

Н.А.Геппе, Н.Г.Колосова, М.Н.Снегоцкая

**ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
БЕСФРЕОНОВОГО УЛЬТРАМЕЛКОДИСПЕРСНОГО ПРЕПАРАТА
БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА И ФОРМОТЕРОЛА В ТЕРАПИИ
СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

EXPERIENCE OF COMBINED USE OF NON-FREON ULTRA-FINE DISPERSED INHALER
BECLOMETHASONE AND FORMOTEROL IN MODERATE BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

N.A.Geppe, N.G.Kolosova, M.N.Snegotskaya

Summary

Open non-comparative 3-month study of efficacy of combined therapy with beclomethasone (Beclason ECO Easy Breathe) and formoterol (Foradil) was performed in children 6 to 11 years old with moderate bronchial asthma. The study involved 35 patients (the average age was 8.64 ± 0.65 yrs), 69 % were boys. The length of the disease was 2 to 10 yrs (6.01 ± 0.83 yrs). All the patients were given Beclason ECO Easy Breathe 200 mcg and Foradil 9 mcg twice a day. We evaluated inhalation technique, clinical and functional dynamics, possibilities of achieving the full asthma control, need in short-acting β_1 -agonists, tolerability and safety of the therapy. No one patient experienced technique problems when using Beclason ECO Easy Breathe. By the 8-th week of the treatment asthma symptoms disappeared in all the patients, breathing rate and lung auscultation became normal. Significant improvement in lung function was noted by the 12-th week of the therapy. The FEV₁ growth under the bronchodilating test diminished indicating more bronchial stability. Peak expiratory flow rate increased even in children with initial normal parameters. The need in short-acting β_2 -agonists reduced from $1,9 \pm 0,4$ to $0,6 \pm 0,2$ doses daily. The treatment was well tolerated.

Thus, the combination of Beclason ECO Easy Breathe and Foradil in moderate asthma children results in achieving the full asthma control, clinical stability, elimination of the asthma signs, improvement in lung function.

Резюме

Нами проведено открытое несравнительное исследование эффективности комбинированной терапии беклометазоном (Беклазон ЭКО "Легкое дыхание") и формотеролом (Форадил) у детей 6–11 лет с бронхиальной астмой (БА) средней тяжести в течение 3 мес. В исследование были включены 35 пациентов (средний возраст $8,64 \pm 0,65$ лет), 69 % составили мальчики. Длительность заболевания варьировалась от 2 до 10 лет (в среднем — $6,01 \pm 0,83$ года). Всем пациентам был назначен Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" 200 мкг дважды в день в комбинации с Форадилом 9 мкг дважды в день. На фоне этой терапии каждые 3 мес. мы оценивали технику использования ингалятора "Легкое дыхание" и Аэролайзера; динамику клинического и функционального статуса, возможности достижения полного контроля; потребность в β_2 -агонистах короткого действия, переносимость и безопасность терапии. Ни у кого из пациентов не возникло трудностей в использовании Беклазона ЭКО "Легкое дыхание" и Аэролайзера. К 8-й нед. терапии у всех детей исчезли клинические проявления БА, нормализовалась ЧД, отсутствовали физикальные изменения в легких. Достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания, по сравнению с исходными, отмечалось через 12 нед. терапии. В пробе с бронхолитиком достоверно уменьшился прирост FEV₁, что свидетельствует о нормализации бронхиальной проходимости и снижении бронхолабильности. Пиковая скорость выдоха в динамике увеличивалась даже у детей, исходно имевших нормальные показатели. Потребность в короткодействующих β_2 -агонистах в ходе исследования снизилась с $1,9 \pm 0,4$ до $0,6 \pm 0,2$ инг./сут. Отмечена хорошая переносимость терапии.

Проведенное исследование показало, что комбинация Беклазона ЭКО "Легкое дыхание" и Форадила у детей со среднетяжелой БА приводит к достижению контроля заболевания, стабилизации состояния, исчезновению симптомов БА, улучшению функции внешнего дыхания.

В любом возрасте, даже в раннем детстве, бронхиальная астма (БА) является заболеванием, при котором в основе рецидивов симптомов лежит хронический воспалительный процесс в дыхательных путях.

