

*И.В.Смоленов¹, Л.М.Огородова², С.А.Стаханова¹, Ю.А.Петровская²,
Н.А.Иванова³, Н.Г.Машукова⁴, В.Р.Липина⁵, Н.А.Смирнов¹, Ю.Ю.Зима¹*

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТНАГРУЗОЧНОГО
БРОНХОСПАЗМА У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО
РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

¹ Государственная медицинская академия, Волгоград;

² Сибирский государственный медицинский университет;

³ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург; ⁴ Ангарский астма-центр, Иркутск;

⁵ Городская детская больница № 9, Екатеринбург

COMPARATIVE EFFICACY OF DIFFERENT DRUG MODES
OF POST-EXERCISE BRONCHOCONSTRICTION PREVENTION IN CHILDREN:
RESULTS OF MULTI-CENTER RANDOMIZED STUDY

*I.V.Smolenov, L.M.Ogorodova, S.A. Stakhanova, Yu.A.Petrovskaya, N.A.Ivanova,
N.G.Mashukova, V.R.Lipina, N.A.Smirnov, Yu.Yu.Zima*

Summary

The article demonstrates results of multi-center randomized placebo-controlled study of efficacy of 4 drug modes of post-exercise bronchoconstriction prevention in asthmatic children who received long-term therapy with inhaled corticosteroids. The combination of fluticazone propionate and salmeterol (Seretid 50/100) was found to be beneficial and reasonable as the first-line therapy. An increase of the inhaled corticosteroid's dose in asthmatic children with post-exercise bronchoconstriction is reasonable if its combination with the long-acting β_2 -agonist does not permit to achieve a sufficient bronchoprotective effect.

Резюме

В статье представлены результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности четырех режимов медикаментозной профилактики постнагрузочного бронхоспазма у детей с бронхиальной астмой, получавших долговременную терапию ингаляционными кортикостероидами. Установлено преимущество и обоснована целесообразность использования у данной группы больных комбинации флутиказона пропионата и сальметерола (Серетид 50/100) в качестве терапии выбора. Увеличение дозы ингаляционного кортикостероида у детей с бронхиальной астмой и явлениями постнагрузочного бронхоспазма целесообразно в ситуации, когда комбинированная терапия с β_2 -агонистом длительного действия не позволяет достичь достаточного бронхопротекторного эффекта.

Улучшение результатов лечения бронхиальной астмы (БА) в значительной степени связано с широким использованием ингаляционных кортикостероидов (ИГК) при этом заболевании [3]. Противовоспалительная терапия ИГК позволяет уменьшить частоту и тяжесть симптомов астмы, сократить риск развития обострений, улучшить показатели легочной функции и снизить уровень бронхиальной гиперреактивности. Однако назначение низких и средних доз ИГК не всегда устраняет явления постнагрузочного бронхоспазма (ПНБ), который сохраняется у 50–80% больных со среднетяжелым и тяжелым течением астмы [9]. Данный феномен наиболее значим для детей в связи с высоким уровнем их активности, так как заболевание существенно ограничивает физическую активность ребенка, его общение со сверстниками

и участие в общественной жизни, негативно влияет на качество жизни [10]. У части пациентов транзиторная обструкция дыхательных путей, ассоциированная с двигательной активностью, является единственным проявлением заболевания [9].

Для предотвращения развития ПНБ используются различные подходы. Один из них связан с превентивным назначением короткодействующих β_2 -агонистов, кромогликата/недокромила натрия за 20–40 мин перед физической нагрузкой [6]. Однако дети, как правило, не планируют свою физическую активность, а желание заниматься спортом или активными играми возникает спонтанно. Кроме того, сама необходимость носить с собой дополнительный ингалятор и публично применять его перед физической нагрузкой вызывает у ребенка психологический дис-

комфорт и снижает приверженность пациента к превентивной терапии.

Увеличение дозы ИГК рассматривается в качестве возможной терапевтической альтернативы у детей с сохраняющимися явлениями ПНБ, получающих длительную терапию низкими дозами этих препаратов [9]. Однако увеличение дозы ИГК не приводит к линейному возрастанию его протекторного действия в отношении бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой [3]. Кроме того, длительное использование высоких доз ИГК у детей вызывает возражения, связанные с безопасностью этих препаратов [7].

В последние годы обоснована целесообразность назначения комбинированной терапии при недостаточном контроле над симптомами БА [2]. В качестве комбинаций, продемонстрировавших свою эффективность в контролируемых исследованиях, рассматриваются сочетания низких доз ИГК с β_2 -агонистами длительного действия, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и пролонгированными теофиллинами [2,4,8]. Однако имеющиеся данные о сравнительной эффективности этих комбинаций недостаточны и противоречивы, а достоверность их нередко вызывает сомнения. В связи с этим возникла необходимость в проведении рандомизированного исследования для получения современных данных.

Целью работы является сравнительная оценка клинической эффективности различных режимов медикаментозной профилактики ПНБ у детей с БА, получавших долговременную терапию низкими дозами ИГК.

