

ЭВОЛЮЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД ВРЕМЕНИ

Лебеде́нко А.А.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону,
e-mail: leb.rost@rambler.ru

Представлены результаты сравнительного исследования за 10-летний период времени реальных клинических подходов к назначению глюкокортикостероидных препаратов для проведения базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей. В 2000 году проанализировано 417 историй развития больных с бронхиальной астмой, а в 2010 году – 512. Отмечена положительная динамика в приверженности врачей рекомендациям согласительных документов по лечению детей с бронхиальной астмой. Преобладающей группой препаратов для проведения базисной терапии стали ингаляционные глюкокортикостероиды, включая пациентов с легкой астмой. При тяжелой астме большинство больных получают комбинированные препараты (ингаляционные глюкокортикостероиды+продолжительные β_2 -агонисты), в том числе и в качестве стартовой терапии. Значительно увеличилось количество пациентов с адекватными по длительности курсами применения ингаляционных глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, лечение

Согласно современным представлениям в основе патогенеза бронхиальной астмы (БА) лежит хроническое воспаление дыхательных путей, которое может продолжаться длительное время [5]. Ранняя диагностика заболевания и назначение адекватной терапии предупреждают утяжеление течения БА и инвалидизацию больного, способствуют улучшению качества жизни [2]. Наиболее эффективными противовоспалительными средствами являются глюкокортикостероиды, блокирующие выработку медиаторов воспаления, предотвращающие отек слизистой бронхов, снижающие гиперреактивность бронхов [4, 8]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются препаратами выбора для больных с персистирующей БА любой степени тяжести [5]. Однако в реальной клинической практике применение врачами ИГКС сталкивается с определенными трудностями. Прежде всего это связано с тем, что предыдущие согласительные документы широко рекомендовали кромоны как наиболее безопасные средства

[1]. Также отмечались проблемы со стероидофобией как среди пациентов, так и среди врачей. Поскольку подходы к проведению длительной противовоспалительной терапии ИГКС претерпели за 10-летний период времени существенные изменения, важным представляется не только сравнительный динамический анализ проводимой терапии, но и приверженность врачей соответствующим на данный момент времени рекомендациям [1, 2].

Целью исследования явилось изучение эволюции стереотипов назначения различных форм глюкокортикостероидов для проведения базисной противовоспалительной терапии БА у детей за последнее десятилетие.

Пациенты и методы

Исследование проводилось дважды – в 2000 и 2010 году. Анализу подвергались истории развития детей в возрасте от 5 до 15 лет с установленным диагнозом БА, наблюдавшихся в поликлинике не менее

1 года до начала исследования. Выбор амбулаторных карт в каждой из поликлиник был случайным. Результаты заносились в специально разработанные регистрационные карты.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6,0.

Полученные результаты

В исследование было включено 417 детей с БА в 2000 году и 512 детей в 2010 году (табл. 1). Средний возраст детей составлял соответственно $9,65 \pm 0,24$ и $10,37 \pm 0,18$. В обеих группах преобладали мальчики (70,3 и 68,8%).

Таблица 1

Возрастно-половой состав детей с бронхиальной астмой

Год исследования	Количество больных	Мальчики		Девочки		Средний возраст, годы
		абс.	%	абс.	%	
2000	417	293	70,26	124	29,74	$9,65 \pm 0,24$
2010	512	352	68,75	160	31,25	$10,37 \pm 0,18$

Форму и степень тяжести БА определяли в соответствии с действующей на момент исследования Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»: в 2000 году в редакции 1997 года и в 2010 году в редакции 2008 года. Анализ распределения больных по форме заболевания установил, что в 2000 году доминировала атопическая форма БА (99,04%), а в 2010 году эта форма выявлена у всех детей.

Существенные различия выявлены в распределении больных по степени тяжести заболевания (табл. 2). Легкая астма была выявлена в 2000 году у 44,60% пациентов, в то время как в 2010 году – у 84,57% детей. Резкое увеличение частоты встречаемости легкой степени БА в первую очередь связано с пересмотром критериев

определения степени тяжести заболевания в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008). Легкое интермиттирующее течение отмечено в 2010 году у 41,02% больных, а персистирующее – у 43,55%. Пациентов со среднетяжелой БА в 2000 году было 43,65%, а в 2010 году – 11,91%. Тяжелая степень БА отмечена в 2000 году в 11,75% случаев, а в 2010 году – только у 3,52% пациентов. В целом динамике определения различных степеней тяжести БА следует считать положительной и приближенной к другим странам. Если в 2000 году отмечалось большое количество больных со среднетяжелой и тяжелой астмой, то в 2010 году оно резко уменьшилось при возрастании количества пациентов с легкой степенью заболевания.

