родителей (рис. 4) [42].

Доказательства высокой приверженности и удовлетворенности родителей при применении суспензии будесонида были продемонстрированы в масштабном фармакоэпидемиологическом исследовании. 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 10176 детей с БА в возрасте до 8 лет, которым требовалась госпитализация или обращение за неотложной помощью [43]. 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. В результате установлено, что суспензия будесонида является единственным средством, применение которого сопровождалось достоверным снижением риска подобных событий (на 29%). Этот эффект не наблюдался при использовании других ИГКС, антилейкотриеновых препаратов и ДДБА. Таким образом, в отличие от других средств базисной терапии, включая ИГКС, суспензия будесонида 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 суспензии будесонида (ИГКС обладают сопоставимой эффективностью при применении в эквивалентных дозах), но также и с простотой ее применения, удовлетворенностью родителей при использовании этого препарата и, как следствие, лучшей приверженностью лечению.

Оптимальным ИГКС с точки зрения техники ингаляции и кратности применения может считаться суспензия будесонида для небулайзерной терапии. Во-первых, это единственный ИГКС, который официально одобрен к применению у детей один раз в сутки (если доза не превышает 1 мг) [44, 45]. Во-вторых, небулайзерная терапия обладает рядом преимуществ перед другими средствами ингаляционной доставки, такими как возможность назначения высоких доз лекарственных средств и выполнение непрерывных ингаляций, что особенно актуально при обострении БА и проведении высокодозового стартового лечения для быстрого достижения контроля заболевания [39, 46]. Необходимо отметить, что суспензия будесонида является практически единственным препаратом ИГКС, доза которого может быть значительно увеличена в случае терапии тяжелых обострений.

Небулайзерная терапия не требует сотрудничества пациента, координации вдоха и распыления аэрозоля (характерная проблема дозированных аэрозольных ингаляторов — ДАИ), значительного инспираторного усилия (необходимо при применении порошковых ингаляторов — ПИ) [16]. В целом, легочная депозиция препаратов при применении небулайзера составляет 10–15%, что несколько ниже таковой у порошковых ингаляторов [16]. Однако, при этом до 75% номинальной дозы остается в пределах самого небулайзера (на стенках камеры, мундштука или маски), благодаря чему проглоченная фракция не превышает 10–15%, что ведет к снижению суммарной системной биодоступности [16]. При использовании ДАИ и ПИ 70–90% номинальной дозы оседает в ротоглотке, затем проглатывается и после метаболизма при первом прохождении через печень оказывает системное действие [16]. Преимуществом небулайзерной терапии перед применением ДАИ со спейсером у детей

младшей возрастной группы служит также отсутствие необходимости в плотном прилегании лицевой маски [16]. 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 которых 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 [16].

Безопасность применения ингаляционных кортикостероидов

Безопасности применения ИГКС при БА у детей посвящено много оригинальных исследований и обзорных статей, в том числе в отечественной литературе [20, 23, 47]. Большой объем накопленных данных позволяет экспертам GINA утверждать, что рекомендуемые дозы ИГКС безопасны, а их клиническая эффективность перевешивает потенциальные риски [1, 2]. Общеизвестно, что применение низких доз ИГКС не сопровождается развитием каких-либо клинически-значимых системных побочных эффектов. Вместе с тем, терапия средними и высокими дозами может сопровождаться временным снижением темпов линейного роста (примерно на 1 см в год) в течение первого года применения с последующей его компенсаторной активацией [48]. Дети с бронхиальной астмой достигают нормального роста, такого же, как их здоровые сверстники, только немного позже [1, 48, 49]. Такой вывод делают эксперты GINA на основании опубликованных данных [1]. Не следует переоценивать клиническое значение влияния ИГКС на темпы линейного роста. Тяжесть заболевания, уровень контроля, социально-экономический статус семьи также могут воздействовать на физическое развитие ребенка [1]. Например, использование будесонида в дозе 400 мкг/сут меньше влияет на рост ребенка, чем низкий социально-экономический статус семьи [1, 49].

