

3. Существует прямая корреляция тяжести бронхиальной обструкции и нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма при БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. /Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997. — Том I.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ.— М., 2002.— С.132.
3. Марченко В.Н., Трофимов В.И., Пивоваров В.В. и др. XIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Тез. докл. — М., 2004. — С. 322.
4. Broadley K.J. // J. Auton. Pharmacol. — 1999. — Vol.19. — P.335 — 345.
5. Du J., He J., Wang Y. // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 2001. — Vol. 24. — P.744 —745.
6. Garrard C.S., Seidler A., McKibben A. et al. // Clin.Auton.Res. — 1992. — № 2.— P.105—111.
7. Hataoka I., Okayama M., Sugi M. et al. // Chest. — 1993. — Vol.104. — P. 508—514.
8. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North

American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur.Heart J. — 1996. — Vol.17. — P.354—381.

9. Pikkuijamsa S.M., Makikallio T.H., Sourander L.B. et al. // Circulation. — 1999. — Vol.100. — P.393—399.

10. Shah P.K., Lakhota M., Mehta S. et al. // Chest. —1990. — Vol. 98. — P.1408—1413.

Поступила 08.09.05.

INTERRELATION OF AGE, BRONCHIAL OBSTRUCTION AND AUTONOMIC REGULATION OF CARDIAC RHYTHM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

R.Kh. Zulkarneev, Sh.Z. Zagidullin, S.A. Kolikova, V.E. Bakirova, M.S. Arslanova

S u m m a r y

Evaluation of independent and combined interrelations of bronchial obstruction, age and autonomic regulation of cardiac rhythm in patients with bronchial asthma was carried out. Changes of autonomic regulation of cardiac rhythm were found to be related to the age and the extent of bronchial obstruction as independent factors. Positive correlation of the extent of bronchial obstruction and decrease of absolute indices of cardiac rhythm variability was established

УДК 616. 248 — 053. 2 — 08

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА НА ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

О.И. Пикуза, А.А. Кораблева, 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

В последнее десятилетие были приняты большие усилия по распространению знаний и стандартизации подходов к диагностике и лечению астмы, изложенные в международных и национальных руководствах. Однако многие исследования, направленные на изучение реальной практики лечения астмы, свидетельствуют о том, что фармакотерапия этого заболевания не всегда соответствует современным рекомендациям [1, 4, 7].

Цель исследования — провести сравнительный анализ реальной практики назначения лекарственных средств при лечении БА у детей в 2000 и 2002 гг., оценить влияние образовательных мероприятий, основанных на результатах фармакоэпидемиологического мониторинга, на изменение подходов врачей

практического здравоохранения к фармакотерапии этого заболевания.

Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование было выполнено на базе 7 детских поликлиник г. Казани. Источником информации служили амбулаторные карты «История развития ребенка» (ф. 112-у). Объем проанализированного материала составил 400 карт (по 200 карт в 2000 и 2002 гг.). Критерии включения в исследование: 1) возраст до 16 лет; 2) наличие диагноза БА, установленного врачами, и наблюдение с этим диагнозом в течение не менее года; 3) отсутствие других хронических заболеваний легких; 4) наличие назначения хотя бы одного из лекарственных средств (ЛС), рекомендованных для базисной терапии, или ЛС, предназначенных для купирования

приступов; 5) последнее обращение за медицинской помощью по поводу БА не позднее 01.01.2000 г. или не позднее 01.01.2002 г. Отбор карт среди тех, которые удовлетворяли критериям включения, проводили методом случайной выборки: анализировали каждую вторую карту ребенка с БА на каждом участке каждой из поликлиник. Анализ информации о пациенте был проведен в течение года после последнего обращения.

Образовательные мероприятия были проведены в январе 2001 г. и включали лекции о современных подходах к лечению и семинар, основанный на представлении врачам практического здравоохранения «обратной связи» относительно их тактики лечения БА (по результатам исследования 2000 г.). Были обсуждены наиболее частые несоответствия существующей практики лечения астмы с рекомендациями международных согласительных документов. Полученная информация была обработана путем вычисления стандартного набора статистических показателей. Достоверность разницы между долями оценивали с помощью Z-критерия (аналог критерия Стьюдента для долей). Анализ терапии проводили в трех возрастных группах.