В работу было включено 100 детей в возрасте от 6 до 14 лет (средний возраст 11,5 года) с подтвержденным диагнозом атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, соответствующих следующим критериям отбора:

- наличие постнагрузочного бронхоспазма, 2-кратно подтвержденного положительной пробой с физической

кой нагрузкой (тредмил, поддержание целевой ЧСС на протяжении 5 мин, снижение $ОФВ_1 \geq 15\%$);

- наличие регулярной терапии ИГК (200–300 мкг в сутки по флутиказону пропионату) в течение по меньшей мере 12 нед до включения в исследование;
- частота приступов астмы ≤ 1 раза в сутки;
- ночные симптомы астмы, приводящие к пробуждению ≤ 1 раза в неделю;
- показатель $ОФВ_1 > 60\%$ от возрастной нормы;
- с момента последнего обострения астмы до включения в исследование должно было пройти не менее 4 нед, с момента последнего заболевания ОРВИ — не менее 3 нед.

В работу не включены пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, наличием гиперчувствительности к любому из компонентов изучаемых препаратов, получавшие в течение последнего месяца системные кортикостероиды, регулярную (более 7 дней за последний месяц) терапию β_2 -агонистами длительного действия, пролонгированными теофиллинами или антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

У всех детей отмечались круглогодичные симптомы астмы, у 60% отмечалась пыльцевая сенсibilизация, что обуславливало возрастание частоты и тяжести симптомов заболевания в летний период. Поэтому для уменьшения влияния сезонных факторов на эффективность терапии пациентов включали в исследование с октября по февраль.

В случае невыполнения рекомендаций по регулярному приему препаратов, при нежелании больного или его родителей продолжать лечение, а также при развитии обострения БА, требующего назначения системных кортикостероидов или пересмотра проводимой терапии, ребенок исключался из исследования.

Больные (дизайн — многоцентровое простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах) были разделены на 5 групп: 1-я группа: флутиказона пропио-

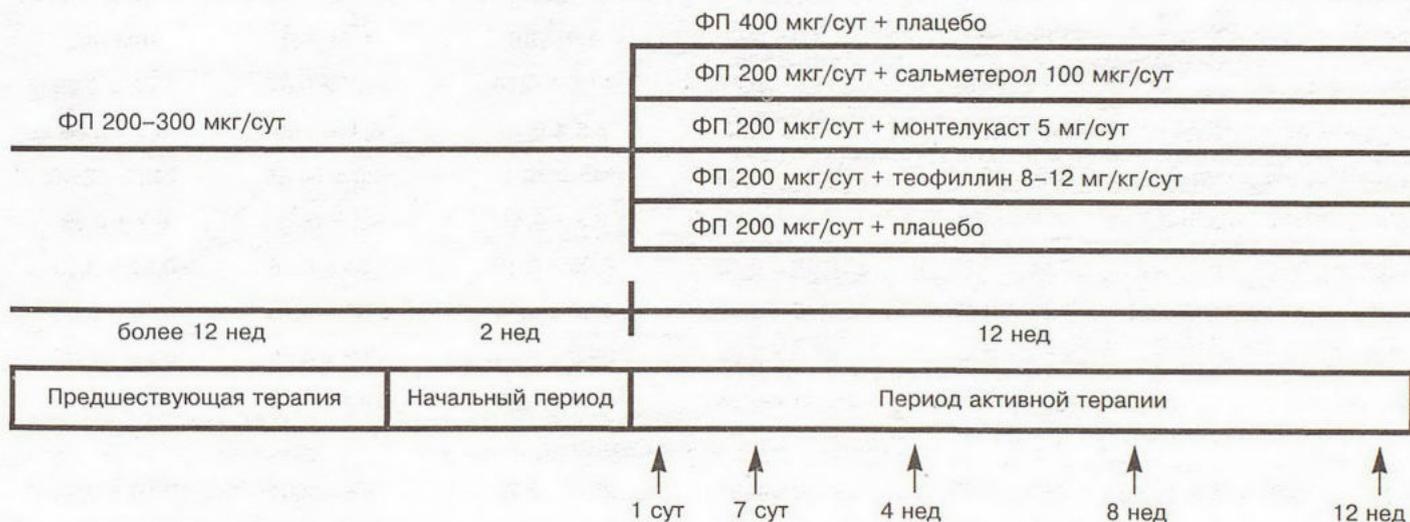


Рис.1. Дизайн исследования.

нат (ФП, *Flixotid*, "GlaxoSmithKline") в дозе 400 мкг/сут и плацебо однократно утром; 2-я группа: ФП 200 мкг/сут и сальметерол 100 мкг/сут (*Seretid* 50/100, "GlaxoSmithKline", по 1 ингаляции 2 раза в день) и плацебо однократно утром; 3-я группа: ФП 200 мкг/сут и монтелукаст (*Singulair*, MSD) 5 мг однократно утром; 4-я группа: ФП 200 мкг/сут и пролонгированный теофиллин (*Theopres*, Мосхимфармпрепараты) 8–12 мг/кг однократно утром; 5-я группа: ФП 200 мкг/сут и плацебо однократно утром (группа сравнения) (рис.1).

В период исследования больные имели возможность дополнительно применять симптоматическую терапию (сальбутамол), потребность в которой учитывалась.

