

Выбор фармакотерапии при тяжелой астме у детей

И.А. Деев, Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) у детей представляет собой важную медико-социальную проблему, что обусловлено не только ростом распространенности этой формы **бронхиальной астмы** (БА) в детской популяции, но, прежде всего, ее клиническими особенностями – нестабильным течением, инвалидизацией, высоким риском летальных исходов [1–3].

На сегодняшний день имеются регламентирующие документы (Global Initiative for Asthma, 2002; Национальная программа, 2004) по диагностике и лечению БА [1, 4]. Однако, несмотря на внедрение этих программ в клиническую практику, возможность достижения контроля ТБА у детей по-прежнему остается предметом дискуссий [3, 5]. Это, в первую очередь, связано с ограниченным количеством клинических исследований по контролю ТБА в детской популяции. В большинстве случаев предлагаемые рекомендации по ведению детей с ТБА основаны на экстраполяции данных по фармакотерапии, полученных у взрослых больных [3].

Результаты современных клинических исследований демонстрируют, что назначение базисной противовоспалительной терапии, адекватной тяжести БА, позволяет купировать симптомы болезни уже к концу первой недели лечения [6, 7]. Однако отсутствие клинических проявлений БА не может служить критерием достигнуто-

го контроля воспаления дыхательных путей. Воспалительная активность сохраняется на протяжении длительного времени даже на фоне адекватного лечения: регистрируются сниженные функциональные показатели легких и высокий уровень **бронхиальной гиперреактивности** (БГР). В этой связи актуальны вопросы о том, какой фармакотерапевтический режим является оптимальным для достижения контроля ТБА у детей и какова должна быть продолжительность фармакотерапии.

Нами было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование с контролем по исходным функциональным показателям, целью которого стала оценка клинической эффективности различных фармакотерапевтических режимов при ТБА у детей.

Объект и методы исследования

В исследование было включено 60 детей с подтвержденным диагнозом тяжелой персистирующей БА (использованы критерии ТБА, изложен-

ные в GINA, 2002) в возрасте от 7 до 17 лет, без хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Обязательным условием включения в исследование было отсутствие в течение последнего месяца базисной противовоспалительной терапии, адекватной тяжести заболевания.

После 2 нед скринингового периода пациенты случайным образом были распределены на три фармакотерапевтические группы, в которых назначалась **базисная терапия**:

- I группа (n = 20) – монотерапия флутиказона пропионатом (ФП) в дозе 500 мкг/сут (Фликсотид, дозированный аэрозольный ингалятор);
- II группа (n = 20) – комбинация ФП 500 мкг/сут с теофиллином замедленного высвобождения в возрастной дозе;
- III группа (n = 20) – сочетание ФП 500 мкг/сут и сальметерола 100 мкг/сут (Серетид Мультидиск).

Выбор терапии был обусловлен результатами Национального исследования бронхиальной астмы тяжело-го течения (НАБАТ, 2004): данные фар-

Таблица 1. Критерии контроля БА по GOAL

Показатели	Уровни контроля БА	
	хороший контроль* (наличие не менее 2 из критериев 1–3 и всех критериев 4–7)	полный контроль* (наличие всех критериев 1–7)
Дневные симптомы	≤2 дней в неделю с оценкой симптомов >1 балла	Нет
Использование β ₂ -агонистов короткого действия	≤2 дней и ≤8 вдохов за неделю	Нет
Утренняя ПСВ*	≥80% от должного значения каждый день	≥80% от должного значения каждый день
Ночные симптомы БА	Нет	Нет
Обострения	Нет	Нет
Обращения за неотложной помощью	Нет	Нет
Побочные эффекты от лечения	Не требующие изменения терапии	Не требующие изменения терапии

* Пиковая скорость выдоха.

Кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета Росздрава, г. Томск.

Иван Анатольевич Деев – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Федор Игоревич Петровский – докт. мед. наук, ассистент кафедры.

