

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ STEP DOWN У ДЕТЕЙ 3—6 ЛЕТ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

*В. И. Петров, Н. В. Малюжинская, Е. Ю. Блинкова, О. В. Полякова,
Д. Н. Вальмер, И. Л. Шемякина, И. В. Петрова*

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии
факультета усовершенствования врачей, клинической аллергологии,
кафедра детских болезней педиатрического факультета*

Базисная терапия флутиказона пропионатом (ФП) 100 мкг/сут. у детей 3—6 лет с легкой и среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой позволяет длительно контролировать симптомы заболевания и сохраняет низкое сопротивление дыхательных путей в течение всего периода лечения. Терапия step down монтелукастом уступает по эффективности ФП у половины пациентов, но превосходит терапию кромогликатом натрия.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, лечение, флутиказона пропионат, монтелукаст, кромогликат натрия.

COMPARATIVE EFFICACY OF DIFFERENT OPTIONS OF STEP DOWN THERAPY IN CHILDREN AGED 3—6 WITH ASTHMA RECEIVING INHALATION CORTICOSTEROIDS THERAPY

*V. I. Petrov, N. V. Malyuzhinskaya, E. Y. Blinkova, O. V. Polyakova,
D. N. Valmer, I. L. Shemyakina, I. V. Petrova*

Basic therapy of fluticasone propionate (100 mcg/day) for children 3—6 years old with mild to moderate persistent asthma can control symptoms for a long time and maintain a low airway resistance during the treatment period. Montelukast step down therapy is less effective than fluticasone propionate in 50 % of patients, but more effective than sodium chromoglycate therapy.

Key words: children, bronchial asthma, treatment, fluticasone propionate, montelukast, chromoglycate sodium.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оптимизация лечения бронхиальной астмы (БА) у детей дошкольного возраста при терапии step down с позиции контроля над симптомами заболевания и оценки показателей легочной функции с помощью методики определения сопротивления дыхательных путей (RINT).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 60 детей 3—6 лет: 34 мальчика (57 %) и 26 девочек (43 %), средний возраст $(4,5 \pm 0,71)$ года. На момент включения в исследование у всех пациентов был выставлен диагноз БА атопической формы персистирующего течения легкой 77 % ($n = 46$), среднетяжелой 23 % ($n = 14$) степени тяжести, контролируемое течение. Все пациенты получали терапию флутиказона пропионатом (ФП) 200 мкг/сут не менее 3 месяцев. При включении ребенка в исследование были учтены критерии включения, невключения и исключения.

В зависимости от результатов рандомизации все пациенты были разделены на 3 группы и в качестве базисной терапии step down получали: 1 группа — ФП (Фликсотид®, GSK, Польша) в дозе 50 мкг 2 раза в день через спейсер (беби-халер или чембер); 2 группа — монтелукаст натрия (Сингуляр®, Merck Sharp, Нидерланды) по 1 таблетке в возрастной дозировке (4 или 5 мг) 1 раз в день и 3 группа — кромогликат натрия

(Кромогексал®, Sandoz, Германия) в дозе 20 мг 4 р/д через небулайзер. Дополнительно при необходимости пациенты могли принимать бронхолитический препарат сальбутамол (Вентолин®, GSK, Польша). Длительность терапии — 24 недели.

Клинические симптомы астмы (дневные и ночные симптомы, количество бессимптомных дней, потребность в бронхолитиках) оценивались в динамике. Определялись исходные значения до начала исследования, через 4, 12 и 24 недели после начала лечения.

Оценка дневных симптомов производилась в баллах по каждому симптому и суммарно: 0 — отсутствие симптомов в течение дня; 1 — единичный кратковременный эпизод в течение дня; 2 — два и более кратковременных эпизодов в течение дня; 3 — симптомы отмечаются большую часть дня, но не изменяют нормальную повседневную активность; 4 — симптомы отмечаются большую часть дня и влияют на повседневную активность; 5 — симптомы настолько тяжелы, что не позволяют посещать школу/детский сад или заниматься повседневной деятельностью. Выраженность ночных симптомов также оценивалась в баллах: 0 — 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 (пробужде-

ние 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. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) оценивались показатели сопротивления дыхательных путей (RINTexр и Δ RINTexр).

