

Е.В. Ляпунова, И.В. Попова, А.Н. Токарев, В.А. Беляков, В.Н. Жуков
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОРМОТЕРОЛА И БЕРОДУАЛА ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

E.V.Lyapunova, I.V.Popova, A.N.Tokarev, V.A.Belyakov, V.N.Zhukov
COMPARATIVE EFFICACY OF USING FORMOTEROL AND BERODUAL IN CASE OF AVERAGE RECRUDESCENCE OF BRONCHIAL ALLERGY AMONG CHILDREN

Кировская государственная медицинская академия

У 55 детей при среднетяжелом приступе бронхиальной астмы проведено открытое сравнительное исследование терапевтической эффективности формотерола (первая группа, n=28) и беродуала (вторая группа, n=27). Эффективность терапии оценивалась по динамике ведущих клинических симптомов болезни, физикальным данным и показателям функции внешнего дыхания. Установлено, что формотерол обладает сходным по скорости появления бронхолитическим эффектом и более продолжительным, чем у беродуала, что позволяет использовать его для неотложной терапии при среднетяжелом обострении бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, приступ, эффективность.

The main goal of current research is to investigate comparative efficacy of using formoterol (first group, n=28) and berodual therapy (second group, n=27) in case of average recrudescence of bronchial allergy among children. Therapy efficiency was measured by leading clinical symptoms dynamics, physical and breath function factors. It was found that formoterol has similar broncholytic effect which lasts longer than berodual. It appears to be more appropriate to use formoterol for average recrudescence bronchial allergy treatment among children.

Keywords: bronchial allergy, children, recrudescence, efficacy.

Важнейшим направлением в терапии бронхиальной астмы (БА) является бронхолитическая терапия, где центральное место занимают β_2 -агонисты. На сегодня известно значительное количество β_2 -агонистов, которые отличаются по скорости бронхолитического эффекта, длительности действия, частоте побочных эффектов и способам доставки. Для врачей достаточно остро стоит вопрос правильного выбора того или иного лекарственного препарата при лечении БА, в связи с чем необходимы сравнительные рандомизированные исследования. Современные руководства рекомендуют использовать β_2 -агонисты короткого действия (β_2 -КД) у больных с БА в приступный период. При этом указывается на недостаточность исследований, посвященных использованию β_2 -агониста длительного действия (β_2 -ДД) – формотерола, как препарата сочетающего эффекты быстрого и продолжительного бронхолитического эффекта [1,2,3,4]. Таким образом, вопросы, связанные с эффективностью бронхолитической и противовоспалительной терапии в период обострения БА у детей диктуют необходимость проведения сравнительного

исследования, которое позволит оптимизировать выбор лекарственного препарата с позиции эффективности и безопасности.

Целью работы являлось сравнение эффективности формотерола и беродуала при среднетяжелом обострении БА у детей.

Материалы и методы

У 55 детей со среднетяжелым обострением БА в рандомизированном открытом сравнительном исследовании в параллельных группах изучена эффективность формотерола и беродуала. Рандомизация детей осуществлялась по мере поступления в стационар. В ходе рандомизации были сформированы 2 группы детей, сопоставимые по возрасту, полу и соответствующие критериям отбора (таб. 1).

Признаками среднетяжелого обострения БА являлись: одышка с затрудненным выдохом не менее 12 часов, ощущение сдавления, приступообразный кашель, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, свистящее дыхание, физикальные изменения в легких, увеличение частоты дыхания и сердечных сокращений по сравнению с возрастной нормой. Исходные показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в отсутствии использования препаратов > 60%, от должного, прирост через 20 минут после ингаляции 100 мкг сальбутамола составлял $\geq 12\%$; суточная бронхолабильность $\geq 20\%$. Применение ингаляционного сальбутамола в качестве препарата облегчающего симптомы не менее 1 раза в сутки. Критерии исключения: обострение БА, требующее применения системных кортикостероидов и/или в/в эуфиллина, сочетанные инфекции (пневмонии, синуситы).

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с тяжелым обострением персистирующей бронхиальной астмы

Характеристики	Группы	
	первая	вторая
Количество больных	28	27
Возраст, лет	7,7 $\pm$ 1,2	7,9 $\pm$ 1,4
Длительность БА, лет	2,5 $\pm$ 1,5	2,6 $\pm$ 1,8
Соотношение мальчики/девочки, %	68/32	67/33
Число обострений за последний год в среднем в месяц	4,2 $\pm$ 1,3	4,4 $\pm$ 1,2
ОФВ ₁ , %	69,0 $\pm$ 1,8	65,8 $\pm$ 1,9
ФЖЕЛ, %	70,9 $\pm$ 1,9	70,1 $\pm$ 1,7
ПСВ, %	68,6 $\pm$ 2,0	70,4 $\pm$ 2,0
СПБ %	72,8 $\pm$ 2,1	73,5 $\pm$ 1,7
СЛБ %	25,4 $\pm$ 4,6	26,9 $\pm$ 4,4
Частота дыхания в минуту	27,6 $\pm$ 0,6	28,5 $\pm$ 0,4