Больные БА, включенные в исследования в 2000 и 2002 гг., не различались по возрасту и полу. В 2000 г. был обследован один ребенок до 2 лет, 19 – от 3 до 6, 80 – от 7 до 16 лет, а в 2002 г. – соответственно 5, 18, 77. Как видно из приведенных данных, большая часть детей относилась к старшей возрастной группе (7–16 лет), мальчиков было в 2 раза больше, чем девочек. Распределение детей по тяжести БА также оказалось сходным в двух исследованиях. Так, в 2000 г. среди обследованных легкая степень заболевания была выявлена у 68,0% детей, средней тяжести – у 27,7%, тяжелой – у 4,2%, в 2002 г. – соответственно у 71,4%, 20,6%, 7,9%.

Частота назначения лекарственных средств (ЛС) для длительного контроля астмы* в период с 2000 по 2002 г. не изменилась. В 2000 г. эти препараты получили 73% детей с астмой легкой степени, 79% — средней тяжести и все дети

с тяжелым течением заболевания. В 2002 г. они были назначены соответственно 72,6%, 87,2% и 100% детей с БА. Основную часть препаратов для постоянной терапии заболевания составляли противовоспалительные ЛС: кромоны и ингаляционные кортикостероиды – ИКС (более 80%).

Результаты сравнительного анализа практики применения различных препаратов для длительного контроля астмы в 2000 и 2002 гг. представлены в табл. 1. Отмечено двукратное увеличение частоты назначения ИКС. При анализе использования ИКС в качестве средств базисной терапии у больных с различной тяжестью БА было выявлено, что применение этих ЛС у детей со средне-тяжелой астмой возросло с 7,5 до 25,6% ($p<0,01$), с тяжелой – с 62,5 до 87,6% ($p=0,076$). При выборе конкретного препарата среди всех ИКС в 2000 г. в 64% случаев врачи отдавали предпочтение

Таблица 1

Частота назначения ЛС для длительного контроля астмы (% от $n \pm m$)

ЛС	2000 г. ($n=200$)	2002 г. ($n=200$)
Кромоглициевая кислота	56,5 $\pm$ 3,5	66,0 $\pm$ 3,3
Недокромил натрия	25,0 $\pm$ 3,1	14,0 $\pm$ 2,4*
ИКС	5,0 $\pm$ 1,5	12,5 $\pm$ 2,3**
Системные кортикостероиды	0,5	0
Антилейкотриены	0	0
Бронхолитики длительного действия	9,5 $\pm$ 2,0	21,0 $\pm$ 2,8**

* Различия достоверны ($p<0,05$), ** $p<0,01$, *** $p<0,001$. То же в табл. 2.

флунисолиду. В 2002 г. наиболее часто назначался флутиказон, который имеет лучшее соотношение эффективности/безопасность. Однако по-прежнему основными препаратами для длительного контроля детской астмы остаются стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоглициевая кислота и недокромил натрия (кромоны). Эти ЛС часто назначают детям со среднетяжелой (77,3% в 2000 г. и 82,1% в 2002 г.) и тяжелой (75% в 2000 г. и 66,7% в 2002 г.) БА. Лидирующую позицию по частоте назначения

* Кромоны, ингаляционные и системные кортикостероиды, бронхолитики длительного действия, антилейкотриеновые средства.

