

## Новые возможности лечения детей с бронхиальной астмой в амбулаторной практике

1 — МУЗ "Городская детская поликлиника № 7, г. Барнаул;

2 — Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул;

3 — Алтайская краевая клиническая детская больница, г. Барнаул

*M.G.Yakovleva, V.N.Seroklinov, A.V.Suvorova, A.A.Chursin, T.A.Tokareva, T.V.Logvinova, N.V.Ulchenko*

## New abilities of therapy of asthma in outpatient children

### Summary

Effective, safe and convenient inhalation therapy of asthma is of particular importance in pediatric practice. We performed open randomized comparative trial to evaluate efficacy of ultra-fine Beclazone ECO Ease Breathe (BEEB) vs fluticasone in equal doses in children with asthma. The study involved 40 children (26 males, 14 females) of 6-17 years of age with moderate asthma. They were treated with fluticasone followed by BEEB 250  $\mu$ g b.i.d. We analyzed clinical findings, frequency and severity of asthma symptoms, peak expiratory flow rate (PEFR), medications used for asthma, lung function parameters. After 2 months of treatment with BEEB, the full control of asthma has been achieved in 11 patients (27.5 %) vs 9 patients treated with fluticasone (22.5 %). The good control was achieved in 27 (67.5 %) and 28 (70 %) patients, respectively. The asthma control was poor in 2 patients with BEEB (5 %) and 3 patients with fluticasone (7.5 %). Moderate improvement in mean FEV<sub>1</sub> and PEFR and reduction of their post-bronchodilator growth were noted. All the children easily acquired the proper inhalation technique for BEEB. After 2 months of treatment, 39 of 40 patients have wished to continue therapy with this inhaler. There were no adverse events of the drug. There were no additional expenses for asthma and need of hospitalization or other medical care during the study. Therefore, BEEB as the basic therapy of childhood moderate asthma improves asthma control and compliance of the patient and the physician, and significantly decreases the cost of treatment.

### Резюме

Эффективная, безопасная и удобная ингаляционная терапия бронхиальной астмы (БА) особенно важна в педиатрической практике. Нами было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование, оценивавшее эффективность терапии ультрамелкодисперсным Беклазоном Эко Легкое Дыхание (БЭЛД) и флутиказоном в эквивалентных дозах у детей с БА. В исследовании приняли участие 40 пациентов с БА среднетяжелого течения в возрасте 6–17 лет (26 мальчиков, 14 девочек), у которых базисная терапия флутиказоном была заменена на БЭЛД по 250 мкг 2 раза в день. Анализировали клинические данные, частоту и выраженность симптомов БА, показатели ПСВ, используемую терапию, показатели функции внешнего дыхания. Через 2 мес. терапии БЭЛД полный контроль БА достигнут у 11 (27,5 %) больных по сравнению с 9 (22,5 %) при лечении флутиказоном, хороший контроль — у 27 (67,5 %) и 28 (70 %) больных соответственно. Контроль БА был недостаточным у 2 (5 %) больных при лечении БЭЛД и 3 (7,5 %) пациентов при лечении флутиказоном. Выявлено небольшое увеличение средних показателей объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) и уменьшение их прироста в пробе с бронхолитиком. Все дети быстро и легко осваивали технику использования БЭЛД. Через 2 мес. терапии 39 из 40 пациентов выразили желание продолжать лечение этим препаратом. Ни у одного из больных не выявлены побочные эффекты. В период исследования не требовались дополнительные затраты на лечение БА, отсутствовала потребность в госпитализации и другой медицинской помощи. Таким образом, применение БЭЛД в качестве базисной терапии у детей со среднетяжелой БА улучшает контроль заболевания, повышает комплаенс между врачом и пациентом, а также существенно снижает затраты на лечение.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое по распространенности занимает ведущее место среди аллергической патологии в детском возрасте. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении БА сохраняется тенденция увеличения заболеваемости и тяжелого течения. Число детей как младшего, так и старшего возраста, страдающих БА, с 1997 г. по 2004 г. выросло в 1,5–2 раза [1].

