

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*А.А. Кораблева, О.И. Пикуза, Ю.Н. Ахметвалеева, Л.Е. Зиганишина*

*Кафедра детских болезней №1 (зав. - проф. О.И. Пикуза) Казанского государственного  
медицинского университета, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии  
(зав. - проф. Л.Е. Зиганишина) Казанской государственной медицинской академии  
последипломного образования*

Бронхиальная астма (БА) является заболеванием, распространенность которого в последние годы неуклонно растет во многих странах мира. Стандартизированные эпидемиологические исследования, проведенные согласно международной программе по изучению астмы и аллергии (ISAAC), показывают, что в настоящее время БА страдают около 5% взрослых и 7-10% детского населения. Значимость этого заболевания определяется не только его высокой распространенностью, но также нарастающей тяжестью течения БА и увеличением частоты летальных исходов, особенно среди лиц молодого возраста [6, 7]. В подобных условиях рациональная терапия БА приобретает первостепенное значение.

Целью нашего исследования являлось изучение реальной практики назначения средств базисной терапии и бронхолитиков при лечении БА у детей, а также оценка мониторинга течения этого заболевания врачами детских лечебных учреждений.

Фармакоэпидемиологическое исследование было выполнено на базе семи детских поликлиник г. Казани. В ходе работы были изучены амбулаторные карты (учетная форма 112-У "История развития ребенка") и выписки из историй болезни 200 детей в возрасте от 2 до 16 лет с установленным диагнозом БА, наблюдавшихся в поликлинике по поводу этого заболевания не менее одного года. Работа проводилась в рамках многоцентрового российского исследования "Фармакоэпидемиология детской астмы — 2000" и включала учет заболеваемости, вовлеченности врачей различных специальностей в наблюдение за больными, оценку критериев диагностики, частоты назначения средств для лечения БА, а также доз, путей введения и продолжительности терапии. После получения информации произвели статистическую обработку [12].

Анализ результатов показал, что детей в возрасте до 3 лет из числа больных БА было 1%, от 3 до 6 лет - 19%, от 7 до 16 лет - 80%, причем мальчиков в 2 раза больше, чем девочек. БА легкой степени была диагностирована у 65,0% пациентов, средней степени - у 26,5%, тяжелой - у 4,0%, и у 4,5% детей степень тяжести в течение анализируемого периода не была зафиксирована.

По нашим данным, функция внешнего дыхания (ФВД) была исследована у 33,8% детей старше 5 лет, проба с бронхолитиком проведена у 11,0%, бронхопровокационная проба - у 6,0%. Использование пикфлоуметрии было зафиксировано в амбулаторной карте лишь у одного пациента. Вместе с тем изучение легочных функций является необходимым компонентом обследования больного БА на протяжении всего периода наблюдения. Только комплексная оценка состояния пациента дает возможность оценить течение болезни, адекватность назначенного лечения и необходимость его коррекции.

Для выявления причинно-значимых аллергенов в медицинской практике широко используются кожные тесты. Они просты в выполнении и одновременно достаточно специфичны и чувствительны. Кожные пробы были проведены у 65,5% детей. Вместе с тем обращает внимание небольшой процент использования современных иммунологических методов. Так, уровень общего IgE был определен у 13,5% больных, специфических IgE - лишь у 3,5%.

Нас интересовала также роль врачей различных специальностей в постановке диагноза и дальнейшем наблюдении за больными. Как показали исследования, наиболее часто диагноз БА устанавливает детский аллерголог (79,0%). Отмечена низкая активность в этом процессе участкового педиатра (10,5%). В дальнейшем 86,0% детей находились под наблюдением аллерголога поликлиники.

