
ОПТИМИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ФОРМОТЕРОЛА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л.В. Пушко, О.В. Алексеева, Т.В. Брилькова,
Т.И. Назарова, Т. Б. Оболадзе

Кафедра педиатрии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198,

Э.Р. Самитова

Морозовская детская городская клиническая больница
4-й Добрынинский пер., 1/9, Москва, Россия, 119049

Поиск конкретных схем лечения и тактики наблюдения за больными при применении пролонгированного β_2 -агониста формотерола, широко используемого в качестве средства для базисной терапии бронхиальной астмы у взрослых и детей, остается до сих пор актуальным. Статья посвящена оценке состояния больных бронхиальной астмой детей в период перехода от лечения ингаляционными глюкокортикостероидами на комбинированную терапию с использованием аэролайзера форадила («третья ступень» терапии в соответствии с рекомендациями GINA). Применялся опросник Asthma Control Test, функциональные и лабораторные исследования. Под наблюдением в течение 12 недель лечения находился 31 ребенок в возрасте от 7 до 11 лет с частично контролируемой среднетяжелой бронхиальной астмой. Полученные результаты позволяют рекомендовать более частый контроль состояния больных, обязательное исследование ЭКГ в динамике, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Принципиально важен комплайнс и индивидуальный подход при назначении форадила.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, формотерол, контроль терапии.

В настоящее время не вызывает сомнения целесообразность использования ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в лечении бронхиальной астмы (БА) у детей в качестве основного препарата базисной терапии. Считается, что в случае недостаточного контроля над астмой, для снижения риска возникновения побочных эффектов высоких доз ИГКС, предпочтительнее применение комбинированной терапии (ИГКС и β_2 -агонисты длительного действия), а не увеличение дозы ИГКС, особенно при лечении подростков и детей младшего школьного возраста [1, 2]. Однако до конца не определены схемы лечения пролонгированными β_2 -агонистами, спорной является и их безопасность [2—4].

В одном из широко применяемых вариантов комбинированной терапии у детей используется формотерол, обладающий пролонгированным бронхолитическим действием. Доказанными преимуществами формотерола являются быстрое, уже с первых минут, начало действия, сохранение бронхолитического эффекта в течение 12 часов, хорошее влияние на постнагрузочный бронхоспазм, отсутствие антагонистического действия по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам. Кроме того, он может назначаться только один раз в сутки, что в ряде случаев бывает достаточно для достижения стабильного контроля над заболеванием.

Тактика ведения больных при применении формотерола, особенно в условиях низкой приверженности к прописанному врачом лечению у больных БА, в настоящее время стали предметом широкого обсуждения. Нерешенные даже для взрослых больных, эти вопросы более остро стоят в детской практике, ограничивая возможности противовоспалительной терапии [3, 5]. В таких условиях возникает необходимость в разработке алгоритма мониторинга состояния больных, получающих данный препарат.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку комбинированной терапии с использованием аэролайзера форадила — формотерола фумарата (ФФ) и монотерапии флутиказоном пропионатом (ФП) для выработки тактики наблюдения в период подбора базисной терапии.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находился 31 ребенок от 7 до 11 лет (девочек — 18, мальчиков — 13) с диагнозом «БА среднетяжелого течения» (средний возраст $8 \pm 0,34$ лет). Длительность заболевания составила от 2 до 7 лет, (в среднем $4 \pm 0,36$ год). Все дети неоднократно находились на экстренном стационарном лечении в связи с приступом БА, в том числе за предшествующий год от 1 до 4 раз, часто принимали β_2 -агонисты короткого действия (в среднем $3 \pm 1,5$ ингаляции в сутки до 3—4 раз в неделю). У большинства больных выявлялась реакция на физическую нагрузку и другие проявления бронхиальной гиперреактивности. Заболевание у всех детей носило атопический характер, что подтверждалось преимущественной полисенсibilизацией к ингаляционным аллергенам. Всем пациентам было проведено исследование функции внешнего дыхания с пробой на обратимость с сальбутамолом, которая была положительной.

При подборе больных для исследования особое внимание обращалось на наличие комплаентности врач/родители/дети.