Целью лечения БА должно быть достижение и поддержание контроля над симптомами. Современная концепция патогенеза БА предопределила стратегию и тактику в терапии этого заболевания, а именно применение противовоспалительных препаратов для базисной (ежедневной) терапии. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) уже более 30 лет занимают ведущее место в лечении больных

БА и рекомендуются как лекарственные средства первой линии, в том числе в детской практике. На сегодняшний день иГКС являются единственными препаратами базисной терапии для детей младше 3 лет, эффективность которых доказана исследованиями, проведенными в течение длительного периода времени. Эффективность и безопасность терапии иГКС зависят от химической структуры лекарственного препарата, дозы, системы доставки в дыхательные пути, техники ингаляции.

У детей применяют следующие иГКС: беклометазон, флутиказон, будесонид. Эти препараты отличаются друг от друга степенью противовоспалительной активности, что нашло отражение в *Global strategy for asthma management and prevention* [2], где введено понятие эквипотентных, или эквивалентных, доз иГКС. Первым препаратом иГКС был

**Таблица 1**  
**Расчетные эквивалентные суточные дозы иГКС**

| Препарат                                                                   | Низкая суточная доза, мкг |          | Средняя суточная доза, мкг |          | Высокая суточная доза, мкг |          |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------|----------------------------|----------|----------------------------|----------|
|                                                                            | > 12 лет                  | < 12 лет | > 12 лет                   | < 12 лет | > 12 лет                   | < 12 лет |
| Беклометазон CFC                                                           | 200–500                   | 100–250  | 500–1000                   | 250–500  | > 1000                     | > 500    |
| Беклометазон HFA<br>ультрамелкодисперсный<br>(Беклазон Эко Легкое Дыхание) | 100–250                   | 50–200   | 250–500                    | 200–400  | > 500                      | > 400    |
| Флутиказон                                                                 | 100–250                   | 100–200  | 250–500                    | 200–400  | > 500                      | > 400    |

беклометазона дипропионат (БДП), который широко используется и в настоящее время. Однако производство современных ингаляторов потребовало замены газа-пропеллента. Для некоторых иГКС бесфреоновый (HFA-134a-гидрофлюоралкан) пропеллент обеспечил формирование более мелких частиц аэрозоля.

Примером может служить Беклазон Эко Легкое Дыхание (БЭЛД), в котором БДП находится в виде раствора. В результате особой конструкции актуатора ингалятора и превращения суспензии лекарственного вещества в раствор уменьшился размер частиц образующегося при распылении аэрозоля — с 3,5–4 мкм (как, например, у фреонсодержащих и некоторых бесфреоновых БДП) до 0,9–1,1 мкм. Такой аэрозоль с большим содержанием частиц размером 1,1 мкм называют ультрамелкодисперсным. В клинической практике при его использовании отмечается снижение орофарингеальной депозиции (ассоциированное с уменьшением побочных эффектов со стороны полости рта, глотки и верхних дыхательных путей) и соответственно увеличение легочной депозиции, что обуславливает большую системную эффективность в эквивалентных высвобождаемых дозировках (табл. 1). Это позволило снизить общую суточную дозу иГКС практически в 2 раза по сравнению с фреоновыми или другими бесфреоновыми иГКС, но немелкодисперсными препаратами БДП, что было доказано в многочисленных исследованиях.

Существенно влияет на успех терапии правильность выполнения ингаляции. Установлено, что до 80 % больных допускают ошибки в технике применения дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), что значительно снижает эффективность терапии, приводит к повышению дозы и тем самым увеличивает экономические затраты на лечение. Использование одного типа ингалятора для разных групп препаратов у одного пациента облегчает обучение, снижает вероятность ошибок.

Существуют различные типы систем доставки — ДАИ, порошковые ингаляторы, небулайзеры, однако наиболее распространенными и широко используемыми остаются обычные ДАИ. Появление системы ингаляционной доставки Легкое Дыхание обеспечило аэрозольному ингалятору дополнительное преимущество — активацию вдохом, т. е. ингалятор не требует координации дыхания и нажатия на аэрозольный баллон. Высвобождение дозы лекар-

ственного средства происходит во время вдоха при минимальной мощности инспираторного потока, что гарантирует максимальное поступление препарата в бронхиальное дерево.