Частота сердечных сокращений в минуту	111,3±3,9	108,6±3,6
---------------------------------------	-----------	-----------

У детей с обострением БА при поступлении в стационар, до получения изучаемых медикаментозных средств, а в дальнейшем после их применения через 5, 10, 15, 20, 30, 60 минут, далее через каждые 2 часа, а потом посуточно проводилась пикфлоуметрия и оценивались симптомы: кашель, одышка, дистанционные хрипы и физикальные изменения в легких с расчетом клинического индекса (КИ), который определялся путем суммирования баллов (от 0 до 4 баллов) по каждому из оцениваемых симптомов.

28 детям 1-й группы назначался беродуал через компрессорный небулайзер в возрастной дозировке в течение первого часа, а в дальнейшем через 4-6 часов во время бодрствования. В течение 1 часа оценивалась эффективность бронхолитической терапии. У 4 (14%) детей, у которых не удалось достичь уменьшения выраженности симптомов БА, улучшения общего состояния, прироста показателей пикфлоуметрии $> 20\%$ была проведена переоценка степени тяжести приступа и назначены ГКС. Эти дети не включались в группу со среднетяжелым обострением, а наблюдались, как имеющие тяжелое обострение БА.

27 детей 2-й группы получали формотерол в дозе 12 мкг через аэролайзер. В течение часа оценивался эффект от проводимой терапии. У 5 (19%) детей была пересмотрена тяжесть приступа в связи с недостаточной эффективностью бронхолитической терапии. Повторная ингаляция формотерола осуществлялась через 12 часов. У детей допускалось дополнительное использование сальбутамола через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), не более 4 ингаляций в сутки.

По мере улучшения бронхиальной проходимости дети переводились на базисную терапию в среднем на $4,7 \pm 0,8$ сутки флютиказоном пропионатом через дозированный ингалятор со спейсером в средних (250-500 мкг) или высоких (более 500 мкг) дозах в зависимости от возраста, длительности течения и тяжести БА (рис. 1).

СКРИНИНГ

СРЕДНЕТЕЖЕЛОЕ ОБОСТРЕНИЕ БА
 - признаки дыхательного дискомфорта (ощущение сдавления, приступообразный кашель, свистящее дыхание);
 - увеличение ЧД до 50% от нормы;
 - участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;
 - ЧСС ≤ 120 в минуту;
 - показатели пикфлоуметрии более 60% от нормы;
 - показатель $ОФВ_1$ более 60%

РАНДОМИЗАЦИЯ
ПО МЕРЕ ПОСТУП-
ЛЕНИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА
В ТЕЧЕНИЕ 1 ЧАСА

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА
В ТЕЧЕНИЕ 1 СУТОК

ДАЛЕЙШЕЕ
НАБЛЮДЕНИЕ

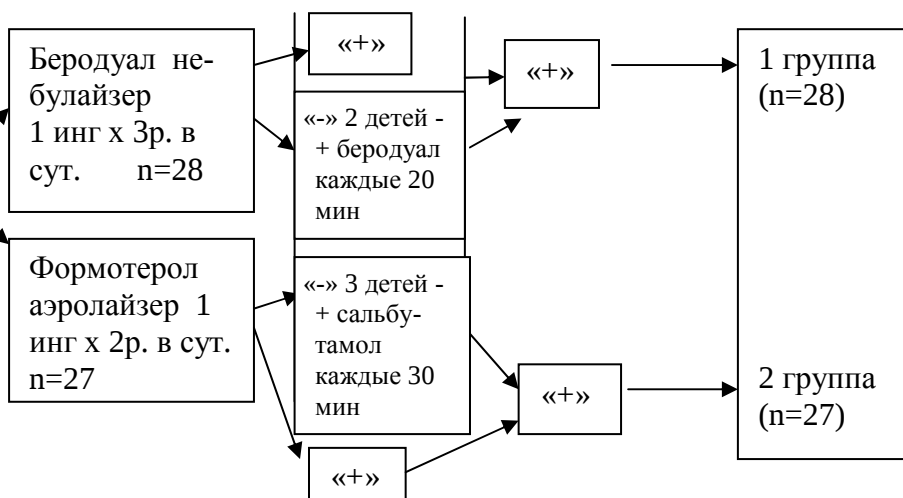


Рис. 1. Дизайн исследования при лечении среднетяжелого обострения бронхиальной астмы у детей