Поскольку наблюдаемые дети имели неконтролируемую (12 человек) и частично контролируемую астму (19 человек), далее, согласно рекомендациям программы GINA [1, 2], требовалось изменение терапии в рамках «третьей степени»: повышение дозы ИГКС или подключение к гормональной терапии длительно действующих β_2 -агонистов. Соответственно методом непреднамеренного отбора были сформированы две группы: 17 детей в первой и 14 детей — во второй. Пациентам первой группы назначался ФФ в дозе 12 мкг \times 2 раза в день и ФП дозе 125 мкг \times 2 раза в день. Вторая группа получала монотерапию ФП с повышенным содержанием гормона: по 200 мкг \times 2 раза в день, что соответствует средним суточным дозам для детей до 12 лет [2]. Каждого из пациентов в присутствии родителей обучали правильному использованию ингаляционной техники. Выделенные группы не имели достоверных различий по основным клиническим показателям и исходной степени нарушения бронхиальной проходимости.

Период наблюдения продолжался первые три месяца терапии. Все дети под наблюдением родителей ежедневно проводили пикфлоуметрию, оценивающую суточный разброс пиковой скорости выдоха, с регистрацией полученных данных в дневнике. Спирография проводилась ежемесячно, утром, не ранее чем через 12 часов после применения ФФ и ФП у пациентов 1-й группы и ФП — у 2-й группы. В течение всего периода лечения у детей первой группы при контрольной

спирографии дополнительно фиксировали изменения показателей бронхиальной проходимости через 15, 30 и 60 минут после ингаляции ФФ.

Кроме ежемесячных осмотров врача, для объективизации изменений состояния детей в ходе исследования, использовался детский вариант опросника АСТ (Asthma Control Test). Учитывая, что побочные эффекты формотерола связаны, главным образом, с удлинением интервала QT, повышением уровня глюкозы в крови и гипокалиемии, в комплекс обследования были включены ЭКГ, определение уровней калия и глюкозы в периферической крови в динамике: до начала и после 3 месяцев лечения. Забор крови проводился утром, до ингаляций ФФ и ФП.

Результаты и обсуждение. При анализе причин неэффективности предшествующего лечения было установлено, что многие дети получали базисную терапию нерегулярно, а некоторые из них только в период обострения. Многие из родителей не верили в успех правильно проводимого лечения, не могли адекватно оценить состояние ребенка, хотя и были знакомы с современной стратегией лечения БА. Кроме того, обращало на себя внимание, что у трети пациентов объемом назначенной базисной терапии не соответствовал тяжести астмы в течение шести последних месяцев до обследования. Трудности в использовании ингаляционной техники встречались реже. К сожалению, выявленное отсутствие приверженности к терапии соответствует современным тенденциям как в России, так и за рубежом, и представляет собой основную проблему астмологии в настоящее время [2].

У всех пациентов в ходе исследования удалось достигнуть контроля над заболеванием. Наблюдение за детьми обеих групп показало, что уменьшились ежедневные симптомы БА и, соответственно, частота приема β_2 -адреномиметиков короткого действия (с 3 \pm 1,5 ингаляций в сутки до 0,8 \pm 0,3; $p < 0,05$), дети стали легче переносить физическую нагрузку, что привело к улучшению качества жизни больных. Признаки положительного влияния терапии у больных первой группы были выявлены уже в конце первой недели, у больных второй группы несколько позже (самый поздний срок — к 4-й неделе от начала лечения).

Результаты пикфлоуметрии и спирографии в динамике подтвердили значительное улучшение функции легких у всех больных, независимо от схемы лечения БА. У детей 1-й группы пиковая скорость выдоха составила: от 270 \pm 21 л/мин. до лечения и 368 \pm 39 л/мин. на 8 неделе лечения, $p < 0,05$; FEV₁ увеличился с 1,56 \pm 0,15 л до 2,2 \pm 0,19 на 8 неделе лечения ($p < 0,05$) и 1,8 л \pm 0,12 л на 12 неделе лечения. У детей 2-й группы: FEV₁ увеличился с 1,5 \pm 0,20 л до 2,2 \pm 0,07 л; $p < 0,01$. Обращает на себя внимание, что FEF₁ у детей 1-й группы значительно превышал нижнюю границу нормы (80%) на 8-й неделе, но к 12-й неделе снизился. У детей 2-й группы, в отличие от 1-й группы, значения FEF₁ были максимально высокими именно к концу третьего месяца лечения (рис. 1). Различный характер воздействия ФФ на дыхательные пути ребенка в разные периоды лечения был выявлен и при ежемесячном проведении фармакологической пробы с препаратом (рис. 2).