Особенно важна эффективная, безопасная и удобная ингаляционная терапия в педиатрической практике. Однако в отечественной литературе мало работ, посвященных сравнению эффективности и безопасности лечения различными иГКС детей, страдающих БА. В связи с этим нами было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование, целью которого явилась оценка эффективности терапии ультрамелкодисперсным БДП в системе доставки БЭЛД и флутиказоном в эквивалентных дозах у детей с бронхиальной астмой.

## Материалы и методы

Работа проводилась на базе детского пульмонологического кабинета детской поликлиники № 7 г. Барнаула, пульмонологического отделения Алтайской краевой клинической детской больницы, кафедры педиатрии ФПК и ППС Алтайского государственного медицинского университета.

В исследовании приняли участие 40 пациентов с БА среднетяжелого течения в возрасте от 6 до 17 лет, из них 26 мальчиков и 14 девочек.

Критерии включения:

- установленный диагноз БА  $\geq 2$  лет назад в сочетании с документированным нарушением функции внешнего дыхания (ФВД) по обструктивному типу  $\geq 3$  мес.;
- возраст больных от 6 до 17 лет;
- обострения БА в анамнезе  $\leq 3$  раз в год;
- отсутствие или минимальное количество симптомов БА в течение последних 3 мес.;
- предшествующая терапия флутиказоном в качестве базисной не менее 6 мес.;
- ошибки при выполнении техники ингаляции обычными ДАИ;
- способность использовать пикфлоуметр;
- показатели ПСВ по результатам пикфлоуметрии от 60 до 80 % от возрастной нормы и / или индивидуального значения;
- наличие симптомов БА (кашель, сухие хрипы в легких, ночные пробуждения из-за астмы).

Критерии исключения:

- возраст младше 6 и старше 17 лет;

- наличие в течение 1 мес. и более до включения в исследование постоянной базисной терапии системными ГКС, антилейкотриеновыми препаратами;
- перенесенные острые респираторные инфекции или обострения БА менее чем за 4 нед. до планируемого исследования;
- использование пролонгированных бронхолитиков, в том числе в составе комбинированных препаратов;
- наличие тяжелых обострений БА в течение последних 6 мес., потребовавших лечения в отделениях / палатах интенсивной терапии;
- наличие тяжелых, неконтролируемых и / или инкурабельных сопутствующих заболеваний и их осложнений.

Лечение БЭЛД в дозе 500 мкг в сутки в два приема было назначено согласно рекомендациям национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики" [3]. Средний возраст пациентов составил 6,65 года, средняя продолжительность заболевания — 2,95 года. До исследования все дети получали базисную терапию флутиказона пропионатом (Фликсотид) в эквивалентной дозе.

В ходе исследования изучалась эффективность и безопасность терапии БЭЛД посредством медицинских карт, дневников наблюдения пациентов, анализа показателей ФВД. Пациенты посещали врача 3 раза. Во время визита 1 проводился ретроспективный анализ за последний месяц базисной терапии флутиказоном и происходил перевод на БЭЛД. Больных обучали технике ингаляции, измеряли объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковую скорость выдоха (ПСВ). Через 30 дней проходил визит 2, где оценивали общее состояние, измеряли ОФВ<sub>1</sub>, проверяли правильность техники ингаляции, выполняли клиническое обследование и анализ дневников пациентов. Визит 3 предпринимали через 30 дней (спустя 2 мес. от начала терапии БЭЛД). При визите к врачу в карту наблюдения заносились клинические данные, показатели ОФВ<sub>1</sub>. В дневниках пациентом или родителями ежедневно регистрировалась частота и выраженность симптомов БА, показатели ПСВ, применяемая терапия. Родители были

