

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

В настоящее время наиболее эффективными препаратами для лечения и достижения контроля над бронхиальной астмой (БА) являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), назначение которых, согласно международным рекомендациям, показано при персистирующей БА любой степени тяжести в качестве стартовой терапии [10].

## Ключевые слова:

дети  
бронхиальная астма  
ингаляционные глюкокортикостероиды  
будесонид  
будесонид/формотерол

Если при приеме ИГКС достичь стабилизации состояния и контроля над бронхиальной астмой не удастся, рекомендовано добавление других препаратов, чаще всего  $\beta_2$ -агонистов длительного действия. Причем необходим подбор минимально возможных эффективных доз ИГКС в комбинации с другим препаратом (табл. 1) [3, 10, 13].

Противовоспалительный эффект ИГКС связан с их геномным и негеномным эффектами. ГКС чаще всего индуцируют синтез липомодулина, который блокирует активность фосфолипазы A2, влияющей на высвобождение арахидоновой кислоты из клеточных мембран, тем самым уменьшая образование метаболитов арахидоно-

вой кислоты – лейкотриенов и провоспалительных простагландинов. Негеномный эффект реализуется путем связывания в цитоплазме активированного гормона-рецепторного комплекса с нуклеарным фактором капа-В и другими подобными транскрипционными факторами, следствием чего является угнетение различных аспектов воспаления – образования цитокинов и хемотаксических факторов, выброс воспалительных ферментов [11].

Также ИГКС стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом и предупреждает деструктивные процессы в стенке бронхиального дерева. Они угнетают пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена, что снижает темпы развития склеротического процесса в стенке бронхов, угнетают образование антител и иммунных комплексов, уменьшают чувствительность эффекторных тканей, снижают неспецифическую бронхиальную гиперреактивность. При ингаляционном введении быстро создается высокая концентрация ГКС непосредственно в трахеобронхиальном дереве, что позволяет избежать развития системных побочных эффектов. Ингаляционные стерои-

**Таблица 1.** Ступенчатый подход к базисной терапии БА у детей (GINA-2014)[10]

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов. Контроль окружающей среды				
$\beta_2$ -агонист быстрого действия по потребности				
Вариант препаратов, контролирующих течение заболевания	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или оба
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + $\beta_2$ -агонист ДД	Средние или высокие дозы ИГКС + $\beta_2$ -агонист ДД	Минимальная возможная доза перорального ГКС
	Антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)	Средние или высокие дозы ИГКС	АЛТР	Антитела к IgE
		Низкие дозы ИГКС + АЛТР	Теофиллины замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + теофиллины замедленного высвобождения		

ды в рекомендованных дозах не влияют на минеральную плотность костей и незначительно или совсем не оказывают влияния на уровень кортизола мочи и в плазме крови [3, 5, 6].

**Быстрое начало действия будесонида продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях. Улучшение функциональных показателей легких и уменьшение количества маркеров воспаления в мокроте наблюдалось уже через 5–6 ч после ингаляции**

К хорошо изученным ИГКС относится будесонид, негалоенизированный глюкокортикостероид, оказывающий выраженное местное действие и обладающий хорошей переносимостью. Высокая местная активность и селективность действия препарата обусловлены продолжительным связыванием тканями и высокой инактивацией при первом прохождении через печень. В легких будесонид действует на глюкокортикостероидные рецепторы в течение нескольких часов. Липофильность глюкокортикостероидов является ключевым свойством, определяющим местную противовоспалительную активность, удлинение и увеличение связывания с тканями. При использовании высоких доз будесонида значительная часть препарата конъюгирует с внутриклеточным пулом коэнзима А активатора жирных кислот. Образующиеся высоколипофильные эфиры, обладающие недостаточным сродством к рецепторам, откладываются в клетке (возможно, в субклеточной мембране). При активации внутриклеточной липазы начинается медленное высвобождение свободного будесонида. Будесонид сохраняется в тканях дыхательных путей дольше, чем беклометазон дипропионат и флутиказона пропионат. Конъюгация с длинноцепочечными жирными кислотами является уникальной особенностью будесонида, благодаря которой создается внутриклеточное депо препарата и обеспечивается его продолжительное действие (до 24 ч). Это свойство позволяет использовать будесонид один раз в сутки без снижения эффективности [12]. Кроме того, негеномный эффект будесонида включает в себя сосудосуживающее действие, уменьшение экссудации плазмы, уменьшение продукции мокроты в дыхательных путях [7].

