

ДОСТИЖЕНИЕ НЕПРЕРЫВНОГО 12-НЕДЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НАД АСТМОЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ

В. А. Горбунов, О. В. Магницкая, Ю. В. Пономарева, И. Н. Шишиморов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Стартовая терапия низкими дозами флутиказона пропионата у детей до 5 лет с неконтролируемой астмой приводит к непрерывному 12-недельному контролю у достоверно ($p = 0,026$) большего числа пациентов 70 % (14/20) по сравнению с монтелукастом — 30 % (6/20) через 24 недели терапии.

Ключевые слова: дети раннего возраста, флутиказона пропионат, монтелукаст, контролируемая бронхиальная астма.

ACHIEVING CONTINUOUS 12-WEEK CONTROL OF ASTHMA IN YOUNG CHILDREN: EVALUATION OF INITIAL THERAPY

V. A. Gorbunov, O. V. Magnitskaya, Ju. V. Ponomareva, I. N. Shishimorov

Starting therapy with low doses of fluticasone propionate in children under 5 with uncontrolled asthma resulted in 12 weeks of control in more patients (with reliability $p = 0,026$) in comparison with montelukast after 24 weeks of therapy.

Key words: pre-school children, fluticasone propionate, montelukast, controlled bronchial asthma.

В современном обществе бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний в детском возрасте [5]. Этим заболеванием повсеместно страдает около 5—10 % детского населения в возрасте от 1 года до 18 лет [6]. Несмотря на то, что в последние два десятилетия отмечен безусловный прогресс как в диагностике, так и в лечении астмы, это заболевание по-прежнему приводит к снижению качества жизни ребенка, нарушению физического развития, а также может стать причиной инвалидизации и жизнеугрожающих состояний, включая смерть пациента.

Как указано в новом глобальном проекте GOAL, целью лечения пациентов с астмой должна быть не только оптимизация естественного течения болезни, но и достижение полного контроля над симптомами, что позволит обеспечить надлежащее качество жизни пациентам и улучшить прогноз [8]. Бронхиальная астма относится к заболеваниям, исход которых непосредственно зависит от назначаемого лечения [7]. Важными критериями при выборе медикаментозного лечения бронхиальной астмы является также время наступления терапевтического эффекта и продолжительность периода без обострений [3].

Течение бронхиальной астмы у детей разного возраста имеет свои особенности. Наибольшие сложности в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей наблюдаются в возрастной категории до 5 лет [2].

В соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше [7] в качестве стартовой терапии предпочтительны низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), однако монотерапия антилейкотриеновыми препаратами может являться альтер-

нативным вариантом. Выбор последнего режима может быть возможным в случаях стероидофобии родителей ребенка, которая является фактором риска низкой приверженности к проводимой терапии и плохого прогноза [4]. Большинство исследований по безопасности и эффективности противоастматических препаратов проведено с включением детей старше 5 лет, и данных научной литературы недостаточно для того, чтобы выработать строгие рекомендации по лечению бронхиальной астмы у детей младше 5 лет, особенно в соответствии с системой GRADE. Исходя из этого, представляется интересным изучение сравнительной эффективности стартовых режимов базисной терапии бронхиальной астмы (БА) у детей младше 5 лет с позиций достижения контроля над течением заболевания.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить наиболее эффективный стартовый режим терапии БА для достижения постоянного 12-недельного контроля у детей до 5 лет с неконтролируемой бронхиальной астмой.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на клинической базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ и областного аллергологического центра, одобрено региональным независимым этическим комитетом (протокол № 34-2010).

После подписания родителями информированного согласия, одобренного РНЭК, в открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах включили 40 детей с 1 года до 5 лет включительно с верифицированным диагнозом «неконтролируемая бронхиальная астма» в соответ-

ствии с критериями GINA и отсутствием базисной терапии бронхиальной астмы.