Безопасность ИГКС продолжает активно изучаться. Так, недавно были опубликованы данные о состоянии костной ткани при терапии будесонидом на протяжении в среднем 14 лет (на момент проведения исследования средний возраст пациентов составил 24,6 года) [50]. Установлено, что этот препарат в средней суточной дозе 350 мкг и аккумулированной дозе 1955 мг не влияет на минеральную плотность костей. Не обнаружено взаимосвязи между этим показателем и средней суточной дозой будесонида, аккумулированной дозой и продолжительностью лечения. Очень интересные данные были получены при изучении воздействия средних/высоких доз будесонида на костный метаболизм у детей с впервые установленным диагнозом БА. Оказалось, что применение этого препарата в дозах 400 и 800 мкг/сут (последняя доза в сочетании с витамином D) оказывает положительное влияние на уровень фосфора и паратгормона в сыворотке крови [51].

Клинически-значимое действие ИГКС на систему гипоталамус–гипофиз–надпочечники описано только при при-

менении чрезмерно высоких доз препаратов [1, 52]. Вероятность развития острой надпочечниковой недостаточности маловероятна; описано всего несколько случаев, большинство из которых связаны с использованием высоких доз флутиказона пропионата [53–55]. Рекомендованные дозы ИГКС, как правило, не оказывают существенного влияния на синтез кортизола и чувствительность надпочечников к адренокортикотропному гормону [56]. В исследовании продолжительностью 52 нед не было установлено признаков угнетения функции надпочечников у детей в возрасте 6 мес–8 лет при применении будесонида [56].

Несмотря на активное изучение офтальмологических последствий применения ИГКС, свидетельств о способности этого класса препаратов вызывать катаракту у детей не обнаружено [1].

Местные побочные эффекты, такие как осиплость голоса и кандидоз полости рта, развиваются у детей очень редко [1]. Эффективной профилактикой молочницы может стать применение спейсера и полоскание рта после ингаляции [1]. При использовании будесонида частота осиплости и других изменений голоса сопоставима с таковой при назначении плацебо [1].

Заключение

Читатели статьи обратили внимание, что основная масса приведенных результатов исследований в данном обзоре касается будесонида. Это неслучайно. Дело в том, что будесонид является наиболее изученным кортикостероидом при бронхиальной астме у детей. Недаром в руководствах

GINA, когда речь идет о детской БА, эксперты чаще всего ссылаются именно на этот препарат [1, 2]. Связано это не только с высокой эффективностью и безопасностью будесонида, но также с наличием нескольких лекарственных форм, среди которых есть порошковые ингаляторы и суспензия для небулайзерной терапии. Небулайзерная терапия эффективна и удобна для детей разного возраста. В настоящее время наиболее изученным ИГКС для небулайзерной терапии БА у детей, представленным в России, является Пульмикорт (суспензия будесонида) — препарат с доказанной клинической эффективностью при различной тяжести течения болезни. Базисное лечение этим средством может проводиться как в домашних условиях, так и в медицинских учреждениях (в том числе в комбинации с бронхолитиками). Сочетание фармакологических свойств будесонида и лекарственной формы (суспензии для небулайзера) делает препарат оптимальным для лечения БА у детей в самых разных ситуациях, начиная с базисной терапии персистирующей БА любой степени тяжести и заканчивая применением при тяжелых обострениях.