среди всех противовоспалительных средств базисной терапии, как и в 2000 г., занимает кромоглициевая кислота. Вместе с тем значительные положительные изменения произошли в отношении режима дозирования этого препарата. Частота применения схемы, при которой не были соблюдены кратность и необходимая минимальная длительность приема, существенно уменьшилась (с 92,1 до 19,3% случаев назначения этого ЛС). Необходимость ежедневного длительного приема препарата четыре раза в сутки затрудняет выполнение назначений и снижает приверженность пациента к лечению. Возможно, по этой причине врачи все же уменьшают кратность приема кромоглициевой кислоты даже в начале лечения этим ЛС (хотя и не применяют прежнюю схему), что влияет на эффективность терапии. Около 13% детей среди тех, кому была назначена кромоглициевая кислота в 2000 г., принимали ее четыре раза в сутки в течение по меньшей мере одного месяца. При повторном изучении 50,7% детей применяли это ЛС при правильной кратности в течение одного месяца и более и 15,1% детей — в течение 3 месяцев и более. Результаты свидетельствуют, что при наличии положительных сдвигов в тактике назначения кромоглициевой кислоты еще сохраняются нарушения режима дозирования этого препарата. Примечательно существенное изменение частоты назначения кромоглициевой кислоты под различными торговыми наименованиями: в 2000 г. в 91,3% случаев назначения кромогликата натрия был «Интал», во время второго этапа исследования в 60,8% — «Кропоз».

Несмотря на то что противовоспалительные препараты (кромоны и ИКС) используются часто, более чем в половине случаев они назначались курсами; только 14% детей получали эти ЛС регулярно. В то же время следует отметить, что произошло увеличение длительности назначения этих ЛС: для кромонов в среднем с $2,5 \pm 0,2$ до $3,9 \pm 0,2$ мес/год ($p < 0,05$), для ИКС с $3,3 \pm 0,9$ до $5,8 \pm 0,8$ мес/год ($p < 0,05$).

Более часто врачи стали использовать в своей практике бронхолитики длительного действия. Частота назначения этих ЛС увеличилась в 2,2 раза, одновремен-

но изменился спектр этих препаратов. Если в 2000 г. врачи использовали только препараты теофиллина с замедленным высвобождением («Тэопек»), то в 2002 г. 24,5% всех назначений бронхолитиков длительного действия составляли β_2 -адреномиметики (салметерол и формотерол). Практически у всех детей симпатомиметики использовались в качестве дополнительной терапии к низким и средним дозам ИКС.

Некоторые положительные изменения в тактике лечения БА не решили полностью проблемы рационального применения ЛС для длительного контроля астмы. В российской Национальной программе по контролю детской БА (1997 г.) рекомендуется проводить лечение легкой БА кромонами и использовать их как стартовую терапию при лечении астмы средней тяжести. Вместе с тем результаты более поздних исследований ставят под сомнение целесообразность столь широкого применения кромонов при БА различной тяжести. Метаанализ 22 РКИ позволил сделать вывод, что длительная терапия кромогликатом натрия при детской БА по эффективности значительно не отличается от плацебо [8]. Тем не менее на сегодняшний день кромоны остаются в арсенале средств для лечения легкой персистирующей астмы [1]. Что касается среднетяжелой формы, результаты многоцентрового рандомизированного исследования показывают, что терапия кромогликатом натрия (20 нед) приводит к достижению контроля среднетяжелой астмы только у 7,1% детей. Перевод детей этой группы, достигших основных целей лечения на фоне терапии низкими дозами ИКС, на кромогликат приводило к возобновлению симптомов у подавляющего большинства [2]. Применение кромонов в качестве монотерапии при тяжелой астме не рекомендовано ни в одном из согласительных документов.

Выявлен положительный эффект влияния ингаляционной противовоспалительной терапии на объем потребления медицинской помощи детьми с БА. Результаты исследования в 2002 г. свидетельствуют, что частота обращений и госпитализации детей с тяжелой БА, которым были назначены ИКС для контроля астмы, была ниже по сравнению

