

# ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ПРИСТУПІВ АСТМИ В ДІТЕЙ, ЯКІ ПОТРАПИЛИ У ВІДДІЛЕННЯ НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ: КОНТРОЛЬОВАНЕ ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ З ОРАЛЬНИМ ПРЕДНІЗОЛОНОМ

## Скорочений виклад

B. Volovitz, L. Bentur, Y. Finkelstein et al.  
J ALLERGY CLIN IMMUNOL; 1998(Oct.):605—609

Доведено, що кортикостероїди є ефективними засобами для невідкладного лікування раптових загострень астми. Отримано добрі результати при внутрішньовенному, внутрішньом'язовому й оральному призначенні кортикостероїдів, однак при внутрішньовенному призначенні результати були дещо суперечливими. З'ясували, що оральне застосування є настільки ж ефективним при початковому лікуванні загострення астми, як і внутрішньовенне введення.

Інгаляційні кортикостероїди мають вираженішу протизапальну потужність і протиастматичний ефект і менше системних впливів, ніж оральні кортикостероїди; крім того, вони доставляються безпосередньо в легені. Тому інгаляційні кортикостероїди є чудовими препаратами-кандидатами для лікування загострення астми. У деяких недавніх дослідженнях вивчали вплив інгаляційних кортикостероїдів при загостреннях астми, проте не встановлено їхньої ролі при гострих приступах астми в дітей, а також оптимальних доз для лікування в цих пацієнтів.

У нашій клініці для амбулаторних пацієнтів застосовують інгаляційний будесонід з метою лікування загострень астми з 1985 року. У недавнє дослідження ми включили всіх дітей з астмою (віком 0,5—16 років), які перебували на обліку в нашій клініці й отримували інгаляційний будесонід. Дослідження тривало більше року (1996). Батьків інструктували розпочинати лікування інгаляційним будесонідом при перших ознаках гострого приступу астми, після чого швидко знижувати дозу протягом 4—8 днів за такою схемою: перший або другий день (залежно від важкості приступу) по 200—400 мкг інгаляційного будесоніду 4 рази на день; перед глюкокортикоїдом допускалось введення інгаляційного  $\beta_2$ -агоніста; після цього 1 або 2 дні те саме лікування три рази на день; наступні 1 або 2 дні лише інгаляційний будесонід 200 мкг 3 рази на день; і останні 1 або 2 дні — інгаляційний будесонід 200 мкг два рази на день. Із 193-х дітей 43 виключили через невіддатливість до цього режиму лікування. 150 дітей мали 1061 епізод загострень астми протягом сумарного кумулятивного часу 239 років. За допомогою запропонованого режиму лікування діти змогли контролювати 94% цих приступів астми. Клінічне поліпшення виникало в середньому в межах  $1,8 \pm 0,7$  днів, незалежно від віку дитини і того, який пристрій для введення препарату застосовували (інгалятор чи спейсер). Ми вважаємо, що клінічний ефект переважно виникав завдяки інгаляційному кортикостероїду, оскільки у більшості випадків дітям не вдавалось контролювати приступ лише за допомогою  $\beta_2$ -агоніста. Така схема дозувань була дуже ефективною для припинення приступу астми в амбулаторних пацієнтів з легким або середньої важкості перебігом астми.

Метою цього дослідження було підтвердити наш досвід у дітей, яких лікували у відділенні невідкладної допомоги з більш важкими приступами астми. Застосовуючи подвійно-сліпий метод, ми порівняли ефективність і безпечність лікування інгаляційними та оральними кортикостероїдами у дітей з помірно важкою астмою, які потрапили у відділення невідкладної допомоги.

### Методи

Досліджувана популяція включала дітей віком 6—16 років, яких лікували у відділенні невідкладної допомоги з діагнозом гострого помірно-важкого приступу астми (пікова швидкість видиху (ПШВ) 35—75% від належної і легеневий індекс 8—13 (максимум — 15). Спочатку дітям призначали  $\beta_2$ -агоніст за допомогою небулайзера (5 мг тербуталіну) або один вдих тербуталіну через турбохалер (0,5 мг/дозу). Після цього пацієнтів за допомогою подвійно-сліпого методу розподіляли на дві групи: першій групі давали одну дозу будесоніду 1600 мкг через турбохалер (4 вдихи будесоніду, 400 мкг/вдих), а іншій таблетки преднізолону 2 мг/кг (максимальна доза 60 мг). Пацієнтів продовжували моніторувати щоднини протягом наступних 4-х годин з повторними вимірами ПШВ і визначенням легеневого індексу.

