

Волгоградский государственный медицинский университет

Кафедра детских болезней педиатрического факультета

Научно исследовательская работа на тему: Базисная терапия бронхиальной астмы

Выполнил: студент 5 курса 10 гр.

Жидких Алексей Андреевич

76 бакалавр
Жидких А.А.

Бронхиальная астма – хронический воспалительный процесс, который ограничен областью дыхательного тракта, имеет волнообразное течение и в большинстве случаев спровоцирован аллергенами. Современная фармакология создала множество лекарственных средств, улучшающих качество жизни индивидов, которым поставлен диагноз бронхиальная астма. Корректно назначенное медикаментозное лечение позволяет четко контролировать заболевание, предупредить возможные осложнения либо обострения, а также за короткий промежуток купировать приступы, если таковые имеют место.

Основой фармакотерапии бронхиальной астмы является базисная (противовоспалительная) терапия, под которой понимают регулярное длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей;

- базисная терапия определяется индивидуально с учетом тяжести заболевания на момент осмотра больного; корректируется в зависимости от достигаемого эффекта;
- у детей старше 6 лет базисная терапия проводится под контролем функции внешнего дыхания;
- лечение больного определяется врачом с учетом конкретной клинической ситуации и сопутствующих заболеваний.

Воспалительный процесс в бронхах выявляется не только во время обострения, но и в фазе ремиссии, в связи с чем необходимым является длительное применение противовоспалительных препаратов для профилактики обострений бронхиальной астмы.

К средствам базисной терапии относятся:

- глюкокортикостероиды (ингаляционные и системные);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- пролонгированные β_2 -агонисты в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- пролонгированные теофиллины;
- антитела к IgE;
- аллергенспецифическая иммунотерапия.

Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля бронхиальной астмы, возрастом больных детей, характером сопутствующей патологии.

Глюкокортикостероиды

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), действующие в основном локально, обладают выраженной противовоспалительной активностью (табл. 7.1). Они способны подавлять как острое, так и хроническое воспаление. Отмечаемое под воздействием ингаляционных глюкокортикостероидов обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов сопровождается уменьшением их гиперреактивности, урежением приступов бронхиальной астмы и способствует достижению ремиссии.

Используется доза ИГКС, соответствующая тяжести заболевания, и при достижении контроля доза титруется до минимальной поддерживающей.

ИГКС влияют на воспаление, но не вылечивают болезнь. При прекращении лечения симптомы болезни могут возобновляться.

В клинической практике наиболее показательным при лечении ИГКС является снижение частоты обострений и частоты госпитализаций.

Современные ИГКС (беклометазон, будесонид, флутиказон) оказывают минимальное общее воздействие. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости длительного применения ИГКС при тяжелом течении (не менее 6-8 мес), однако даже при длительной ремиссии после отмены препарата возможно возобновление симптомов заболевания.

Таблица 7.1. Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии у детей (по GINA 2002, 2005, 2006)

Препарат	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие до	
	до 12 лет	старше 12 лет	до 12 лет	старше 12 лет	до 12 лет	с 12 лет
Беклометазон ДАИ	50-200	100-250	250-400	250-500	>400	>
БудесонидДПИ	100-200	200-600	200-600	600-1000	>600	>

Суспензия будесонида для небулайзерной ингаляции	250-500	500-1000	500-1000	1000-2000	>1000	>
Флутиказон ДАИ	100-200	100-250	200-400	250-500	>400	>
Мометазона фуроат ДАИ*	-	100-200	-	200-400	-	>

Обозначения: ДПИ - дозированный порошковый ингалятор; ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор. * В России не зарегистрирован

Побочные системные эффекты редки. Риск возникновения побочных системных эффектов повышается с увеличением дозы и определяется индивидуальной чувствительностью организма, однако они значительно меньше по сравнению с системными ГКС. Менее чем у 5% пациентов отмечается оральная кандидоз, несколько чаще описана дисфония. Использование ДАИ со спейсером или Джет-системой существенно снижает риск местных побочных эффектов.

Беклометазон - ингаляционный глюкокортикостероид с высокой местной противовоспалительной активностью. Беклометазон выпускается в дозированном аэрозольном ингаляторе (беклазон Эко, кленил, кленил джет) и дозированном аэрозольном ингаляторе, активируемом вдохом (беклазон Эко Легкое Дыхание), по 50, 100 и 250 мкг препарата в одной дозе. Беклазон Эко Легкое Дыхание имеет ультрамелкодисперсную структуру, что позволяет существенно увеличивать депозицию беклометазона в легкие и уменьшать оседание препарата в полости рта и глотки. Выброс аэрозоля из ингалятора Легкое Дыхание происходит автоматически при вдохе пациента, что значительно улучшает доставку аэрозоля в дыхательные пути. Беклометазон практически не обладает минералокортикоидной активностью и не оказывает заметного резорбтивного действия после ингаляционного и интраназального применения. Терапевтический эффект развивается обычно через 5-7 дней терапии. При ингаляции 10-20% дозы поступает в легкие, где происходит гидролиз беклометазона дипропионата в его активный метаболит - беклометазона монопропионат. Большая часть препарата, попавшая в желудочно-кишечный тракт, метаболизируется при первом прохождении через печень. Период полувыведения 15 ч. Большая часть препарата (35-76% вне зависимости от

пути введения) выводится в течение 96 ч с калом, 10% - с мочой. У детей назначается с возраста 4 лет 2-4 раза в сутки.