Это определяет серьезное отношение к терапии заболевания у детей. Как отмечено в международном руководстве по БА (*Global Initiative for Asthma, 2003*), у детей никогда нельзя игнорировать БА в надежде, что ребенок ее просто перерастет. Опыт показывает: корректное ведение больного чаще всего позволяет эффективно контролировать заболевание. Основными целями терапии БА являются достижение и поддержание как можно более полного контроля над симптомами заболевания, предотвращение обострений, нормализация показателей функции внешнего дыхания, поддержание нормальной активности, в т. ч. и физической, исключение побочных эффектов проводимой терапии, предотвращение развития необратимой обструкции бронхов [1].

Подходы к терапии осуществляются исходя из тяжести течения БА у пациента. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются эффективными противовоспалительными препаратами, которые позволяют контролировать среднетяжелое и тяжелое течение БА. К широко используемым иГКС относятся препараты на основе беклометазона пропионата, в частности Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" 100 и 250 мкг/доза. Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" относится к ингаляторам, активируемым вдохом. Ультрамелкодисперсная структура образующегося аэрозоля также отличает его от ранее используемых фреонсодержащих препаратов.

Нами проведено открытое несравнительное исследование эффективности комбинированной терапии беклометазоном (Беклазон ЭКО "Легкое дыхание") и формотеролом (Форадил) у детей 6–11 лет с БА средней тяжести в течение 3 мес. В исследование включались пациенты, наблюдающиеся в клинике детских болезней ММА им. И.М. Сеченова, с установленным диагнозом БА среднетяжелого течения и длительностью заболевания не менее 2 лет. Критериями включения также являлись неэффективность проводимой базисной терапии иГКС (в дозах, эквивалентных ≤ 400 мкг по беклометазону) в виде сохраняющихся клинических проявлений бронхообструкции; показатели функции внешнего дыхания ($FEV_1 \geq 70\%$ от должного) и прирост FEV_1 более 12% в пробе с бронхолитиком. Для купирования симптомов астмы по необходимости разрешалось использовать вентолин, но не более 4 раз в сутки.

Задачами исследования было оценить технику ингаляции при использовании ингалятора "Легкое дыхание" и Аэролайзера; динамику симптомов на терапии Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" в комбинации с Форадилом и возможности достижения полного контроля; частоту использования β_2 -агонистов короткого действия по необходимости; переносимость и безопасность терапии.

В исследование не включали детей, использовавших иГКС совместно с β_2 -агонистами длительного действия (ДД) в течение 1 мес. до включения в исследование; перенесших ОРВИ в течение 1 мес. до исследования; имеющих сопутствующие хронические

декомпенсированные заболевания. В течение исследования исключалось использование антилейкотриеновых, антигистаминных и других бронхолитических препаратов.

Контроль эффективности терапии проводился врачом ежемесячно в течение 3 мес. При каждом посещении проводилось физикальное обследование больного, определение функции внешнего дыхания (ФВД), ЭКГ. В течение наблюдения все пациенты регулярно проводили пикфлоуметрию и регистрировали в дневниках наблюдения частоту использования β_2 -агонистов короткого действия.

Полученные результаты были обработаны методом медицинской статистики для малой выборки с определением стандартной ошибки и доверительных интервалов.

В исследование были включены 35 пациентов (средний возраст $8,64 \pm 0,65$ лет), большинство составили мальчики (69%). Длительность заболевания варьировалась от 2 до 10 лет (в среднем $6,01 \pm 0,83$ лет). Практически все пациенты при осмотре имели клинические проявления бронхообструкции в виде кашля, одышки или затруднения дыхания как в дневные, так и в ночные часы (28), у части пациентов (20) выявлялись учащение частоты дыхания ($23 \pm 0,91$) и аускультативные изменения в легких в виде сухих хрипов (33). Большинство детей (31) до начала наблюдения получали различные иГКС от 200 до 400 мкг по беклометазону, остальные терапии не получали. Частота использования β_2 -агонистов короткого действия составила $1,9 \pm 0,4$ инг./сут. 3–4 раза в нед. Провоцирующими симптомами БА факторами были физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, резкие запахи, нередко без видимой причины.

