

В.И. Петров, Н.В. Малюжинская, В.А. Горбунов, Е.Ю. Блинкова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНТЕЛУКАСТА И КРОМОГЛИКАТА НАТРИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России

Сравнительная эффективность монтелукаста и кромогликата натрия при лечении бронхиальной астмы легкой степени тяжести у детей дошкольного возраста. Проведено одноцентровое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах сравнительной эффективности терапии легкой персистирующей формы бронхиальной астмы у детей 3-6 лет кромогликатом натрия и монтелукастом в течение 12 недель. Эффективность терапии оценивалась по динамике клинических симптомов и показателей сопротивления дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, монтелукаст, кромогликат натрия.

V.I. Petrov, N.V. Malyuzhinskaya, V.A. Gorbunov, E.Yu. Blinkova

THE COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF MONTELUCAST AND SODIUM CHROMOGLYCATE IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA WITH MILD DEGREE OF SEVERITY IN PRESCHOOL CHILDREN

The comparative effectiveness of montelukast and chromoglycate sodium in case of bronchial asthma of mild form severity was made in children of preschool age. The single-centre open randomized investigation was made in parallel groups of comparative effectiveness therapy of mild persistent asthma in children of 3-6 years using chromoglycate sodium and montelukast during 12 weeks. The effect of treatment was estimated by dynamics of clinical symptoms and data of airway resistance.

Key words: children, bronchial asthma, montelukast, chromoglycate sodium.

Введение. Лечение бронхиальной астмы (БА) у детей раннего и дошкольного возраста является серьезной проблемой, обусловленной рядом особенностей. Прежде всего, у этой категории пациентов имеются важные различия в подходах к диагностике, оценке тяжести и уровня контроля БА, ответе на разные классы лекарственных препаратов [9]. При этом результаты контролируемых исследований по применению лекарств у детей данной возрастной группы весьма ограничены и не позволяют сформулировать подробные рекомендации по лечению [2]. Это может быть связано с объективными трудностями оценки клинической эффективности и безопасности лекарственных препаратов, а именно: отсутствием возможности проведения слепых плацебо контролируемых исследований (по этическим соображениям), необходимостью частых инвазивных вмешательств (например, изучение фармакокинетики, подбор доз), а в связи со сложностью оценки функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста – отсутствием надежных объективных критериев оценки эффективности терапевтических интервенций [1]. Вследствие чего выбор препаратов для долговременной терапии БА у детей до 5 лет имеет ряд ограничений.

Международные согласительные документы рекомендуют в качестве основных препаратов базисной терапии в этой возрастной группе использовать ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) и кромоны [6, 8]. Только ИГКС являются препаратами с наиболее хорошо подтвержденными эффектами в этой возрастной группе [2]. Однако, как показывают результаты клинических исследований, ИГКС в этой возрастной группе имеют самый низкий уровень комплаентности, а вследствие стероидофобии родители пациентов часто отказываются от длительной терапии этими препаратами, предпочитая нестероидные противоастматические лекарственные средства. Среди них антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Данные клинических исследований показали, что антилейкотриеновые препараты обладают бронхорасширяющим эффектом, значительно уменьшают выраженность дневных и ночных симптомов астмы, включая кашель, улучшают функцию легких, уменьшают активность воспаления в дыхательных путях и снижают частоту обострений БА. У препаратов этого класса было доказано влияние на гиперреактивность дыхательных путей, бронхопротекторное действие при проведении провокации физической нагрузкой, аллергенами [7]. Клиническая эффективность АЛР сопоставима с эффектами низких доз ИГКС при легкой персистирующей БА [10], при этом превосходит эффективность препаратов их группы кромонов. В ряде открытых перекрестных исследований, сравнивающих клиническую эффективность монтелукаста и кромонов, большинство родителей и пациентов (около 80%) отметили большую

удовлетворенность монтелукастом и его эффективность [11]. Положительным моментом можно считать и повышение комплаентности больных в связи с однократным назначением препарата, приятным вкусом таблетки, низким риском нежелательных лекарственных реакций.