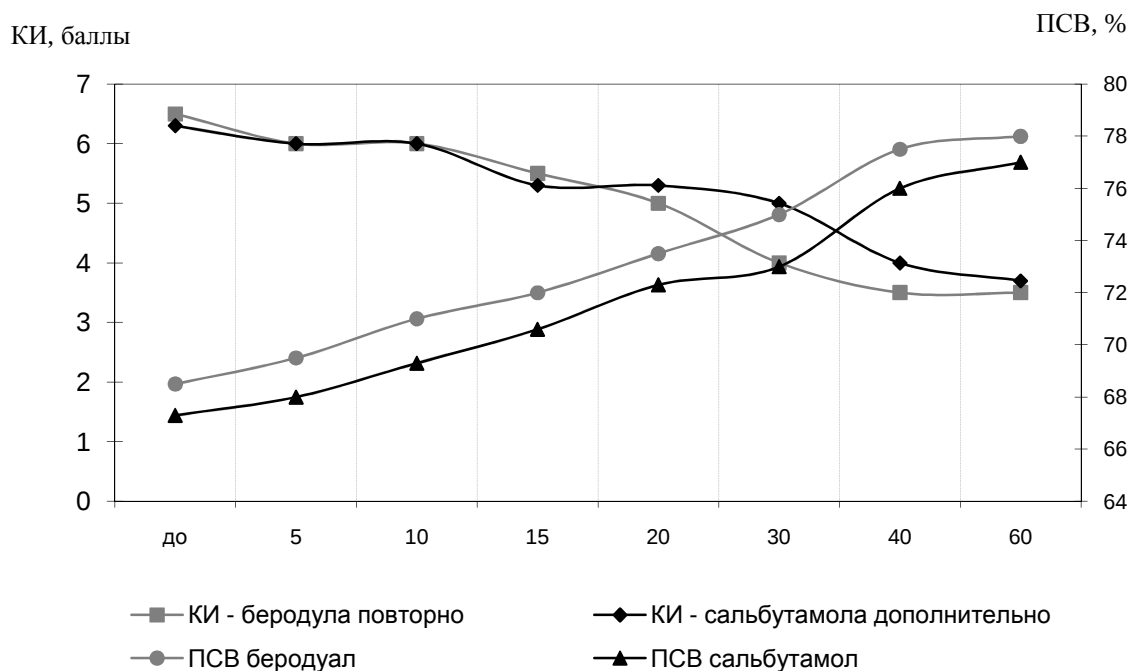


Рис. 2. Изменение клинического индекса и пиковой скорости выдоха у детей на фоне дополнительных ингаляций сальбутамола и беродуала.

Оценку эффективности терапии проводили по динамике ведущих клинических симптомов болезни (кашель, одышка), физикальным данным (наличие хрипов в легких) и показателей функции внешнего дыхания (ФВД): форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, пиковой скорости выдоха (ПСВ) во время приступа БА и через 7 дней после лечения. Про-

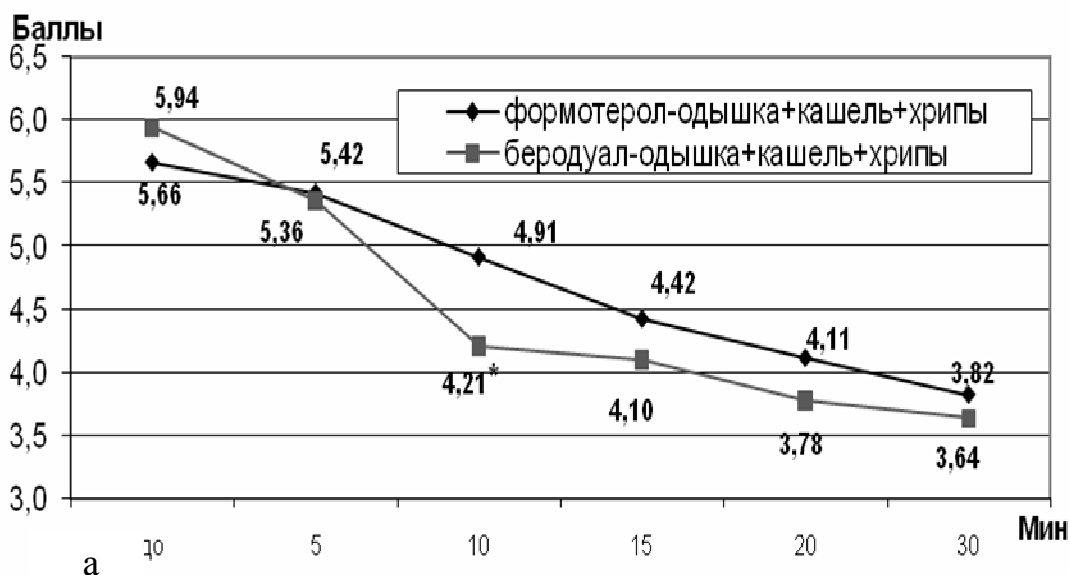
водили мониторинг пикфлоуметрии с оценкой показателей среднесуточной бронхопроходимости (СПБ) и суточной лабильности бронхов (СЛБ).