Методика оценки и интерпретации результатов, все использованное оборудование, условия проведения процедуры соответствовали стандартам и протоколам измерения сопротивления дыхательных путей (ATS/ERS, 2007) методом кратковременного прерывания потока воздуха у детей. Использовался спироанализатор «SuperSpiro» («Micro Medical», Великобритания) с модулем RINT. В качестве нормативных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе исследования Малюжинской Н. В., так как полученные данные сопоставимы с другими нормативными значениями индексов RINT у детей в различных популяциях [2].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 6.0» (StatSoft, USA). Характер распределения значений количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признака анализ проводился методами параметрической статистики: вычислялись среднее арифметическое значение (M), стандартная ошибка среднего значения (m) результаты представлялись в виде ($M \pm m$). Для анализа использовался параметрический t -критерий Стьюдента для двух зависимых выборок. При ненормальном распределении признака анализ проводился методами непараметрической статистики: рассчитывали медиану (Me) и перцентили ($Q1; Q3$). Для анализа двух зависимых групп использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали критерий Манна-Уитни. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия ФП 100 мкг/сут. в течение 6 месяцев обеспечила оптимальный контроль над дневными и ночными симптомами заболевания. Средний балл дневных симптомов и потребность в бронхолитиках были сопоставимы со значениями на момент включения в исследование ($p > 0,05$). В группах, получающих монтелукаст и кромогликат натрия, через 1 месяц лечения статистически значимых изменений не было ($p > 0,05$).

Через 12 недель при терапии монтелукастом выраженность дневных симптомов увеличилась на 570 % ($p < 0,05$). При этом у 10 % ($n = 2$) детей к моменту обследования наблюдалось обострение БА на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ). У 25 % ($n = 5$) наблюдалось частично контролируемое течение БА, и

средний балл дневных симптомов вырос на 780 % ($p < 0,05$). В исследовании продолжили участие 18 человек. Из них обострение заболевания наблюдалось еще у 22 % ($n = 4$). В целом, через 24 недели терапии монтелукастом у 30 % ($n = 6$) наблюдалось обострение БА, у 20 % ($n = 4$) был потерян контроль над заболеванием. Только у 50 % ($n = 10$) пациентов сохранялся хороший контроль над симптомами астмы.

Полученные результаты расходятся с данными некоторых исследований, в которых длительное лечение БА низкими дозами флутиказона и монтелукаста сопоставимы по эффективности и безопасности [7, 8]. Однако эти исследования проводились среди детей старше 6 лет. В настоящее время в исследованиях подтверждена эффективность монтелукаста по сравнению с группой плацебо у детей 9—18 лет [9]. Неспособность монтелукаста контролировать симптомы заболевания у всех пациентов возможно объясняется гетерогенностью заболевания [3, 6].

Через 12 недель терапии кромогликатом натрия средний балл дневных симптомов вырос на 580 % ($p < 0,001$), причем у 10 % ($n = 2$) наблюдалось обострение заболевания, только у 35 % ($n = 7$) полностью сохранялся контроль над симптомами БА. А через 24 недели терапии кромогликатом натрия в группе не было пациентов без симптомов астмы: обострение наблюдалось еще у 40 % ($n = 8$) человек, потеря контроля у 25 % ($n = 5$). Только 25 % ($n = 5$) детей удерживали контроль над симптомами БА.

Через 12 недель в группе, получающей монтелукаст, ночные симптомы наблюдались у 20 % ($n = 4$). Средний балл выраженности ночных симптомов вырос на 350 % относительно исходных значений ($p < 0,001$). К 24-й неделе исследование продолжили 18 детей. Из них у 22 % ($n = 4$) наблюдалось обострение БА на фоне ОРИ, у 11 % ($n = 2$) из 18 оставшихся в исследовании детей отмечены 1—2 ночи с симптомами с выраженностью 1—2 балла, которые купировались 100—200 мкг сальбутамола. У 50 % ($n = 10$) не было ночных симптомов. К концу исследования средний балл ночных симптомов в группе вырос на 780 % ($p < 0,001$).

В 3-й группе, получающей кромогликат натрия, к 12-й неделе исследования у 10 % ($n = 2$) было обострение БА на фоне ОРВИ, у 35 % ($n = 7$) наблюдались ночные симптомы выраженностью 1—2 балла не чаще 2 раз в месяц. Средний балл ночных симптомов в группе вырос на 750 % ($p < 0,001$). К концу исследования в группе у 40 % ($n = 8$) относительно исходных данных наблюдалось обострение заболевания, у 25 % ($n = 5$) потеря контроля над симптомами БА. Только у 25 % ($n = 5$) пациентов не отмечалось ночных симптомов. К концу исследования средний балл ночных симптомов вырос более чем в 2 раза по сравнению с 12-й неделей, а именно на 1560 % ($p < 0,001$) относительно исходных показателей.

Через 12 недель терапии во 2-й группе наблюдалось уменьшение числа бессимптомных дней на 7 %

($p < 0,01$) и составило 25,7 дней. К концу исследования в группе из оставшихся 18 человек число бессимптомных дней уменьшилось на 10 % ($p < 0,01$) по сравнению с началом исследования, и составило 24,8 дня.