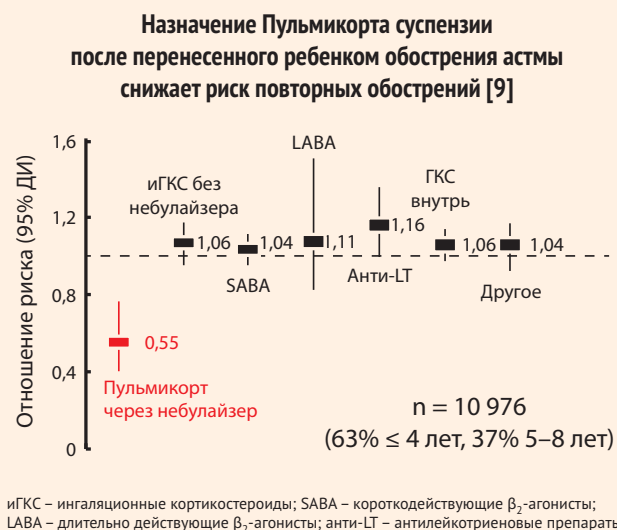
Быстрое начало действия будесонида продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях. Улучшение функциональных показателей легких и уменьшение количества маркеров воспаления в мокроте наблюдалось уже через 5–6 ч после ингаляции. Исследование, проведенное в УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, показало бронхорасширяющий эффект будесонида через 20–30 мин после ингаляции у детей первых пяти лет жизни. Также было показано, что улучшение по шкале дыхательных расстройств было выше у тех детей с острыми проявлениями бронхиальной астмы, которые получали ингаляционный будесонид, по сравнению с детьми, полу-

чавшими преднизолон per os (1,7 по сравнению с 2,5 ч соответственно;  $p < 0,01$ ) [2].

В исследовании W. Busse было показано, что функциональные показатели легких зависят от дозы ингаляционного будесонида, т. е. чем выше доза, тем наиболее выше ОФВ<sub>1</sub>, но даже низкие дозы (200 мкг/сут) Будесонида Турбухалера вызывают значительное улучшение функции легких, что отражает его высокую противовоспалительную активность. Также в этом исследовании было показано, что при использовании будесонида значительно снижалось количество тяжелых обострений БА, а при увеличении дозы с 200 до 800 мкг количество их снижалось на 26% [8].

Пульмикорт для небулайзера в виде концентрированной суспензии микрочастиц (в пластиковых контейнерах по 2 мл) является одним из наиболее изученных препаратов базисной терапии бронхиальной астмы, применяемых в педиатрии у детей с бронхиальной астмой начиная с возраста 6 мес. Эффективность и безопасность суспензии Пульмикорта для небулайзерной терапии оценивалась в группах детей с персистирующей бронхиальной астмой разной степени тяжести, а также при обострениях заболевания [1, 2]. Его применение при помощи небулайзера сопровождалось существенным снижением потребности в препаратах скорой помощи, положительным влиянием на функцию легких и частоту обострений (рис. 1) [9]. Также было установлено, что при терапии суспензией Пульмикорта в сравнении с плацебо дополнительное назначение системных кортикостероидов было необходимо значительно меньшему количеству детей [14].

**Рисунок 1. Эффективность будесонид суспензии в отношении риска развития последующих обострений**



У пациентов, получавших оральные глюкокортикостероиды, применение будесонида через небулайзер (по 1 мг два раза в сутки) позволило добиться большего снижения дозы таблетированных глюкокортикостероидов, чем при использовании плацебо. По мнению S. Pedersen

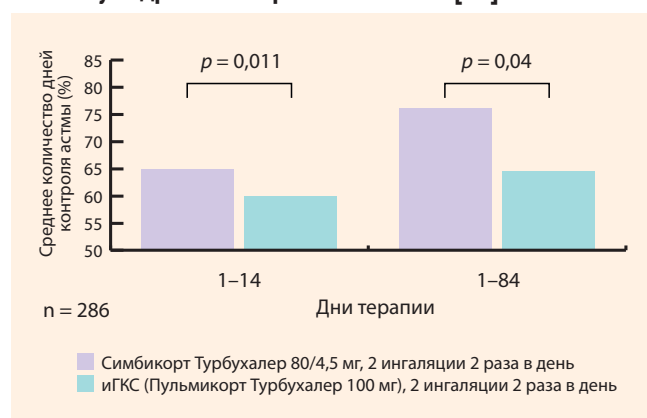
и соавт., в низких дозах данный препарат может эффективно уменьшать симптомы и улучшать показатели функции легких, тогда как высокие дозы могут оказаться необходимыми для уменьшения бронхоспазма после физической нагрузки.