Полученные результаты анализировались в соответствии с известными статистическими методами с помощью программы MS Excel 2000 с применением пакета анализа данных. Оценку показателей проводили с применением парного критерия Стьюдента, методом прямых (при сравнении результатов до и после лечения) и непрямых разностей (при сравнении групп). Нормальность распределения в группах анализировалась методом Пирсона. По показателям спирометрии было проведено построение линий тренда, которые позволяют графически отображать тенденции данных и прогнозировать их изменения на основе регрессионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Наблюдение за детьми в течение 1 часа после ингаляции бронхолитика показало, что только у 2 (7%) детей 1-й группы потребовались повторные ингаляции беродуала через небулайзер каждые 20 минут. Во 2-й группе 3 (11%) детям дополнительно проведены ингаляции сальбутамола через ДАИ со спейсером через 30 минут. При дальнейшем наблюдении этих детей в течение часа отмечалось повышение КИ и ПСВ до среднего уровня в группах, что позволило продолжить лечение этих детей с применением беродуала и формотерола (рис. 2).

В первые часы наблюдения одышка уменьшалась более быстрыми темпами по сравнению с кашлем и хрипами в легких. У детей 1-й группы после ингаляции беродуала одышка значительно уменьшилась к 10 минуте, по сравнению с детьми 2-й группы ($p < 0,05$). В то же время к 30 минуте состояние было сходным по балльной оценке. Через 1-2 часа после ингаляций, как при назначении беродуала, так и формотерола количество баллов было сходным у 68% детей обеих групп. Динамика кашля и хрипов в первые сутки в обеих группах также имела сходный характер.



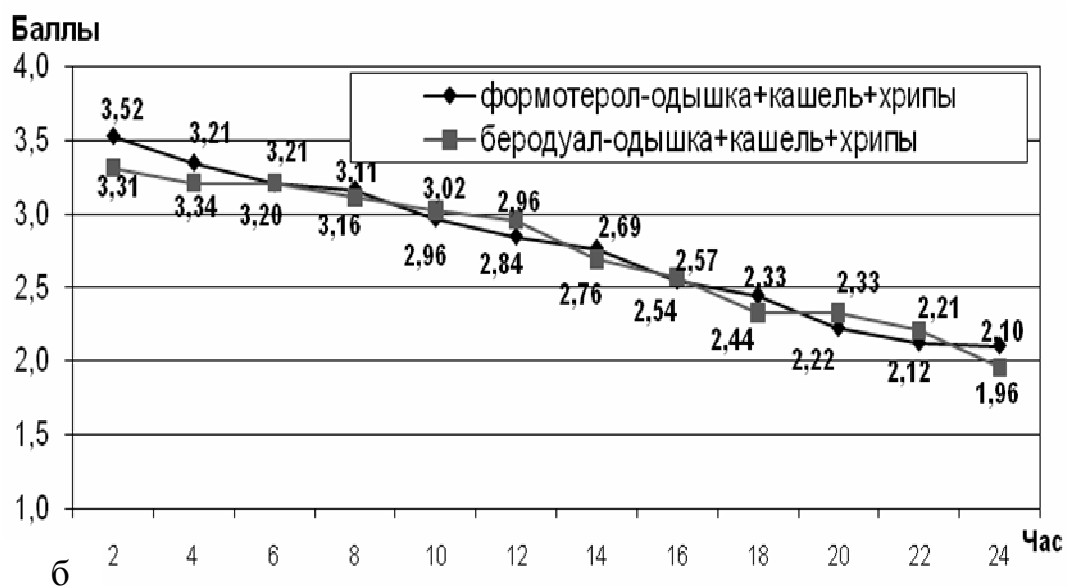


Рис. 3. Динамика клинического индекса у детей, получавших формотерол и беродуал в течение первого часа (а) и первых суток (б).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами

Таблица 2

Клиническая эффективность терапии больных бронхиальной астмой в первые сутки

Клинические Признаки	Группа	Число больных с сохраняющимися клиническими симптомами в динамике по часам, в %				
		До	1	6	12	24
Одышка	1	100	93	72	64	36
	2	100	93	67	63	33
Тахикардия	1	86	72	64	57	57
	2	85	70	66	59	56
Участие вспомогательной мускулатуры	1	89	61	50	29	21
	2	85	70	48	30	19
Удлиненный выдох	1	100	93	86	75	71
	2	100	96	85	74	66

Для оценки общей динамики симптомов оценивался КИ. В течение первых 10 минут отмечалось достоверно более выраженное уменьшение КИ у детей 1-й группы (с $5,9 \pm 0,7$ до $4,2 \pm 0,4$ баллов), по сравнению со 2-й (с $5,7 \pm 0,8$ до $4,9 \pm 0,4$ баллов, $p < 0,05$), а через 24 часа наблюдения КИ достовер-

но уменьшился до $2,1 \pm 0,4$ баллов в 1-й группе и до $2,0 \pm 0,4$ во 2-й ($p < 0,001$, рис. 3).