Побочные эффекты редки и сходны с другими ИГКС: 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 после местной противогрибковой терапии без прекращения лечения.

Будесонид - глюкокортикостероид, обладающий выраженной противовоспалительной активностью. При ингаляции будесонида около 25% ингалируемой дозы проникает в легкие, остальная часть оседает в ротоглотке и проглатывается. Биодоступность будесонида составляет 10% от попавшей в кишечник фракции; около 28% всасывается из легких. От 85 до 90% будесонида в крови связывается с белками плазмы. Будесонид подвергается интенсивному метаболизму в печени, причем у детей этот процесс на 40% быстрее, чем у взрослых; при этом образуются неактивные метаболиты, выводящиеся из организма в основном с мочой. Глюкокортикостероидная активность главных метаболитов 6 α -гидроксибудесонида и 16 α -гидроксипреднизолона составляет менее 1%. Будесонид - единственный глюкокортикостероид с возможным однократным назначением в сутки. Исследования дозозависимого эффекта при титровании дозы показывают быстрый клинический эффект и улучшение функциональных показателей на низких дозах будесонида. Исследования выявили антианафилактическое и противовоспалительное действие будесонида, проявляющееся в уменьшении обструкции бронхов при ранних и поздних аллергических реакциях. Назначение будесонида в рекомендованных дозах не приводит к клинически значимому изменению базальной концентрации кортизола, а также концентрации кортизола в плазме крови в ответ на стимуляцию с АКТГ

Будесонид выпускается в виде порошка для ингаляций и суспензии. Средствами доставки для порошка являются Турбухалер и Новолайзер. Турбухалер содержит 100 или 200 мкг будесонида в одной ингалируемой дозе.

Новолайзер - инновационная система доставки с максимально упрощенной техникой применения и тройным контролем ингаляции. Тафен Новолайзер имеет сменные картриджи, содержащие 200 доз по 200 мкг будесонида.

Как Турбухалер, так и Новолайзер используется у детей с 6 лет. Суточная доза препарата распределяется на 1-2 приема.

Будесонид в виде суспензии (пульмикорта суспензия) применяют для ингаляции с помощью небулайзера с мундштуком или маской. Не рекомендуется использовать ультразвуковые небулайзеры для введения суспензии будесонида. Суспензию будесонида используют у детей с 6-месячного возраста в дозе 0,25-0,5 мг 1-2 раз/сут. В систему кровообращения у детей попадает примерно 6% от назначенной дозы будесонида, что примерно в два раза меньше, чем у взрослых. Клиренс будесонида на 1 кг массы у детей в 1,5 раза выше в сравнении со взрослыми. Низкий уровень будесонида, определяемый в кровотоке, в сочетании с высоким клиренсом на 1 кг массы и коротким периодом полувыведения позволяет использовать одинаковые дозы будесонида через небулайзер у детей дошкольного возраста и взрослых без повышения риска развития нежелательных побочных реакций. Прием ИГКС через небулайзер сопровождается меньшим числом системных побочных эффектов, чем эквивалентная доза оральных ГКС. Больные, получавшие в связи с обострением наряду с оральными ГКС будесонид, имели более низкую частоту последующих обострений, чем больные, получавшие только преднизолон. Длительное рандомизированное исследование, продолжавшееся около 9 лет, не выявило влияния непрерывного лечения будесонидом в дозе 400 мкг/сут на линейный рост детей. Последние исследования суспензии будесонида показали, что он не передается через грудное молоко.

Суспензия будесонида (пульмикорта суспензия) эффективно используется у детей с бронхиальной обструкцией. Сравнение эффективности суспензии будесонида через небулайзер 0,25 мг каждые 6 ч с ипратропия бромидом через небулайзер каждые 6 ч в дополнение к стандартному лечению, состоящему из внутривенных инфузий гидрокортизона и фенотерола через небулайзер, у детей в возрасте от 3 до 24 мес показало более быстрое клиническое улучшение, сокращение длительности госпитализации у детей, получавших суспензию будесонида.

При недостаточной эффективности выбранной дозы будесонида используется препарат с фиксированной комбинацией будесонид + формотерол.