Перед назначением препаратов, а также через 4, 8 и 12 нед после начала терапии проводилось обследование детей, включавшее оценку клинических проявлений астмы за предшествующий месяц (по дневникам самоконтроля); проведение суточной пикфлоуметрии и исследование функции внешнего дыхания (поток-объем, *Flowscreen*, "Erich Jaeger"); выполнение бронхопровокационной пробы с метахолином согласно протоколу "Стандартизация легочных функциональных тестов" Европейского респираторного общества [1]; оценку качества жизни (КЖ) с использованием русскоязычной версии вопросника *Paediatric asthma quality of life questionnaire* [5]. При этом изменения по шкалам вопросника $\geq 0,5$ балла рассматривались как клинически значимые, а достижение значения шкалы $\geq 6,5$ балла соответствовало нормальным значениям КЖ ребенка [5]; проведение пробы с физической нагрузкой (тест выполнялся в режиме острой фарма-

кологической пробы в 1-е сутки лечения, а также через 1, 4, 12 нед после начала активной терапии). В случае положительной пробы (снижение $ОФВ_1 \geq 15\%$) анализировались показатели, характеризующие выраженность постнагрузочного бронхоспазма, — максимальное снижение $ОФВ_1$, %; площадь под кривой $ОФВ_1$ — время (AUC_{0-60}), усл.ед.

Кроме того, определяли число детей, у которых проба с физической нагрузкой была отрицательной на протяжении всего периода активной терапии ("полное устранение постнагрузочного бронхоспазма").

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов непараметрической статистики, реализованной в пакете программ *Statistica* (*StatSoft Inc.*). Для оценки статистически значимых различий между группами больных использовался критерий Крускала-Уоллиса, для определения значимости различий до и после лечения применялся критерий Уилкоксона. Статистически значимыми отклонения считали при $p < 0,05$.

Процедура рандомизации и стратификации позволила получить 5 групп пациентов, сопоставимых по тяжести заболевания и выраженности ПНБ (см. таблицу). В каждую группу было включено по 20 человек. Среди больных преобладали мальчики. Средний возраст пациентов составлял $11,0 \pm 0,72$ года. Длительность астмы на момент включения в исследование составляла более 6 лет. До обращения в клинику больные получали ИГК в дозе от 238 до 252 мкг/сут по ФП. Эта доза не менялась в течение 4 нед до включения в исследование. Больные были сопоставимы по выраженности дневных и ночных

Таблица

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа ФП400	4-я группа серетид 50/100	3-я группа ФП200 + монт	2-я группа ФП200+тео	5-я группа ФП200 + плац
Число больных	20	20	20	20	20
Пол	12М /8Д	12М /8Д	12М /8Д	11М /9Д	16М /4Д
Возраст, годы	$11,2 \pm 0,75$	$11,5 \pm 0,77$	$11,8 \pm 0,54$	$11,7 \pm 0,87$	$11,5 \pm 0,69$
Давность астмы, годы	$6,7 \pm 0,80$	$6,6 \pm 0,67$	$6,3 \pm 0,76$	$6,1 \pm 0,90$	$6,7 \pm 0,89$
Доза ИГК, мкг в сутки	$252 \pm 43,15$	$240 \pm 51,39$	$245 \pm 48,11$	$238 \pm 54,35$	$242 \pm 42,05$
Длительность терапии, мес	$7,1 \pm 0,35$	$6,6 \pm 0,82$	$6,3 \pm 0,41$	$6,1 \pm 0,39$	$6,7 \pm 0,83$
Дневные симптомы, усл.ед.	$0,86 \pm 0,15$	$0,92 \pm 0,18$	$0,93 \pm 0,19$	$0,84 \pm 0,18$	$0,81 \pm 0,15$
Ночные симптомы, усл.ед.	$0,62 \pm 0,15$	$0,66 \pm 0,18$	$0,69 \pm 0,16$	$0,67 \pm 0,13$	$0,60 \pm 0,08$
$ОФВ_1$, % к должной	$87,8 \pm 3,55$	$91,0 \pm 2,92$	$89,9 \pm 3,49$	$92,2 \pm 4,86$	$93,3 \pm 2,87$
$ПК_{20}$, мг/мл	$0,35 \pm 0,12$	$0,44 \pm 0,15$	$0,45 \pm 0,17$	$0,42 \pm 0,15$	$0,40 \pm 0,11$
<i>Проба с физической нагрузкой</i>					
Снижение $ОФВ_1$, %	$29,3 \pm 2,95$	$29,9 \pm 3,37$	$29,4 \pm 2,72$	$27,8 \pm 2,61$	$30,0 \pm 3,00$
AUC_{0-60} , усл.ед.	1962 ± 262	2142 ± 349	1990 ± 288	2087 ± 375	2362 ± 333

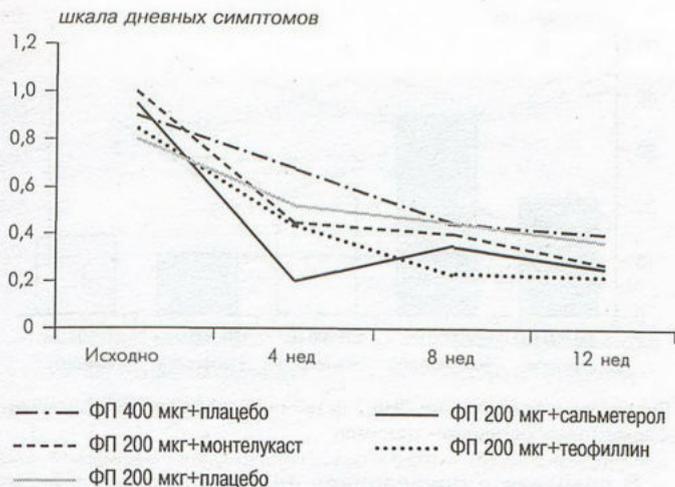


Рис. 2. Динамика дневных симптомов астмы (в баллах) при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

симптомов, имели нормальные показатели $ОФВ_1$. Среднее падение $ОФВ_1$ в пробе с физической нагрузкой составило 29%, время восстановления до исходных значений — около 20 мин, а площадь под кривой $\Delta ОФВ_1$ —время — около 2000 усл.ед.