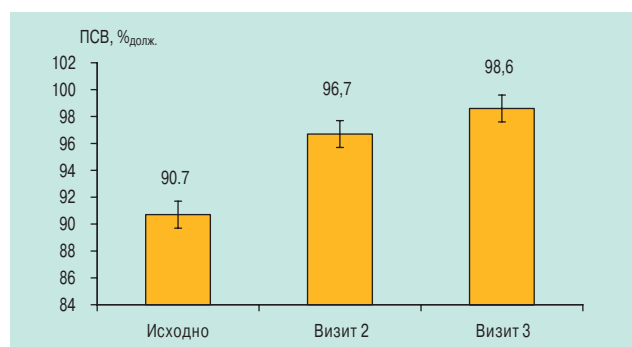


Рис. 2. Изменение показателей ПСВ, % додж. ( $M \pm m$ ),  $n = 40$

проинструктированы о приеме исследуемого препарата. Рекомендовано было использовать БЭЛД по 250 мкг 2 раза в день. По необходимости разрешалось применять короткодействующий  $\beta_2$ -агонист (КДБА) — сальбутамол (Саламол Эко Легкое Дыхание). В дневниках родители также отмечали все затраты, связанные с БА у ребенка.

## Результаты

Приступы удушья и случаи применения КДБА на фоне приема Фликсотид у всех 20 больных отмечались с частотой 1 раз в 2-3 мес. После перевода больных на БЭЛД однократный приступ удушья и прием КДБА в течение 1-го мес. лечения отмечены у 3 больных, в течение 2-го мес. терапии — у 2 пациентов. На момент начала терапии БЭЛД (во время визита 1) кашель зарегистрирован у 7 больных, в течение 1-го мес. лечения — у 3, в течение 2-го мес. лечения — у 2 пациентов. Средние показатели данных спирографии до начала и на фоне приема БЭЛД представлены на рис. 1 и 2. Выявлено небольшое увеличение средних показателей ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ, а также снижение прироста ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ при выполнении пробы с бронхолитиком (рис. 3).

При проведении клинических исследований в качестве неблагоприятного исхода были приняты показатели по основным критериям оценки: ОФВ<sub>1</sub> — 85 % и ниже, ПСВ — 85 % и ниже, прирост ОФВ<sub>1</sub> (проба с бронхолитиком) — 8 % и выше, прирост ПСВ (проба с бронхолитиком) — 8 % и выше. Группу контроля составили пациенты, у которых применялось

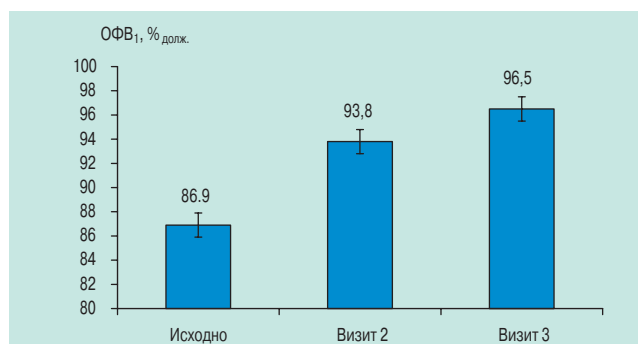


Рис. 1. Изменение показателей ОФВ<sub>1</sub>, % додж. ( $M \pm m$ ),  $n = 40$

Примечание: \* — показатели достоверно отличаются от исходных ( $p < 0,05$ ).

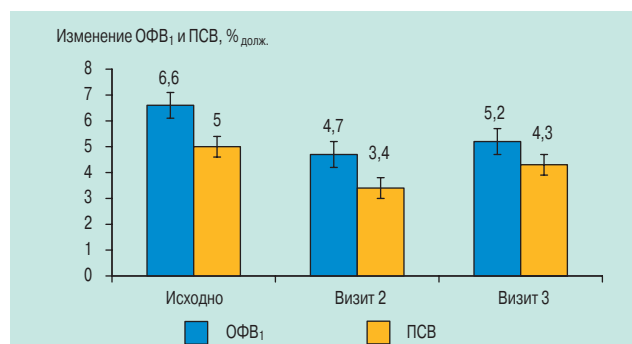


Рис. 3. Изменение показателей ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ, % додж. при проведении бронходилатационного теста ( $M \pm m$ ),  $n = 40$