Флутиказона пропионат - ингаляционный глюкокортикостероид, обладающий высокой селективностью и сродством к глюкокортикоидным рецепторам и местной противовоспалительной активностью. Абсорбция происходит преимущественно в легких. Остающаяся после ингаляции часть флутиказона пропионата в ротоглотке проглатывается, но системное действие препарата минимально вследствие его слабой растворимости в воде и интенсивной биотрансформации при первом прохождении через печень.

Метаболизируется в печени при участии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Период полувыведения 8 ч. Существует прямая зависимость между величиной ингалируемой дозы и выраженностью системного действия.

Флутиказона пропионат выпускается в виде дозированного аэрозоля для ингаляций, не содержащего фреон, по 50, 125 и 250 мкг препарата в одной ингаляции. В зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы флутиказона пропионат назначается детям старше 1 года дважды в сутки. У детей раннего возраста используют дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером. Увеличение потребности в Р2-агонистах короткого действия свидетельствует о недостаточном контроле или ухудшении течения заболевания. В этом случае комбинация с р2-агонистами лучше, чем повышение дозы ИГКС, или используется препарат с фиксированной комбинацией флутиказон + салметерол у детей с 4 лет.

Возможна также комбинация ИГКС с антагонистами лейкотриеновых рецепторов, с теофиллинами замедленного высвобождения.

Тактика при достижении контроля заболевания:

- каждые 3 мес необходимо проводить коррекцию терапии, поскольку при достижении терапевтического эффекта многие родители самостоятельно отменяют глюкокортикостероиды, тем самым нарушается контроль за течением заболевания;

- при длительном использовании глюкокортикостероидов для профилактики побочных эффектов следует регулярно осматривать ротовую полость, измерять рост, артериальное давление и проводить денситометрию, осмотр окулиста, исследование функции надпочечников.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

В связи с доказанной ролью лейкотриенов в формировании наиболее важных патогенетических звеньев бронхиальной астмы одним из направлений фармакотерапии у детей с бронхиальной астмой легкой и средней тяжестью стало применение антилейкотриеновых препаратов, блокирующих рецепторы к лейкотриенам и препятствующие активации клеток-мишеней.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) являются первой медиаторспецифической терапией бронхиальной астмы и представляют новый терапевтический класс препаратов в лечении бронхиальной астмы. Эффективность антагонистов лейкотриеновых

рецепторов была доказана в рандомизированных клинических исследованиях среди взрослых и детей с бронхиальной астмой.

Антагонист лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) улучшает симптомы бронхиальной астмы и обеспечивает бронхопротективное действие при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста. Имеется международный опыт применения монтелукаста у детей с возраста 2 лет в дозе 4 мг/сут. Монтелукаст рекомендован пациентам, страдающим бронхиальной астмой с сопутствующим аллергическим ринитом. С позиции доказательной медицины антагонисты лейкотриеновых рецепторов включаются в качестве монотерапии детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой. Монтелукаст продемонстрировал эффективность, сопоставимую с флутиказоном, по увеличению процента дней без применения препаратов экстренной помощи среди детей 6-14 лет с легкой бронхиальной астмой в течение 12-месячного периода. У детей 6-15 лет с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени монтелукаст в сравнении с плацебо проявил свою эффективность в виде увеличения ОФВ₁, снижения использования ингаляционных р₂-агонистов и значительного снижения обострений бронхиальной астмы. Монтелукаст приводит к значительному улучшению контроля бронхиальной астмы у детей 2-5 лет, что выражается в уменьшении количества дней с симптомами бронхиальной астмы, с использованием р₂-агонистов и глюкокортикостероидов с целью купирования симптомов, а также в снижении количества эозинофилов в периферической крови. Признаков развития толерантности не наблюдалось в течение 8-недельного периода лечения. Начало действия препарата отмечается уже после приема первой дозы. Монтелукаст не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. Монтелукаст можно добавить к лечению пациентов, у которых бронхиальная астма не контролируется применением одних бронхолитиков. При достижении терапевтического эффекта дозу бронходилататоров можно постепенно снижать.

Монтелукаст снижает частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных вирусной инфекцией, у детей в возрасте 2-5 лет с интермиттирующей бронхиальной астмой. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы, их можно добавить к лечению пациентов, у которых бронхиальная астма не контролируется применением одних бронхолитиков. Монтелукаст предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой или холодным воздухом.

Лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) обеспечивает отчетливый дополнительный терапевтический эффект у пациентов, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды. Антилейкотриеновые препараты представляют собой альтернативу р2-агонистам длительного действия как взаимодополняющий компонент в терапии ингаляционными глюкокортикостероидами в педиатрической практике, так как они обеспечивают бронхорасширяющий эффект без развития толерантности, а также дополнительный противовоспалительный эффект, не контролируемый стероидами. При достижении стабилизации состояния пациента возможно постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов под наблюдением врача. У некоторых пациентов прием ингаляционных глюкокортикостероидов может быть полностью отменен. Не рекомендуется резкая замена терапии ингаляционными глюкокортикостероидами назначением антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Показана эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов у больных с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств и при бронхоспазме при физической нагрузке.