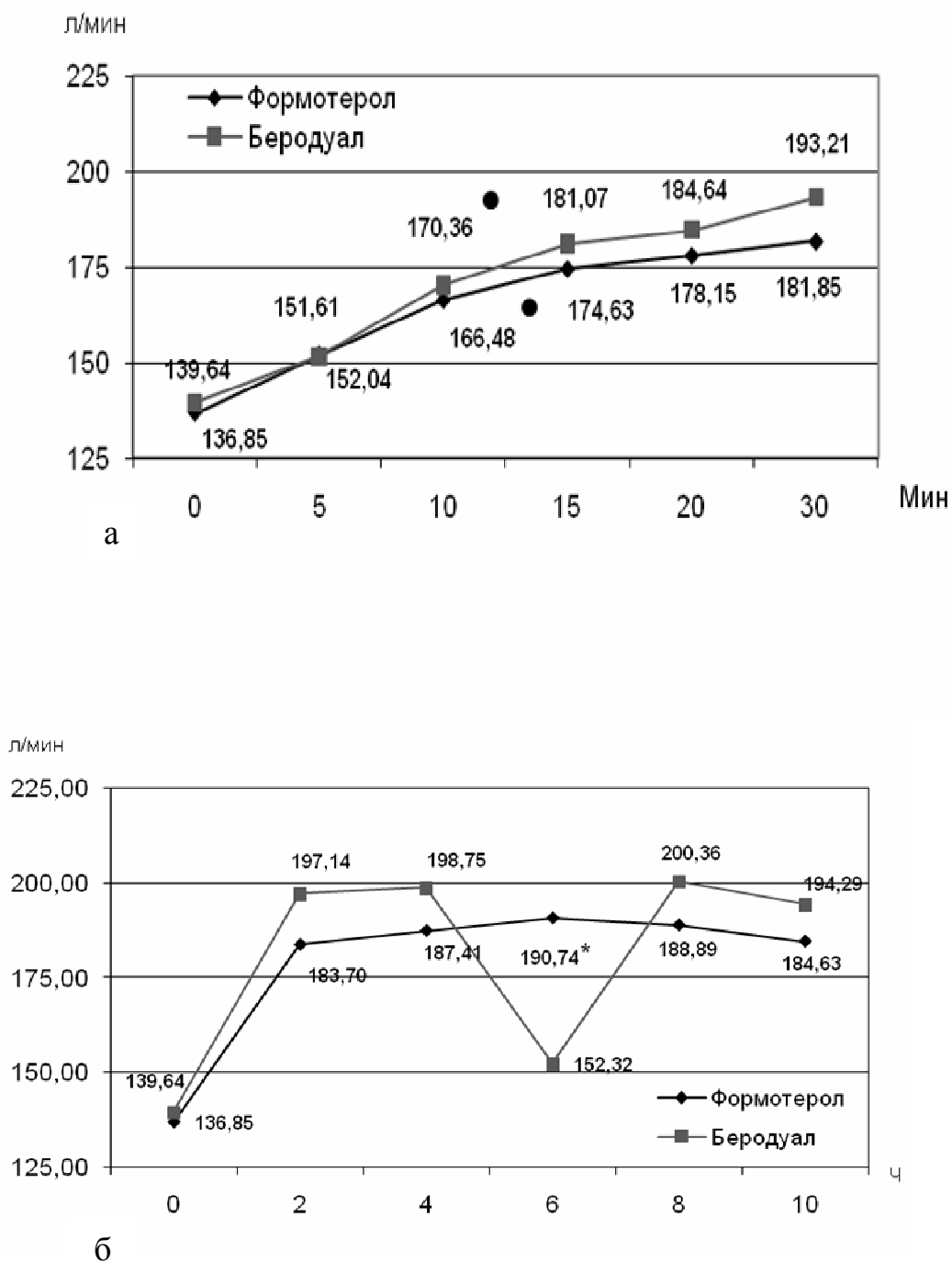


Рис. 4. Динамика пиковой скорости выдоха у детей до и после ингаляции формотерола и беродуала.

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей в группах, • – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после ингаляции бронхолитика

К концу первых суток одышка купировалась у 64% детей 1-й и у 66% детей 2-й группы. Сохранялось участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания лишь у 21% детей 1-й и 19% – 2 группы. У 92% детей сохранялся удлинённый выдох 92%. Исходно тахикардия отмечалась у 86% детей.

Через 20 минут после ингаляции бронхолитиков ЧСС возросла с $111,3 \pm 3,9$ до $118,6 \pm 4,2$ в 1-й и с $108,6 \pm 3,6$ до $116,9 \pm 4,7$ во 2-й группе ($p > 0,05$). Через 1 час после ингаляции отмечалось снижение ЧСС до $105,1 \pm 3,4$ в 1-й и $104,6 \pm 4,2$ во 2-й группе. Только у 29% детей в 1-й и 30% 2-й группе к этому времени ЧСС достигала возрастных норм. К концу первых суток у 16 (57%) детей 1-й и 15 (56%) детей 2-й группы сохранялась тахикардия. На неприятные ощущения в области сердца жаловались 2 (7%) ребенка из 1-й и 1 (4%) из 2-й группы. По данным ЭКГ-исследования выявлено, что ни у одного больного не было достоверно значимых изменений связанных с применением бронхолитиков (табл. 2).