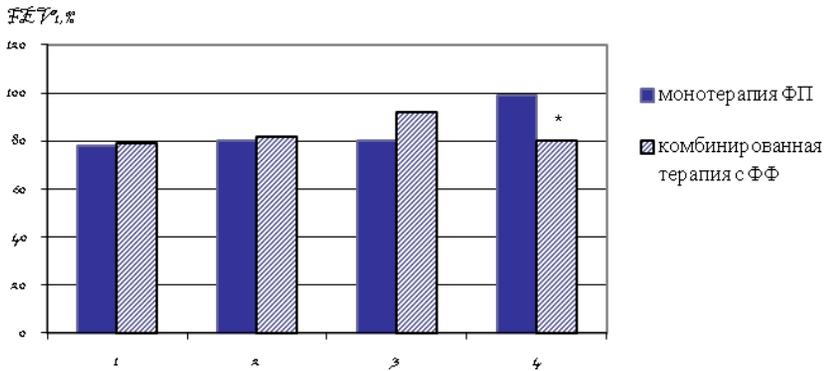


Рис. 1. Динамика FEV₁ у детей 1-й и 2-й групп в ходе лечения:

1 — исходные показатели, 2 — через 4 недели, 3 — через 8 недель, 4 — через 12 недель.
* — различие между группами на уровне $p < 0,05$

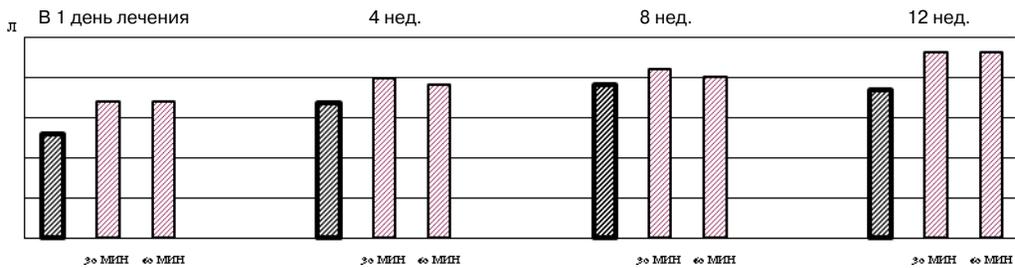


Рис. 2. Динамика FEV₁ через 30 и 60 минут после ингаляции ФФ на разных сроках комбинированной терапии

Более выраженный ответ на ингаляцию ФФ к третьему месяцу лечения, свидетельствует о повышающейся лабильности бронхиального дерева, что, наряду со снижением FEV₁, указывает на нарастающее ухудшение функции легких. Анализ дневников пикфлоуметрии показал, что снижение бронхиальной проходимости и повышение лабильности бронхиального дерева носило индивидуальный характер и начиналось у детей в разные сроки, от 5-й до 11-й недели лечения, в среднем на $8 \pm 0,66$ неделе. Обнаруженная тенденция не была связана с воздействием таких причин, как контакты с аллергенами, ирритантами, заболеванием ОРВИ, влиянием физической нагрузки и эмоционального напряжения, которые приводили к кратковременному (в течение нескольких дней) снижению пиковой скорости выдоха с увеличением его среднесуточного разброса. Причины убывания лечебного эффекта пролонгированных β_2 -адреномиметиков при применении комбинированной терапии у детей старше 5 лет в настоящее время неизвестны. С практической точки зрения важно, чтобы в такой период пациенты получали адекватные дозы гормонального препарата, в первую очередь, для профилактики тяжелых обострений в долгосрочной перспективе [4]. Поскольку уже на стадии подбора базисной терапии было отмечено ослабление действия препарата на легочную функцию, для своевременной коррекции терапии необходим индивидуальный подход и более частый осмотр аллерголога, чем рекомендуемый в настоящее время один раз в 3 месяца [1].