В отношении использования кромонов мнения экспертов противоречивы. Это связано с результатами клинических исследований последнего десятилетия, в которых убедительно показано, что препараты этой группы менее эффективны, чем ИГКС и АЛР в отношении клинических симптомов, показателей функции внешнего дыхания (ФВД), БА физического усилия и влияния на бронхиальную гиперреактивность [2]. Их главным преимуществом является хорошая переносимость; они обладают только небольшим или умеренным противовоспалительным действием и высокой вариабельностью клинического ответа. При этом результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют, что кромоны являются самыми частыми назначаемыми препаратами у детей младшего возраста с персистирующей БА [4].

Цель исследования: изучить сравнительную эффективность курсовой терапии БА у детей 3-6 лет кромогликатом натрия и монтелукастом, включая оценку клинических симптомов и показатели легочной функции с помощью методики определения сопротивления дыхательных путей (Rint).

Методы. Проведено одноцентровое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах на базе аллергологического отделения для детей НУЗ ОКБ ОАО «РЖД» г. Волгограда. В исследование было включено 70 пациентов в возрасте 3-6 лет с верифицированным диагнозом бронхиальная астма, легкое персистирующее течение [2] при отсутствии критериев исключения (возраст менее 3 лет, гиперчувствительность и/или наличие противопоказаний к компонентам препаратов, неспособность следовать врачебным рекомендациям, наличие декомпенсированных сердечно-сосудистых, эндокринных, почечных, системных заболеваний).

Возможность участия пациента в исследовании определялась на основании беседы с ребенком и его родственниками, данных физикального исследования.

Диагноз устанавливался по данным анамнеза, клинической картины, результатов аллергологического и инструментального (RINT) обследования. В зависимости от результатов рандомизации все пациенты были разделены на 2 группы и в качестве базисной терапии получали один из лекарственных препаратов: монтелукаст натрия (Сингуляр, Merck Sharp, Нидерланды) по 1 табл. (4 мг) 1 раз в день и кромогликат натрия (Кромогексал, Sandoz, Германия) в дозе 20 мг 4 р/д через небулайзер. Дополнительно при необходимости пациенты могли принимать бронхолитические препараты (сальбутамол, Вентолин, GSK, Польша). Длительность терапии – 12 недель.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, средней продолжительности заболевания и выраженности клинических проявлений БА. Средние баллы выраженности дневных и ночных симптомов БА, показатели сопротивления дыхательных путей и потребность в бронхолитиках в группах не различались (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов по демографическим и исходным клиническим данным

Показатели	1 группа (сингуляр)	2 группа (кромогексал)
Количество детей	35	35
Средний возраст, (г), CI 95%	4,41, CI 4.36-4.57	4,46, CI 4.31-4.62
Мальчики/девочки	18/17	20/15
Средний балл дневных симптомов, М (s)	1,22 (0,07)	1,19 (0,09)
Средний балл ночных симптомов, М (s)	1,88 (0,21)	1,86 (0,22)
Потребность в бронхолитиках, М (s)	0,75 (0,09)	0,78 (0,16)
Число бессимптомных дней, М (s)	16,91 (1,09)	16,94 (1,10)
RINTexp, М (s)	0,8369 (0,0762)	0,8365 (0,0757)
Δ RINTexp, М (s)	0,2414 (0,0218)	0,2423 (0,0221)

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям: выраженность дневных симптомов, выраженность ночных симптомов, число дней без симптомов БА, потребность в бронхолитиках (среднее количество доз), число обострений БА, показатели сопротивления дыхательных путей (RINTexp и Δ RINTexp).

Выраженность дневных симптомов оценивалась в баллах: 0 отсутствие симптомов в течение дня; 1 – единичный кратковременный эпизод в течение дня; 2 – два и более кратковременных эпизодов в течение дня; 3 – симптомы отмечают большую часть дня, но не изменяют нормальную повседневную активность; 4 – симптомы отмечают большую часть дня и влияют на повседневную активность; 5 – симптомы настолько тяжелы, что не позволяют посещать школу или заниматься повседневной деятельностью.