Препараты исследования — флутиказона пропионат («Фликсотид», GSK, ДАИ) в дозе 100 мкг/сут. через спейсор с лицевой маской и монтелукаст (жевательные таблетки «Сингуляр», Merck Sharp & Dohme B. V.) в дозе 4 мг/сут. — назначали с использованием рандомизации методом конвертов. Исходная сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1. Родители всех участников исследования регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия («Вентолин», GSK, ДАИ, 100 мкг сальбутамола в одной дозе) в дневниках наблюдения.

Таблица 1

Характеристика групп фликсотид и сингуляра

Показатель	Фликсотид (n = 20)	Сингуляр (n = 20)
Возраст (M ± σ), лет	3,6 ± 1,1	3,8 ± 1,1
Пол, мальчики/девочки	10/10	11/9
Рост (M ± σ), см	102,1 ± 9,3	104,2 ± 10,1
Вес (M ± σ), кг	16,1 ± 2,3	16,2 ± 2,5
Дневные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед.	4 (3—4)	4 (3—4)
Ночные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед.	2,5 (1,75—3)	2 (1—3)
Потребность в БКД (Me, LQ-UQ), число доз/нед.	3 (3—5)	3,5 (3—4)
Бессимптомные дни (Me, LQ-UQ), число дней/нед.	1 (0—1,25)	1 (0—2)

Развитие обострения астмы у пациента любой группы лечения являлось показанием к госпитализации в областную аллергологический центр и назначению стандартной терапии обострения в соответствии с рекомендациями GINA. После перенесенного обострения базисная терапия изменялась на удвоенную низкую дозу флутиказона пропионата. Все пациенты, у которых через 12 недель стартовой терапии течение астмы соответствовало критериям частич-

но-контролируемой или неконтролируемой астмы, проводилось усиление терапии назначением комбинации флутиказона пропионата 100 мкг/сут. + монтелукаст 4 мг/сут. до момента окончания наблюдения или развития обострения.

Основные оцениваемые параметры через 4, 12, 16 и 24 недели терапии: число дневных / ночных симптомов, ограничение активности, потребность в бронхолитиках. Контроль бронхиальной астмы, согласно критериям GINA, 2011, проводился через 12 и 24 недели терапии. А также определялись доля пациентов, потребовавших изменения терапии через 12 недель; доля пациентов, достигших постоянного 12-недельного контроля в группах разной стартовой терапии; доля пациентов, достигших постоянного 12-недельного контроля на неизменной терапии в течение 24 недель.

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0 и BIOSTAT. Полученные данные представлены в таблицах в виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)). Для установления внутригрупповых различий между исходными и результатами в процессе наблюдения использовали критерий Фридмана и Даннета; для межгрупповых сравнений — критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лечения в группе флутиказона пропионата достоверное изменение симптомов бронхиальной астмы по сравнению с исходом произошло на 1—2 недели раньше, чем в группе монтелукаста (табл. 2).

При этом в группе флутиказона пропионата через 12 недель терапии произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества приступов в дневные часы в среднем на 81,3 % и ночное время на 61,7 %, потребности в препаратах неотложной помощи на 66,7 %, а также увеличение числа бессимптомных дней в 5,6 раз. В группе монтелукаста через 12 недель достоверно ($p < 0,05$) уменьшились только дневные симптомы (на 50 %) и потребность в сальбутамоле (на 39,2 %). К моменту окон-

Таблица 2

Динамика симптомов по сравнению с исходными показателями

Показатель	Флутиказона пропионат		Монтелукаст	
	исходно Me (LQ—UQ)	неделя лечения Me (LQ—UQ)	исходно Me (LQ—UQ)	неделя лечения Me (LQ—UQ)
Дневные симптомы, кол-во/нед.	4 (3—4)	7 неделя 1,5 (1—2,25)*	4 (3—4)	8 неделя 2 (1,75—3)*
Ночные симптомы, кол-во/нед.	2,5 (1,75—3)	11 неделя 0 (0—2)*	2 (1—3)	13 неделя 1 (0—2)*
Потребность в БКД, число доз/нед.	3 (3—5)	9 неделя 0 (0—2,25)*	3,5 (3—4)	10 неделя 2 (1—3)*
Бессимптомные дни, число дней/нед.	1 (0—1,25)	7 неделя 4 (2,75—6)*	1 (0—2)	8 неделя 3 (2—4)*

* $p < 0,05$ критерий Фридмана и Даннета.