Наличие ПНБ приводило к значительному нарушению КЖ больных, что проявлялось уменьшением объема повседневной активности детей (шкала "ограничение активности" равна $4,85 \pm 0,24$ усл.ед.), негативным влиянием заболевания на психоэмоциональную сферу пациентов (шкала "эмоциональная сфера" — $5,51 \pm 0,1$ усл.ед.), снижением интегративного показателя, характеризующего КЖ респондентов (шкала "общее качество жизни" — $5,8 \pm 0,23$ усл.ед.). Число детей, не испытывающих ограничений при физической активности (оценка $\geq 6,5$ балла по шкале "ограничение активности"), варьировало от 5 до 10%. Число детей с нормальным уровнем КЖ (оценка $\geq 6,5$ балла по шкале "общее качество жизни") не превышало 15%.

За 12 нед терапии из исследования были исключены 9 пациентов. Причем 7 детей (по два ребенка из

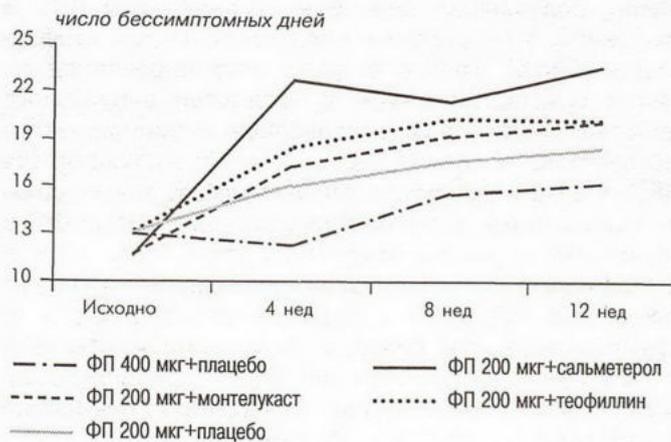


Рис. 3. Число бессимптомных дней при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

1, 4 и 5-й групп и один ребенок из 3-й группы) прекратили терапию в связи с увеличением частоты и тяжести дневных и ночных приступов астмы и ухудшением легочной функции. У одного ребенка (1-я группа) развилось обострение астмы, потребовавшее назначения системных кортикостероидов. Один пациент, получавший терапию ФП в суточной дозе 200 мкг в комбинации с плацебо, был исключен в связи с неявкой на контрольное исследование.

Несмотря на то что во всех группах частота дневных симптомов исходно соответствовала критериям хорошо контролируемой астмы, использование комбинированной терапии и увеличение дозы ИГК приводило к достоверному уменьшению этого показателя (рис. 2). При этом наиболее быстрый клинический эффект отмечен на фоне комбинированной терапии ФП и сальметерола. Так, через 4 нед после назначения этой комбинации лекарственных средств число дневных симптомов уменьшилось более чем в 3 раза ($0,92 \pm 0,18$ исходно до $0,28 \pm 0,16$, $p < 0,01$). При использовании комбинаций ФП с монтелукастом и пролонгированным теофиллином аналогичный результат отмечался лишь через 12 и 8 нед терапии соответственно. Удвоение дозы ИГК также приводило к достоверному снижению выраженности дневных симптомов ($0,87 \pm 0,15$ до $0,41 \pm 0,11$ балла к 12-й неделе лечения; $p < 0,05$), несколько уступающему по выраженности результату, полученному при использовании комбинированной терапии.

Уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов сопровождалось значимым увеличением числа бессимптомных дней (рис. 3). Следует отметить, что при использовании комбинированной терапии ФП и сальметерола, монтелукаста или теофиллина число дней, проходящих без симптомов астмы, увеличилось более значительно, чем при увеличении дозы ИГК. Причем при добавлении сальметерола к низким дозам ФП число бессимптомных дней возрастало быстрее, чем при применении других фармакотерапевтических режимов.

У пациентов, включенных в исследование, большинство скоростных показателей выдоха соответствовало нормальным значениям. Динамика этих показателей в течение 12-недельного курса терапии во всех фармакотерапевтических группах (включая и группу сравнения) была статистически не значимой.

При изучении способности различных фармакотерапевтических режимов предотвращать развитие постнагрузочного бронхоспазма были получены следующие результаты (рис. 4). Во 2-й группе пациентов, получавших комбинацию ФП с сальметеролом, уже через 2 ч после первого приема препарата в 50% случаев был зарегистрирован отрицательный тест с физической нагрузкой. При использовании ФП в суточной дозе 400 мкг и ФП в сочетании с монтелукастом у 30% пациентов не отмечалось явлений ПНБ в 1-е сутки терапии. В случае добавления к ФП пролонгированного теофиллина лишь у 15% пациентов

регистрировался отрицательный нагрузочный тест, что сопоставимо с результатами, полученными в группе сравнения (20% детей).

Через 1 нед комбинированной терапии ФП+сальметерол у 70% пациентов физическая нагрузка не приводила к значимому снижению скоростных показателей выдоха (см. рис.4). У 50% пациентов, получавших ФП в комбинации с монтелукастом, не отмечались явления ПНБ через неделю после начала исследования. Добавление к ФП пролонгированного теофиллина и удвоение дозы ИГК приводило к менее выраженному увеличению количества пациентов с отрицательным нагрузочным тестом (до 35 и 40% соответственно).