Таблица 2

Распределение больных с бронхиальной астмой по степени тяжести заболевания (%)

Степень тяжести заболевания	2000 год	2010 год
Легкая	44,60	84,57
Легкая интермиттирующая	-	41,02
Легкая персистирующая	-	43,55
Среднетяжелая	43,65	11,91
Тяжелая	11,75	3,52

При легкой степени тяжести БА в 2000 году ИГКС были назначены 18,23% пациентов (таб. 3). В то же время, соглас-

но действующей на тот период времени редакции Национальной программы [1], препаратами выбора при легком течении за-

болевания были кромоны. Необходимость назначения ИГКС детям с легкой астмой обычно являлась основанием для пересмотра степени тяжести заболевания. Ретроспективно можно заключить, что эта группа пациентов должна была быть отнесена к среднетяжелому течению астмы. Об этом напрямую свидетельствует тот факт, что в течение календарного года 7,65% больных получили системные стероиды в связи с развитием у них тяжелого обострения заболевания. В связи с изменением воззрений в течение последнего десятилетия на роль и место ИГКС в терапии легкой БА, значительно возросла частота их использования и прежде всего при персистирующем течении заболевания. Если в 2000 году ИГКС в течение календарного года назначались 18,23% больных, то в 2010 году – 70,90%, что привело к увеличению частоты их использования в 3,5 раза. Прежде всего это связано с изменением взглядов на раннее назначение ИГКС при БА, увеличением количества данных по эффективности и безопасности их применения у детей. Показано, что назначение низких доз ИГКС пациентам с легкой астмой вызывает у большинства из них быстрое уменьшение симптомов болезни и улучшение показателей функции легких [3, 6], уменьшает бронхиальную гиперреактивность и бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой [7]. Важно, что терапия низкими дозами ИГКС (менее 200 мкг/сут по будесониду) не сопровожда-

ется угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ни в одном исследовании не сообщалось о каком-либо статистически значимом увеличении рисков перелома костей у детей, развития катаракты, влияния на центральную нервную систему [5]. Значительно изменилось отношение врачей к выбору конкретного препарата ИГКС. Если в 2000 году самым часто назначаемым препаратом был беклометазон (17,03%), то в 2010 году его применяли только 15,04% пациентов. Безусловным лидером среди используемых ИГКС при легкой астме стал флутиказон (2000 году – 1,20%, а в 2010 году – 59,96%), частота назначения которого возросла почти в 50 раз. Это связано с удобным для врачей и пациентов разнообразием дозировок препарата, экономическими обстоятельствами. Обращает на себя внимание, что в 2010 году 10,94% пациентов с легким персистирующим течением БА были назначены комбинированные препараты, содержащие ИГКС и пролонгированные β_2 -агонисты, причем чаще использовался сальметерол/флутиказон (8,01%), чем формотерол/будесонид (2,93%). Это было связано с отсутствием стабильности состояния пациентов на фоне монотерапии ИГКС и требовало пересмотра степени тяжести заболевания в сторону её увеличения. Отрядным обстоятельством является факт полного отсутствия в назначениях системных стероидов, что свидетельствует о контролируемом течении БА.

Таблица 3

Структура глюкокортикостероидов, применявшихся у пациентов с легкой степенью тяжести бронхиальной астмы (%)

	2000 год	2010 год
Беклометазон	17,03	15,04
Флутиказон	1,20	59,96
Формотерол/ Будесонид	0,00	2,93
Сальметерол/ Флутиказон	0,00	8,01
Системные стероиды	7,65	0,00

Рекомендации Национальной программы «Бронхиальная астма. Стратегия лечения и профилактика» в редакциях 1997 и 2008 годов по длительной противовоспалительной терапии среднетяжелой БА имеют диаметрально противоположные подходы. Если Национальная программа 1997 года предусматривала в качестве стартовой терапии использование кромонов, а в случае их неэффективности переход на лечение ИГКС, то редакция 2008 года предписывает начало терапии низкими и средними дозами ИГКС. В связи с этим ИГКС в 2000 году применялись только у четверти пациентов со среднетяжелой астмой (табл. 4), причем в большинстве случаев это был беклометазон (23,26%). В то же время течение заболевания у пациентов, получающих кромоны, сопровождалось частыми обострениями, о чем свидетельствует высокая частота использования в течение года системных глюкокортикостероидов (20,92%) и бронхолитиков короткого действия (79,23%). Следует ретроспективно заключить, что у подавляющего большинства пациентов БА имела неконтролируемое течение. Соответственно в динамике воззрений на стартовую терапию БА средней степени тяжести за истекшее десятилетие произошли существенные изменения реальной практики назначения ИГКС. Практически всем пациентам (99,02%) со среднетяжелой астмой в качестве стартовой терапии стали назначаться ИГКС. Только 5 пациентам (0,98%) в лече-