Выраженность ночных симптомов также оценивалась в баллах: отсутствие симптомов в течение ночи или при утреннем пробуждении; 1 – отсутствие симптомов в течение ночи, но симптомы появляются при

пробуждении утром в обычное время; 2 – отмечаются ночные симптомы, которые не приводят к пробуждению (пробуждение в обычное время); 3 – отмечаются ночные симптомы, приводящие к пробуждению (включая раннее вставание); 4 – отмечаются ночные симптомы, приводящие к бодрствованию большую часть ночи; 5 – симптомы настолько тяжелы, что не позволяют заснуть вообще.

Каждому ребенку исходно проводилось измерение сопротивления по стандартной методике определения сопротивления дыхательных путей (RINT) на спироанализаторе «SuperSpiro» (фирма «Micro Medical» Великобритания). Использованное оборудование, условия проведения процедуры, методика оценки и интерпретации результатов находились в полном соответствии со стандартами и протоколом процедуры измерения сопротивления дыхательных путей методом кратковременного прерывания потока воздуха (RINT) у детей ERS/ATC (2007) [5]. В качестве нормативных популяционных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе одноцентрового исследования «Rint: национальные нормативные значения», которое проводилось на базе детских дошкольных учреждений г. Волгограда с 01.10.2008 по 01.10.2009 [3].

Обработку фактических данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения значений количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для параметров с нормальным распределением рассчитывали средние величины (M), стандартные отклонения (s), доверительный интервал (CI 95%). Для оценки достоверности различий в группах сравнения использовался параметрический критерий (Т-критерий Стьюдента). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. 12-недельный курс лечения Сингуляром оказался наиболее эффективным и сопровождался достоверным уменьшением выраженности дневных и ночных симптомов. Терапия Сингуляром оказывала более быстрый и выраженный эффект в купировании приступов удушья и затрудненного дыхания, чем терапия Кромогексалом. Уже к концу 4 недели средний балл дневных симптомов БА достоверно снизился с 1,22 (0,07) до 0,81 (0,49) балла ($p=0,003$), а концу 3-х месячного курса лечения Сингуляром – до 0,64 (0,50) балла ($p < 0,001$). На фоне терапии Кромогексалом значимого уменьшения клинических проявлений заболевания не произошло. А средний балл выраженности дневных симптомов снизился с 1,19 (0,09) до 1,16 (0,10) ($p=0,057$) (рис. 1). При этом выявлена достоверная разница результатов между исследуемыми группами ($p < 0,001$).

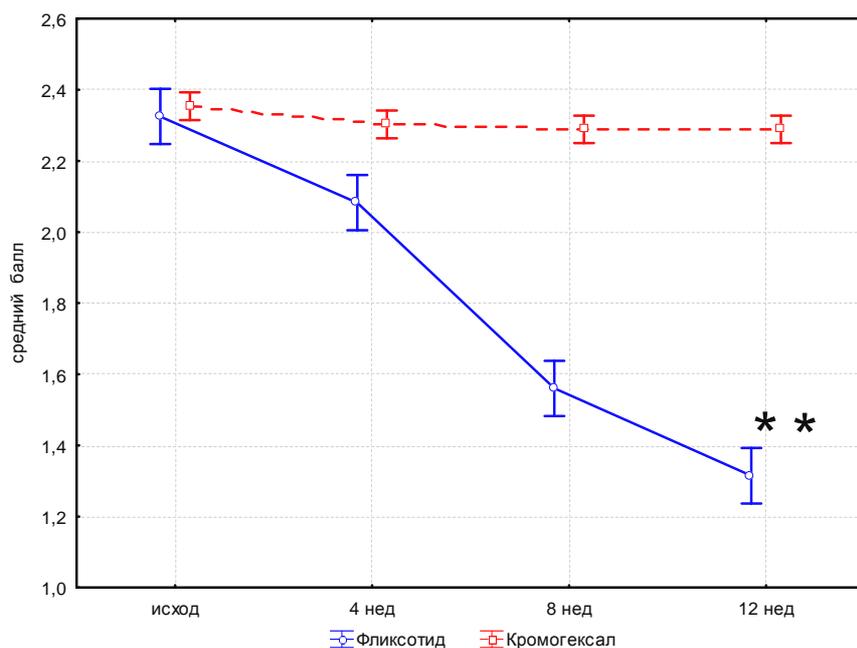


Рис. 1. Динамика дневных симптомов БА за 12 недель терапии
 **- $p < 0,001$ – достоверность различий между группами