чения исследования произошли достоверные изменения всех показателей в обеих группах лечения (табл. 3).

При межгрупповом сравнении достоверные различия были установлены для большинства показателей как через 12, так и через 24 недели терапии (табл. 4).

Общее количество бессимптомных дней в группе стартовой терапии низкими дозами флутиказона пропионата (2445/3360) было достоверно ($p < 0,001$) больше, чем в группе монтелукаста (1696/3360).

Частота обострений астмы, потребовавшая госпитализации больного в стационар, между группами достоверно не различалась, хотя в группе флутиказона пропионата была меньше (2/20), чем в группе монтелукаста (5/20).

Смена неэффективной стартовой терапии на комбинацию флутиказона пропионат + монтелукаст через 12 недель понадобилась 4 пациентам группы флутиказона пропионата и 12 пациентам группы монтелукаста ($p = 0,022$). Доля пациентов, которые достигли контроля через 12 недель терапии, в группе флутиказона пропионата была больше (11/16), чем в группе монтелукаста (6/20), но статистически незначимо. Эта же тенденция сохранилась и к моменту окончания исследования: 17/20 и 11/20 в группах флутиказона пропионата и монтелукаста, соответственно. При этом 3 пациентов из 17, достигших контроля через 24 недели терапии в группе флутиказона пропионата, находились на комбинированной терапии флутиказона пропионат + монтелукаст, остальные

получали стартовую терапию низкими дозами флутиказона пропионата.

В группе, получавших монтелукаст, 2 пациента с контролируемой астмой из 11 получали терапию удвоенной дозой флутиказона пропионата, 3 — комбинацию флутиказона пропионат + монтелукаст и 6 пациентов принимали монтелукаст с первого дня наблюдения.

Доля пациентов, достигших непрерывного 12-недельного контроля, была достоверно выше в группе флутиказона пропионата по сравнению с группой монтелукаста, с 17 по 20 неделю терапии, а также в момент окончания исследования (рис.).



Рис. Доля пациентов с постоянным 12-недельным контролем; нд — недостоверно, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ критерий Фишера

Таблица 3

Динамика симптомов через 24 недели терапии по сравнению с исходными показателями

Показатель	Флутиказона пропионат		Монтелукаст	
	исходно Me (LQ—UQ)	24 недели Me (LQ—UQ)	исходно Me (LQ—UQ)	24 недели Me (LQ—UQ)
Дневные симптомы, кол-во/нед.	4 (3—4)	0 (0—0)*	4 (3—4)	0 (0—1)*
Ночные симптомы, кол-во/нед.	2,5 (1,75—3)	0 (0—0)*	2 (1—3)	0 (0—0)*
Потребность в БКД, число доз/нед.	3 (3—5)	0 (0—0)*	3,5 (3—4)	0 (0—1)*
Бессимптомные дни, число дней/нед.	1 (0—1,25)	7 (7—7)*	1 (0—2)	7 (6—7)*

* $p < 0,05$ критерий Фридмана и Даннета.