Функция внешнего дыхания исследовалась на аппарате "Shiller SP-1" с оценкой показателей FVC, FEV_1 , $FEF_{50\%}$, а также показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) методом пикфлоуметрии. К началу исследования большинство пациентов имели показатели ФВД ниже 80% от нормы. Также оценивался прирост FEV_1 в пробе с бронхолитиком (сальбутамол 200 мкг). У всех пациентов прирост составил более 12% (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ФВД до начала терапии у пациентов с БА и через 1 мес. терапии

Число пациентов	35 детей	Через 1 мес. (n = 35)
FVC, л	$2,19 \pm 0,34$	$2,34 \pm 0,38$
FEV_1 , л	$2,22 \pm 0,20$	$2,19 \pm 0,32$
ПСВ, л / мин	$282,92 \pm 19,36$	$297,36 \pm 21,23$
$FEF_{50\%}$, л	$1,74 \pm 0,32$	$1,96 \pm 0,26$
Прирост FEV_1 , %	$16,33 \pm 1,84$	

Динамика показателей ФВД в ходе терапии БА

Месяц лечения	Исходно	4 нед.	8 нед.	12 нед.
FVC, л	2,19 ± 0,34	2,34 ± 0,38	2,45 ± 0,3	2,73 ± 0,36
FEV ₁ , л	2,22 ± 0,20	2,19 ± 0,32	2,38 ± 0,24	2,60 ± 0,27
FEF _{50%} , л	1,74 ± 0,32	1,96 ± 0,26	2,24 ± 0,22	2,54 ± 0,31**
Прирост FEV ₁ , %	16,33 ± 1,84			8,07 ± 0,73*

Примечание: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$.

После проведенного обследования всем пациентам была назначена терапия Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" 200 мкг дважды в день в комбинации с Форадилом 9 мкг дважды в день.

При использовании как Беклазона ЭКО "Легкое дыхание", так и Аэролайзера ни у кого из пациентов не возникло трудностей в применении ингаляторов.

В соответствии с современными представлениями, понимание полного контроля включает в себя достижение всех целей терапии на протяжении не менее 7–8 нед. (GOAL, 2003) [2]. Через 1 мес. терапии отмечена положительная динамика состояния у всех пациентов, включенных в исследование. У 94 % детей симптомы полностью исчезли и сохранялись лишь у 6 % обследованных. У этих же детей выслушивались сухие хрипы в легких. Нормализовалась частота дыхания ($17,74 \pm 0,63$). Исследование ФВД в динамике показало улучшение всех показателей у 86 % пациентов. У 14 % пациентов показатели ФВД существенно не изменились (табл. 1).

Оценка эффективности терапии в течение 3 мес. показала, что у всех детей к 8 нед. терапии отсутствовали клинические проявления БА, нормализовалась ЧД, отсутствовали физикальные изменения в легких. Достоверное улучшение показателей ФВД, по сравнению с исходными, отмечалось через 12 нед. терапии. Наряду с этим исследование FEV₁ в пробе с бронхолитиком показало достоверное снижение прироста FEV₁, что свидетельствует о нормализации бронхиальной проходимости и снижении бронхолабильности (табл. 2).

Дневники пикфлоуметрии отражали рост ПСВ в динамике. Причем у части детей ($n = 15$), имевших исходно почти нормальные показатели в процентах от должного, отмечен существенный рост на фоне терапии, что свидетельствовало о достижении лучших индивидуальных показателей ПСВ (рисунок).

Дополнительное использование короткодействующих β_2 -агонистов по потребности отмечено у 24 % пациентов в 1-й мес. терапии (1–2 раза в сут.) и снизилось в ходе исследования до $0,6 \pm 0,2$ инг./сут., по сравнению с исходными $1,9 \pm 0,4$ инг./сут. 3–4 раза в нед.).

Отмечена хорошая переносимость терапии как больными, так и родителями, и врачами. У 2 пациентов отмечено покашливание после ингаляции, не потребовавшее отмены. За 3 мес. лечения 3 детей перенесли ОРВИ, без изменений в объеме проводимой противоастматической терапии. Не выявлено отклонений на ЭКГ через 3 мес. терапии.