с теми, которые не получали эти ЛС. Относительный риск (ОР) этих показателей был меньше единицы (ОР – 0,8; 95% доверительный интервал (ДИ) – от 0,64 до 0,9; ОР – 0,6, 95% ДИ – от 0,4 до 0,8), что свидетельствует об уменьшении риска обращений за неотложной помощью или госпитализации при проведении терапии ИКС. Назначение ИКС больным со среднетяжелой БА также приводило к уменьшению частоты госпитализации (ОР – 0,72; 95% ДИ – от 0,58 до 0,85). В 2000 г. расчет ОР свидетельствовал об уменьшении частоты обращений за неотложной помощью (ОР – 0,8; 95% ДИ – от 0,6 до 1,1) и госпитализаций (ОР – 0,75; 95% ДИ – от 0,5 до 1,0) у детей с тяжелой БА, а также частоты обращений в поликлинику при обострении среднетяжелой астмы (ОР – 0,8; 95% ДИ – от 0,7 до 0,9). Отсутствие статистической значимости ряда показателей в 2000 г. по сравнению с 2002 г., вероятно, связано с малым объемом выборки (редкое назначение ИКС) и меньшей длительностью приема этих ЛС. Терапия кромоном не сопровождалась изменением частоты обращений за неотложной помощью. Однако при назначении самого популярного ЛС, а именно кромоглициевой кислоты, часто был нарушен режим дозирования, что делает трудным оценку влияния терапии кромоном на потребление медицинских ресурсов. Длительность госпитализации детей со среднетяжелой и тяжелой БА, которым были назначены ИКС ($8,5 \pm 2,3$), была меньше по сравнению с теми, которые не применяли эти ЛС ($11,6 \pm 2,6$), но различие не достигало статистической значимости ($p > 0,05$).

Результаты изучения фармакотерапии приступов астмы представлены в табл. 2. Проведение образовательных мероприятий привело к двукратному увеличению частоты назначения ингаляционных β_2 -адреномиметиков короткого действия и к значительному снижению применения эуфиллина – с $86,5\%$ в 2000 г. до 62% в 2002 г. ($p < 0,01$), у которого большая вероятность развития побочных эффектов [3]. Однако эуфиллин все еще занимает значительное место среди других бронхолитиков, а у детей младшей возрастной группы (до 7 лет) является основным ЛС, использу-

Таблица 2

Частота назначения ЛС для купирования приступов бронхиальной астмы (% от $n \pm m$)

ЛС	2000 г. (n=200)	2002 г. (n=200)
Аминофиллин	$86,5 \pm 2,5$	$62,0 \pm 3,4^{**}$
Сальбутамол	$33,5 \pm 3,3$	$64,0 \pm 3,4^{**}$
Фенотерол	0,5	$5,0 \pm 1,5^*$
Тербуталин	0	$1,0 \pm 0,7$
Орципреналин	$1,0 \pm 0,7$	$3,0 \pm 1,2$
Эпинефрин	0	0,5
Эфедрин и эфедринсо- державшие препараты	$3,0 \pm 1,2$	0,5
Ипратропия бромид	1,0	$2,5 \pm 1,1$
Фенотерол+ипратропия бромид	0	$16,0 \pm 2,6^{***}$
Дротаверин	$5,5 \pm 1,6$	$3,0 \pm 1,2$
Преднизолон	$4,5 \pm 1,5$	$8,0 \pm 1,9$

емым для купирования приступов. Изменение спектра бронхолитиков сопровождалось изменением основного пути введения ЛС для купирования приступов. В 2000 г. наиболее часто врачи назначали ЛС для приема внутрь ($72,6\%$ случаев), в 2002 г. основное место заняли ингаляционные ЛС ($50,7\%$ случаев). У детей до 7 лет до настоящего времени преобладает энтеральный путь введения бронхолитиков. Это может быть связано с неуверенностью врачей относительно того, как эффективно доставить ЛС ингаляционным способом младшим детям. Частота назначения системных кортикостероидов для лечения обострений астмы не изменилась: преднизолон парентерально во время двух исследований был назначен соответственно $4,5\%$ и 8% детей ($p > 0,05$). Применения кортикостероидов для приема внутрь не было зарегистрировано.

Сохраняется достаточно широкое использование кетотифена с целью контроля детской астмы (65% в 2000 г. и 46% в 2002 г. ($p < 0,01$)). Однако в качестве средства профилактики симптомов астмы эффективность его сомнительна: число исследований с положительным результатом не менее числа исследований, в которых эффект кетотифена сравним с плацебо [8]. В комплексной терапии астмы, по-прежнему часто используются различные виды специфической иммунной терапии ($24,5\%$ в 2000 г. и $35,5\%$ в 2002 г.), гистоглобулин ($46,5\%$ в 2000 г. и 40% в 2002 г.), иммуномодуляторы (IRS-19, бронхомунал и др.), витамины А и Е.