Подобная тенденция отмечалась и при исследовании динамики ночных симптомов бронхиальной астмы. Частота и тяжесть ночных симптомов быстрее снижалась у детей, получавших Сингуляр. Выявлено достоверное снижение среднего балла выраженности ночных симптомов по сравнению с исходом уже к 4 неделе терапии ($p=0,02$). А к концу исследования средний балл снизился с 1,18 (0,213) до 0,60 (0,88) ($p < 0,001$) (рис. 2). Терапия Кромогексалом не приводила к значимому уменьшению выраженности ночных симптомов (до начала терапии – 1,86 (0,23) балла, после терапии – 1,72 (0,390) ($p=0,087$)). К 12 неделе лечения ночные симптомы сохранялись у 7 (17%) детей из 1 группы и у 24 (68%) детей из 2 группы. К концу 12 недели определялась достоверная разница изучаемого показателя между группами ($p < 0,001$).

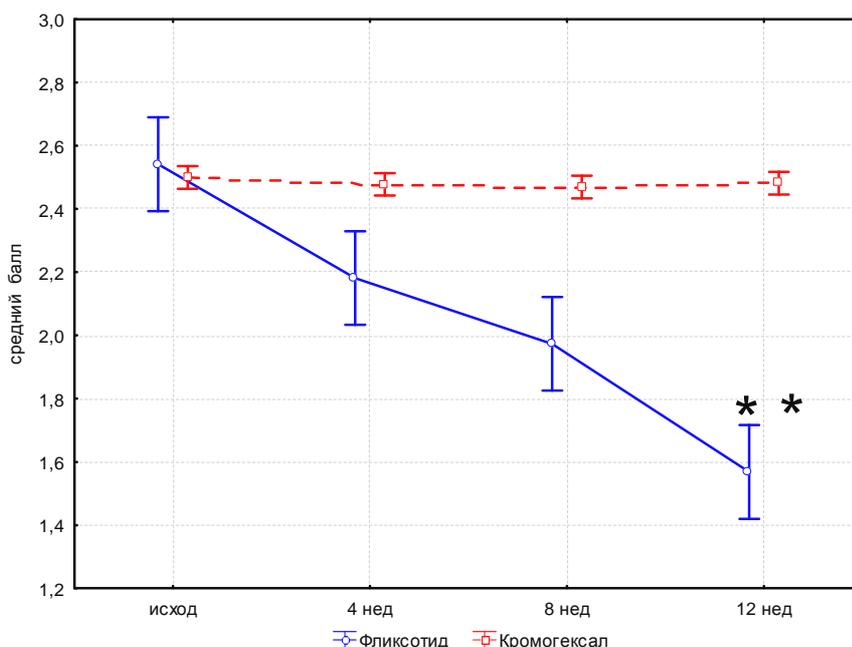


Рис. 2. Динамика ночных симптомов БА за 12 недель терапии

** - $p < 0,001$ – достоверность различий между группами

У детей 1-й группы на фоне терапии Сингуляром пропорционально снижалась потребность в использовании короткодействующих бронхолитиков с 0,75 (0,09) до 0,31 (0,25) ($p < 0,001$). На фоне терапии Кромогексалом потребность в бронхолитиках значимо не изменилась (исходно 0,78 (0,16) дозы, через 12 недель 0,69 (0,15)) ($p = 0,318$). За 12 недель лечения Сингуляром детям достоверно реже требовался прием сальбутамола для купирования приступов астмы ($p < 0,001$) (рис. 3).