Проведенное исследование показало, что назначение комбинации Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" и Форадилла детям со среднетяжелой БА позволяет достигнуть целей лечения БА, приводит к достижению контроля заболевания, стабилизации состояния, исчезновению симптомов БА, улучшению функции внешнего дыхания.

Полученный в результате высокотехнологичного производства препарат позволяет существенно увеличивать депозицию беклометазона в легкие и уменьшать орофарингеальную депозицию [3]. Это дает возможность снизить общую суточную дозу ГКС в 1,5–2 раза, по сравнению с фреоновыми или другими бесфреоновыми, но немелкодисперсными препаратами беклометазона [4] (табл. 3).

В настоящее время приоритет в терапии ГКС у детей отдается низким и средним дозам. Однако не всегда данная тактика позволяет полностью контролировать симптомы БА. В этом случае рекомендуется применение ГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (β_2 -ДД). Исследования показали, что включение ингаляционного β_2 -ДД в схему лечения больных, у которых не удается контролировать БА низкими или средними дозами иГКС, позволяет

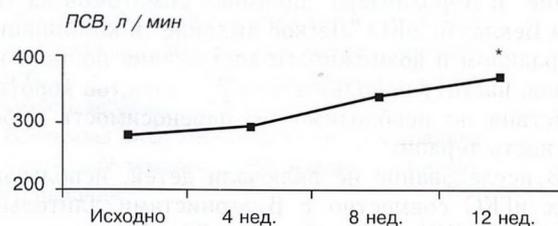


Рис. Динамика показателей ПСВ на фоне проводимой терапии

* — $p \leq 0,05$



БЕКЛАЗОН ЭКО

ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ

БЕКЛАЗОН ЭКО 100 и 250 мкг/1 доза
Беклометазона дипропионат в бесфреоновом аэрозольном ингаляторе (200 доз)
Per. № П.Н. 013291-01-2001

БЕКЛАЗОН ЭКО ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ 100 и 250 мкг/1 доза
Беклометазона дипропионат в бесфреоновом аэрозольном ингаляторе, активированном вдохом (200 доз)
Per. № П.Н. 014096-01-2002

- Беклометазона дипропионат - «золотой» стандарт лечения бронхиальной астмы
- Бесфреоновый аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом
- Не требует синхронизации вдоха и нажатия на баллон
- Техника ингаляции очень проста и выполнима всеми пациентами: открыть крышку ингалятора - сделать вдох - закрыть крышку ингалятора
- Активация ингалятора происходит даже при низких показателях скорости вдоха (от 10 л/мин)
- Ингалятор оптимален для всех категорий пациентов, включая детей и пожилых
- Имеет доступную стоимость лечения

Лёгкое дыхание будущего...

Состав и форма выпуска: дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом, содержащий 100 или 250 мкг беклометазона дипропионата в одной дозе. Каждый ингалятор содержит 200 доз препарата. **Фармакологические свойства:** ингаляционный глюкокортикостероид для базисной терапии бронхиальной астмы. Оказывает антиаллергическое, противовоспалительное и антиэкссудативное действие. Терапевтический эффект развивается постепенно, обычно через 5-7 дней применения. **Показания к применению:** базисная терапия бронхиальной астмы. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, Туберкулез, 1 триместр беременности, возраст до 4 лет. **Способ применения и дозы:** начальную дозу беклометазона дипропионата подбирают с учетом степени тяжести заболевания. Затем, в зависимости от индивидуального ответа пациента, начальную дозу препарата можно увеличить до появления клинического эффекта или снизить до минимальной эффективной дозы. **Побочное действие:** Беклазон ЭКО Легкое Дыхание в рекомендованных дозах не вызывает побочных эффектов, характерных для системных глюкокортикостероидов. При применении в виде ингаляций в некоторых случаях возможны охриплость голоса, ощущение раздражения или першения в горле, кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей. Полоскание рта помогает избежать этих явления. Крайне редко развивается парадоксальный бронхоспазм. При длительном применении беклометазона дипропионата в дозах более 1500 мкг в сутки возможно развитие скрытой надпочечниковой недостаточности.