В целом антагонисты лейкотриеновых рецепторов хорошо переносятся. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении монтелукаста, сопоставима с таковой для плацебо как в течение короткого, так и длительного периодов лечения. В РФ зарегистрирован монтелукаст 5 мг у детей 6-14 лет один раз в сутки, 10 мг у детей старше 14 лет. Зафирлукаст используют у детей старше 12 лет в дозе 20 мг 2 раза в сутки.

Ингаляционные Р2-агонисты длительного действия

Ингаляционные р2-агонисты длительного действия (ф-2ДД) включают формотерол и салметерол, имеют продолжительность действия более 12 ч. Их фармакотерапевтическое действие связано со способностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов, усиливать мукоцилиарный транспорт. При длительном их применении отмечается небольшое противовоспалительное действие вследствие снижения сосудистой проницаемости, уменьшения выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов, а также снижение бронхиальной гиперреактивности. Формотерол является полным агонистом р2-рецептора, салметерол представляет собой частичный агонист.

Салметерол отличается высокой липофильностью, поэтому активно связывается с клеточной мембраной. Особенности механизма действия салметерола позволяют ему длительно воздействовать на Р2-рецепторы (до

12 ч). В дозе 50 мкг салметерол вызывает расширение бронхов приблизительно через 15-20 мин.

Формотерол - р2-агонист с фармакологическим эффектом, сочетающим как быстрое начало действия, так и его продолжительность. Время наступления бронхорасширяющего эффекта у формотерола и короткодействующих р2-агонистов сопоставимо (через 1-3 мин), продолжительность действия формотерола составляет 12 ч. С учетом фармакологических свойств формотерол (Аэролайзер, Турбухалер) при необходимости может использоваться дополнительно к базисной терапии, что позволяет больным уменьшить необходимость или отказаться от дополнительного применения р2-агонистов короткого действия. Формотерол может также применяться по необходимости при приступах бронхоспазма.

Формотерол обеспечивает бронхопротективное действие при физических нагрузках и может быть использован при необходимости у детей (начиная с 5 лет) с нетяжелой бронхиальной астмой нестабильного течения, в комбинации с кромоном или ИГКС, что позволяет усилить эффект терапии. Эффективность р2-агонистов длительного действия не доказана у детей до 4 лет, и требуются дальнейшие исследования.

Ингаляционные р2-агонисты длительного действия следует назначать перед повышением доз ингаляционных ГКС в тех случаях, когда стандартные начальные дозы ингаляционных ГКС не позволяют достичь контроля бронхиальной астмы. Показано, что добавление формотерола к ИГКС эффективнее удвоения дозы ИГКС. Так как дозозависимая кривая ИГКС относительно ровная, использование высоких доз ИГКС обеспечивает лишь небольшой дополнительный эффект в плане влияния на симптомы бронхиальной астмы, но при этом возрастает риск побочных эффектов.

Побочные эффекты рекомендуемых доз Р2-агонистов длительного и короткого действия сопоставимы. Формотерол хорошо переносится больными и по частоте нежелательных явлений практически не отличается от плацебо, при приеме у детей не отмечается увеличения АД, ЧСС, удлинения интервала QT.

Комбинированная терапия

Введение в комплекс терапии больным с недостаточно контролируемой средними и высокими дозами ИГКС бронхиальной астмой р2-агонистов длительного действия является более предпочтительным, чем увеличение дозы ИГКС. Сочетание ИГКС и длительнодействующих р2-агонистов обладает синергизмом действия, связанным с особенностями механизма их действия на клеточном и молекулярном уровнях. Глюкокортикостероиды снижают десенситизацию и толерантность р2-рецепторов и повышают синтез

Р2-рецепторов в бронхах; пролонгированные р2-агонисты через механизм фосфорилирования стимулируют неактивный глюкокортикостероидный рецептор, в результате чего он становится более чувствительным к стероидам. Благодаря этому терапия ИГКС в комбинации с р2-агонистом длительного действия имеет более высокую терапевтическую эффективность, оказывает более выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие по сравнению с монокомпонентами.

Возможно осуществление этой терапии в виде свободной или фиксированной комбинации ИГКС и длительнодействующего р2-агониста. Использование свободной комбинации позволяет индивидуально подобрать дозы каждого из компонентов терапии в соответствии с потребностями пациента. Несомненное удобство представляет использование фиксированной комбинации ИГКС и длительнодействующего Р2-агониста. На сегодня в России зарегистрировано два препарата с фиксированной комбинацией: будесонид + формотерол и флутиказон + салметерол.