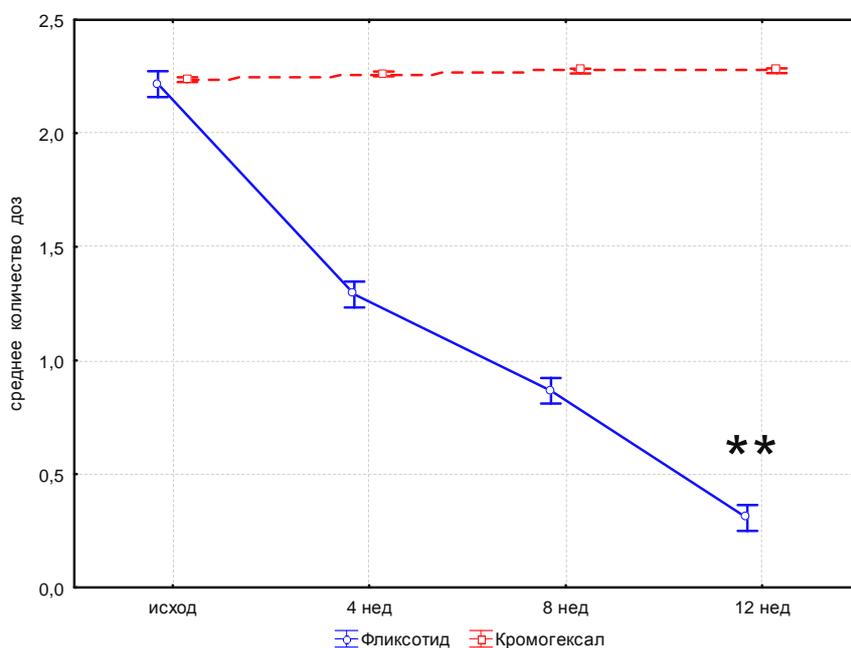


Рис. 3. Изменение потребности в β_2 -агонистах короткого действия за 12 недель терапии

** - $p < 0,001$ – достоверность различий между группами

Сравнение числа бессимптомных дней показало, что лечение детей Сингуляром было достоверно более эффективным. В первой группе отмечено наибольшее количество дней без любых симптомов астмы. Среднее число дней до лечения составило 16,91 (1,09), после – 24,69 (1,79) дней ($p < 0,001$) (рис. 4). Терапия Кромогексалом увеличивала количество дней без симптомов заболевания в среднем на 3 дня (с 16,94 (1,11) дней до включения в исследование до 19,22 (1,51) к концу 12 недели) ($p < 0,001$).

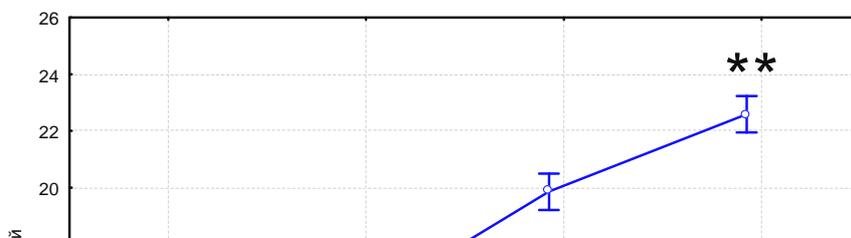


Рис. 4. Изменение числа бессимптомных дней за 12 недель терапии
**** - $p < 0,001$ – достоверность различий между группами**

При оценке сопротивления дыхательных путей выявлено, что изучаемый показатель RINTE_{exp} определялся в пределах возрастной нормы у всех детей с легкой бронхиальной астмой, включенных в исследование. Однако на фоне терапии мы все же отмечали снижение сопротивления бронхов. Уже к 4 неделе терапии индекс RINTE_{exp} достоверно снизился с 0,8369 (0,0762) до 0,8314 (0,0760) кПа·л⁻¹·с ($p=0,026$). К 12 неделе отмечалось дальнейшее достоверное снижение сопротивления и индекс RINTE_{exp} составил в среднем в группе 0,8177 (0,0720) ($p < 0,001$). Терапия Кромогексалом не приводила к значимому снижению сопротивления дыхательных путей : исходно 0,8365(0,0757), через 12 недель терапии – 0,8323 (0,0739) кПа·л⁻¹·с ($p=0,066$). При этом также выявлена достоверная разница результатов между двумя группами ($p < 0,001$) (рис.5).