В заключение хотелось бы напомнить врачам, что в соответствии с отечественным законодательством лекарстводженерики для ингаляционного применения не проходят при регистрации исследований биоэквивалентности и клинической эквивалентности, что ставит под сомнение их эффективность. Доказательные данные, приведенные в обзоре, основаны на изучении оригинальных средств. Поэтому при выборе фармакотерапии бронхиальной астмы в первую очередь необходимо рассматривать препараты, имеющие доказательную базу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. — Updated, 2010. URL: <http://www.ginaasthma.org>
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger 2009. URL: <http://www.ginaasthma.org>
3. Asthma insights and reality in Europe: AIRCEE, Russia, Final Report, 2001. URL: http://209.43.39.198/aire/aire_tell.cfm
4. Rabe K.F., Adachi M., Lai C.K. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004; 114: 40–47.
5. Lang A., Carlsen K.H., Haaland G. et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study // *Allergy.* — 2008; 63 (8): 1054–1060.
6. Wakefield S., Whitlock D., Penugonda M. et al. Asthma-related quality of life is impaired in children with severe asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2011; 183: 5467.
7. Hedlin G., Bush A., Lodrup C.K. et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative // *Eur. Respir. J.* — 2010; 36: 196–201.
8. Bush A., Saglani S. Management of severe asthma in children // *Lancet.* — 2010; 376: 814–825.
9. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.-H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy.* — 2008; 63: 5–34.
10. Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Деев И.А. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей // *Аллергология.* — 2004; 2: 48–55.
11. Bush A., Pedersen S., Hedlin G. et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? // *Eur. Respir. J.* — 2011; 38: 947–958.
12. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Клиническая характеристика тяжелой бронхиальной астмы у детей и организация наблюдения больных: результаты многоцентрового национального исследования НАБАТ // *Качественная клиническая практика.* — 2003; 4: 67–77.
13. De Blic J., Tillie-Leblond I., Tonnei A.B. et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996; 98 (1): 14–20.
14. Connett G., Warde C., Wooler E. et al. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1–3 years // *Arch. Dis. Child.* — 1993; 69: 351–355.
15. Ilangovan P., Pedersen S., Godfrey S. et al. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension // *Arch. Dis. Child.* — 1993; 68: 356–359.
16. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Деев И.А. Средства ингаляционной доставки препаратов: взгляд врача и взгляд пациента // *Пульмонология и аллергология.* — 2002; 1 (4): 16–19.
17. Rachelefsky G. Inhaled Corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk // *Pediatrics.* — 2009; 123: 353–366.
18. Strunk R.C., Bacharier L.B., Phillips B.R. et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008; 122 (6): 1138–1144.