Многочисленными исследованиями была доказана безопасность будесонида. В исследовании L. Agertoft было показано, что дети, получавшие длительную терапию будесонидом, достигли нормального для взрослых роста и они не отличались от детей, никогда не получавших ИГКС. Теми же исследователями было изучено влияние длительного лечения будесонидом на минеральную плотность костей у детей [5, 6]. Не было выявлено значительной разницы в минеральной плотности, уровне кальция в костях у этих детей по сравнению с контрольной группой, в связи с чем препарат разрешен к применению у детей раннего возраста, беременных женщин, кормящих матерей.

Таким образом, будесонид обладает следующими важными свойствами:

- высокая эффективность (даже в низких дозах);
- безопасность – в рекомендованных терапевтических дозах не оказывает побочных системных эффектов. Не оказывает клинически значимого действия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, не снижает минеральную плотность костей у детей, не влияет на конечный рост детей при длительном использовании;
- быстрое начало действия – при ежедневном использовании значительно снижает количество обострений астмы, требующих приема системных кортикостероидов;
- возможность гибкого дозирования – увеличение дозы будесонида при ухудшении состояния значительно снижает риск развития тяжелого обострения;
- возможность однократного использования – при достижении контроля над заболеванием может использоваться 1 раз в день, т. к. в организме создается депо препарата (принципиальное отличие от других ИГКС);
- хорошая переносимость – необходима для достижения комплаенса.

**Рисунок 2. Эффективность комбинированной терапии (Симбикорт® Турбухалер®) в отношении дней контроля астмы у подростков в сравнении с иГКС [15]**



Анализ большого количества исследований показал, что добавление  $\beta_2$ -агониста ДД к низким и средним дозам иГКС у пациентов с недостаточным контролем бронхиальной астмы способствует увеличению функции легких, пиковой скорости выдоха, снижению числа тяжелых обострений, увеличению «бессимптомных» дней и ночей, чем увеличение дозы иГКС в два раза. И что особенно важно, комбинированная терапия снижает на 60% и более общее количество принимаемых стероидов, что уменьшает риски развития побочных эффектов. Наибольшим преимуществом обладают препараты, содержащие иГКС +  $\beta_2$ -агонист ДД в одном ингаляторе с фиксированной комбинацией лекарственных средств, т. к. они обладают рядом дополнительных преимуществ [3,11]:

- препараты ГКС и  $\beta_2$ -агонист ДД, назначенные в одном ингаляторе, обладают большей эффективностью, чем при назначении их по отдельности;
- при назначении данных препаратов в одном ингаляторе они абсорбируются на одних и тех же участках слизистой оболочки дыхательных путей (при раздельном назначении области воздействия лекарственных средств не всегда совпадают);
- использование комбинации препаратов в одном ингаляторе обеспечивает высокий комплаенс к лечению у пациентов, чем раздельное их использование.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено несколько комбинированных препаратов: будесонид/формотерол, флутиказон/сальметерол и новые препараты беклометазон/формотерол, мометазон/формотерол.

Значительное количество исследований показало, что добавление длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов к ИГКС значительно более эффективно в контроле симптомов, улучшении функции легких, снижении количества обострений БА, чем удвоение дозы ИГКС (рис. 2). В исследовании FACET Pauwels и колл. показали, что добавление формотерола к низким или средним дозам будесонида снижает число обострений, симптомов и повышает легочную функцию.

В исследованиях эффективности комбинации будесонид/формотерол при БА у детей было показано, что добавление формотерола снижает риск тяжелых обострений и улучшает контроль над астмой более эффективно, чем удвоение дозы будесонида [15]. У детей, которые получали комбинированный препарат, значительно увеличились утренняя и вечерняя ПСВ и ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с группой лиц, которые получали только ингаляции будесонида. Обе группы были схожи по количеству побочных эффектов и частоте прекращения лечения. Не было выявлено существенных различий по частоте встречаемости нежелательных явлений среди групп сравнения. Во всех терапевтических группах уровень кортизола оставался одинаковым. Таким образом, можно сделать вывод, что терапия будесонидом/формотеролом безопасна и эффективна при терапии детей с БА; она способствует значительному улучшению показателей легочной функции по сравнению с монотерапией будесонидом.