Лечение ФФ хорошо перенесли все больные. Ни в одном случае нами не было зафиксировано известных побочных эффектов препарата: развития парадоксального бронхоспазма, увеличения концентрации калия и глюкозы в крови, тахикардии, повышения величины артериального давления. Все эти показатели в процессе лечения не отличались от исходного уровня. Однако при оценке динамики ЭКГ отмечено, что при не изменившемся интервале QT ($355,8 \pm 6,5$ ms в начале лечения и $363 \pm 11,3$ ms на 12 неделе; $p > 0,05$) наблюдалось достоверное увеличение интервала QRS ($73,17 \pm 2,62$ ms исходно и $81,2 \pm 2,48$ ms в конце лечения; $p < 0,05$), не выходящее за рамки нормальных значений (60—90 ms). У детей второй группы изменений продолжительности интервала QRS не наблюдалось ($76,0 \pm 2,51$ ms и $80 \pm 6,2$ ms соответственно; $p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о тенденции к удлинению внутрижелудочковой проводимости при лечении ФФ. Мы не выявили какой-либо зависимости удлинения интервала QRS от наличия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые имелись у $2/3$ наблюдавшихся детей. Структура заболеваний не различалась у детей обеих групп и была представлена малыми аномалиями сердца, вегетативной дисфункцией, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса, что достаточно часто встречается как в общей детской популяции, так и у больных БА. Ни у одного больного не отмечалось отрицательной динамики состояния или декомпенсации по сопутствующему заболеванию в процессе 12-недельного применения ФФ. Но нельзя исключить, что такая зависимость может появиться при более длительном применении ФФ.

Удлинение интервалов QRS и QT является хорошо известным побочным эффектом формотерола. Традиционно при применении препарата рекомендуется контролировать в динамике, главным образом, интервал QT с целью профилактики возникновения аритмий. Однако выявленная тенденция к удлинению интервала QRS при сохранении допустимых значений QT заставляет ставить вопрос о целесообразности регулярного контроля ЭКГ у детей с БА.

Проведенное исследование показало, что базисная терапия на основе комбинированных препаратов (ФФ и ФП) у детей требует более частого осмотра аллерголога, чем рекомендуется в настоящее время. Оценка функции внешнего дыхания должна проводиться ежемесячно. При назначении ФФ, особенно в группе детей младшего школьного возраста, необходимо проводить ЭКГ в динамике.

Принципиально важным для достижения оптимального контроля над БА при подборе базисной терапии имеет «комплаинс» и обязательное мониторинговое состояние (пикфлоуметрия, ведение дневника), особенно в случае использования нефиксированных комбинаций с формотеролом у детей.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Аллергия и иммунология. 3-е изд., испр. и доп. / Под общей редакцией А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2011.
- [2] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. — Updated 2010. URL: www.ginasthma.org/guideline-report-2010
- [3] *Cates C.J., Cates M.J.* Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events Cochrane Database Syst Rev. — 2012. — V. 4. — № 18. — 4: CD006923.

- [4] *Jindal L., Shields M.D.* Is there a role for intermittent use of long-acting β_2 -agonists in childhood asthma? // *Pediatric Health*. — 2010. — V. 4. — № 3. — P. 287—293.
- [5] *Kemp J., Armstrong L., Wan Y., Alagappan V.K., Ohlssen D. Pascoe S.* Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. — 2011. — V. 107. — №1. — P. 71—78.

OPTIMISATION OF COMBINED THERAPY AND CLINICO-LABORATORY CONTROL OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA, USING FORMOTEROL

**L.V. Puschko, O.V. Alekseeva, T.V. Brilkova,
T.I. Nazarova, T.B. Oboladze**

Department of Pediatrics
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

E.R. Samitova

Morozov Children Hospital
Dobrininskii str., 4, Moscow, Russia, 117198

Searching for exact ways and scheme of treatment and supervising asthma patients on long-acting form of β_2 -agonist (Formoterol) therapy is still very actual. We studied 31 children (from 7 to 11 years) with moderate non-controlled bronchial asthma during 12 weeks. As a basic therapy inhaled corticosteroids-mono or in a combination with Foradyle were used. Corresponding data on Childhood Asthma Control Test, lung function, electrocardiogram, serum potassium and glucose concentrations were monitoring clinically. No adverse reactions were seen. The results obtained for the case of combined therapy with formoterol point out the necessity of more frequent than prescribed observation of the patient state trend, with taking electrocardiography and especially compliance into account.

Key words: asthma, children, foradil, complexity of control.