Показатели назначений препаратов для купирования приступов БА у детей разных возрастных групп

Лекарственные средства	Лекарственная форма	Частота назначений лекарственных средств (% от п довер. инт.*)		
		3–7 лет (n=38)	7–16 лет (n=160)	Всего (n=200)
Эуфиллин	табл.	92,1 8,6	83,1 5,8	85,0 4,9
	раствор для инъекций	28,9 14,4	15,0 5,5	17,5 5,2
Сальбутамол (вентолин)	доз. ингалятор	28,9 14,4	35,0 7,4	33,5 6,5
Фенотерол (беротек)	доз. ингалятор	—	0,6**	0,5**
Орципреналин (астмопент)	доз. ингалятор	—	1,2**	1,0**
Ипратропиум бромид (атровент)	доз. ингалятор	—	0,6**	1,0**
	табл.	7,9**	4,4 3,2	5,0 3,0
Дротаверин (но-шпа)	раствор для инъекций	—	0,6**	0,5**
	внутри	—	2,5**	3,0 1,4
Эфедрин, теофедрин, солутан	раствор для инъекций	10,5**	3,1**	4,5 2,9

\* Доверительный интервал (вероятность безошибочного прогноза 95,0%); то же в табл. 2.

\*\* Назначение указанных препаратов одному-пяти больным.

ники, 62,0% получили специализированную помощь в аллергологическом стационаре (плановая госпитализация или в связи с обострением). Лишь у 3,5% детей за текущее наблюдение отвечал только участковый врач. О невысоком качестве мониторинга за течением БА свидетельствует недостаточный объем обследования больных, в 86,0% случаев в амбулаторных картах не были указаны объективные показатели тяжести заболевания.

Важным компонентом работы с больными БА является сбор информации о режиме жизни, ряде ограничений, от выполнения которых зависит эффективность терапии астмы. Четкие письменные рекомендации были даны практически всем больным в отношении гипоаллергенной диеты, необходимости устранения контакта с домашними животными, уменьшения экспозиции домашней пыли. Ориентируясь на информацию, полученную из амбулаторных карт, можно заключить, что врачи мало акцентируют внимание больных на необходимости для них регулярных физических упражнений (28,5%) и дыхательной гимнастики (33,0%). Напротив, появление симптомов астмы у больных при физической нагрузке побуждает врачей рекомендовать им отказаться от занятий физкультурой и ограничить физические нагрузки (около 2/3 пациентов). В амбулаторных картах больных БА практически нет замечаний о важности использо-

вания пикфлоуметрии и спейсера. Мы не нашли также указаний о проведении образовательных программ среди пациентов и родителей больных детей по различным вопросам астмы (астма-школа).

Результаты изучения фармакотерапии, назначенной для купирования приступов бронхоспазма у детей, страдающих БА, представлены в табл. 1.

В настоящее время во всем мире препаратами выбора для купирования приступов БА признаны селективные  $\beta_2$ -симпатомиметики (сальбутамол, фенотерол) [1, 8]. Они обладают быстрым и выраженным бронхорасширяющим эффектом при минимальном количестве побочных реакций [1, 3]. К сожалению, результаты фармакоэпидемиологического анализа свидетельствуют о том, что практические врачи не отдают должного внимания этим препаратам при выборе средств для лечения приступов удушья у детей. Вместе с тем преимущественное назначение врачами сальбутамола среди других препаратов этой группы следует считать оправданным. Сальбутамол относится к одним из самых безопасных симпатомиметических бронходилататоров и обладает высокой клинической эффективностью. Он характеризуется наиболее быстрым и кратковременным действием [1, 3]. К преимуществам этого препарата следует отнести и его невысокую стоимость, что имеет немаловажное значение при лечении БА.