**Таблица 2**  
**Критерии эффективности лечения БЭЛД**

| Критерии эффективности | Исследуемые параметры |      |             |                          |
|------------------------|-----------------------|------|-------------|--------------------------|
|                        | ОФВ <sub>1</sub>      | ПСВ  | Прирост ПСВ | Прирост ОФВ <sub>1</sub> |
| CAP                    | 45 %                  | 20 % | 20 %        | 30 %                     |
| CAP1                   | 50 %                  | 20 % | 15 %        | 20 %                     |
| NNT                    | 2,2                   | 5,0  | 5,0         | 3,3                      |
| NNT1                   | 2,0                   | 5,0  | 6,06        | 5,0                      |
| COP                    | 90 %                  | 80 % | 100 %       | 75 %                     |
| COP1                   | 100 %                 | 80 % | 75 %        | 50 %                     |

лечение Фликсотидом. В качестве показателей группы вмешательства использовали исходы в группе детей, получавших БЭЛД. Были рассчитаны следующие критерии эффективности (табл. 2):

- снижение абсолютного риска (CAP — на момент визита 2; CAP1 — на момент визита 3);
- количество пациентов, которых необходимо пролечить БЭЛД для предотвращения неблагоприятного исхода (NNT — на момент визита 2; NNT1 — на момент визита 3);
- снижение относительного риска (COP — на момент визита 2; COP1 — на момент визита 3).

Так как показатели COP более 50 % всегда соответствуют клинически значимому эффекту, можно говорить о значительной клинической эффективности БЭЛД.

В последнее время для оценки контроля БА предложены критерии ее полного и хорошего контроля [3]. Они применялись в данном исследовании при оценке эффективности терапии.

К визиту 2 у 38 (95,0 %) пациентов отмечался хороший контроль БА, у 2 (5,0 %) больных хороший контроль только на фоне приема ИГКС достигнут не был, дополнительно назначены пролонгированные ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты. При переводе пациентов на БЭЛД не отмечалось ухудшение контроля БА. У 11 пациентов (27,5 %) был достигнут полный контроль БА к концу 2 мес. лечения (табл. 3).

Учитывая простоту использования БЭЛД, все дети быстро и легко осваивали и правильно выполняли технику ингаляции. Тридцать девять пациентов из 40 через 2 мес. терапии остались довольны препаратом и выразили желание продолжать лечение. Сами пациенты и их родители оценили БЭЛД и Саламол Эко Легкое Дыхание как препараты достаточно простые, надежные и безопасные в применении. Эти

результаты очень важны, поскольку доверие больных к рекомендованному лечению способствует более прочному сотрудничеству между врачом и пациентом.

Побочные действия БЭЛД не выявлены ни у одного больного, получавшего данный препарат в течение 2 мес. По данным дневников наблюдения, отсутствовали какие-либо дополнительные затраты семьи на лечение БА, не было необходимости в госпитализации и обращении за иной медицинской помощью.

Настоящее исследование является примером обычной клинической практики, когда перед врачом стоит вопрос о выборе препарата, дозы, продолжительности лечения. Исследование показало, что применение в качестве базисной терапии ультрамелкодисперсного Беклазона Эко Легкое Дыхание у детей со среднетяжелой БА, является высокоэффективным, позволяет контролировать симптомы БА, повышает комплаенс между врачом и пациентом, а также существенно снижает затраты на лечение.

Таким образом, применение ультрамелкодисперсного БЭЛД повышает эффективность и безопасность лечения БА у детей. Простота техники ингаляции, хорошая переносимость, сокращение стоимости лечения [2], снижение побочных эффектов повышают качество жизни пациентов. Дальнейшее более широкое применение БЭЛД позволит существенно улучшить контроль БА у детей.