Будесонид + формотерол (симбикорт). Симбикорт Турбухалер является комбинированным ингаляционным препаратом, в состав которого входят глюкокортикостероид будесонид и р2-агонист длительного действия формотерол. Будесонид в рекомендованных дозах оказывает противовоспалительное действие в бронхах, снижает выраженность симптомов и частоту обострений бронхиальной астмы с меньшей частотой побочных эффектов, чем системные глюкокортикостероиды, снижает выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи и гиперреактивность дыхательных путей. Формотерол - р2-агонист длительного действия - вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов у больных с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронхолитическое действие наступает быстро - в течение 1-3 мин после ингаляции - и сохраняется в течение 12 ч.

Добавление формотерола к будесониду уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы и снижает частоту обострений заболевания. Действие будесонида/формотерола в одном ингаляторе на функцию бронхов соответствует действию комбинации монопрепаратов и превышает действие одного будесонида.

Препарат выпускается в виде порошкового ингалятора Турбухалер, каждая доставленная доза которого содержит 160 мкг будесонида/4,5 мкг формотерола и 80 мкг будесонида/4,5 мкг формотерола. Препарат применяется у детей старше 6 лет по 1-2 ингаляции 1-2 раза в сутки. Бронхолитическое действие наступает быстро - в течение 1-3 мин после ингаляции - и сохраняется в течение 12 ч.

Рекомендации врача по использованию постоянной дозы препарата, так называемый фиксированный режим дозирования, не позволяют больному изменять дозу препарата без консультации с врачом. Поэтому при ухудшении или улучшении состояния, возможно, необходимое пациенту изменение дозы базисного препарата отсрочено во времени. В связи с этим международные руководства обращают внимание на возможность использования гибкого подхода к режиму дозирования, регулируемому в зависимости от особенностей течения бронхиальной астмы. Сочетание фармакологических свойств будесонида и формотерола в одном ингаляторе, а именно выраженный противовоспалительный и длительный бронхорасширяющий эффекты, позволяют использовать эту комбинацию в качестве базисной терапии, а также при ухудшении состояния для поддержания контроля симптомов бронхиальной астмы. При гибком регулируемом режиме дозирования при ухудшении течения бронхиальной астмы доза того же препарата временно увеличивается, а при стабилизации состояния снижается до поддерживающей.

Эффективность и безопасность симбикорта Турбухалера были продемонстрированы в рандомизированных контролируемых исследованиях более чем у 10 000 взрослых и детей старше 6 лет с бронхиальной астмой различной степени тяжести. При этом симбикорт эффективно снижал количество обострений бронхиальной астмы, улучшал показатели функции легких, хорошо переносился пациентами.

Флутиказон + салметерол (серетид) применяется у детей с 4 лет. Формы выпуска: порошковый ингалятор Мультидиск, каждая доза которого содержит 50 мкг салметерола ксинафоата в комбинации со 100, 250 или 500 мкг флутиказона пропионата; ДАИ, не содержащий фреон, каждая доза которого содержит 25 мкг салметерола ксинафоата в комбинации с 50, 125 или 250 мкг флутиказона пропионата. При необходимости повышения дозы используется ингалятор с большей дозой флутиказона пропионата, с тем чтобы доза салметерола не превышала 100 мкг/сут.

Эффективность и безопасность серетида были продемонстрированы в рандомизированных контролируемых исследованиях более чем у 6700 детей и взрослых с бронхиальной астмой различной степени

тяжести. Серетид рекомендуется в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой для достижения контроля над заболеванием. Регулярное применение комбинации флутиказон/салметерол предотвращает симптомы бронхиальной астмы и обеспечивает достижение контроля над бронхиальной астмой так же эффективно, как и вдвое большая доза ИГКС.

В качестве альтернативы возможна комбинация ИГКС с медленно высвобождаемыми теофиллинами и антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

Системные глюкокортикостероиды

Использование системных глюкокортикостероидов у детей с бронхиальной астмой показано при тяжелых или длительных обострениях, в основном короткими курсами (3-5 дней). В этих случаях после достижения эффекта нет необходимости в постепенном снижении их дозы, как перорально, так и парентерально. При необходимости длительного лечения предпочтение отдается пероральным глюкокортикостероидам ежедневно или через день. Лучше назначать такие пероральные глюкокортикостероиды, как преднизолон или метилпреднизолон, обладающие минимальным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения и нерезко выраженным действием на поперечнополосатую мускулатуру. Назначение депонированных инъекционных глюкокортикостероидов не рекомендуется.

При длительной терапии пероральные глюкокортикостероиды следует назначать с учетом суточного ритма.

Кромоны

Кромоглициевая кислота (cromoglicic acid).