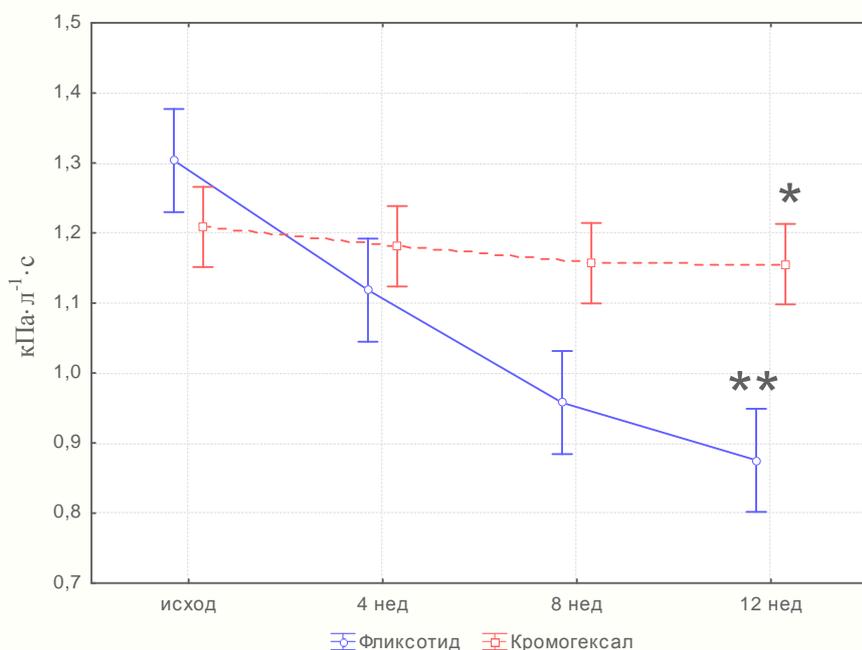
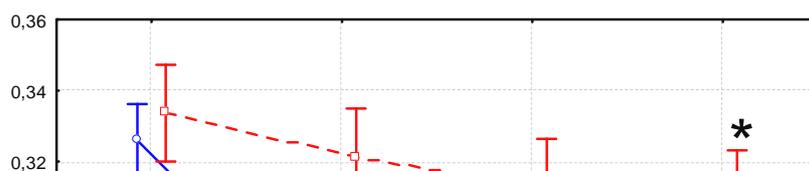


Рис. 5. Динамика RINTE_{exp} за 12 недель терапии

**** - $p < 0,05$ – достоверность различий с исходными значениями; ** - $p < 0,001$ – достоверность различий между группами**

Подобная тенденция была выявлена при исследовании показателя Δ RINTE_{exp} в пробе с салбутамолом (рис. 6). На фоне курса лечения Сингуляром отмечалось достоверное снижение Δ RINTE_{exp} с 0,2422 (0,0221) до 0,2280 (0,0181) кПа·л⁻¹·с ($p < 0,001$). Терапия Кромогексалом не приводила к значимому изменению



исследуемого показателя (исходно 0,2422 (0,0221), через 12 недель 0,2388 (0,0233) кПа·л⁻¹·с (p=0,159). При этом к концу 12 недели лечения определялась достоверная разница между исследуемыми группами (p=0,033).

Рис. 6. Динамика Δ RINTexр за 12 недель терапии

** – p <0,05 – достоверность различий с исходными значениями; ** – p <0,001 – достоверность различий между группами

Однако необходимо отметить, что за время исследования у детей двух групп обострений астмы не отмечалось. Исследование закончили все пациенты.

Нежелательные явления отмечены у 7 детей (20%) из второй группы. У 5 пациентов возникал кашель после ингаляции, исчезнувший самостоятельно через 3 дня, у 2 детей с сопутствующим атопическим дерматитом отмечалось усиление высыпаний и зуд кожи в первые дни приема Кромогексала, исчезнувшие самостоятельно. Возникновение побочных реакций не потребовало отмены препаратов. Ни одно из описанных нежелательных явлений не было расценено как серьезное.