Таблица 4

Различия симптомов через 12 и 24 недели терапии (между группами лечения)

Показатель	12 недель		24 недели	
	Флутиказона пропионат Me (LQ—UQ)	Монтелукаст Me (LQ—UQ)	Флутиказона пропионат Me (LQ—UQ)	Монтелукаст Me (LQ—UQ)
Дневные симптомы, кол-во/нед.	0 (0—1)	1,5 (0—2)	0 (0—0)	0 (0—1)
	$P = 0,04$		$P = 0,037$	
Ночные симптомы, кол-во/нед.	0 (0—1)	1 (0—2,5)	0 (0—0)	0 (0—0)
	$P = 0,14$		$P = 0,359$	
Потребность в БКД, число доз/нед.	0 (0—1)	2 (0—2)	0 (0—0)	0 (0—1)
	$P = 0,04$		$P = 0,038$	
Бессимптомные дни, число дней/нед.	7 (6—7)	4,5 (2,75—7)	7 (7—7)	7 (6—7)
	$P = 0,025$		$P = 0,038$	

Примечание. p — критерий Манна-Уитни.

Все пациенты, достигшие 12-недельного постоянного контроля, были на исходной стартовой терапии в момент окончания исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стартовая терапия бронхиальной астмы у детей до 5 лет низкими дозами флутиказона пропионата быстрее приводит к достоверному уменьшению симптомов бронхиальной астмы в дневное/ночное время и потребности в бронхолитиках короткого действия, а также увеличению числа бессимптомных дней по сравнению с исходом. По сравнению с группой монтелукаста, в группе флутиказона пропионата клинические симптомы астмы статистически значимо менее выражены как через 12, так и через 24 недели лечения. Изменение терапии флутиказона пропионатом через 12 недель необходимо достоверно ($p = 0,022$) меньшему (4/20) числу пациентов, чем в группе стартового лечения монтелукастом (12/20). Доля пациентов, достигших постоянного 12-недельного контроля над астмой, достоверно ($p = 0,026$) выше в группе флутиказона пропионата (14/20) по сравнению с группой монтелукаста (6/20).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребенева И. В. Эффективность ступенчатой базисной терапии и образовательных программ у детей с бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... к. м. н. — М., 2002.

2. Малюжинская Н. В., Горбунов В. А., Разваляева А. В., Блинкова Е. Ю. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 2. — С. 80—88.

3. Огородова Л. М., Петровский Ф. И. // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 105—111.

4. Чучалин А. Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2007. — М.: Издательский дом «Атмосфера». — 2008. — 108 с.

5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.gmsthma.com

6. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger, 2009. www.ginasthma.com

7. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger, 2009. www.ginasthma.com

8. Bateman E. D., Boushey H. A., Bousquet J., et al. // Am J Respir Crit Care Med. — 2004. — Vol. 170. — P. 836—844.

Контактная информация

Горбунов Виталий Александрович — ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ и курсом клинической аллергологии ФУВ, ВолгГМУ, e-mail: primarydoctor@gmail.com

УДК 616-005.6:611.146:616.24-005.7

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПЛИКАЦИИ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

П. В. Мозговой, Е. Г. Спиридонов, П. А. Пироженко, А. Г. Ребиков, Д. В. Моисеев

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии ФУВ
и с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФУВ*

Широкая распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей и венозных тромбоэмболических осложнений требует совершенствования тактики лечения данной категории пациентов. Проведено исследование различных методов пликации нижней полой вены у больных с эмбологенным тромбозом илео-кавального венозного сегмента.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии, мини-инвазивное хирургическое лечение, лапароскопическая пликация нижней полой вены.

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE INFERIOR VENA CAVA LAPAROSCOPIC PLICATION

P. V. Mozgovoy, E. G. Spiridonov, P. A. Pirozhenko, A. G. Rebikov, D. V. Moiseev

The high prevalence of deep venous thrombosis of lower extremities and venous thromboembolic complications requires an improvement of treatment strategy in such patients. This study compared various methods of plication of the inferior vena cava in patients with embologenic thrombosis of the ileo-caval vein segment.

Key words: venous thrombosis, pulmonary embolism, mini-invasive surgery, laparoscopic plication of the inferior vena cava.

Широкая распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей и венозных тромбоэмболических осложнений требует совершенствования тактики

лечения данной категории пациентов [2—4]. Частота фатальной тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) составляет 60 на 100 000 населения, что превышает