Людмила Михайловна Огородова – профессор, зав. кафедрой.

макотерапевтические режимы наиболее часто были использованы врачами для терапии ТБА у детей [3].

Эффективность проводимой терапии оценивалась по основному (число пациентов, достигших хорошего и полного контроля БА по GOAL – табл. 1) и дополнительным критериям (восстановление параметров функции дыхания) [8, 9]. Исходно (визит 1), через 4 нед лечения (визит 2) и по завершении 24 нед терапии (визит 3) всем пациентам проводилось спирометрическое исследование и оценивался уровень БГР в метахолиновом тесте (ПК₂₀ – провокационная концентрация метахолина, вызывающая падение на 20% объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁).

Результаты

Средний возраст пациентов составил $13,4 \pm 0,8$ года, продолжительность заболевания – $4,6 \pm 0,3$ года. При включении в исследование дети, страдающие ТБА, имели постоянные симптомы болезни – более 7 эпизодов в течение последней недели (табл. 2). Ночные симптомы регистрировались более 4 раз в течение последней недели, потребность в β_2 -агонистах короткого действия возникала чаще 1 раза в день. Все пациенты указывали на ограничение физической активности и частые нарушения сна, связанные с симптомами БА. В течение последних 12 мес у детей с ТБА наблюдалось в среднем почти по 4 обострения ($3,9 \pm 0,6$), приведших к госпитализации, причем у 5 из них отмечались тяжелые обострения, потребовавшие лечения в отделении интенсивной терапии. Показатели пикфлоуметрии в 85% случаев находились в “красной зоне” (<60% от индивидуальных лучших значений), суточная вариабельность ПСВ составляла $32,5 \pm 6,1\%$. Системные глюкокортикостероиды использовались короткими курсами в периоды обострения БА у 21,7% детей с ТБА. Все пациенты получали ингаляционные глюкокортикостероиды нерегулярно (по разным причинам).

У всех пациентов, включенных в исследование, уровень иммуноглобулинов класса Е в сыворотке крови пре-

вышал нормальные значения (в среднем 350,2 МЕ/мл). Зарегистрированы низкие значения ПСВ и ОФВ₁ в сравнении с должными показателями и высокий уровень БГР (см. табл. 2). Обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ₁ после теста с бронхолитиком) составляла более 20%.

Использование базисной противовоспалительной терапии привело к значительному уменьшению клинических проявлений БА, а также к улучшению функциональных показателей (см. табл. 2).

Через 24 нед лечения 80% больных ТБА достигли полного или хорошего контроля БА по GOAL. При этом наибольшее число пациентов, достигших хорошего или полного контроля БА, было в III группе, получавшей комбинацию ФП с сальметеролом (95%, $n = 19$). В двух других группах доля пациентов, достигших контроля БА, была меньше: 70% ($n = 14$) при монотерапии ФП и 75% ($n = 15$) при лечении комбинацией ФП + теофиллин. При этом отношение шансов не достигло контроля БА по сравнению с комбинацией ФП + сальметерол составило 8,1 ($p = 0,01$) для монотерапии ФП и 6,3 ($p = 0,03$) для сочетания ФП + теофиллин.

При использовании у пациентов с ТБА сочетания ФП и сальметерола к окончанию лечебного периода отмечены достоверно меньшая частота дневных и ночных симптомов, а также

Таблица 2. Динамика клинико-функциональных показателей у детей с ТБА на фоне терапии

Показатели	Исходно	После лечения
Частота дневных симптомов в течение последней недели	$7,2 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,2^*$
Частота ночных симптомов в течение последней недели	$4,3 \pm 0,9$	$0,2 \pm 0,1^*$
Частота использования β_2 -агонистов короткого действия в течение последней недели	$8,6 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,2^*$
ОФВ ₁ , % от должной величины	$77,5 \pm 4,5$	$89,2 \pm 5,5^*$
ПСВ, % от должной величины	$82,4 \pm 3,5$	$91,4 \pm 6,2^*$
ПК ₂₀ в тесте с метахолином, мг/мл	$1,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,5^*$

* Достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

потребность в β_2 -агонистах короткого действия по сравнению с детьми, получавшими другую терапию (рис. 1, 2). Следует особо отметить, что использование сочетания ФП + сальметерол приводило к статистически значимому (в сравнении с другими режимами терапии) уменьшению частоты дневных и ночных симптомов уже на 4-й неделе терапии (визит 2).