нии были использованы кромоны, однако эти случаи были связаны с наличием кортикостероидофобии у родителей пациентов и явились вынужденной мерой. В структуре потребления ИГКС при среднетяжелой астме стал преобладать флутиказон (69,92%), доля которого по сравнению с 2000 годом (1,20%) резко возросла ($p < 0,05$). Вторую позицию по частоте назначений ИГКС занял будесонид (25,00%), а третью – беклометазон (10,94%), использование которого по сравнению с 2000 годом значительно снизилось (23,26%, $p < 0,05$). У 41,02% пациентов со среднетяжелой астмой в лечении используются комбинированные препараты ИГКС и пролонгированных β_2 – агонистов, причем лидером является сальметерол/флутиказон (27,93%) по сравнению с формотерол/будесонидом (13,09%). Эти препараты чаще применялись при недостаточной эффективности ИГКС (30,47%), чем в качестве стартовой терапии среднетяжелой астмы (10,55%). Такой подход к проведению базисной терапии привел к резкому уменьшению количества обострений заболевания, течение БА стало контролируемым. Об этом может свидетельствовать факт значительного уменьшения частоты использования системных глюкокортикостероидов при обострениях заболевания: с 20,92% в 2000 году до 5,07% в 2010 году ($p < 0,05$), причем во всех случаях они вводились внутривенно продолжительностью от 1 до 3 дней.

Таблица 4

Структура глюкокортикостероидов, применявшихся у пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы (%)

	2000 год	2010 год
Беклометазон	23,26	10,94
Флутиказон	1,20	69,92
Будесонид	0,00	25,00
Сальметерол/ Флутиказон	0,00	27,93
Формотерол/ Будесонид	0,00	13,09
Системные стероиды	20,92	5,07

При тяжелой астме длительная противовоспалительная терапия ИГКС является необходимым условием достижения контроля над течением заболевания, причем она чаще всего сочетается с препаратами других групп. В обеих редакциях Национальных программ «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1998 и 2008) именно ИГКС рекомендуются как средства основной терапии тяжелой БА. Различия состоят в том, что если Национальная программа 1998 года рекомендует стартовую терапию тяжелой астмы начинать с высоких доз ИГКС, а пролонгированные β_2 -агонисты рассматривает в качестве дополнительной терапии, то в редакции 2008 года предпочтение сразу отдается комбинированным препаратам с фиксированной комбинацией ИГКС и пролонгированных β_2 -агонистов. Однако в любом случае подбор терапии для достижения контроля над тяжелой астмой требует от специалиста определенного врачебного искусства. В 2000 году по частоте использования в качестве стартовой терапии ИГКС уступали кромонам, применение которых при этой степени тяжести заболевания согласительными документами совсем не было предусмотрено. Ошибочно высокая частота использования кромонов была связана с двумя врачебными тактическими моментами: выбором этих препаратов в качестве стартовой терапии с использованием максимальных доз препаратов или ранней отменой ИГКС с переходом на лечение кромонами. В обеих ситуациях тактика являлась неверной, так как сопровождалась увеличением количества обострений заболевания и применения системных кортикостероидов (61,15%), что свидетельствует о неконтролируемом течении БА. При анализе структуры используемых глюкокортикостероидов при тяжелой астме выявлены следующие особенности (табл. 5). В 2000 году среди ИГКС врачами предпочтение отдавалось беклометазону (69,54%) и флутиказону (47,72%). Обращает на себя внимание очень высокая частота применения системных стероидов (61,15%),