Продолжение терапии приводило к увеличению числа больных, у которых не отмечалось явлений ПНБ. К завершению исследования в группе было 75% больных, получавших ФП в сочетании с сальметеролом, по 60% — при назначении удвоенной дозы ФП или комбинированной терапии ФП и монтелукаста. Дополнительное использование пролонгированного теофиллина предотвращало развитие ПНБ у 50% детей, что также превосходило результаты, полученные в группе сравнения (33%).

Таким образом, при использовании ФП в сочетании с сальметеролом наблюдается наиболее быстрое и значимое улучшение переносимости физической нагрузки, что подтверждается максимальным количеством пациентов с отрицательным нагрузочным тестом на протяжении всего исследования. Несколько более медленное устранение явлений ПНБ отмечается на фоне комбинированной терапии низкими дозами ИГК в сочетании с монтелукастом или пролонгированным теофиллином, а также при удвоении дозы ФП.

В качестве одного из основных критериев эффективности терапии нами рассматривалось полное устранение явлений ПНБ, т.е. отсутствие положительных нагрузочных тестов у ребенка с первого до последнего дня исследования.

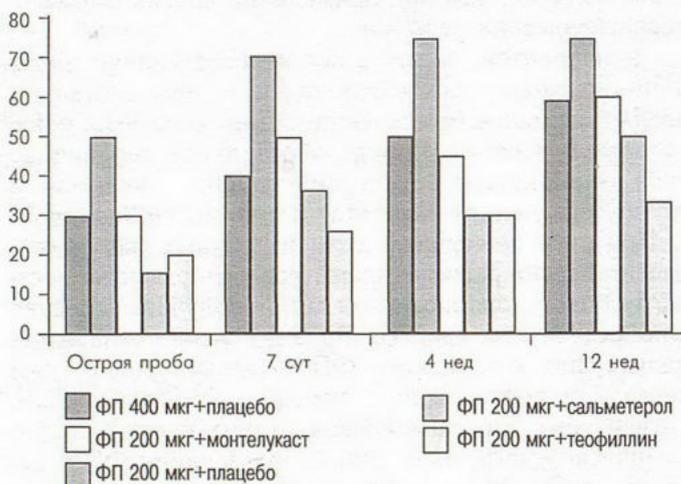


Рис.4. Число пациентов (ось ординат), у которых зарегистрированы отрицательные результаты пробы с физической нагрузкой при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

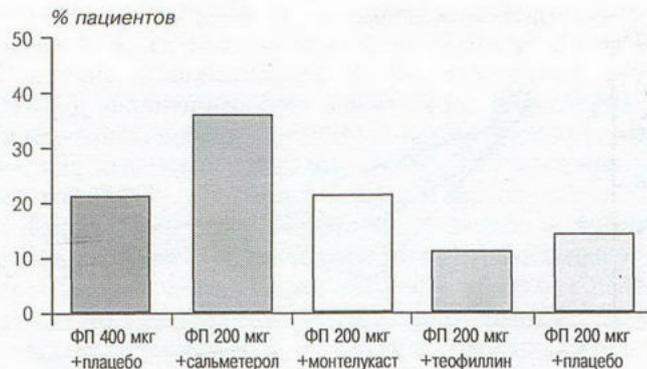


Рис.5. Полное устранение ПНБ у детей при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

В результате проведенной терапии 45% детей, использовавших комбинированную терапию ФП+сальметерол, продемонстрировали полное отсутствие бронхиальной обструкции, индуцированной физической нагрузкой, на протяжении всего исследования (рис.5). В группе пациентов, получавших ФП в дозе 400 мкг в сутки, полного устранения ПНБ удалось достичь лишь у 30% пациентов. Сходные результаты отмечены при использовании комбинации ФП+монтелукаст (25% пациентов).

Несмотря на то что среди детей, получавших ФП в сочетании с пролонгированным теофиллином, также выявлены пациенты, у которых удалось достичь полного устранения ПНБ, количество этих больных было сопоставимо с результатами, полученными в группе сравнения (по 10% больных).

В качестве критерия, характеризующего тяжесть ПНБ, у тех лиц, у которых не удалось достичь его полного устранения, использовали показатель площадь под кривой Δ ОФВ₁—время. Величина данного показателя зависит от степени падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и времени его восстановления до исходных значений и является чувствительным маркером тяжести ПНБ.

В течение 12-недельного исследования не отмечалось достоверных различий этого показателя у пациентов, получавших низкие и средние дозы ФП, а также ФП в сочетании с пролонгированным теофиллином (рис.6). Только на фоне комбинированной терапии с использованием β_2 -агонистов длительного действия отмечалось достоверное снижение этого показателя, начиная с 1-го дня исследования (на 38% к 12-й неделе терапии; $p < 0,05$). К завершению 12-недельного курса комбинированной терапии ФП и монтелукаста также отмечалось статистически значимое уменьшение площади под кривой Δ ОФВ₁—время (на 34% от исходных значений; $p < 0,05$). В группах пациентов, получавших удвоенную дозу ИГК и комбинированную терапию ФП и пролонгированным теофиллином, величина обсуждаемого показателя статистически незначимо выросла.