Тих, хто добре зреагував на лікування, виписували додому з інструкцією приймати лікування (згідно з рандомізацією): або 2 мг/кг/день преднізолону і “будесонід турбохалер” (плацебо) 1 вдих 4 рази на день, або будесонід турбохалер 200 мкг і “таблетки преднізолону” (плацебо) 4 рази на день. Кожен другий день дозу обох препаратів знижували на 25%. З восьмого дня діти з групи будесоніду продовжували отримувати 200 мкг інгаляційного будесоніду двічі на день протягом наступних двох тижнів, а з групи преднізолону — плацебо будесоніду двічі на день. Протягом усього дослідження дітям дозволяли застосовувати тербуталін турбохалер як медикамент-рятівник, проте вимагали занотовувати кожен вдих цього медикаменту. Наступні візити проводились на 4, 8, 16 і 24 день, під час яких оцінювали щоденники пацієнтів і вимірювали ПШВ. На 8 і 24 день визначали концентрацію кортизолу в сироватці.

### Результати

У дослідження включили 24 дитини з гострим приступом астми; 1 дитину виключили з дослідження через пневмонію і ще 1 через невіддатливість до режиму лікування. Унаслідок цього 11 дітей увійшли в групу будесоніду і 11 — у групу плацебо. Обидві групи були подібними щодо дермографічних характеристик, важкості астми за 3 попередні місяці, а також стану астми після початку приступу.

Через 4 години після початку лікування ПШВ і легеневий індекс поліпшились в обох групах однаковою мірою ( $p < 0,01$ ). В обох групах відзначили суттєве поліпшення щодо свистячих хрипів ( $p < 0,05$ ), застосування дітьми допоміжних м'язів ( $p < 0,001$ ) і насичення артеріальної крові киснем ( $p < 0,05$ ); однаковою мірою знизилась частота дихання і співвідношення вдих/видих. Усіх дітей було виписано додому.

Щоденний аналіз симптомів астми протягом першого тижня лікування засвідчив ліпшу клінічну реакцію в групі будесоніду: була суттєва відмінність між групами щодо денного кашлю на перший день ( $p < 0,05$ ) і нічного кашлю на другий день ( $p < 0,02$ ). Протягом першого тижня діти в обох групах рідко застосовували  $\beta_2$ -агоністи. Після 4—5-го днів кашель і свистячі хрипи в обох групах були мінімальними. На 16 і 24 день симптоми астми в обох групах були однаково мінімальними. Комплаєнс до лікування був 94% в перший тиждень лікування і 86% в два наступні тижні лікування.

Концентрація кортизолу в сироватці в кінці першого тижня лікування була суттєво зниженою фактично в усіх дітей з групи преднізолону. Через два тижні в обох групах концентрації були нормальними.

### Обговорення

Міжнародні рекомендації з лікування астми пропонують при гострому приступі важкої астми застосовувати короткий курс орального або внутрішньовенного преднізолону в дозі 1—2 мг/кг/день разом з  $\beta_2$ -агоністом. У деяких дослідженнях з'ясували, що ефективним також є призначення самої лише високої дози внутрішньовенного або орального кортикостероїду. Проте не всі з цим погоджуються. Barnett зі співавт. повідомили, що 2 мг/кг орального метилпреднізолону були настільки ж ефективними при гострих приступах астми в дітей, як і 2 мг/кг внутрішньовенного метилпреднізолону. У нашому дослідженні ми засвідчили, що діти з гострими помірно-важкими приступами астми, яких лікували у відділенні невідкладної допомоги, реагували однаково добре в межах 4 годин на 1600 мкг інгаляційного будесоніду і на 2 мг/кг орального преднізолону. Engel зі співавт. повідомили про аналогічні результати в дорослих амбулаторних пацієнтів з хронічною стабільною астмою. Однак протягом першого тижня інгаляційний будесонід, доза якого прогресивно знижувалась, поліпшив симптоми астми значно швидше, ніж оральний преднізолон. У ранішому подвійно-сліпому дослідженні, проведеному в нашій клініці, 42 дитини отримали або високу стартову дозу 2000 мкг/день будесоніду, яку протягом тижня знижували кожен другий день на 25%, або постійне лікування в дозі 500 мкг на день. Група з високою стартовою дозою засвідчила суттєве раннє поліпшення з 2-го дня лікування без змін концентрації кортизолу в сироватці, тоді як інша група мала аналогічне поліпшення лише з 6-го дня. Zoga зі співавт. засвідчили, що 5-денний курс лікування преднізолоном у дозі 2 мг/кг/день викликає транзиторне пригнічення гіпофізарно-наднирникові осі. У нашому дослідженні 8-денне лікування оральним преднізолоном викликало суттєве пригнічення концентрації кортизолу в сироватці фактично в усіх лікованих дітей. Оскільки такого пригнічення кортизолу не виявили в дітей з групи будесоніду, то будесонід є безпечнішим методом лікування, ніж оральний преднізолон.