Показатели назначений средств базисной противовоспалительной терапии при лечении детей с БА различной тяжести

Лекарственные средства	Лекарственная форма	Частота назначений лекарственных средств (% от n довер. инт.)*			
		легкая астма (n=130)	среднетяжелая (n=53)	тяжелая (n=8)	всего (n=200)
Кромогликат натрия (интал, кропоз, кромоген)	ингаляционные формы	53,1 8,6	62,3 13,1	62,5 43,9	56,5 6,9
Недокромил натрия (тайлед)	доз. ингалятор	27,7 7,7	24,5 11,6	25,0**	25,0 6,0
Кромогликат натрия + салбутамол (интал плюс)	доз. ингалятор	3,8**	11,3 8,5	25,0**	6,5 3,4
Кромогликат натрия + фенотерол (дитэк)	доз. ингалятор	0,7**	—	—	1,0**
Ингаляционные глюкокортикостероиды (флунизолид, беклометазон, флутиказон)	доз. ингалятор	1,5**	7,5**	62,5 43,9	5,0 3,0

\*\* Назначение указанных препаратов одному-четырем больным.

Избыточно часто для снятия приступа бронхоспазма дети получают эуфиллин. Такой подход к лечению астмы нельзя считать оправданным. При приеме внутрь эуфиллина максимум его концентрации в крови достигается лишь через 30-60 минут, а период полувыведения составляет 4-5 часов [1, 3]. Уже эти фармакокинетические характеристики должны ограничивать его применение. Этот препарат целесообразно назначать для приема внутрь только при легких приступах БА и для полного восстановления бронхиальной проходимости в постприступном периоде [7].

Согласно рекомендациям рабочей группы экспертов в национальной программе "Бронхиальная астма у детей" (РГ "БАД"), внутривенное введение раствора эуфиллина по-прежнему является основным в лечении пациентов с тяжелым приступом БА, толерантных к  $\beta_2$ -агонистам, и при астматическом статусе. Однако при назначении этого препарата необходимо помнить, что важной проблемой использования эуфиллина остается поддержание его концентрации в крови на определенном уровне, т.к. он обладает крайне малой шириной терапевтического действия [1, 3]. Так, лечебный эффект при обструктивном синдроме наблюдается при концентрации его в крови от 10 до 20 мкг/мл, а первые нежелательные реакции в ряде случаев появляются уже при уровне теофиллина крови от 15 до 20 мкг/мл [3]. При достижении более высоких концентраций могут развиваться серьезные побочные эффекты (тошнота, рвота, тахикар-

дия, аритмия, артериальная гипотония, судороги, остановка сердца). Кроме того, следует учитывать различную индивидуальную чувствительность к препарату даже в пределах одной возрастной группы. С учетом этих фактов использование препаратов теофиллина как средств неотложной помощи должно проводиться с осторожностью.

До настоящего времени бытует назначение дротаверина, эфедрина, теофедрина и даже солутана (комбинированный препарат, содержащий эфедрин). Применение в детской практике эфедрина и эфедринсодержащих препаратов совершенно неприемлемо - это препараты с высоким риском побочных явлений, который не оправдывается их клинической эффективностью. Механизм их фармакологического действия связан с усилением возбуждения всех видов адренорецепторов ( $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ), чем обусловлен широкий круг нежелательных реакций этих лекарственных средств. На сегодняшний день существуют более безопасные и эффективные препараты.

В целом базисную противовоспалительную терапию получили 73% пациентов с БА легкой степени, 79% - с БА средней степени. При тяжелом течении БА она была назначена всем больным без исключения. Сведения об использовании конкретных лекарственных средств, рекомендованных для базисной терапии астмы, представлены в табл. 2.