19. Shapiro G., Bronsky E.A., LaForce C.F. et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma // *J. Pediatr.* — 1998; 132 (6): 976–982.
20. Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева и др. Применение будесонида у детей дошкольного возраста // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 1: 76–80.
21. Вишнева Е.А., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А. и др. Бронхиальная астма у детей раннего возраста и дошкольников: особенности базисной терапии // *Педиатрическая фармакология.* — 2011; 8 (3): 70–74.
22. Berger W.E., Geller D.E., O'Brien et al. Effect of Budesonide/Formoterol Pressurized Metered-Dose Inhaler (pMDI) Versus Budesonide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009; 179: 4839.
23. Berger W.E., Leflein J.G., Geller D.E. et al. The safety and clinical benefit of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide alone in children // *Allergy. Asthma. Proc.* — 2010; 31 (1): 26–39.
24. De Blic J., Ogorodova L., Klink R. et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2009; 20 (8): 763–771.
25. Maspero J., Guerra F., Cuevas F. et al. Efficacy and tolerability of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in childhood asthma: A prospective, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study // *Clin. Ther.* — 2008; 30 (8): 1492–504.
26. Tal A., Simon G., Vermeulen J.H. et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma // *Pediatr. Pulmonol.* — 2002; 34 (5): 342–350.
27. Verberne A.A., Frost C., Duiverman E.J. et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998; 158 (1): 213–219.
28. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children // *Pediatr. Pulmonol.* — 2003; 36 (5): 391–398.
29. Pedersen S., Hansen O.R. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: A doseresponse study // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1995; 95: 29–33.
30. O'Byrne P.M. Therapeutic strategies to reduce asthma exacerbations // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2011; 128 (2): 257–263.
31. Bisgaard H., Le Roux P., Bjamer D. et al. Budesonide/Formoterol Maintenance Plus Reliever Therapy: A New Strategy in Pediatric Asthma // *Chest.* — 2006; 130: 1733–1743.
32. Haahtela T., Jarvinen M., Kava T. et al. Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma // *N. Engl. J. Med.* — 1991; 325 (6): 388–392.
33. Selroos O., Pietinalho A., Lofroos A.B. et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma // *Chest.* — 1995; 108 (5): 1228–1234.
34. Agertoft L., Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children // *Respir. Med.* — 1994; 88 (5): 373–381.
35. Chen Y.Z., Busse W.W., Pedersen S. et al. Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 years: the Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma (START) trial // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2006; 17 (Suppl. 17): 7–13.
36. Teper A.M., Kofman C.D., Szulman G.A. et al. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005; 171 (6): 587–590.
37. Pelkonen A.S., Malmstrom K., Malmberg L.P. et al. Budesonide improves decreased airway conductance in infants with respiratory symptoms // *Arch. Dis. Child.* — 2009; 94 (7): 536–541.
38. Hofhuis W., van der Wiel E.C., Nieuwhof E.M. et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005; 171 (4): 328–333.
39. Matthews E.E., Curtis P.D., McLain B.I. et al. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma // *Acta Paediatr.* — 1999; 88 (8): 841–843.
40. Sung L., Osmond M.H., Klassen T.P. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma // *Acad. Emerg. Med.* — 1998; 5 (3): 209–213.
41. Wisbauer M., Luise W., Schuster A. Fatal and near-fatal asthma in children: a two-year nationwide survey in Germany // *Eur. Respir. J.* — 2009; 34 (Suppl. 53): 566.
42. Murphy K.R., Fitzpatrick S., Cruz-Rivera M. et al. Effects of budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution on health status and caregiver quality of life in childhood asthma // *Pediatrics.* — 2003; 112: 212–219.
43. McLaughlin T., Leibman C., Patel P. et al. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2007; 23 (6): 1319–1328.
44. Baker J.W., Mellon M., Wald J. et al. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants // *Pediatrics.* — 1999; 103 (2): 414–421.
45. Scott M.B., Ellis M.H., Cruz-Rivera M. et al. Once-daily budesonide inhalation suspension in infants and children or = 4 years of age with persistent asthma // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* — 2001; 87 (6): 488–495.
46. Volovitz B., Soferman R., Blau H. et al. Rapid induction of clinical response with a short-term high-dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1998; 101: 464–469.
47. Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) — основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид) // *Русский медицинский журнал.* — 2008; 16 (22): 1515–1519.
48. Anthracopoulos M.B., Papadimitriou A., Panagiotakos D.B. et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment // *Pediatr. Pulmonol.* — 2007; 42 (5): 465–470.
49. Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 343 (15): 1064–1069.
50. Pedersen S., Agertoft L. Effect of inhaled budesonide treatment for a mean of 14 years on peak bone mineral density in children with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010; 181: 5402.
51. Stelmach I., Olszowiec-Chlebna M., Jertzynska J. et al. Inhaled corticosteroids may have a beneficial effect on bone metabolism in newly diagnosed asthmatic children // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2011; 24 (4): 414–420.
52. Dunlop K.A., Carson D.J., Steen H.J. et al. Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled glucocorticoids does not predict adrenal suppression // *Arch. Dis. Child.* — 2004; 89: 713–716.
53. Drake A.J., Shield J.P.H., Prendiville A. et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate // *BMJ.* — 2002; 324: 1081–1083.
54. Todd G.R.G., Acerini C.L., Buck J.J. et al. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate // *Eur. Respir. J.* — 2002; 19: 1207–1209.
55. Macdessi J.S., Randell T.L., Donaghue K.C. et al. Adrenal crises in children treated with high-dose inhaled corticosteroids for asthma // *Med. J. Aust.* — 2003; 178: 214–216.
56. Irani A.M., Cruz-Rivera M., Fitzpatrick S. et al. Effects of budesonide inhalation suspension on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function in infants and young children with persistent asthma // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* — 2002; 88 (3): 306–312.