При мониторингировании ПСВ также уже через 10 минут после ингаляции отмечался достоверный прирост с $139,4 \pm 4,6$ до $170,4 \pm 4,5$ л/мин в 1-й и с $136,9 \pm 5,6$ до $166,5 \pm 5,8$ л/мин во 2-й группе ($p < 0,001$), а максимальный прирост ПСВ зафиксирован через 30 минут, при этом значения ПСВ составили в 1-й группе $193,2 \pm 5,0$ и во 2-й $181,9 \pm 5,8$ л/мин (рис. 4 а).

Уровень увеличения ПСВ носил индивидуальный характер. Через 20 минут после 1-й ингаляции у большинства детей 1-й (64%) и 2-й (59%) групп показатели ПСВ увеличились на 16-40%, у меньшего количества детей (29% и 26% соответственно) ПСВ увеличилась на 41-60%. Только у 1 больного, получавшего формотерол ПСВ увеличилось на 62,5%. Вместе с тем, детям, имевшим наименьшие приросты (до 15%), были назначены дополнительные ингаляции беродуала в 1-й и сальбутамола во 2-й группе (рис. 5).

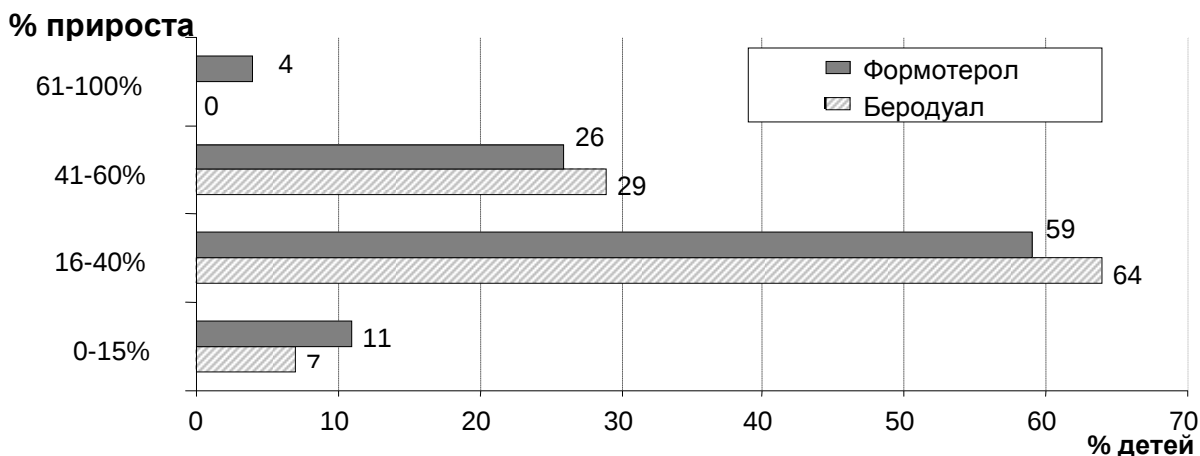


Рис. 5. Бронхолитический эффект формотерола и беродуала при однократной ингаляции

Мониторирование ПСВ в течение первых суток показало, что в группе детей, получающих беродуал, бронхолитический эффект сохранялся в среднем до $3,7 \pm 0,3$ часа, с возвращением к исходному значению через 6 часов. У детей, получающих формотерол, бронхолитический эффект сохранялся до $9,1 \pm 0,7$ часов, после которого хотя и отмечалось некоторое

снижение ПСВ, однако он не возвращался к исходным показателям (рис. 4 б).