Обсуждение. Таким образом, влияние Сингуляра на клинические проявления легкой персистирующей формы БА, включая дневные и ночные симптомы, сопровождающееся снижением потребности в β_2 -агонистах короткого действия и увеличением числа бессимптомных дней, и функцию внешнего дыхания, превосходит таковое для Кромогексала. Степень контроля над симптомами астмы, достигаемая при лечении Сингуляром, несомненно выше (83% детей), чем при лечении Кромогексалом (22% детей). Быстрое начало действия Сингуляра, скорее всего, можно объяснить тем, что АЛР, в отличие от мембраностабилизирующих средств, реализуют свои фармакодинамические эффекты рецепторным путем.

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что Кромогексал у детей 3-6 лет с указанной формой астмы оказывает определенное положительное влияние на течение заболевания, однако обеспечивает медленное развитие эффекта, и недостаточный контроль над симптомами и показателями функции внешнего дыхания. Это скорее подразумевает целесообразность использования кромонов лишь при интермиттирующем течении астмы, при котором характерно преобладание ранней фазы аллергической реакции. Отсутствие у кромонов способности устранять медиаторные нарушения, обусловленные Th₂-активацией (Т-хелперы 2-го типа), скорее всего объясняет лишь некоторое клиническое и функциональное улучшение, наблюдаемое у данной группы больных.

Терапия Сингуляром хорошо переносилась и за весь период наблюдения у детей не отмечалось развития нежелательных реакций. Во 2-й группе у 20% детей, получавших Кромогексал, отмечалось развитие побочных реакций, однако это не потребовало отмены препарата.

Заключение. Таким образом, результаты исследования показали, что 12-недельный курс терапии антагонистом лейкотриеновых рецепторов (Сингуляр в дозе 4 мг 1 раз в сутки) у детей 3-6 лет с легкой персистирующей формой бронхиальной астмы превосходит по эффективности терапию кромонами (Кромогексал в дозе 20 мг 4 раза в сутки) по наиболее значимым клиническим эффектам: выраженности дневных и ночных симптомов, числу бессимптомных дней и потребности в β_2 -агонистах короткого действия, и профилю безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А., Фарбер И.М. Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. // Пульмонология. – 2009. – № 5. – С. 113-118.

2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. / пер.с англ. под ред. акад. РАМН Чучалина А.Г. – М: Издательство «Атмосфера», 2007. – 103 с.
3. Малюжинская Н.В., Гарина М.В., Шаталин А.В. [и др.]. Метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, основанный на технике кратковременного прерывания потока // Вопросы современной педиатрии. – 2010 – Т. 9, № 5 – С. 30-35.
4. Чучалин А.Г., Смоленов И.В., Огородова Л.М. [и др.]. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового Российского ретроспективного исследования (ФЭДА-2000). // Пульмонология. Приложение. – 2001. – С. 3-20.
5. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children (2007). An Official ATS Workshop Report., P. 1318-1323. – URL: <http://www.thoracic.org/statements/> (дата обращения 20.01.2011)
6. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. [et al.]. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. // Allergy. – 2008. – Vol. 63 – P. 5-34.
7. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. [et al.]. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. // Pediatrics – 2001. – Vol. 108, № 3 – E 48.
8. NIH. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. NIH Publication № 07-4051.
9. Potter P.C. Current guidelines for the management of asthma in young children // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2010, January – Vol. 2, № 1. – P. 1-13.
10. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Longterm effect of budesonide or nedocromil in children with asthma. // N. Engl. J. Med. – 2000 – Vol. 343. – P. 1054-1063.
11. Volovitz B., Duenans-Meza E., Chmielewska-Szewczyk D. [et al.]. Comparison of oral montelukast and inhaled cromolyn with respect to preference, satisfaction, and adherence: a center, randomized, crossover study in children with mild to moderate persistent asthma. // Curr. Ther. Res. – 2000. – Vol. 61. – P. 490-506.

Петров Владимир Иванович, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, тел. (8442)-38-50-05, e-mail: post@volgmed.ru

Малюжинская Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая курсом клинической аллергологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, тел. (8442) 47-96-55, e-mail: maluzginskaia@yandex.ru

Горбунов Виталий Александрович, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, тел. (8442) 47-96-55, e-mail: primarydoctor@gmail.com

Блинкова Елена Юрьевна, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, тел. (8442) 47-96-44