Препарат предотвращает развитие ранней и поздней фазы аллергенспровоцированной бронхообструкции, уменьшает бронхиальную гиперреактивность, предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, холодным воздухом и диоксидом серы, предупреждает возникновение бронхоспазма в ответ на ингаляцию аллергена. Выпускается в виде дозированного аэрозоля в бронхи и в нос, раствора для небулайзера и глазных капель. У детей раннего возраста дозированный ингалятор применяется со спейсером и лицевой маской. Раствор для ингаляции через небулайзер (20 мг) используется у детей первых лет жизни.

Кратность ингаляций 3-4 раза в день, продолжительность действия - 5 ч. Терапевтическое действие развивается постепенно, поэтому эффективность препарата оценивается через 2 нед от начала лечения. Длительное использование кромонов показано для базисной терапии нетяжелых форм бронхиальной астмы у детей, а также для профилактики у них посленагрузочного бронхоспазма или перед контактом с аллергеном.

Кромоглициевая кислота хорошо переносится. Редкие побочные эффекты препарата у отдельных детей включают раздражение слизистой оболочки

полости рта, верхних дыхательных путей, кашель, иногда бронхоспазм вследствие механического воздействия частиц препарата.

Недокромил натрия, обладающий антиаллергической противовоспалительной активностью, используется для базисной терапии бронхиальной астмы.

Недокромил натрия способен подавлять активацию и высвобождение медиаторов воспаления из эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, что связано с влиянием препарата на хлорные каналы клеточных мембран. Противовоспалительный эффект недокромилла натрия обусловлен также способностью предотвращать миграцию эозинофилов из сосудистого русла и ингибировать активность этих клеток, восстанавливать функциональную активность реснитчатых клеток, а именно влиять на биение ресничек, нарушенное в присутствии активированных эозинофилов, а также блокировать высвобождение эозинофилами эозинофильного катионного белка. Недокромил натрия, подобно кромоглициевой кислоте, способен ингибировать вызванный ингаляцией аллергена бронхоспазм, предотвращать поздние аллергические реакции, воздействовать на нейрогенное воспаление в бронхах. Клинические наблюдения показали, что применение недокромилла натрия улучшает функциональные показатели легких, уменьшает неспецифическую гиперреактивность бронхов.

Препарат выпускается в форме дозированного аэрозоля для ингаляций. У взрослых и детей старше 2 лет препарат применяют для профилактики обострения бронхиальной астмы в дозах от 2 мг (1 ингаляционная доза препарата) дважды в день до 4-8 мг 4 раза в сутки. Действие препарата следует оценивать через 2-4 нед от начала лечения.

Длительное плацебоконтролируемое исследование показало влияние недокромилла натрия на частоту обострений (8 мг в день) с уменьшением потребности в преднизолоне, однако другие параметры существенно не изменялись.

Преимуществом использования кромогликата натрия или недокромилла в базисной терапии бронхиальной астмы у детей является высокий профиль безопасности этих препаратов. Кромоны эффективны при легком и некоторых случаях среднетяжелого течения заболевания. Причинами недостаточной эффективности кромонов у больных с бронхиальной астмой могут быть: недооценка тяжести, неправильная техника ингаляции, невыполнение врачебных рекомендаций.

Пролонгированные теофиллины

Пролонгированные теофиллины используют в комплексе противовоспалительной терапии для предупреждения возникновения приступов бронхиальной астмы, особенно ночных. Полагают, что эффективность терапии теофиллином напрямую зависит от степени прироста α_2 -пуриновых рецепторов, препятствующих обусловленному аденозином высвобождению гистамина из тучных клеток. Под воздействием теофиллина увеличивается количество кортикостероидных рецепторов. Получены доказательства способности теофиллина ингибировать активность фосфодиэстеразы в клетках, участвующих в развитии воспаления (тучных клетках легкого, альвеолярных макрофагах, Т-лимфоцитах, нейтрофилах, эозинофилах), что приводит к подавлению синтеза ими медиаторов воспаления, снижению провоспалительного потенциала этих клеток и торможению развития воспалительного инфильтрата, расслаблению гладкой мускулатуры бронхов.

Показана эффективность малых доз теофиллина для контроля бронхиальной астмы. Теофиллин можно назначать пациентам с легкой формой заболевания. В ступенчатой терапии бронхиальной астмы у детей он рассматривается как дополнение к ИГКС при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме при их недостаточной эффективности.

Назначения теофиллина следует избегать при лечении детей до 1 года вследствие медленного и чрезвычайно вариабельного клиренса.

Оптимальной является доза теофиллина, обеспечивающая в сыворотке концентрацию, равную 8-15 мкг/мл. В связи с узким терапевтическим индексом и вариабельностью метаболизма при подборе дозировки наиболее оптимален мониторинг концентрации теофиллина в крови. Суточная доза пролонгированных теофиллинов составляет 12-15 мг/кг массы тела, для больных с тяжелым течением бронхиальной астмы она несколько ниже (11-12 мг/кг массы тела).

Антитела к иммуноглобулину E

Действие препарата омализумаб (ксолар), содержащего анти-IgE антитела, основано на связывании свободноциркулирующих IgE и предотвращении их взаимодействия с высокоаффинными рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. Тем самым снижается уровень свободного IgE, который является пусковым фактором каскада аллергических реакций. *In vitro* омализумаб с IgE образует комплекс определенного размера. В экспериментальных исследованиях не выявлено специфического накопления омализумаба в каких-либо органах и тканях.

После однократного подкожного введения взрослым и подросткам с бронхиальной астмой всасывание омализумаба происходит медленно, пик концентрации препарата в сыворотке крови достигается в среднем через 7-8 дней.

Печеночная элиминация IgG включает деградацию в ретикулоэндотелиальной системе печени и эндотелиальных клетках печени. У пациентов с бронхиальной астмой период полувыведения омализумаба из сыворотки составляет в среднем 26 дней.

Омализумаб применяется у детей 12 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмой, симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС. Омализумаб назначается в виде подкожных инъекций 1 или 2 раза в месяц в зависимости от уровня IgE и массы тела пациента в соответствии со специальной таблицей дозирования.

Об улучшении контроля бронхиальной астмы при применении омализумаба свидетельствует уменьшение частоты обострений, а также снижение потребности в препаратах неотложной помощи и ингаляционных ГКС, уменьшение частоты использования системных ГКС для купирования обострений по сравнению с плацебо. Препарат предназначен для длительной терапии. Оценку эффективности терапии омализумабом следует проводить по крайней мере через 12 нед лечения.

Критерии отбора потенциальных пациентов для терапии омализумабом:

- возраст 12 лет и старше;
- верифицированный диагноз бронхиальной астмы;
- доказанная атопия (по данным кожных проб и радиоаллергосорбентного теста (RAST));
- бронхиальная астма, плохо или частично контролируемая применением ингаляционных глюкокортикостероидов;
- уровень IgE находится в диапазоне от 30 до 700 МЕ/мл;
- среднетяжелая и тяжелая бронхиальная астма; тяжесть течения бронхиальной астмы определяется самой бронхиальной астмой и наличием атопии, а не тяжелыми сопутствующими заболеваниями, видоизменяющими течение заболевания (ГЭРБ, ночное апноэ, гипервентиляционный синдром, психические расстройства и др.).

Омализумаб уменьшает риск тяжелых обострений, вызовов «скорой помощи», значительно улучшает качество жизни пациентов. Назначается в виде подкожных инъекций каждые 2-4 нед.

При применении омализумаба, как и при использовании любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции, включающие боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата, а также головная боль. Частота этих нежелательных явлений была сравнима с плацебо. Большинство нежелательных явлений были легкой или умеренной степени тяжести. Несмотря на низкий процент системных побочных реакций, терапия омализумабом должна проводиться только обученными специалистами в условиях аллергологического кабинета или дневного стационара, а пациент должен быть информирован о возможном риске развития побочных реакций.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)

Введение в возрастающих концентрациях специфического аллергена или аллергенов, к которым у больного выявляется повышенная чувствительность, проводится с целью достижения терапевтического эффекта и защиты организма от воздействия причинно-значимых аллергенов. АСИТ - этиопатогенетический метод, обеспечивающий контроль над патологическим течением атопической бронхиальной астмы и предотвращающий развитие других видов сенсibilизации. Показано, что под влиянием АСИТ уменьшается тяжесть пыльцевой бронхиальной астмы и симптомов аллергического ринита. Метаанализ 75 исследований показал эффективность АСИТ у пациентов с атопической бронхиальной астмой.

АСИТ проводят путем подкожного (ПКИТ), сублингвального (СЛИТ) и эндоназального введения аллергена. Установлено, что подкожное введение аллергенов позволяет существенно улучшить течение бронхиальной астмы, уменьшить количество используемых медикаментозных средств и снизить бронхиальную гиперреактивность. Клинический эффект ПКИТ может наблюдаться в течение 6-12 лет после прекращения терапии.

Сублингвальная АСИТ является безопасным и альтернативным ПКИТ методом, хотя эффективность ее у детей изучена недостаточно. По данным различных исследований СЛИТ обладает хорошим терапевтическим эффектом у детей с легкой и среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой, особенно при сенсibilизации к клещу домашней пыли. Последние данные свидетельствуют об эффективности СЛИТ у детей с аллергическим ринитом. СЛИТ является более привлекательным методом терапии у детей в связи с отсутствием необходимости в инъекциях.

