

С.И. ШАТАЛИНА, к.м.н., Н.Г. КОЛОСОВА, к.м.н.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра детских болезней

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

В ЛЕЧЕНИИ КРУПА У ДЕТЕЙ

Болезни органов дыхания у детей являются социально значимыми. Это обусловлено высокой распространенностью, заболеваемостью, инвалидизацией, значительными затратами государства на обеспечение больных лекарственными препаратами и оказание квалифицированной медицинской помощи этой группе населения [1, 2].

Ключевые слова: острый стенозирующий ларинготрахеит, круп, дети, будесонид, небулайзер

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний органов дыхания у детей раннего возраста является острый стенозирующий ларинготрахеит, или круп. Круп, или острый стенозирующий ларинготрахеит – это угрожающее жизни заболевание верхних дыхательных путей различной этиологии, характеризующееся стенозом гортани различной степени выраженности, с лающим кашлем, дисфонией, инспираторной или смешанной одышкой у детей, с обструкцией нижних дыхательных путей [3]. Круп имеет преимущественно вирусную этиологию и крайне редко бактериальную. Чаще всего болеют дети второго и третьего годов жизни, несколько реже грудные (до 1 года) и четвертого года жизни.

Источником инфекции является больной человек, особенно имеющий выраженные катаральные проявления. Причиной быстрого развития стеноза и отека гортани являются анатомо-физиологические особенности строения гортани и трахеи у маленьких детей: изначально малый диаметр, короткие голосовые связки, обильная лимфоидная ткань и богато васкуляризованная слизистая оболочка.

■ *Foresi et al. показали, что увеличение дозы будесонида в периоды обострения астмы имеет клинические преимущества, так как при этом снижается продолжительность обострений и потребность в пероральных глюкокортикостероидах*

Клиническая картина развивается довольно быстро. Заболевание может начаться с повышения температуры до субфебрильных или фебрильных значений и катаральных явлений – насморка, боли в горле. Проявления крупа чаще возникают внезапно, в основном ночью или в ранние утренние часы. У ребенка появляется шумное дыхание или он просыпается от грубого «лающего» кашля, появляется инспираторная одышка. Голос становится осиплым. В дальнейшем

может присоединиться обструкция нижних дыхательных путей у предрасположенных детей. Клинические проявления крупа быстро прогрессируют во времени и без своевременного начатого лечения могут закончиться асфиксией.

При крупе патогенетически обосновано использование глюкокортикостероидов, основным эффектом которых является противовоспалительный, а также они уменьшают отек гортани, экссудацию и снижают проницаемость капилляров. Препаратом выбора при стенозирующем ларинготрахеите является суспензия будесонида.

Будесонид – это негалогенизированный глюкокортикостероид, оказывающий выраженное местное действие и обладающий хорошей переносимостью. Он представляет собой смесь эпимеров 22S и 22R со сходными фармакологическими свойствами. Данный глюкокортикоид имеет несколько меньшую липофильность в сравнении с другими современными ИГКС, такими как флутиказон и мометазон, что позволяет ему быстрее и эффективнее проникать через слой слизи, покрывающий слизистую оболочку [4, 5]. Это во многом определяет его клиническую эффективность. Также установлено, что будесонид обладает выраженной селективностью в отношении ткани легких. При снижении концентрации свободного будесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, высвобождающийся из эфиров будесонид вновь связывается с глюкокортикостероидным рецептором. 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 [4, 6]. При снижении концентрации свободного будесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы и высвобождающийся из эфиров будесонид вновь связывается с глюкокортикостероидным рецептором.

Механизм действия ГКС разносторонний, его основным звеном является влияние на функциональную активность генетического аппарата человеческой клетки. Пассивно проникнув в клетку, гормон связывается с глюкокортикостероидным рецептором, находящимся в цитоплазме. Активированный гормоно-рецепторный комплекс перемещается в ядро клетки и связывает-

ся в нем со специальным участком ДНК. «Передвигаясь» по ДНК, он индуцирует и угнетает работу различных генов. Таким образом, осуществляется т. н. геномный эффект ГКС – способность индуцировать синтез одних и угнетать синтез других белков в клетке. ГКС чаще всего индуцируют синтез липомодулина, который блокирует активность фосфолипазы А2, влияющей на высвобождение арахидоновой кислоты из клеточных мембран. Тем самым уменьшается образование метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриенов и провоспалительных простагландинов. Существует также негеномный эффект ГКС, который реализуется путем связывания в цитоплазме активированного гормоно-рецепторного комплекса с нуклеарным фактором капа-В и другими подобными транскрипционными факторами. Следствием указанного эффекта является угнетение различных аспектов воспаления – образования цитокинов и хемотаксических факторов, выброс воспалительных ферментов. Также негеномный эффект будесонида включает в себя сосудосуживающее действие, уменьшение экссудации плазмы, уменьшение продукции мокроты в дыхательных путях [7, 8].

Еще одним важным преимуществом будесонида является его быстрое начало действия. В исследованиях Р. Gibson и J. Barnes было показано, что через 5–6 ч после ингаляции значительно улучшались функциональные показатели легких и уменьшалось количество маркеров воспаления в мокроте, особенно эозинофилов (25%), по сравнению с плацебо (37%, $p < 0,05$) [6, 9]. В другом исследовании при использовании 800 мкг будесонида отмечались повышение ОФВ₁ и чувствительности к метахолину, уменьшение NO в выдыхаемом воздухе и также снижение числа эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже [10]. 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 [11]. 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, получавшими преднизолон per os (1,7 по сравнению с 2,5 ч соответственно; $p < 0,01$) [12].

В исследовании Busse W. было показано, что функциональные показатели легких зависят от дозы ингаляционного будесонида, т. е. чем выше доза, тем выше ОФВ₁ и др., 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% [13].

Foresi et al. показали, что увеличение дозы будесонида в периоды обострения астмы имеет клинические преимущества, т. к. при этом снижается продолжительность обострений и потребность в пероральных глюкокортикостероидах [14]. В этом шестимесячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах повышение дозы будесонида во время ухудшения состояния (на 7 дней) с поддерживающей дозы 200 мкг/сут до 800 мкг/сут

было так же эффективно, как и прием будесонида в дозе 800 мкг/сут в течение всего исследования и гораздо эффективнее, чем добавление в этот период плацебо. Это исследование показывает возможность гибко дозировать этот препарат, используя его преимущество – быстроту в достижении контроля над астмой при увеличении дозы и поддержание этого контроля при снижении доз до минимально эффективных.

Многочисленными исследованиями была доказана безопасность будесонида. В исследовании Agertoft L. наблюдали 142 детей, получавших будесонид в течение более 9 лет, средняя доза составляла 412 мкг (мин. 110 мкг, макс. 877 мкг) [15]. Было показано, что дети, получавшие длительную терапию будесонидом, достигли нормального для взрослых роста и не отличались от детей, никогда не получавших ИГКС. Теми же исследователями было изучено влияние длительного лечения будесонидом на минеральную плотность костей у детей. Было обследовано 157 детей, страдающих астмой, получавших будесонид в средней дозе 504 мкг/сут в течение 3–6 лет. Не было выявлено значительной разницы в минеральной плотности, уровне кальция в костях у этих детей по сравнению с контрольной группой [16].

■ Многочисленными исследованиями и на практике доказано, что для купирования бронхобструкции, особенно у детей младшего возраста, наиболее эффективным является применение ГКС для небулайзерной терапии

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 [16–18];
- 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.

Многочисленными исследованиями и на практике доказано, что для купирования бронхобструкции, особенно у детей младшего возраста, наиболее эффективным является применение ГКС для небулайзерной терапии. Небулайзер – это прибор для ингаляции лекарств у детей, начиная с рождения, т. к. при его использовании не требуется выполнения никаких специальных дыхательных маневров. Ингаляции через небулайзер

теперь с **6**
месячного возраста
и при ларинготрахеите*

Дышите глубже!
Живите ярче...

Преимущество
полноценного курса лечения:

- ✓ Бронхиальной астмы
- ✓ ХОБЛ
- ✓ Ларинготрахеита

Буденит Стери-Неб®

- Высокий профиль стерильности с 3-ступенчатой системой «горячего запечатывания»
- new!** • Возможность использования с 6-месячного возраста*
- new!** • Возможность использования при ларинготрахеите (крупе)*
- До 40% доступнее оригинального препарата – гарантия завершения курса терапии**

*Инструкция по применению препарата Буденит Стери-Неб (изменение №4 от 14.01.2013г., ЛСР-004200/10)

**Зарегистрированные цены на сайте www.grls.rosminzdrav.ru

TEVA

Мы делаем здоровье
доступным во всем мире

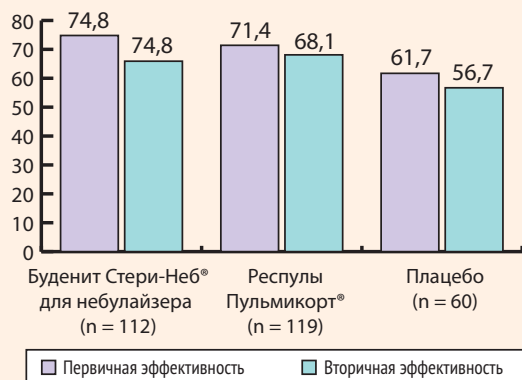
За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 |
Тел. +7 495 6442234 | Факс. +7 495 6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm



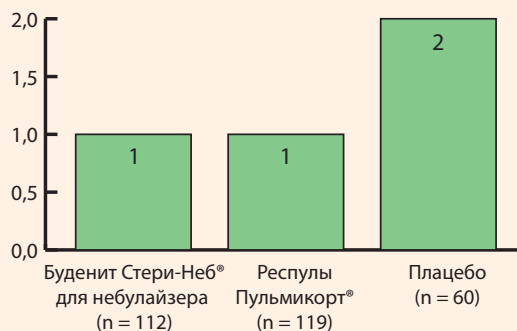
OXYGEN-BUD-SERVIT-rollup-070214-265-060215

Рисунок 1. Результаты исследования эффективности препарата Буденит Стери-Неб в сравнении с препаратом Пульмикорт

Ответ на терапию через 2 ч от начала лечения, %



Среднее время разрешения симптомов обострения бронхиальной астмы, часы



Исследовательские центры: 23 исследовательских центра набирали пациентов в 6 странах: Эстонии, Израиле, Латвии, Польши, Колумбии и Мексике

обеспечивают быструю доставку лекарства в дыхательные пути, а значит, и получение быстрого эффекта. Детям до 3–4 лет следует проводить ингаляции через маску соответствующего размера. Маска должна плотно прилегать к лицу ребенка.

На фармацевтическом рынке представлено несколько суспензий будесонида разных фирм, предназначенных для небулайзерной терапии, одним из которых является Буденит Стери-Неб. Препарат выпускается в пластиковых небулах объемом 2 мл и в двух дозировках: 0,25 мг/мл и 0,5 мг/мл.

Буденит Стери-Неб имеет ряд преимуществ. Упаковка Стери-Неб устраняет возможные ошибки дозирования, присущие индивидуальному смешиванию. В Стери-Небах лекарственное вещество находится в виде суспензии для ингаляций, содержащей активные молекулы, готовые к использованию, без запаха и консервантов. Лекарственные растворы в стеклянных флаконах, содержащие несколько доз, могут быть источником внутрибольничной инфекции. Препарат в небулах не может быть обсеменен бактериями в условиях стационара, даже в случае падения флакончика на пол. В одной пластиковой ампуле Стери-Неба содержится 1 доза лекарственного вещества в объеме, достаточном для ингаляции, т. е. добавления физиологического раствора не требуется. Пластиковая ампула Стери-Неб мало весит и не может разбиться.

Буденит Стери-Неб с 2008 г. входит в «Оранжевую книгу» FDA (Food & Drug Administration) США под кодом А (терапевтически эквивалентный).

Купирование симптомов крупа является новым зарегистрированным показанием Буденита Стери-Неб. Ингаляции Буденита обеспечивают быстрое исчезновение симптомов заболевания, что позволяет сократить сроки госпитализации, а в нетяжелых случаях и вовсе избежать необходимости нахождения ребенка в стационаре [19, 20]. Национальными и международными руководствами рекомендованы ингаляции будесонида в дозе 2 мг однократно или 1 мг дважды с промежутком в 30 мин. В дальнейшем после купирования острого периода продолжать ингаляции будесонида в дозе 1 мг каждые 12 ч до улучшения состояния пациента.

Для оценки и сравнения эффективности Буденита Стери-Неб и оригинального препарата Пульмикорт было проведено

международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, целью которого было оценить эффективность препарата Буденит Стери-Неб в ходе короткой острой фазы у детей с острым приступом астмы, а также безопасность его использования в течение 12 нед. в качестве поддерживающей терапии в сравнении с препаратом Пульмикорт. В исследовании принимали участие дети в возрасте от 5 лет до 11 лет и 8 мес., госпитализированные с острым приступом бронхиальной астмы. Исследование проводилось в две фазы. В I (острой) фазе принимало участие 302 пациента, из них Буденит Стери-Неб получало 123 пациента, Пульмикорт – 119 пациентов, плацебо – 60 пациентов. Продолжительность острой фазы составляла до 24 ч. Первичная эффективность оценивалась через 2 ч. Во II (поддерживающей) фазе участвовало 299 пациентов (Буденит Стери-Неб – 181 пациент, Пульмикорт – 118 пациентов) в течение 12 нед. Оценивались ответ на терапию через 2 ч от начала лечения (%) и среднее время разрешения симптомов обострения бронхиальной астмы (ч).

Исследование подтвердило терапевтическую эквивалентность Буденита Стери-Неб и Пульмикорта в лечении обострений астмы у детей (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Буденит Стери-Неб является эффективным и безопасным препаратом для экстренной терапии стенозирующего ларинготрахеита. Небулизированный будесонид быстро поступает в дыхательные пути, имеет высокую местную противовоспалительную активность, обладает выраженным сосудосуживающим эффектом и с учетом уникальных особенностей самой молекулы является единственным ингаляционным кортикостероидом, действующим в течение 24 ч, следовательно, при необходимости он может быть назначен 1 раз в сутки.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева», Россия, Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10, корп. 2, Бизнес-центр «Конкорд», сектор А, 3-й этаж.