Использование сочетания ФП + сальметерол по окончании 24 нед лечения приводило к достоверному увеличению ОФВ₁ в отличие от монотерапии ФП (рис. 3).

У всех детей, включенных в исследование, назначение базисной противовоспалительной терапии сопровождалось значимым снижением БГР (увеличением ПК₂₀ в метахолиновом тесте), при этом ПК₂₀ по окончании лечебного периода была достоверно выше у пациентов, получавших комбинацию ФП + сальметерол, по сравнению с другими группами (рис. 4). Стоит отметить, что достоверное снижение уровня БГР уже через 4 нед лечения

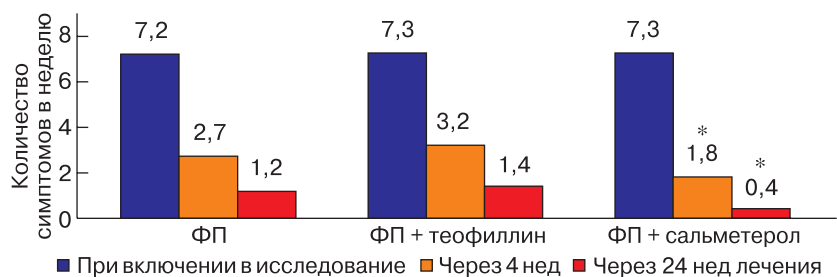


Рис. 1. Динамика дневных симптомов на фоне использования различных фармакотерапевтических режимов при ТБА у детей. * – различия с группой ФП и с группой ФП + теофиллин достоверны, $p < 0,05$.

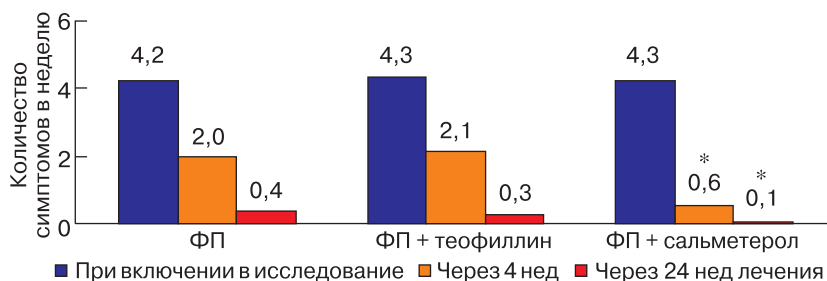


Рис. 2. Динамика ночных симптомов в группах. * – различия с группой ФП и с группой ФП + теофиллин достоверны, $p < 0,05$.

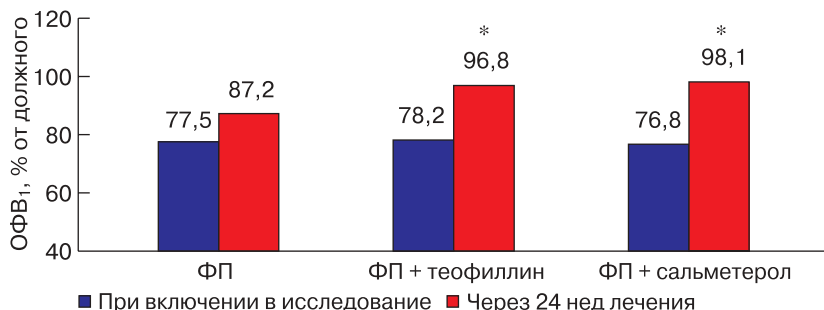


Рис. 3. Динамика ОФВ₁ в группах. * – различия с группой ФП достоверны, $p < 0,05$.