Полученные результаты свидетельствуют о недостаточном использовании врачами детских лечебных учреждений

ингаляционных глюкокортикостероидов в базисной терапии БА, хотя на сегодняшний день они являются наиболее эффективными противоастматическими фармакологическими средствами, позволяющими контролировать течение заболевания [1, 4]. Проведены исследования, подтверждающие возможное влияние этих препаратов на снижение смертности от астмы [5, 11]. По мнению ряда авторов [12], игнорирование глюкокортикостероидной терапии является одной из основных причин развития жизнеугрожающего астматического приступа. Недостаточное назначение ИГК при лечении детской астмы связано, вероятно, с опасением системного действия этих препаратов на организм ребенка. Большинство исследователей, занимающихся проблемой побочных явлений ИГК [1, 2, 9], считают, что клиническая значимость их общего воздействия на организм очень мала, особенно при использовании низких и средних терапевтических доз. Назначение ИГК в дозе < 400 мкг/сут является безопасным [9]. Только при тяжелой астме, требующей длительного применения высоких доз глюкокортикостероидов (более 800—1000 мкг/сут), рекомендуется периодическое исследование функции надпочечников (определение уровня утреннего кортизола в сыворотке) и роста ребенка. Замедление роста у таких пациентов связано чаще с недостаточной эффективностью лечения, чем с чрезмерной дозой ИГК [11]. Местные побочные явления (кандидоз полости рта, дисфония) встречаются редко (менее 5%), развитие кандидоза, как правило, может быть предотвращено путем полоскания полости рта после очередной ингаляции.

Наиболее широко используемыми фармакологическими средствами для базисного лечения БА у детей оказались кромоны (см. табл.2). При этом кромогликат натрия был использован в 2 раза чаще, чем недокромил натрия. Последний был предписан только детям школьного возраста (7—16 лет). В настоящее время недокромил рекомендован к применению у детей с 2 лет. Режим дозирования самого популярного противовоспалительного препарата кромогликата натрия соблюдался лишь в 7,1% случаев. В остальных наблюдениях его использовали по так называемой схеме (уменьшение кратности приема препарата на протяжении курса лечения с 4 до одно-

го раза в сут), которая не соответствует рекомендованным нормам и не способна оказать клинически значимого противовоспалительного эффекта [1, 7]. При назначении данного препарата доза (в мг) была указана только для 23,0 7,7% пациентов. Действие указанных лекарственных средств начинается через месяц от начала приема, что позволяет судить об эффективности препаратов не ранее этого срока и при условии соблюдения режима дозирования [1].

Бронхорасширяющие средства длительного действия получали 9,5 4,0% детей в виде пролонгированной формы теофиллина (теопэк). Ни в одном из случаев не было зафиксировано назначений антилейкотриеновых препаратов. Пролонгированные бронходилататоры используются в педиатрической практике реже, чем для этого имеются показания. При этом практически не назначаются симпатомиметики длительного действия (сальметерол, формотерол).

Согласно рекомендациям РГ “БАД”, базисная терапия должна проводиться длительно, вопрос об отмене или уменьшении объема терапии ставится только при условии сохранения стабильного состояния в течение не менее 3 месяцев как клинически, так и по результатам изучения легочных функций. Наши исследования показали, что реально в детской практике эти препараты, как правило, назначают курсами от 20-30 дней до 3-4 месяцев, что не позволяет достичь эффекта базисной терапии.

Из других средств, рекомендуемых для лечения БА, достаточно широко используется кетотифен. Он был предписан 65,0 6,6% больным. В 17,8% случаев длительность курса этого препарата была недостаточной и нередко ограничивалась 10-14 днями. Клиническое же действие при приеме кетотифена обычно развивается через несколько недель и постепенно увеличивается на протяжении курса лечения [1]. Поэтому для достижения полного эффекта рекомендуют прием препарата не менее 3 месяцев [10, 11].

В комплексной терапии больных БА часто используются такие методы лечения как подкожное введение гистаглобулина (46,5 6,9%), различные виды специфической иммунной терапии (24,5 5,9%).