среди которых наиболее часто назначался преднизолон (95,24%). Преднизолон вводился преимущественно парентерально (внутривенно) в 88,72% случаев, и реже внутрь короткими курсами ($8,1 \pm 2,4$ дня) для купирования тяжелых обострений бронхиальной астмы. Сравнительный анализ применения глюкокортикостероидных препаратов в качестве противовоспалительных средств в терапии тяжелой астмы за истекшее десятилетие выявил лидирующее положение в настоящее время комбинированных препаратов с фиксированной комбинацией ИГКС и пролонгированных β_2 -агонистов, которые применялись в 80,08% случаев. Чаще всего использовался флутиказон/сальметерол (66,02%) по сравнению с будесонид/формотеролом (14,06%). Эта комбинация препаратов в большинстве случаев использовалась в качестве стартовой терапии (70,73%) тяжелой астмы и реже как средство усиления терапии при неэффективности лечения ИГКС (29,27%). Соответственно монотерапия высокими дозами ИГКС как средство достижения контроля над течением тяжелой астмы была выбрана в 29,27% случаев. Среди применявшихся ИГКС по сравнению с 2000 годом произошло существенное перераспределение позиций. Наиболее часто применялся флутиказон (40,04%), затем будесонид (19,92%) и практически утратил свои позиции беклометазон (в 2000 году 69,54%, а в 2010 году – 2,93%, $p < 0,05$). Системные стероиды (преднизолон, солу-медрол) применялись редко (8,39%) при тяжелых обострениях заболевания, причем частота их использования значительно снизилась по сравнению с 2000 годом (в 2000 году 61,15%, а в 2010 году 8,39%, $p < 0,05$).

Выбор лекарственной формы ИГКС является одной из составляющих успеха в проведении длительной противовоспалительной терапии БА. Предпочтительным видом доставки лекарственного препарата в организм при БА является ингаляционная терапия, обеспечивающая в большинстве случаев максимальный желаемый эффект

и минимальное количество побочных действий [7]. Именно ингаляционный путь доставки препарата и был ведущим в лечении пациентов с БА в обоих исследованиях (табл. 6). Установлено, что наиболее распространенной формой ИГКС являлся дозированный аэрозольный ингалятор (в 2000 году 82,73% и в 2010 году 70,44%). Однако за истекшее десятилетие произошло существенное и важное для больных изменение его использования: если в 2000 году превалировало его применение без спейсера (57,68%), то в 2010 году подавляющее большинство пациентов вместе с дозиро-

ванным аэрозольным ингалятором использовало спейсер (87,29%). Это значительно снижает частоту технических ошибок при ингаляции, особенно у детей более раннего возраста. Хотя частота использования порошковых ингаляторов возросла практически в 2 раза, в целом они применяются нечасто (в 2000 году 4,80%, а в 2010 году 9,92%), вероятно, вследствие более высокой стоимости. По сравнению с 2000 годом увеличилось количество пациентов, получающих противовоспалительные препараты через небулайзер (в 2000 году 12,47%, а в 2010 году 19,64%).

Таблица 5

Структура глюкокортикостероидов, применявшихся у пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы (%)

	2000 год	2010 год
Беклометазон	69,54	2,93
Флутиказон	47,72	40,04
Будесонид	0,00	19,92
Сальметерол/ Флутиказон	0,00	66,02
Формотерол/ Будесонид	0,00	14,06
Системные стероиды	61,15	8,39

Таблица 6

Структура применяемых лекарственных форм ингаляционных глюкокортикостероидов (%)

Лекарственная форма	2000 год	2010 год
ДАИ	47,72	8,95
ДАИ + спейсер	35,01	61,49
Порошковый ингалятор	4,80	9,92
Небулайзер	12,47	19,64

Существующий ступенчатый подход к назначению ИГКС в лечении БА определяет минимальную продолжительность одной ступени в 3 месяца [1]. Через 3 месяца после достижения ремиссии заболевания объем терапии может быть уменьшен. В целом, в 2000 году у 33,09% детей с астмой длительность терапии составила менее 3 месяцев,

а в 2010 году таких пациентов было только 13,34%. Следует отметить и положительную динамику в назначении полноценных курсов ИГКС в 2010 году по сравнению с 2000 годом и при каждой из степеней тяжести БА (табл. 7). Если при легкой степени БА в 2000 году только половина пациентов (54,44%) получила адекватные по длитель-

ности курсы ИГКС, то в 2010 году их было 77,93% ($p < 0,05$). При среднетяжелой астме также отмечена существенная положительная динамика (в 2000 году 59,23%, а в 2010 году 88,09%). Наилучшая ситуация с соблюдением длительности проведения противовоспалительной терапии ИГКС в

2000 году была отмечена при тяжелой астме, когда только у 12,95% пациентов продолжительность одной ступени лечения была менее 3 месяцев. В 2010 году ситуация улучшилась практически в 2 раза и 93,95% больных с тяжелым течением БА получали оптимальные курсы терапии.