Через 12 недель терапии в 3-й группе число бессимптомных дней уменьшилось на 14,5 % ($p < 0,001$) и составило 23,5 дня. К концу исследования число бессимптомных дней в 3-й группе уменьшилось на 20 % от исходных показателей и составило 22 дня ($p < 0,001$).

Стабильный контроль над симптомами астмы на фоне курсовой терапии ФП 100 мкг/сут. подтверждался низкой потребностью в использовании бронхолитических препаратов. На фоне терапии монтелукастом, среднее количество доз сальбутамола к 12-й неделе наблюдения выросло на 433 % ($p < 0,05$). Такое увеличение обусловлено частым использованием бронхолитика у детей с обострением и у детей, которые плохо удерживали контроль уже к 3-му месяцу терапии. К 24-й неделе среднее количество доз на человека в сутки выросло на 770 % ($p < 0,01$). При назначении кромогликата натрия детям с астмой к 12-й неделе лечения потребность в бронхолитиках выросла на 826,4 % ($p < 0,001$). Только 20 % ($n = 4$) детей не нуждались в дополнительной бронхолитической терапии. К 24-й неделе исследования потребность в сальбутамоле была очень высокой по сравнению с началом исследования и составила 1136 % ($p < 0,001$).

По результатам нашего исследования, клиническая эффективность режимов терапии step down у детей дошкольного возраста имеет следующий рейтинг эффективности: ФП 50 мкг 2 раза в сутки > монтелукаст в возрастной дозировке > кромогликат натрия по 20 мг 4 раза в день.

ФП 100 мкг/сут способен длительно и эффективно контролировать симптомы БА у детей данной возрастной группы, а терапия нестероидными противоаллергическими препаратами (монтелукаст и кромогликат натрия) уступает ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) по всем клиническим параметрам. При этом кромогликат натрия оказался менее эффективным, чем монтелукаст. К 12-й неделе терапии статистически значимая разница по клиническим признакам наблюдалась не только между группами, получающими ИГКС и кромоны, но и между группами, получающими монтелукаст и кромогликат натрия: по общему баллу дневных симптомов ($p < 0,05$) и потребности в бронхолитиках ($p < 0,05$). А через 6 месяцев терапия кромогликатом натрия значительно уступала терапии монтелукастом по всем клиническим параметрам (общий балл дневных ($p < 0,05$) и ночных симптомов ($p < 0,05$), потребность в бронхолитиках ($p < 0,05$), количество дней без астмы ($p < 0,05$)).

Полученные результаты подтвердились исследованием ФВД у детей дошкольного возраста. По данным проведенного нами клинического исследования, дети с контролируемым течением астмы, достигнутым на низких дозах ИГКС, исходно имели индекс сопротивления дыхательных путей (RINTexr) в пределах воз-

растной нормы. Через 24 недели лечения ФП индексы RINTexr и Δ RINTexr были сопоставимы с исходными значениями ($p > 0,05$).

Статистически значимая разница между группами наблюдалась к 12-й неделе лечения. В группе, получающей монтелукаст, показатель RINTexr вырос на 21,3 % ($p < 0,01$), а Δ RINTexr — на 19 % ($p < 0,01$). За 6 месяцев индекс RINTexr вырос на 24 % ($p < 0,01$), а Δ RINTexr — на 21,1 % ($p < 0,001$), что значимо отличалось от показателей 1-й группы ($p < 0,05$).

При терапии кромогликатом натрия к 12-й неделе показатель RINTexr вырос на 25,5 % ($p < 0,001$), а Δ RINTexr — на 31,2 % ($p < 0,001$). К концу исследования RINTexr вырос на 53,6 % ($p < 0,001$), а Δ RINTexr — на 65,1 % ($p < 0,001$). Полученные данные значимо отличались от показателей 1-й группы ($p < 0,01$), но и от показателей 2-й группы ($p < 0,05$). Следует отметить и статистически значимые изменения с 12-й по 24-ю недели: на 28,8 % увеличился RINTexr ($p < 0,001$) и на 33,9 % вырос индекс Δ RINTexr ($p < 0,001$).

По данным проведенного нами исследования, низкие дозы ИГКС (ФП), рекомендованные международными согласительными документами в качестве препаратов выбора для базисной терапии БА, показали высокую эффективность в отношении подавления аллергического воспаления и способности удерживать контроль над симптомами БА в течение всего периода лечения у 100 % детей дошкольного возраста. Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст) и кромоны (кромогликат натрия), назначенные по принципу терапии step down, значительно уступают по эффективности ФП. Они гораздо хуже контролируют симптомы заболевания, обеспечивают высокую проходимость дыхательных путей лишь у части пациентов. Однако монтелукаст обладает лучшей терапевтической активностью по сравнению с кромогликатом натрия: характеризуется более длительным контролем симптомов астмы у большего числа детей, поддержанием проходимости дыхательных путей [3].