Уменьшение выраженности бронхиальной гиперреактивности при использовании комбинированной

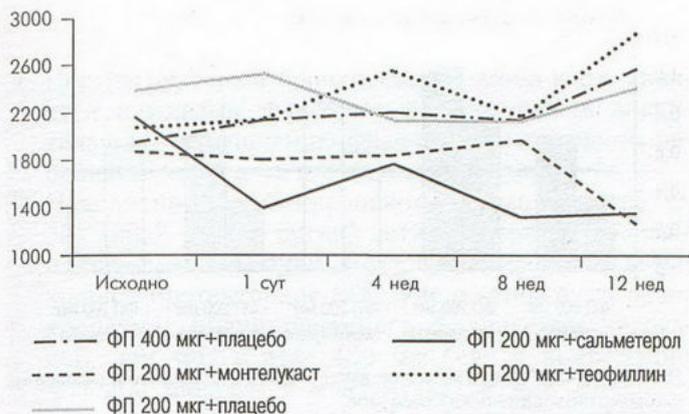


Рис.6. Изменение площади под кривой Δ ОФВ₁—время (в усл.ед.) при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

терапии, а также при удвоении дозы ИГК подтверждалось не только снижением частоты возникновения ПНБ, но и увеличением бронхопровоцирующей концентрации метахолина (рис.7). При этом наиболее быстрое возрастание $ПК_{20}$ отмечалось при добавлении к низким дозам ФП монтелукаста (с $0,45 \pm 0,17$ мг/мл исходно до $0,67 \pm 0,25$ к 4-й неделе исследования) и сальметерола (с $0,44 \pm 0,15$ мг/мл исходно до $0,66 \pm 0,25$ мг/мл). К окончанию периода активной терапии зафиксировано достоверное возрастание величины $ПК_{20}$ при использовании комбинаций ФП+монтелукаст, ФП+сальметерол, а также при удвоении дозы ФП (до $0,93 \pm 0,20$, $1,08 \pm 0,23$ и $0,93 \pm 0,33$ мг/мл соответственно; $p < 0,05$ для всех режимов). Не отмечено статистически значимого увеличения $ПК_{20}$ при добавлении к ФП пролонгированного теофиллина.

ПНБ — один из ключевых факторов, определяющих снижение КЖ у больных астмой [3]. Уменьшение частоты возникновения и тяжести ПНБ в течение первых 4 нед комбинированной терапии привело к повышению качества активной жизни детей (рис.8), что подтверждается приростом показателя шкалы

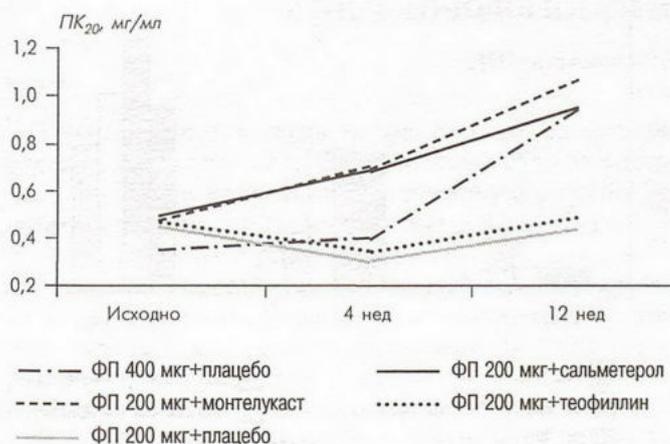


Рис.7. Изменение бронхопровоцирующей концентрации метахолина ($ПК_{20}$) на фоне проводимого лечения.

"ограничение активности" в группах детей, получавших ФП и монтелукаст (на 0,77 балла; $p < 0,05$), а также ФП и сальметерол (на 0,72 балла; $p < 0,05$). Увеличение дозы ИГК, а также использование в качестве препарата усиления пролонгированного теофиллина приводило к статистически незначимому приросту значения шкалы в течение первых 4 нед терапии. Тенденция к повышению уровня активности детей сохранялась на протяжении всего исследования. Несмотря на то что к окончанию 12-й недели во всех группах пациентов наблюдалось достоверное возрастание шкалы "ограничение активности", наиболее значимый прирост отмечен при комбинации ФП с сальметеролом (1,31 балла; $p < 0,005$) или с монтелукастом (0,97 балла; $p < 0,05$).

При использовании комбинированной терапии ФП+сальметерол, ФП+монтелукаст, а также удвоенной дозы ИГК значительно увеличилось число пациентов, которые не испытывали ограничений при физической активности (рис.9). Так, назначение ФП в дозе 400 мкг/сутки и комбинации ФП+сальметерол приводило к достижению нормальных значений шкалы "ограничение активности" ($\geq 6,5$ балла) у 35% детей уже через 4 нед после начала лечения. При использовании комбинации ФП с монтелукастом аналогичные значения достигнуты у 30% пациентов. Добавление к ФП пролонгированного теофиллина не привело к существенному изменению числа больных, не ограничивающих свою двигательную активность.

При продолжении лечения сохранялась тенденция к расширению физической активности пациентов. К завершению исследования не ограничивало свою активность 60% детей, получавших ФП+сальметерол, 50% — ФП+монтелукаст, 47% — удвоенную дозу ИГК, 33% — ФП+пролонгированный теофиллин, что превосходило результаты, полученные в группе сравнения (20%).