Таблица 7

Количество детей, получавших адекватные по длительности курсы лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (%)

Степень тяжести бронхиальной астмы	2000 год	2010 год
Легкая	54,44	77,93
Среднетяжелая	59,23	88,09
Тяжелая	87,05	93,95
ВСЕГО	66,91	86,66

Заключение. Истекшее десятилетие характеризовалось существенными изменениями реальной практики проведения длительной противовоспалительной терапии глюкокортикостероидными препаратами у больных с БА. В 2010 году преобладающей группой препаратов для противовоспалительной терапии легкой астмы стали ИГКС, частота назначения которых по сравнению с кромоном увеличилась в 3,5 раза. Это связано не только с изначальным назначением ИГКС при постановке диагноза БА, но и с заменой на ИГКС кромонов при неэффективности последних. Безусловным лидером среди ИГКС по частоте применения при легкой БА является флутиказон, частота назначения которого за десятилетие увеличилась почти в 50 раз. Однако необходимо отметить и выявленные несоответствия рекомендациям Национальной программы в терапии легкой астмы. Это касается частого назначения комбинированных препаратов, содержащих ИГКС и пролонгированные β_2 – агонисты, что должно заставлять врача пересматривать степень тяжести заболевания в сторону её увеличения. При среднетяжелом течении БА у детей за 10-летний период произошли существенные изменения. Если ведущей группой препаратов в 2000 году были кромоны, то в 2010 году

они потеряли свою актуальность и применялись в единичных случаях. Практически полный переход на использование ИГКС у больных со среднетяжелой астмой следует признать не только соответствующим новой редакции Национальной программы (2008), но и логично вытекающим из практики их использования 10 лет назад. Тогда у многих пациентов на фоне применения кромонов не отмечалось контролируемого течения заболевания и была высокая частота использования в течение года системных глюкокортикостероидов. Доминирующей группой препаратов при среднетяжелой астме стали ИГКС. Значительное место в терапии среднетяжелой астмы имеют также препараты с фиксированной комбинацией ИГКС и пролонгированных β_2 – агонистов. Препаратами выбора для стартовой и поддерживающей долговременной противовоспалительной терапии у больных с тяжелым течением БА в настоящее время являются комбинированные препараты ИГКС и пролонгированных β_2 – агонистов. Значительно реже использовались альтернативные схемы лечения, включающие ИГКС в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Следствием рациональной терапии явилось резкое уменьшение частоты использования системных стероидов, что

свидетельствует о достижении у большинства больных с тяжелой астмой контроля над течением заболевания. Важно отметить, что у большинства пациентов в настоящее время независимо от степени тяжести БА длительность одной ступени базисной противовоспалительной терапии составляет не менее 3 месяцев.

Список литературы

1. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа. – М., 1997. – 103 с.
2. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа. – М., 2008. – 108 с.
3. Adams N.P., Bestall J.B., Malouf R. et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma // Cochrane Database Syst Rev. – 2005 (1); CD002738.
4. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments // J. Respir. Crit Care Med. – 1998. – №157. – P. 1–53.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2006. – 160 P.
6. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361(9363). – P. 1071–1076.
7. Shaw R.J., Waller G.F., Hetzel M.R. et al. Do oral and inhaled terbutaline have different effects on the lung // Br.J.Dis Chest. – 1982. – №76. – P. 171–176.
8. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma // J. Med. – 2000. – №343. – P. 332–336.

Рецензенты:

Соколов Олег Юрьевич, д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Ростовского государственного медицинского университета;

Тараканов Александр Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой и неотложной помощи ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета.

EVOLUTION OF APPLICATION OF CORTICOSTEROIDS IN CHILDREN'S BRONCHIAL ASTHMA IN 10-YEAR PERIOD

Lebedenko A.A.

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don,
e-mail: leb.rost@rambler.ru*

The results of comparative observation of 10-year period approaches to the prescription of corticosteroid medicines for the act of anti-inflammatory therapy of children's bronchial asthma were presented. In 2000 417 stories of patients with asthma were analyzed. In 2010 512 stories of patients with asthma were analyzed. Positive trends in adherence of doctors to the recommendations of conciliation documents on the treatment of children with bronchial asthma was noted. Inhalation corticosteroids became the main group of medicine for the act of basic therapy including the patients with mild flow of disease. The main part of patients with serious flow of disease received combined medicines (inhalation corticosteroids + prolonged β_2 -agonists), also as start therapy. The quantity of patients with adequate at duration courses of using of inhalation corticosteroids grown considerably.

Keywords: children, bronchial asthma, treatment