## Литература

1. Ревякина В.А. Бронхиальная астма у детей. Современные вопросы по проблеме. Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2006; 31: 19–36.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.; 2002.
3. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики: Национальная программа. 2-е изд. М.; 2006.
4. Вылегжанина Т.Г., Ильина Н.И. Беклометазон Эко Легкое Дыхание — "золотой стандарт" базисной терапии бронхиальной астмы. Consilium medicum 2006. прил.: Пульмонология: 14.
5. Haycox A., Mitchel G., Nizol C. et al. Cost effectiveness of asthma treatment with breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI) — a prescribing claim study of 1856 patients using a traditional pressurized metered dose inhaler (MDI) or breath-actuated device. J. Med. Econom. 2002; 5 (1): 65.

**Таблица 3**  
**Сравнительная эффективность применения БЭЛД и Фликсотиды у детей с БА по критериям контроля БА**

| Сравниваемая группа                          | Полный контроль |        | Хороший контроль |        | Отсутствие хорошего контроля |        | Всего       |     |
|----------------------------------------------|-----------------|--------|------------------|--------|------------------------------|--------|-------------|-----|
|                                              | абс. кол-во     | %      | абс. кол-во      | %      | абс. кол-во                  | %      | абс. кол-во | %   |
| Конец 2-го мес. терапии на фоне лечения БЭЛД | 11              | 27,5   | 27               | 67,5   | 2                            | 5,0    | 40          | 100 |
| Исходно на фоне лечения Фликсотидом          | 9               | 22,5   | 28               | 70,0   | 3                            | 7,5    | 40          | 100 |
| p                                            |                 | > 0,05 |                  | > 0,05 |                              | > 0,05 |             |     |

6. Bousquet J., Cantini L. Clinical studies in asthmatics with a new non-extra fine HFA formulation of beclometasone dipropionate (BDP Modulite). *Respir Med.* 2002; 96 (suppl. D): S17–S27.
7. Woodcock A., Acerby D., Poli G. Modulite technology: pharmacodynamic and pharmacokinetic implications. *Respir Med.* 2002; 96 (suppl. D): S9–S15.
8. Dolovich M. et al. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2005; 127: 335–371.
9. National asthma education and prevention program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institutes of Health; 1997. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov>.
10. Намазова Л.С., Огородова Л.М., Левина Ю.Г. и др. Бронхиальная астма. — Клинические рекомендации по педиатрии, основанные на доказательной медицине. Педиатр. фармакол. 2005; прил.: 15–36.
11. Княжеская Н.П., Мещерякова Н.Н., Потапова М.О. Оптимизация средств доставки ингаляционных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме. *Consilium Medicum* 2005; 7 (4): 322–326.
12. Болевич С.Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М.; 2006. 251–254.

Поступила 09.07.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-053.2-08-039.57

## Инструкция по применению препарата Беклазон Эко Легкое Дыхание®

### Название (МНН)

Беклометазона дипропионат (Beclometasone®)  
50, 100, 250 мкг /доза, 200 доз.

**Беклазон Эко Легкое Дыхание® (Beclazone Eco Easi Breathe®)**

### Лекарственная форма

Аэрозоль дозированный для ингаляций, активируемый  
вдохом (Легкое Дыхание®).

### Состав

Активное вещество: Беклометазона дипропионат 50, 100, 250 мкг — 1 доза  
Вспомогательные вещества: Гидрофторалкан (HFA134a), этанол.

### Фармакотерапевтическая группа

Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения.

### Показания к применению

Базисная терапия различных форм бронхиальной астмы у взрослых  
и детей старше 4 лет.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.  
С осторожностью применять при глаукоме, системных инфекциях (бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных), остеопорозе, туберкулезе легких, циррозе печени, гипотиреозе, беременности, в период лактации.

### Способ применения и дозы

Ингаляционно. Беклазон Эко Легкое Дыхание® применяется регулярно (даже при отсутствии симптомов заболевания), дозу беклометазона дипропионата подбирают с учетом клинического эффекта в каждом конкретном случае.

### Побочное действие

Охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, кашель и чихание, редко — парадоксальный бронхоспазм, легко устранимый предварительным применением бронходилататоров; кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей, проходящий при проведении местной противогрибковой терапии без прекращения лечения.

### Срок годности

2 года

### Номер и дата регистрационного удостоверения

П. № 014096/01 от 28.04.2007