Прирост показателей шкалы, характеризующей общее КЖ, наблюдаемый через 12 нед комбинированной терапии ФП и сальметерола (1,03 балла; $p < 0,01$) превосходил данные, полученные у пациентов, получавших ФП в сочетании с монтелукастом

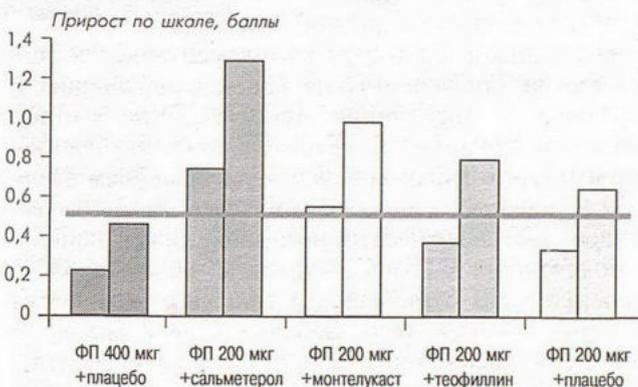


Рис.8. Шкала "ограничение активности" при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

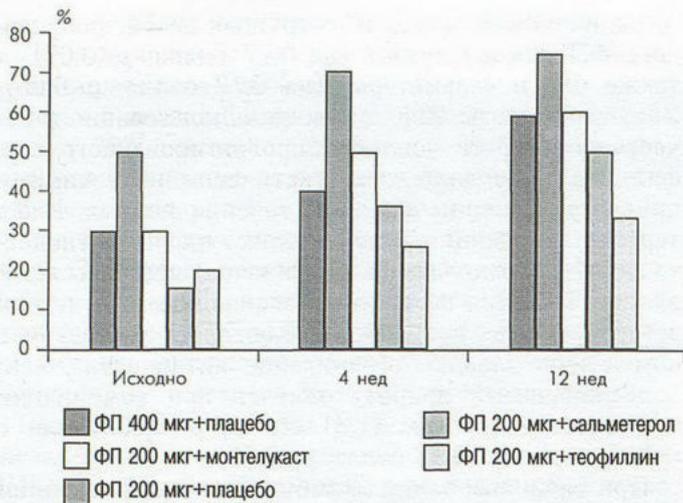


Рис.9. Число детей (в %), не имеющих ограничений двигательной активности на фоне проводимой терапии.

(0,84 балла; $p < 0,05$), удвоенную дозу ИГК (0,63 балла; $p < 0,05$) и комбинированную терапию ФП с пролонгированным теофиллином (0,71 балла; $p < 0,05$). В группах пациентов, принимающих ФП в сочетании с сальметеролом или монтелукастом, отмечалось более быстрое улучшение общего КЖ, чем при удвоении дозы ИГК и при использовании в качестве препарата усиления метилксантина (рис.10).

В группах пациентов, получавших комбинированную терапию с применением β_2 -агонистов длительного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, а также удвоенные дозы ИГК, отмечалось наибольшее число больных, достигших нормального КЖ через 4 нед терапии (35%).

К завершению исследования у 65% детей, получавших комбинированную терапию ФП+сальметерол, было достигнуто значение шкалы "общее качество жизни" более 6,5 балла (рис.11). При добавлении к ФП монтелукаста и удвоении дозы ИГК нормального КЖ достигли 50 и 47% детей соответственно. При использовании в качестве средства усиления пролонгированного теофиллина за первые 4 нед не было отмечено изменения общего КЖ, тем не менее к завершению исследования у 37% пациентов отмечались значения шкалы "общее качество жизни" более 6,5 балла.

Таким образом, благодаря комплементарности действия сальметерола и ФП на бронхоконстрикцию и аллергическое воспаление использование данной комбинации приводит к значительному улучшению течения БА, что характеризуется уменьшением выраженности дневных и ночных симптомов астмы и увеличением числа бессимптомных дней. Среди пациентов, получавших ФП в сочетании с сальметеролом, устранение ПНБ отмечалось у большего количества пациентов, чем при использовании других видов терапии. Существенно снизилась степень гиперреактивности бронхов, определяемая с помощью нагрузочного и метахолинового тестов. Подобные изменения привели к выраженному улучшению КЖ пациентов.

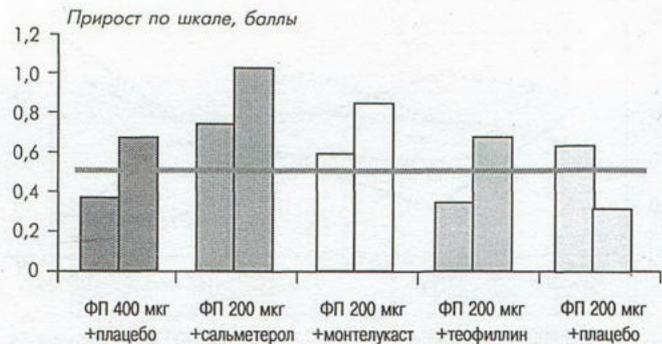


Рис.10. Шкала "общее качество жизни" при использовании различных фармакотерапевтических режимов.

Учитывая полученные результаты, оптимальным подходом к устранению ПНБ у детей с БА, регулярно получающих ИГК, является увеличение базисной противовоспалительной терапии за счет β_2 -агонистов длительного действия, что может быть достигнуто назначением комбинированных препаратов (серетид 50/100).

При индивидуальной непереносимости пациентами сальметерола в качестве терапии усиления целесообразно использовать монтелукаст. Данный вид комбинированной терапии также приводит к уменьшению выраженности симптомов астмы, снижению уровня бронхиальной гиперреактивности, улучшению переносимости физических нагрузок, а также повышению КЖ больных. Тем не менее положительная динамика, отмеченная при этом виде комбинированной терапии, уступала эффекту от использования в качестве препарата усиления сальметерола.