Представленные результаты свидетельствуют о существенных изменениях в тактике лечения БА у детей в 2002 г. по сравнению с 2000 г.: увеличение частоты назначения ИКС и в целом ингаляционных противовоспалительных ЛС (с учетом дозы и длительности), двукратное повышение частоты применения ингаляционных β_2 -адреномиметиков короткого действия и уменьшение использования эуфиллина для купирования приступов БА. Однако и до настоящего времени сохраняются немало-важные расхождения реальной практики фармакотерапии астмы с существующими рекомендациями по лечению этого заболевания.

Другой находкой исследования было выявление ощутимого коммерческого давления на клиническую практику. Увеличение частоты назначения флутиказона «Фликсотид» среди всех ИКС, введение в практику β_2 -адреномиметиков длительного действия, изменение частоты назначения кромоглициевой кислоты под различными торговыми наименованиями совпало по времени с проведением рекламных акций соответствующих препаратов. Такие мероприятия способствуют быстрому внедрению новых ЛС в практику врача. Вместе с тем значительное коммерческое влияние в условиях отсутствия достаточной доступной для практического врача *независимой* информации об эффективности и безопасности ЛС может привести к перекосу рынка потребления ЛС в сторону интересов фармацевтических компаний, а не в пользу пациента. Следует заметить, что будесонид, как и флутиказон («Фликсотид»), имеет благоприятное соотношение эффективность/безопасность, но обладает меньшей дозозависимой системной активностью [8] и более предпочтителен при лечении нетяжелой БА у детей.

ВЫВОДЫ

1. Результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о положительных изменениях в тактике лечения бронхиальной астмы у детей, тем не менее сохранение ряда расхождений в реальной практике применения противоастматических лекарственных средств с современными ру-

ководствами по лечению астмы обосновывают необходимость дальнейшего фармакоэпидемиологического мониторинга.

2. Образовательные мероприятия, основанные на результатах фармакоэпидемиологических исследований, являются одним из эффективных методов внедрения современных рекомендаций в практику.

3. Терапия ИКС сопровождалась про-ективным эффектом в отношении риска госпитализации и обращений за медицинской помощью в связи с обостре-нием БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: [Доклад рабочей группы GINA]. пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. — М., 2002.
2. Смоленов И.В., Огородова Л.М., Зима Ю.Ю. // Аллергология. — 2002. — № 3. — С. 11–16.
3. Справочник-путеводитель практикующего врача: Лекарственные средства/ под ред. Р.В. Петрова (гл. ред.), Л.Е. Зиганшиной (отв. ред.). — М., 2003.
4. Barbato A., Panizzolo C., Biserna L. et al. // Allerg. Immunol. (Paris). — 2003. — Vol. 35. — P. 47–51.
5. Lipworth B. J. // Arch. Int. Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 941–955.
6. Parameswaran K., Belda J., Rowe B.H. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
7. Piccoro L.T., Potoski M., Talbert J.C., Doherty D.E. // Health Serv. Res. — 2001. — Vol. 36. — P. 357–371.
8. Tasche M.J., Uijen J.H., Bernsen R.M. et al. // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — P. 913–920.

Поступила 20.03.04.

EFFECT OF PHARMACOEPIDEMOLOGIC MONITORING ON CHANGES OF APPROACHES TO THE THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

O.I. Picuza, A.A. Korableva, L.E. Ziganshina

S u m m a r y

The comparative drug use analysis in children with bronchial asthma was carried out in 2000 and 2002 — after educational intervention for practicing physicians. The increase in prescription of inhaled corticosteroids for patients with severe and moderate asthma was observed. However prescription of cromones as the main anti-inflammatory therapy persisted. The analysis of the volume of health-care resources use demonstrated that inhaled steroids decreased the risk of hospitalization and exacerbation of bronchial asthma.