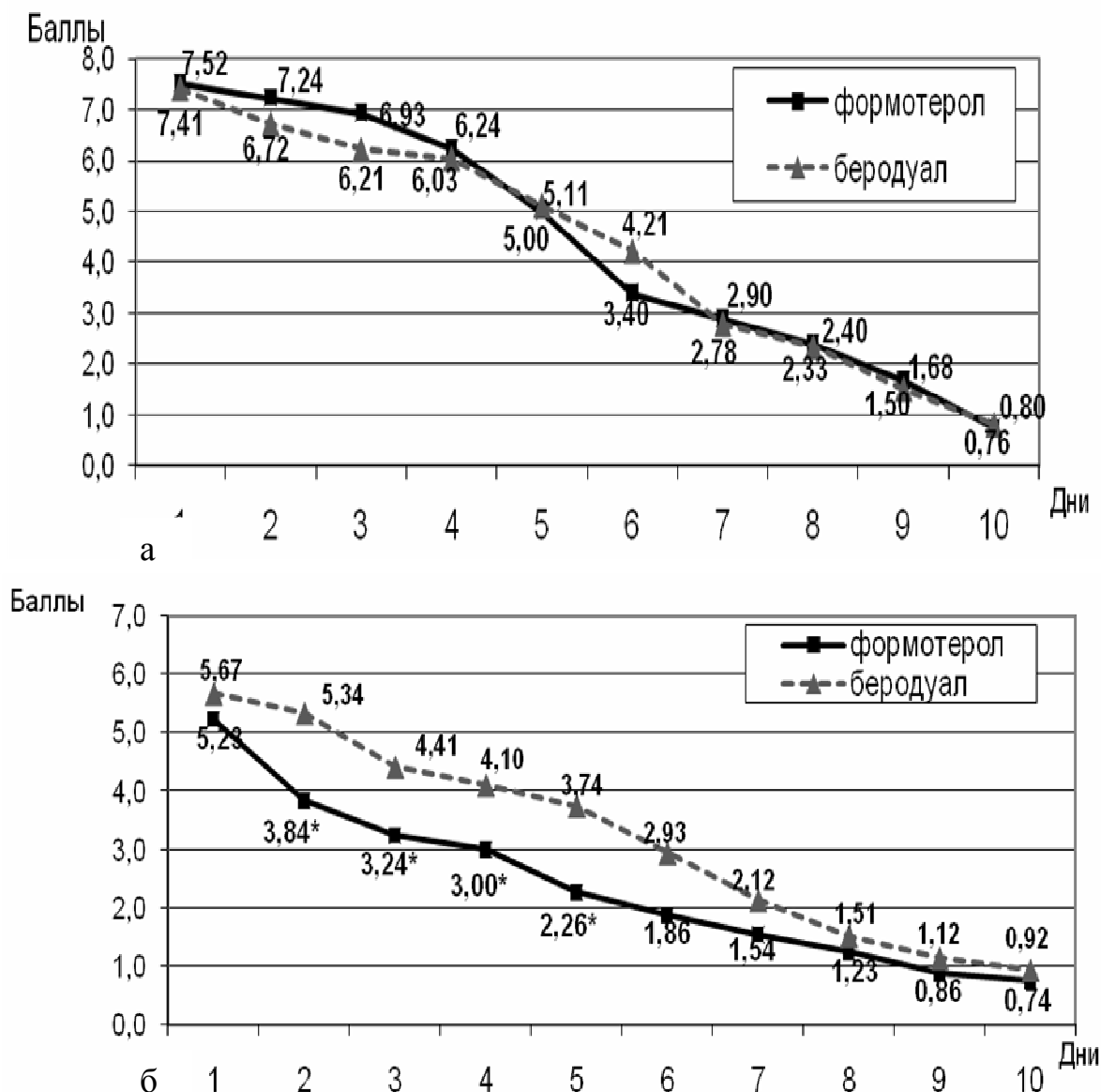


Рис. 6. Динамика клинического индекса дневных (а) и ночных (б) симптомов у детей, получавших в связи обострением формотерол или беродуал (в баллах)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами

При анализе симптомов в последующие дни выявлено, что дневные симптомы уменьшались в обеих группах, при этом не было достоверной разницы между ними. КИ дневных симптомов к 10 суткам уменьшился с $7,41 \pm 0,72$ до $0,76 \pm 0,32$ в 1-й и с $7,52 \pm 0,66$ до $0,80 \pm 0,34$ баллов во 2 группе (рис. 6 а). Вместе с тем, КИ ночных симптомов был достоверно ниже уже на вторые сутки у детей 2-й группы, составляя $3,84 \pm 0,58$, а в 1-й – $5,34 \pm 0,66$ баллов ($p < 0,05$). Значения КИ ночных симптомов достигали сходных значений к 7-8 суткам (рис. 6 б).

На основании полученных данных можно, предположить, что использование формотерола у детей с БА в период обострения даёт опреде-

ленные преимущества в контроле за ночными симптомами. Изучение динамики клинических проявлений показало, что к 4 суткам в обеих группах происходило полное купирование одышки, тахикардии, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, однако, сохранялся удлиненный выдох у 10 (36%) детей 1-й и 9 (33%) детей 2-й группы. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных с бронхиальной астмой по эффективности терапии

Клинические признаки	Группа	Количество больных с сохраняющимися клиническими симптомами, в %					
		До	Сутки				
			1	2	3	4	5
Одышка	1	100	36	7	4	0	0
	2	100	33	7	4	0	0
Тахикардия	1	100	57	18	7	0	0
	2	100	56	15	4	0	0
Участие вспомогательной мускулатуры	1	89	21	4	0	0	0
	2	85	19	7	0	0	0
Удлиненный выдох	1	100	71	50	43	36	28
	2	100	66	56	41	33	26

При анализе показателей пикфлоуметрии установлено, что после обострения при проведении регулярной бронхолитической терапии отмечался ежедневный посуточный прирост ПСВ. Выявлено, что на 2 и 3 день утренние значения ПСВ были достоверно выше в группе детей, получавших формотерол.