Полученные нами данные свидетельствуют о крайне низкой эффективности кромогликата натрия, что соответствует рекомендациям GINA, где сказано, что по многим параметрам эффект кромонов не отличим от плацебо [1]. Однако по результатам метанализа 67 исследований было показано, что длительная терапия кромогликатом натрия хотя и не приводит к восстановлению нормальных показателей ФВД, но не допускает их дальнейшего ухудшения [5]. В вышеописанном обзоре все исследования проводились среди детей старшей возрастной группы и взрослых. Данные по эффективности кромонов у детей раннего и дошкольного возраста весьма ограничены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования показали, что нестероидные противоаллергические препараты (монтелукаст и кромогликат натрия) значительно

уступают ФП по способности длительно поддерживать контроль над симптомами БА и обеспечивать оптимальную проходимость дыхательных путей у детей 3—6 лет, достигших контроля БА на низких дозах ИГКС. Однако монтелукаст превосходит кромогликат натрия по вышеописанным параметрам и способен контролировать заболевание у половины пациентов: не допускать дальнейшего прогрессирования аллергического воспаления в стенке бронхиального дерева [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. — М: Атмосфера, 2009. — 103 с.
2. Малюжинская Н. В., Гарина М. В., Шаталин А. В. и др. // *Вопр. совр. пед.* — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 30—35.
3. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Горбунов В. А. и др. // *Астраханский мед. журн.* — 2011. — № 1. — С. 89—96.
4. *Bevdon N.* // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2006. — Vol. 7. — P. 5—7.

5. *Castro-Rodriguez J. A., Rodrigo G. J.* // *Arch. Dis. Child.* — 2010. — Vol. 95. — P. 365.
6. *Guevara J. P., Ducharme F. M., Keren R.* // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — CD003558.
7. *Lima J. J., Zhang S., Grant A., et al.* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 173, № 4. — P. 379—385.
8. *Ostrom N. K., Decotiis B. A., Lincourt W. R.* // *J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 147. — P. 213.
9. *Peroni D., Bodini A., Miraglia Del Giudice M., et al.* // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60, № 2. — P. 206—210.
10. *Spahn J. D., Covar R. A., Jain N., et al.* // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 96, № 4. — P. 541—549.

Контактная информация

Блинкова Елена Юрьевна — аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: blinckova.elena@yandex.ru.

УДК 616.24-053.2-085.357

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТОМ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ФЕНОТИПОМ MULTIPLE-TRIGGER WHEEZE И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

**В. И. Петров, Н. В. Малюжинская, Д. Н. Вальмер, Е. Ю. Блинкова,
О. В. Полякова, И. Л. Шемякина, Е. М. Никифорова**

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней педиатрического факультета*

Пробная терапия ингаляционными кортикостероидами (флутиказона пропионатом) у детей дошкольного возраста с фенотипом multiple-trigger wheeze приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов, потребности в бронхолитиках короткого действия и сохранению низкого сопротивления дыхательных путей.

Ключевые слова: фенотипы свистящих хрипов у детей, бронхиальная астма, ингаляционные кортикостероиды, флутиказона пропионат.

CLINICAL EFFICACY OF TREATMENT WITH FLUTICASONE PROPIONATE IN PRESCHOOL CHILDREN WITH MULTIPLE-TRIGGER WHEEZE PHENOTYPE AND ITS IMPACT ON LUNG FUNCTION

**V. I. Petrov, N. V. Malyuzhinskaya, D. N. Valmer, E. Y. Blinkova,
O. V. Polyakova, I. L. Shemyakina, E. M. Nikiforova**

Such therapy with inhalation corticosteroids like fluticasone propionate in preschool children with multiple-trigger wheeze phenotype results in a decrease in clinical manifestations, a lower need for broncholytic agents of short-term action, and preserves a low resistance of the airways.

Key words: multiple-trigger wheeze phenotype in children, bronchial asthma, inhalation corticosteroids, fluticasone propionate.

Бронхообструктивный синдром (БОС) является одним из наиболее распространенных состояний в педиатрической практике [5]. Не являясь самостоятельной нозологической формой, БОС может быть следствием различных заболеваний. В англоязычной литературе этот клинический симптомокомплекс получил название wheezing-синдром или синдром свистящего дыхания [1].

Существует несколько классификации фенотипов wheezing- синдрома, однако использование большинства из них затруднительно в клинической практике, так как они были выделены в результате эпидемиологических исследований и разграничение некоторых вариантов свистящего дыхания возможно только ретроспективно. Группой экспертов ERS (Европейского респи-