Оптимальної схеми дозувань для лікування гострих приступів астми в дітей не встановлено. Connet і Lenney засвідчили, що призначення від 1600 до 3200 мкг/день інгаляційного будесоніду тривалістю до семи днів помірно послаблювало вираженість свистячих хрипів у дошкільнят, в яких астма виникла після респіраторної вірусної інфекції. Sverdymug зі співавт. з'ясували, що 800 мкг будесоніду протягом 3 днів з поступовим зниженням кожні 3 дні до 600 мкг/день і потім 400 мкг/день лише послабило загострення астми, викликане гострою респіраторною інфекцією. Wilson і Silverman продемонстрували, що помірно високі дози інгаляційного беклометазону (2250 мкг/день щодня протягом 5 днів) були ефективними в послабленні важкості гострого приступу астми в дітей шкільного віку. Наше дослідження довело, що в палаті інтенсивної терапії менші дози будесоніду і коротший період лікування є ефективними і безпечними в лікуванні гострих приступів помірно важкої астми в дітей.

Ми вважаємо, що ефект у нашому дослідженні був головним чином наслідком застосування інгаляційного кортикостероїду або орального преднізолону, а додатковий ефект  $\beta_2$ -агоніста був досить обмеженим. Усіх дітей госпіталізували після того, як приступи астми не вдавалося ліквідувати застосуванням 3-х інгаляцій лише  $\beta_2$ -агоніста протягом 24 годин. Ефект стероїдів був також вирішальним протягом перших 8-ми днів лікування, і потреба застосування  $\beta_2$ -агоністів була зведена до мінімуму.

Ми виконали це дослідження, щоб підтвердити наш попередній досвід в амбулаторних пацієнтів, які можуть контролювати більшість гострих приступів астми

застосуванням інгаляційного будесоніду. Ми вважаємо, що основним показом для інгаляційних кортикостероїдів є легкий або середньої важкості гострий приступ астми, який виник удома. Однак у дітей, які можуть застосовувати турбохалер, інгаляційний будесонід може також бути корисним на початку виникнення помірно важкого приступу астми (до того, як ПШВ падає нижче 60% від належної, а легеневий індекс стає більшим за 13 з 15). Треба брати до уваги відносну дешевість і зручність застосування оральних кортикостероїдів, але вищу безпечність інгаляційного будесоніду. Хоча будесонід мав вищу ефективність щодо полегшення симптомів, ми зробили висновок, що лікування інгаляційним будесонідом є настільки ж ефективним, як і оральний преднізолон. Маючи такий досвід, ми переконані в ефективності такого лікувального режиму, який є аналогічним до того, що ми застосовували в амбулаторних пацієнтів. Проте з метою забезпечення комплаєнсу лікувальний режим повинен поєднуватися з навчанням батьків щодо застосування препаратів з допомогою інгаляторів/спейсерів.

Підбиваючи підсумок, можна сказати: це дослідження засвідчило, що в дітей з гострими помірно-важкими приступами астми, яких лікували у відділенні невідкладної допомоги, короткотривала схема призначення інгаляційного будесоніду, який застосовували через турбохалер, починаючи з високої дози і швидко знижуючи її протягом 8-ми днів, є принаймні настільки ж ефективною, як і лікування оральним преднізолоном, з тою перевагою, що відсутнє пригнічення рівня кортизолу в сироватці.

Підготувала *Ольга Толох*