При недостаточном протекторном действии комбинированной терапии ИГК и β_2 -агонистами длительного действия в отношении ПНБ целесообразно увеличение дозы ИГК. Не выявлено существенного превосходства комбинации низких доз ИГК и пролонгированных теофиллинов по сравнению с монотерапией ИГК в низких дозах.

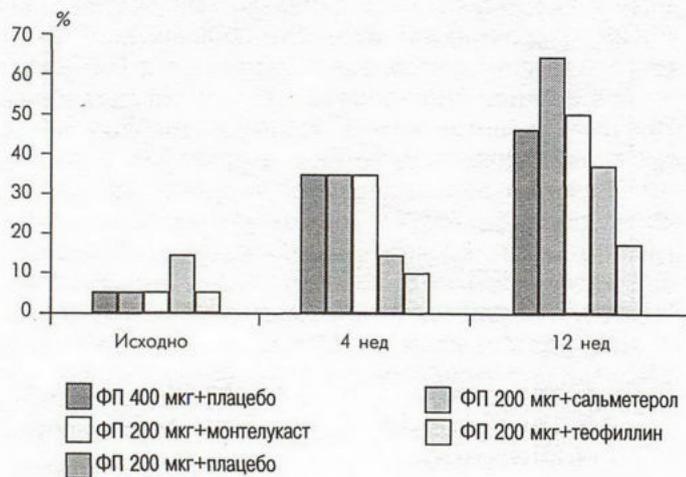


Рис.11. Число детей (в %), достигших нормального КЖ, на фоне проводимой терапии.

Выводы

1. Постнагрузочный бронхоспазм у детей с БА является ключевым фактором, приводящим к значительному ограничению физической активности ребенка и снижению его качества жизни.
2. Назначение комбинированной терапии (серетид 50/100 2 раза в сутки) детям со среднетяжелым и тяжелым течением БА оказывает более выраженное протекторное действие в отношении бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, чем ФП в дозе 400 мкг/сут и комбинации ФП 200 мкг/сут с монтелукастом или пролонгированным теофиллином. Использование комбинированной терапии с β_2 -агонистом длительного действия обеспечивает достижение нормального уровня физической активности и качества жизни у большинства больных.
3. В случае сохранения явлений ПНБ на фоне комбинированной терапии низкими дозами ФП и сальметерола целесообразно увеличение дозы ИГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы "Стандартизация тестов легочной функции".

- Официальный отчет "Европейского респираторного общества". М.: Пульмонология; 1993.
2. Чучалин А.Г., Соколов А.С., Пашкова Т.Л. и др. Опыт применения пролонгированного β_2 -симпатомиметика сальметерола у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1996; 2: 79–83.
 3. Шмушкович Б.И. Клиническая эффективность и механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении больных бронхиальной астмой. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997; Т.2: 224–253.
 4. Bleecker E.R., Welch M.J., Weinstein S.F. et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (6, pt 1): 1123–1129.
 5. Juniper E.F., Guyatt G.H., Willan A., Griffith L.E. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. J. Clin. Epidemiol. 1994; 47 (1): 81–87.
 6. Kelly K.D., Spooner C.H., Rowe B.H. Nedocromil sodium vs cromoglycate for preventing exercise induced bronchoconstriction in asthma. (Cochrane review). In: The Cochrane library. Oxford: Update Software; 2000; issue 3.
 7. Pedersen S. Safety aspects of corticosteroids in children. Eur. Respir. Rev. 1994; 4 (17): 33–43.
 8. Pollard S.J., Spector S.L., Yancey S.W. et al. Salmeterol versus theophylline in the treatment of asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997; 78 (5): 457–464.
 9. Ruffin P., Scheinmann P., De-Blic J. Exercise-induced asthma. Diagnosis, prophylaxis and treatment. BioDrugs 1997; 8 (1): 6–15.
 10. Taylor W.R., Newacheck P.W. Impact of childhood asthma on health. Pediatrics 1992; 90: 657–662.

Поступила 16.04.02

Обзоры

© АНАЕВ Э.Х., ЧУЧАЛИН А.Г., 2002

УДК 612.221.08

Э.Х.Анаев, А.Г.Чучалин

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Традиционные методы сбора секрета из нижних отделов дыхательных путей включают сбор мокроты, индуцирование мокроты и бронхоскопию с последующим бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). В настоящее время бронхоскопия с взятием БАЛ стала предпочтительным методом сбора образцов слизистой нижних отделов респираторного тракта. В последние годы ведется поиск менее инвазивных методов, которые легче использовать у амбулаторных пациентов, особенно у детей. В последнее время растет интерес к использованию выдыхаемого воздуха как к простому неинвазивному методу для получения образцов из нижних отделов дыхательных путей [40,54].

Бронхиальный секрет дистальных отделов респираторного тракта содержит несколько нелетучих и более 200 летучих соединений [45,63]. Хотя изначальные попытки были направлены на то, чтобы идентифицировать летучие субстанции, особенно оксид азота (NO), в настоящее время исследования ведутся для того, чтобы определить нелетучие макромолекулярные соединения, присутствующие в выдыхаемом воздухе, включая протеины, липиды, оксиданты и нуклеотиды. Эти макромолекулы представляют собой биомаркеры различных патологических процессов, происходящих в легких. Для анализа нелетучих субстанций требуется конденсация выдыхаемого воздуха путем его охлаждения.