Aalbers et al. в своем исследовании у взрослых и подростков старше 12 лет также показали высокую эффективность будесонида/формотерола для купирования бронхообструктивного синдрома. Они сравнили действие будесонида/формотерола 160/4,5 мкг, формотерола 4,5 мкг, салбутамола 200 мкг и плацебо после ингаляции аденозин-5-монофосфата (АМФ), обладающего бронхоконстрикторным действием. Сочетание будесонида/формотерола оказывало выраженный защитный эффект через 3 и даже через 7 ч после ингаляции АМФ по сравнению с другими бронхолитиками. При всех трех вариантах терапии ОФВ<sub>1</sub> повышался в одинаковой степени. Таким образом, будесонид/формотерол обладают высокой эффективностью против различных воздействий, приводящих к бронхоспазму [4].

**Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия у детей с умеренным и тяжелым течением БА обеспечивает высокий и постоянный уровень контроля над симптомами, эффективно защищает пациентов от развития тяжелых обострений и хорошо переносится**

Наблюдательное исследование по оценке эффективности комбинированной терапии будесонидом/формотеролом (Симбикорт) у детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой с различной приверженностью к терапии, проведенное в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, продемонстрировало, что возможность варьирования дозы препарата базисной терапии соответственно периоду заболевания (ремиссия или обострение) позволяет адаптировать дозу препарата в соответствии с симптомами [1]. Наличие бронхообструкции у многих детей со средне-

тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой доказывает необходимость длительного применения сочетания ингаляционного ГКС и  $\beta_2$ -агониста ДД с подбором индивидуальной дозы. У пациентов, требующих длительной ингаляционной базисной терапии, использование будесонида/формотерола позволяет минимизировать дополнительное применение  $\beta_2$ -агониста КД, уменьшает повседневную вариабельность симптомов.

Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия у детей с умеренным и тяжелым течением БА обеспечивает высокий и постоянный уровень контроля над симптомами, эффективно защищает пациентов от развития тяжелых обострений и хорошо переносится. Эффект комбинированной терапии потенцирует на протяжении более чем 6 мес., что необходимо учитывать при оценке эффективности комбинированной терапии и при рекомендациях родителям. Применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол позволяет добиться оптимального уровня контроля над астмой при использовании существенно более низких доз ГКС по сравнению с любым другим видом комбинированной терапии.

Современные руководства астмы рекомендуют лечение этого заболевания у детей с целью достижения и поддержания контроля и снижения риска будущих обострений астмы. Такой подход снижает вероятность заболеваемости и смертности, которые связаны с неконтролируемой астмой.

Таким образом, ингаляционный глюкокортикостероид будесонид является препаратом выбора в качестве эффективной и безопасной базисной терапии БА у детей. Многообразие различных форм будесонида (суспензия для небулайзерной терапии, дозированные порошковые ингаляторы, фиксированные комбинации с формотеролом) позволяет использовать его при любой тяжести БА как у взрослых, так и детей.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Генне Н.А., Шаталина С.И., Колосова Н.Г., Машукова Н.Г., Малышев В.С. Комбинированный препарат будесонид/формотерол в контроле обострений бронхиальной астмы у детей. *Доктор.ру*. 2013, 3: 16-24.
2. Генне Н.А., Бераи Т.Т. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы у детей. *Cons. Med. Педиатрия*. 2008. 1: 50-3.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М., 2012, 180с.
4. Aalbers et al. Protective effect of budesonide/formoterol compared with formoterol, salbutamol and placebo on repeated provocations with inhaled AMP in patients with asthma: a randomised, double-blind, cross-over study. *Respiratory Research*. 2010, 11:66.
5. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Jan. 157(1):178-83.
6. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000 Oct 12. 343(15):1064-9.
7. Brattsand R et al. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25 Suppl. C.P. S28-41.
8. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, Townley RG. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Apr. 101(4 Pt 1):457-63.
9. Camargo CA et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 May 15;64(10):1054-61.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA); 2014. Global Initiative for Asthma. <http://www.ginasthma.org>
11. Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J*. 2006 Jan. 27(1):172-87.
12. Miller-Larsson A et al. Prolonged Airway Activity and Improved Selectivity of Budesonide Possibly Due To Esterification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000. 162: 1455-1461.
13. Papadopoulos NG, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*, 2012. Vol. 67. 8: 976-997.
14. Peter G. Gibson, Nicolas Saltos, and K. Fakes. Acute Anti-inflammatory Effects of Inhaled Budesonide in Asthma A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163: 32-36.
15. Tal A et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Nov. 34(5):342-50.