Рекомендации при проведении АСИТ:

- АСИТ проводится только детям с доказанной IgE-зависимой бронхиальной астмой и выявленной сенсibilизацией к определенным видам аллергенов;

- нестабильная бронхиальная астма является противопоказанием для проведения АСИТ. Лечение следует начинать после достижения контроля над заболеванием;

- в дни проведения АСИТ у пациентов не должно быть клинических симптомов бронхиальной астмы и значения ОФВ1 меньше 80% от должных величин;

- АСИТ можно проводить детям с 3-летнего возраста;

- подкожную АСИТ проводят в отделении с имеющейся палатой интенсивной терапии. После инъекции ребенок должен наблюдаться в течение 30 мин врачом. При развитии побочных реакций пациенту проводится симптоматическая терапия;

- пациент и родители детей с бронхиальной астмой должны быть проинформированы о возможных побочных реакциях;

- АСИТ проводится врачом-аллергологом, имеющим специальную подготовку.

Проведение АСИТ предъявляет особые требования к качеству аллергенов/аллергоидов для лечения, использованию стандартизованных экстрактов с установленными антигенами. Противопоказаниями для проведения АСИТ при бронхиальной астме у детей являются: обострение болезни, острые респираторные и другие инфекционные заболевания, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (заболевания почек, печени, сердца, сахарный диабет и другая эндокринная патология).

Список литературы:

1. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Патерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Пер. с англ., доп. Чучалин А.Г., Гушин И.С., Улумбеков Э.Г., Фассахов Р.С. ред. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2013.
2. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей: В 4 т. Палеев Н.Р. ред. М.: Медицина, 1990.
3. Бронхиальная астма. В 2 т. Чучалин А.Г. ред. М.: Агар, 2014.
4. Диагностика и лечение внутренних болезней: руководство для врачей: в 3 т. Комаров Ф.И. ред. М.: Медицина, 2010.
5. Дифференциальная диагностика внутренних болезней (пер. с нем.). Хэгглин Р. М.: Триада-Х, 2013.
Дифференциальный диагноз внутренних болезней. Виноградов АВ. 3-е изд., доп. и перераб. М.: Мед. информ. агентство, 2013.
6. Дубровский В.И. Лечебная физическая культура. М.: ВЛАДОС, 2013.
7. Клиническая иммунология и аллергология. Пер. с англ. М.: Практика, 2013.
8. Лекарственные средства: 5000 наименований лекарств, препаратов и их форм: Свойства, применение, взаимодействие, противопоказания: Справ. 8-е изд. перераб. доп. Клюев М.А. ред. М.: ЛОКУС, 2014.
9. . Мёрте Дж. М. Справочник врача общей практики (пер. с англ.): Практика, McGraw-Hill, 1998.
10. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Основы клинической диагностики внутренних болезней. М.: Медицина, 2013.
11. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: практ. руководство. /А.Н. Окорочков. В 3 т. Т.2. Витебск: Белмедкнига, 2013.
12. Померанцев В.П. Руководство по диагностике и лечению внутренних болезней. 3-изд. М.: Всероссийский учебно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию, 2013.
13. Профессиональные заболевания: руководство для врачей: в 2 т. Изморова Н.Ф. ред. М.: Медицина, 2014

Рецензия

на научно-исследовательскую работу, предусмотренная рабочей программой производственной практики «Производственная клиническая практика (помощник врача детской поликлиники, научно-исследовательская работа)» обучающегося 5 курса по специальности 31.05.02 Педиатрия 10 группы

Жидких Алексей Андреевич

Работа выполнена на соответствующем требованиям программы практики методологическом уровне. Автором поставлена конкретная, достижимая к выполнению цель исследования. Задачи позволяют полностью достичь поставленной цели. Стиль изложения материала логичен. Автором проанализированы основные источники литературы по данной теме.

В ходе проведённого анализа недостатков не выявлено.

Все разделы логично и последовательно отражают все вопросы по решению задач, поставленных в работе.

Автор демонстрирует хорошее знание современного состояния изучаемой проблемы, последовательно изложены все разделы.

Обзор литературы основан на анализе основных литературных источников, отражает актуальные проблемы изучаемой области медицины.

Объем и глубина литературного обзора указывают на удовлетворительное знание автора об исследуемой проблеме.

Последовательность изложения соответствует поставленным задачам. В обсуждении результатов исследования подведены итоги работы, дан удовлетворительный анализ. Сформулированные выводы логично вытекают из имеющихся данных. Работа написана простым литературным языком, автор не использовал сложных синтаксических конструкций, материалы изложены связно и последовательно. В целом работа заслуживает положительной оценки.

Фактический материал достаточен для решения поставленных задач, статистически грамотно обработан и проанализирован.

Выводы соответствуют полученным результатам, логически вытекают из анализа представленного материала.

Работа представляет собой завершённое научное исследование.

Руководитель практики:



О.В. Полякова