Адрес московского представительства компании «Айвэкс Фармасьютикалс с.р.о.», Чехия
входит в состав IVAX Corporation (США)
103031, г. Москва, Дмитровский пер., д. 9.
Бизнес-Центр «Столешники», 5-й этаж
Телефон (095) 234-9713, факс (095) 234-9711

IVAX

Ориентировочные сравнительные суточные дозы (мкг) ингаляционных кортикостероидов

Препарат	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
	взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети
Бекламетазон-ХФУ 42 или 84 мкг в 1 дозе	200–500	100–250	500–1 000	250–500	> 1 000	> 500
Бекламетазон-ГФА 40 или 80 мкг в 1 дозе	100–250	50–200	250–500	200–400	> 500	> 400
Будесонид-ДПИ 200 мкг в 1 дозе	200–600	100–200	600–1 000	200–600	> 1 000	> 600
Будесонид-неб. Суспензия для ингаляции	200–500	100–250	250–500	250–500		> 1 000
Флунизолид 250 мкг в 1 дозе	500–1 000	500–750	1 000–2 000	1 000–1 250	> 2 000	> 1 250
Флутиказон ДАИ: 44, 110 или 200 мкг в 1 дозе ДПИ: 50, 100 или 250 мкг в 1 дозе	100–250	100–200	250–500	200–400	> 500	> 400
Мометазона фураат	200–400		400–800		> 800	
Триамцинолона ацетонид 100 мкг в 1 дозе	400–1 000	400–800	1 000–2 000	800–1 200	> 2 000	> 1 200

Примечания: ХФУ — аэрозоль, содержащий фреон (хлорфторуглерод); ГФА — аэрозоль на основе гидрофлюороалкана, не содержащий фреон; ДПИ — дозирующий порошковый ингалятор; неб. — небулы; ДАИ — дозирующий аэрозольный ингалятор [1].

достичь лучших эффектов, чем просто увеличение дозы ИГКС в 2 и более раз [5, 6].

Эффективность терапии заболевания у детей также зависит от средства доставки ингаляционных препаратов. Для снижения риска побочных эффектов ИГКС требуется тщательный подбор устройства, которое обеспечивает оптимальный терапевтический эффект при минимальных побочных реакциях. Неправильно выполненная ингаляция с некоординированным вдохом ведет к неправильному распределению лекарственного вещества в дыхательных путях, необоснованному увеличению объема лечения, росту числа побочных эффектов и общей стоимости терапии. При длительной терапии дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом наряду с дозированными порошковыми ингаляторами и дозированными аэрозольными ингаляторами со спейсером, рекомендуются в последней версии *GINA 2003* в качестве предпочтительных устройств у детей старше 6 лет. Использование ингалятора Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" с активируемым вдохом механизмом позволяет решить проблему техники ингаляции у детей. В качестве средства доставки препарата Форадил используется Аэролайзер, относящийся к дозированным порошковым ингаляторам, который также активируется дыханием, имеет низкое сопротивление

воздушному потоку и позволяет пациенту полностью контролировать ингаляцию [7, 8].

Уменьшение клинических проявлений БА отмечается уже к 1-му мес. терапии, тогда как достоверное улучшение ФВД наблюдается несколько позже — ко 2-му мес. терапии. Использование активируемого вдохом ингалятора Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" и Форадил Аэролайзер не вызывает трудностей у детей с 6–7 лет.

Во время приема препаратов серьезных нежелательных явлений не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2003. NIH publication № 02-3659. web: www.ginasthma.com
2. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; published ahead of print on July 15, 2004 as doi: 10.1164/rccm.200401-0330C
3. Leach C.I. Respir. Med. 1998; 92 (suppl A): 3–8.
4. Juniper E.F. et al. Chest 2002; 121: 1824–1832.
5. Clark A.R., Hollingworth A.M. J. Aerosol Med. 1993;
6. Chan H.K., Chew N.Y.K. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000.
7. Mitchell C. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: A197.
8. Pauwels R.A. et al. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1405–1411.

Поступила 25.11.04