Результаты фармакоэпидемиологического исследования свидетельствуют о расхождении между реальной такти-

кой обследования и лечения детей с БА и существующими рекомендациями по ведению больных с данной патологией. Анализ показал, что не у всех детей, а также не на протяжении всего наблюдения за ними проводилось исследование ФВД, избыточно часто применялся эуфиллин для купирования приступа. В практике педиатров сохраняли свое значение, такие устаревшие препараты, как эфедрин, теофедрин, солутан, несвоевременно назначались ИГК, отсутствовали схемы базисной терапии или они были неэффективными.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. - М., 1996.
2. Геппе Н.А., Карпушкина А.В. и др. // Росс. вест. перинатол. и педиатр. - 1997. - № 4. - С. 39—43.
3. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. - М., 1990.
4. Гуштин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. - М., 1998.
5. Дрожжев М.Е., Богорад А.Е. и др. // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. - 2001. - № 2. - С. 27-33.
6. Ковалевская М.Н., Розина Н.Н. // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. - 1997. - № 1. - С. 34-39.

7. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". - М., 1997.
8. О'Холларен М.Т. // Междунар. журн. мед. практи. - 2000. - № 1. - С.23-30.
9. Петров В.И., Смоленов И.В., Смирнов Н.А. // Пульмонология. - 1998. - № 3. - С. 88-95.
10. Практическая пульмонология детского возраста (справочник)/ Под ред. В.К. Таточенко. - М., 2000.
11. Усов И.Н., Фурсевич В.М., Кевра М.К. Фармакорепециптурный справочник педиатра. - Мн., 1994.
12. Sackett D.L., Richardson W.S. et al. Evidence based medicine. - Churchill Livingstone, 1997.

Поступила 14.02.01.

#### PHARMACOEPIDEMOLOGIC ESTIMATION OF MEDICATIONS USED IN BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT IN CHILDREN

A.A. Korableva, O.I. Pikuza, Yu.N. Akhmetvaleeva, L.E. Ziganshina

#### S u m m a r y

The results of pharmacoepidemiologic analysis of ambulatory charts of 200 children aged 2 to 16 with the established diagnosis of bronchial asthma are presented. The analysis showed insufficient level of examining children, in particular, performance of pulmonary function test, often use of eufhylline to arrest attacks, prescription of ineffective drugs (ephedrine, theophedrine, solutan), late prescription of inhaled steroids, absence of basic therapy.

УДК 616.24—002.5—053.2(470.41)

### О КЛИНИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

А.Э. Тутик, О.В. Шакурова, Р.М. Закирова, О.П. Юрченко, С.Е. Кукаркин, Т.А. Нугманова, В.И. Канков, Д.С. Нугманов

Бугульминский межрайонный противотуберкулезный диспансер  
(главрач — заслуж. врач РТ О.В. Шакурова)

Наблюдаемый в последние годы рост заболеваемости туберкулезом детей и подростков требует совершенствования противотуберкулезных мероприятий. Однако это возможно лишь при объективном определении факторов, неблагоприятно воздействующих на эпидемиологию детского и подросткового туберкулеза.

Целью настоящей работы являлось изучение обстоятельств развития и клинического течения туберкулеза у детей и подростков 6 районов юго-востока Татарстана. Под наблюдением находились 59 детей и подростков, взятых на учет с активными формами туберкулеза в 1995—2000 гг. Мальчиков было 32, девочек - 27. Возраст 5 (8,5%) детей не

превышал 2 года, 17 (28,8%) - варьировал от 3 до 6 лет, 31 (52,5%) - от 7 до 14 лет, 6 (10,2%) - от 15 до 17 лет. У 47 (79,7%) больных туберкулез был выявлен в результате профилактических мероприятий, у 12 (20,3%) - при обращении в общелечебную сеть. Среди профилактических мероприятий ведущим методом обнаружения заболевания являлась туберкулинодиагностика (95,7%). 12 (26,7%) больных были выявлены при первичном обследовании очага туберкулезной инфекции, 5 (11,1%) - из числа детей, находившихся в контакте с больными туберкулезом, состоящими на диспансерном учете. У 10 (22,2%) человек обнаружение туберкулеза совпало с виражом туберкулиновых проб, в 4 слу-