К 4-5 дню у 92% детей ПСВ достигало возрастной нормы при сохраняющихся временных колебаниях бронхолабильности, в это же время детям назначалась противовоспалительная терапия.

Прирост показателей ФВД был достоверным уже через 24 часа после начала лечения в обеих группах ($p < 0,001$). По данным спирометрии, ОФВ₁ достигал возрастных значений в первые сутки у 1 ребенка 1-й группы и 2 детей 2-й группы. К 7 дню происходила дальнейшая нормализация спирометрии, при этом нормальный ОФВ₁ (>80%) регистрировалась у 21 (81%) ребенка 1-й и 18 (75%) детей 2-й группы. К 14 дню лишь у 2 детей в 1-й и во 2-й группе сохранялись обструктивные явления (ОФВ₁ менее 80%). В 1-й группе с момента поступления к 14 дню наблюдения показатель ОФВ₁ в среднем

увеличился с $69,0 \pm 1,8\%$ до $89,7 \pm 1,9\%$, ФЖЕЛ с $70,9 \pm 1,9\%$ до $88,1 \pm 2,1\%$, ПСВ с $68,6 \pm 2,0\%$ до $91,4 \pm 1,9\%$. Во 2-й группе соответственно ОФВ₁ с $65,8 \pm 1,9\%$ до $88,7 \pm 2,2\%$, ФЖЕЛ с $70,1 \pm 1,7$ до $87,7 \pm 2,0\%$, ПСВ с $70,4 \pm 2,0\%$ до $88,3 \pm 2,0\%$. В течение всего времени наблюдения не было зарегистрировано достоверных различий в показателях ФВД между группами (табл. 4).

Таблица 4

Показатели функции внешнего дыхания ($M \pm m$, в % от должного)

Показатели		До лечения	1 сутки	% прироста	7 сутки	% прироста	14 сутки	% прироста
ОФВ ₁	1	$69,0 \pm 1,8$	$78,3 \pm 2,1^*$	9,1	$86,1 \pm 2,1$	17,1	$89,7 \pm 1,9$	20,7
	2	$65,5 \pm 1,9$	$77,1 \pm 2,2^*$	11,3	$83,9 \pm 2,3$	18,1	$88,7 \pm 2,2$	22,9
ФЖЕЛ	1	$70,9 \pm 1,9$	$77,5 \pm 2,1^*$	6,6	$82,8 \pm 2,1$	11,9	$88,1 \pm 2,1$	17,2
	2	$70,1 \pm 1,7$	$75,3 \pm 1,7^*$	5,2	$83,5 \pm 1,9$	13,4	$97,7 \pm 2,0$	17,6
ПСВ	1	$68,6 \pm 2,0$	$76,3 \pm 1,9^*$	7,7	$84,9 \pm 2,3$	16,3	$91,4 \pm 1,9$	22,8
	2	$70,4 \pm 2,0$	$75,4 \pm 2,0^*$	5,0	$84,1 \pm 1,8$	13,7	$88,3 \pm 2,0$	17,9

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после

Выводы

1. У большинства детей бронхолитическая терапия комбинированным короткодействующим бронхолитиком (беродуал) является высокоэффективной.
2. β_2 -ДД с быстрым началом действия (формотерол) оказывает сходный с беродуалом клинико-функциональный эффект в начале терапии через 30 минут.
3. У детей со среднетяжелым обострением БА после ликвидации острого приступа необходимы повторные ингаляции беродуала - 3 раза в день с интервалом 4-5 часов или формотерола - 2 раза в день с интервалом 9-10 часов с пикфлоуметрическим контролем.
4. Формотерол более эффективно контролирует ночные симптомы БА, чем беродуал, так как имеет продолжительность действия 8-10 часов.

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). /Под. Ред. Чучалина А.Г. М., 2002. 160 с.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2004. 46 с.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2008. 107 с.
4. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Thorax 2003. № 58. P. 1-92.

Сведения об авторах

1. Ляпунова Елена Вячеславовна, к.м.н., Кировская ГМА, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: elen-lyapunov@mail.ru.
2. Попова Ирина Викторовна, к.м.н., доцент, Кировская ГМА, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: pivkirov@yandex.ru.
3. Токарев Алексей Николаевич, к.м.н., Кировская ГМА, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: tan_propeda@mail.ru.
4. Беляков Владимир Александрович, к.м.н., доцент, Кировская ГМА, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: ivc@kirovgma.ru.
5. Жуков Владимир Николаевич, к.м.н., врач-педиатр, 610020, Россия, Кировская область, город Киров, улица Володарского, 60, (8332) 35-81-44, e-mail: vzhukov@list.ru.