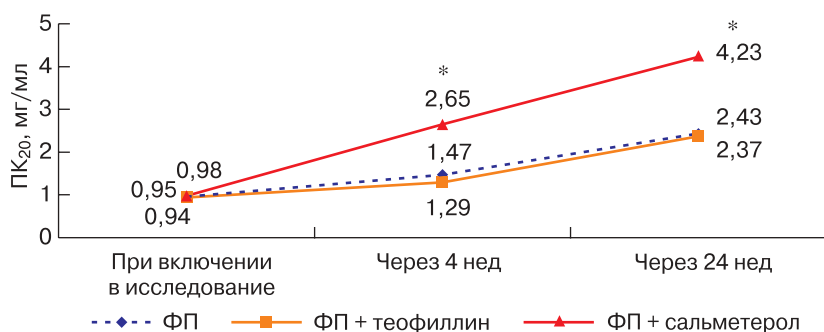


Рис. 4. Динамика ПК₂₀ в метахолиновом тесте. * – различия с группой ФП и с группой ФП + теофиллин достоверны, $p < 0,05$.

зарегистрировано только при использовании ФП и сальметерола.

Обсуждение

Результаты данного исследования свидетельствуют о наличии выраженных клиничко-функциональных проявлений БА (частые дневные и ночные симптомы, высокая потребность в β_2 -агонистах короткого действия, низкие значения ОФВ₁ и ПСВ, высокая БГР) у детей, страдающих тяжелой формой заболевания. Такая клиническая характеристика типична для пациентов, которые не получают базисной противовоспалительной терапии, адекватной тяжести БА. Все дети,

включенные в исследование, имели неконтролируемое течение БА.

Назначение базисной терапии приводило к восстановлению функциональных показателей, уменьшению количества симптомов и потребности в бронхолитиках короткого действия. Однако использование в качестве базисной терапии разных фармакотерапевтических режимов сопровождается различным ответом на лечение. Так, наиболее выраженная динамика частоты дневных и ночных симптомов, использования β_2 -агонистов короткого действия, а также функциональных показателей (прирост ОФВ₁ и ПСВ, снижение БГР) зафиксирована в груп-

пе больных, применявших комбинацию ФП + сальметерол. При этом достоверное снижение реактивности бронхов и уменьшение частоты симптомов были зарегистрированы уже по окончании первого месяца лечения. Установлено также, что в группе пациентов, применявших ФП и сальметерол, наибольшее количество больных достигли хорошего и полного контроля БА по истечении 24 нед лечебного периода (95%). Применение монотерапии ФП и сочетания ФП с теофиллином приводило к достижению контроля БА лишь у 70 и 75% пациентов.

Таким образом, использование фиксированной комбинации ФП и сальметерола является оптимальным для лечения ТБА у детей, поскольку она не только способствует достижению выраженного клинического эффекта, но также приводит к восстановлению показателей легочной функции и снижению реактивности бронхов уже через 4 нед лечения. Однако, несмотря на быстрое восстановление ОФВ₁, ПСВ и уменьшение симптоматики на фоне проводимого лечения, даже по окончании исследования уровень реактивности бронхов не достиг контрольных значений.

Регулярная терапия продолжительностью 24 нед сопровождалась существенным снижением БГР, но не приводила к полной нормализации реактивности бронхов. Вероятно, продолжительность стабильной терапии тяжелой БА у детей для достижения более высокого уровня контроля заболевания должна быть более 24 нед. Принимая во внимание значимое снижение БГР в течение всего лечебного периода, а также рассматривая БГР в качестве возможного критерия для оценки контроля БА, следует предусмотреть необходимость более длительного использования противовоспалительной терапии при тяжелой БА для контроля не только симптомов заболевания, но и активности воспаления в бронхах. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru