

*Н.А.Геппе¹, А.В.Карпушкина¹, Е.Г.Кондюрина², Д.С.Коростовцев³,
А.Б.Малахов⁴, Н.А.Мокина⁵, В.А.Ревякина⁶, М.М.Чепурная⁷*

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛУТИКАЗОНА/САЛЬМЕТЕРОЛА
ПО СРАВНЕНИЮ С БЕКЛОМЕТАЗОНОМ И ФЛУТИКАЗОНОМ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

¹ Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова;

² Новосибирская академия постдипломного образования;

³ Кафедра аллергологии ЦИУ, Санкт-Петербург;

⁴ Кафедра педиатрии и пульмонологии,

Ивановская медицинская академия, Владимир;

⁵ Областная детская больница, Ростов-на Дону;

⁶ Областной детский санаторий, Самара;

⁷ Научный центр здоровья детей и подростков, Москва

**CLINICAL EFFICACY OF SALMETEROL/FLUTICASONE COMPARED WITH BECLOMETHASONE
AND FLUTICASONE IN CHILDREN WITH MODERATE TO SEVERE BRONCHIAL ASTHMA**

*N.A.Geppe, A.V.Karpushkina, E.G.Kondyurina, D.S.Korostovtsev, A.B.Malakhov,
N.A.Mokina, V.A.Revyakina, M.M.Chepurnaya*

Summary

The aim was to compare effects of salmeterol/fluticasone propionate 50/100 µg bd (FSL) via Discus™ device with fluticasone propionate (FP) 100 µg bd via Dischaler or beclomethasone dipropionate (BDP 200 µg bid) via Dischaler in 12-week multicentre randomised controlled trial involved 250 symptomatic children aged 4 to 10 yrs with moderate to severe asthma who had previously received beclomethasone dipropionate less than 400 µg daily or cromones. The treatment effectiveness was assessed using a diary card including measurement of asthma symptoms, peak expiratory flow (PEF), need in short-acting β₂-agonists, and a patient's consideration of treatment. The patients receiving FSL had significantly more symptom-free days (64.8 ± 21.8) versus the patients receiving FP (55 ± 23.9, *p* < 0,05) or BDP (52 ± 24.8, *p* < 0.05). The FSL patients had fewer days with rescue medication (10.2 ± 12.6) in comparison with the FP (24.9 ± 21.7, *p* < 0.001) and the BD patients (23.8 ± 20.1 *p* < 0.001). During first 4 weeks of the treatment the morning PEF rates were slightly higher in the FSL patients (114 ± 7 % pred.) versus the FP ones (107 ± 8 %) and BDP (106 ± 8 %). Significantly more FSL children and their parents were satisfied with the treatment (97 %) compared with 82 % of the FP and 68 % of the BDP patients (*p* < 0.001). Children did not have problems using the dry powder inhalers Discus and Dischaler. Adverse events were found in 4 FSL, 7 FP and 12 BDP patients (cold, cough after inhalation, sore throat). These effects were not severe. Thus, the combined treatment with low-dose FP and SL was more effective than two-fold higher dose BDP and the single therapy with low-dose FP in pediatric asthma patients.

Резюме

Цель исследования — сравнить эффективность комбинированной терапии низкими дозами флутиказона в сочетании с пролонгированным β₂-агонистом сальметеролом (Серетид 100/50 дважды в день — 1-я группа) с монотерапией флутиказона пропионатом в той же дозе (Фликсотид Ротадиск 100 мкг дважды в день — 2-я группа) или беклометазона дипропионатом в 2 раза большей дозе (Бекодиск 200 мкг дважды в день — 3-я группа) у детей 4–10 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой (БА).

Метод — многоцентровое открытое рандомизированное исследование в 3 параллельных группах в течение 12 нед. Все пациенты до включения в исследование имели симптомы БА и получали ингаляционные кортикостероиды (ИКС) или кромоны.

Результаты: за 12 нед. лечения у детей 1-й группы было достоверно больше дней без симптомов БА (64,8 ± 21,8), чем во 2-й (52 ± 24,8, *p* < 0,05) и 3-й (55 ± 23,9, *p* < 0,05) группах; в 1-й группе было меньше дней, когда требовался прием короткодействующих β₂-агонистов для купирования симптомов БА (1-я группа — 10,2 ± 12,6 дней, по сравнению со 2-й — 24,9 ± 21,7, и 3-й — 23,8 ± 20,1, *p* < 0,001). К концу лечения в 1-й группе, получавшей комбинированную терапию, показатели утренней ПСВ были выше (114 ± 7 % от должного, по сравнению со 2-й и 3-й группами — 107 ± 8 % и 106 ± 8 % соответственно). Значительно

больше родителей пациентов с БА были удовлетворены лечением Серетидом (97 %), чем в 2 других группах (во 2-й — 82 %, в 3-й — 68 %). За время лечения нежелательных явлений, возможно, связанных с приемом лекарств, в группе детей, получавших Серетид, не отмечено. Несерьезные нежелательные явления отмечены у 4 пациентов из 1-й группы, у 7 — из 2-й, у 12 — из 3-й группы (ОРЗ, кашель, першение в горле после ингаляции, усиление атопического дерматита). Отмены препаратов не потребовалось. Использование порошковых ингаляторов не вызывало трудностей у детей 4–10 лет.

Заключение: у детей с со среднетяжелой и тяжелой БА лечение комбинированным препаратом флутиказон пропионат + сальметерол в низкой дозе более эффективно, чем лечение одним флутиказоном в той же дозе или беклометазоном в 2 раза большей дозе.

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей. Целью лечения БА у детей является отсутствие нарушений сна, пропусков школы или другого детского учреждения, нормальный уровень активности, отсутствие необходимости в неотложной медицинской помощи и госпитализации, минимальная потребность в бронхолитиках для купирования приступов бронхоспазма, нормальная функция легких и удовлетворенность больных проводимым лечением [1].

В национальных и международных руководствах по лечению БА у детей [1–3] определено, что длительное непрерывное применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) является основной терапией больных тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Кортикостероиды — наиболее эффективные противовоспалительные средства. Они уменьшают воспаление дыхательных путей, подавляя клетки воспаления, клеточную пролиферацию, предупреждают повреждение эпителия и истончение базальной мембраны [4].

При лечении БА у детей преимущество отдается использованию средних доз иГКС (табл. 1), т. к. использование высоких доз может привести к возникновению системных побочных эффектов, наиболее серьезными из которых являются влияние на функцию надпочечников и рост ребенка [4–6].

Для повышения эффективности противоастматической терапии при лечении тяжелой и среднетяжелой

БА у детей, а также для предупреждения системного действия высоких доз иГКС в современных руководствах по лечению БА у детей рекомендуется комбинированная терапия иГКС совместно с длительно действующими β_2 -агонистами (ДД β_2 -агонистами) [1–3], к которым относятся сальметерол и формотерол.

Длительно действующие β_2 -агонисты воздействуют на клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей, вызывая расширение бронхов, уменьшают бронхиальную гиперреактивность, гиперплазию гладкой мускулатуры, а также выброс медиаторов воспаления [7].

Увеличение эффективности лечения при комбинации длительно действующих β_2 -агонистов с кортикостероидами достигается благодаря их индивидуальным механизмам и синергизму действия этих препаратов. Для достижения выраженного противовоспалительного действия требуется меньшее количество кортикостероида [8–10]. С другой стороны, добавление иГКС к β_2 -агонисту обеспечивает эффективное длительное бронхорасширяющее действие [11–13].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропионатом (50/100 мкг дважды в день) в сравнении с использованием беклометазона дипропионата (400 мкг в сут.) или флутиказона пропионата (200 мкг в сут.) в порошковых ингаляторах в течение 3 мес. у детей 4–10 лет со среднетяжелой и тяжелой БА.

Таблица 1

Суточные дозы ингаляционных кортикостероидов, использующихся в лечении детей с БА в зависимости от возраста [3]

Препарат / дозы (мкг)	Низкие		Средние		Высокие	
	> 12 лет	< 12 лет	> 12 лет	< 12 лет	> 12 лет	< 12 лет
Беклометазон-ХФК-пропеллент 42 или 84 мкг / вдох	168–504	84–336	504–840	336–672	> 840	> 672
Беклометазон-ГФК-пропеллент 40 или 80 мкг / вдох	80–320	80–160	240–480	160–320	> 480	> 320
Флутиказон ДАИ* 44, 110, 200 мкг / вдох ПИ** 50, 100, 250 мкг / вдох	88–264	88–176	264–660	176–440	> 660	> 440
Будесонид ПИ** 200 мкг / вдох	200–600	100–400	600–1200	400–800	> 1200	> 800

Примечание: *ДАИ — дозирующий аэрозольный ингалятор; **ПИ — порошковый ингалятор.



СЕРЕВЕНТ™

- Надежный контроль над симптомами бронхиальной астмы в течение 12 часов
- Высокая селективность, гарантирующая безопасность
- Возможность снижения дозы ингаляционных кортикостероидов при совместном применении
- Единственный бронходилататор, улучшающий качество сна у больных с бронхиальной астмой
- Удобство для пациента: одно - или двукратное применение в сутки
- Повышение качества жизни

Надежный эффект
в течение
12 часов

СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафоат)

Дозированный аэрозоль для ингаляций, 25 мкг сальметерола в одной дозе. В ингаляторе содержится 60 или 120 доз. Регистрационный номер: П № 012553/01-2000 от 28.12.2000.

Фармакологические свойства. Сальметерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов продолжительного действия (12 ч). **Показания к применению препарата. Взрослые:** Серевент показан: - для регулярного длительного лечения пациентов при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); - для предупреждения симптомов в ночное и/или дневное время, вызванных обратимой обструкцией дыхательных путей. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** для регулярного лечения пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме, включая профилактику бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. **Способ применения и рекомендуемые дозы. Взрослые:** Лечение бронхиальной астмы и ХОБЛ. По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Максимальная доза: по четыре ингаляции (4 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки.

Дополнительную информацию вы можете получить из листка-вкладыша к препарату или обратиться в представительство компании Глаксо Смит Кляйн.



Дозированный ингалятор, 25 мкг сальметерола в одной ингаляционной дозе, 60 доз в одном ингаляторе.

 GlaxoSmithKline

ГлаксоСмитКляйн
Фармасьютикалз
Представительство в России:
Россия, 117418 Москва,
Новочеремушkinsкая ул., 61
Тел.: +7 (095) 777-8900

Материалы и методы

Проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование в 3 параллельных группах у 205 детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Продолжительность лечения составила 3 мес. Исследование проводилось в 8 центрах 6 российских городов: Владимира, Москвы, Новосибирска, Самары, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону.

В статистический анализ были включены результаты исследования у 205 детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Серетид Мультидиск (далее по тексту — Серетид) получали 69 детей (1-я группа — 34 %), Бекодиск — 70 детей (2-я группа — 34 %), Фликсотид Ротадиск (далее по тексту — Фликсотид) — 66 детей (3-я группа — 32 %). Закончили исследование 200 детей.

Серетид Мультидиск — комбинированный препарат в порошковом ингаляторе, в состав которого входят флутиказона пропионат и ДД β_2 -агонист сальметерол (в одной ингаляционной дозе 50/100 мкг). Бекодиск — порошковый ингалятор, содержащий в одной ингаляционной дозе 200 мкг беклометазона дипропионата. Фликсотид Ротадиск — также порошковый ингалятор, в одной ингаляционной дозе которого содержится 100 мкг флутиказона пропионата. Независимо от используемого ингалятора, все дети осуществляли ингаляции 2 раза в день: утром и вечером.

Статистические расчеты показали, что число больных в группах было достаточным для сравнения эффективности лекарственных препаратов. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, средней продолжительности заболевания и выраженности клинических проявлений БА. Средние баллы дневных и ночных симптомов БА, показатели пикфлоуметрии, а также потребность в бронхолитиках не различались в 3 группах (табл. 2).

В исследование включались дети 4–10 лет (средний возраст детей в 3 исследуемых группах — $7,3 \pm 2$ года). Мальчики составляли большинство пациентов во всех группах (в среднем 70 %). Средняя продолжительность заболевания БА в исследуемых группах достоверно не различалась и составляла $4,07 \pm 2,1$ года.

Критериями включения в исследование являлись: наличие любых симптомов БА в дневные часы более 3 дней в неделю более 2 раз в день и любые симптомы БА в ночные часы. Терапия на момент включения в исследование: ингаляционные кортикостероиды (беклометазон/будесонид < 400 мкг/сут., флутиказона пропионат < 200 мкг/сут.), кромоны в любых дозах или отсутствие базисной терапии, использование короткодействующих β_2 -агонистов для купирования приступов БА не менее 3 дней в неделю. Ввод-

ный период, в течение которого пациенты продолжали получать терапию, использовавшуюся до скринингового визита, составил 2 нед.

Критериями исключения являлись тяжелые обострения БА, требовавшие лечения пероральными кортикостероидами в течение последних 3 мес. до включения в исследование, а также прием пролонгированных β_2 -агонистов и теофиллинов в течение 1 мес. до начала исследования.

Пациенты 4 раза посещали врача (исходно, в день назначения лечения, через 3 мес. лечения и спустя 2 нед. после окончания лечения) (рис. 1).

Сравнимаемыми показателями клинической эффективности были следующие:

- число дней без симптомов БА;
- число дней, когда требовался короткодействующий β_2 -агонист для купирования приступов;
- показатели пикфлоуметрии;
- число обострений БА;
- удовлетворенность семей пациента проводимым лечением;
- частота обращения за медицинской помощью;
- частота и выраженность нежелательных явлений за время лечения.

За время исследования удалось оценить также возможность использования порошковых ингаляторов у детей дошкольного возраста (4–6 лет).

Визиты к врачу и любая другая потребность в медицинской помощи, связанная с БА, фиксировались в дневнике наблюдения.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы *Statistica 6.0* ("StatSoft", USA).

Результаты

Изучение динамики баллов утренних симптомов БА за 3 мес. исследования показало достоверное уменьшение симптомов БА на фоне приема ингаляционных кортикостероидов и Серетиды (табл. 2). Средний балл утренних симптомов БА* на фоне Серетиды снизился с $1,2 \pm 0,2$ до $0,12 \pm 0,1$, на фоне Бекодиска — с $1,18 \pm 0,2$ до $0,22 \pm 0,13$, Фликсотиды — с $1,21 \pm 0,2$ до $0,2 \pm 0,14$ ($p < 0,05$ во всех 3 группах).

Выявлена достоверная разница в снижении баллов утренних симптомов между 3 исследуемыми группа-

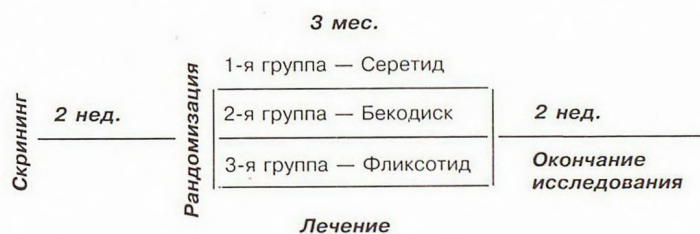


Рис. 1. Дизайн исследования

* Шкала баллов дневных и ночных симптомов БА: 0 — отсутствие симптомов; 1 — легкие кратковременные эпизоды; 2 — симптомы отмечаются большую часть дня/ночи, но не изменяют характера активности и сна; 3 — симптомы отмечаются большую часть дня/ночи и влияют на повседневную активность и сон.

Характеристика пациентов в исследуемых группах с демографическими и исходными клиническими данными

	1-я группа (Серетид)	2-я группа (Бекодиск)	3-я группа (Фликсотид)
Количество детей	69 (34 %)	70 (34 %)	66 (32 %)
Средний возраст (годы)	7,2 ± 2	7,6 ± 2,1	7,1 ± 2,2
Мальчики	64 %	69 %	79 %
Средняя длительность заболевания (годы)	4,2 ± 2,1	3,8 ± 1,9	4,1 ± 2,2
Средний балл утренних симптомов БА	1,2 ± 0,2	1,18 ± 0,2	1,21 ± 0,2
Средний балл ночных симптомов БА	0,7 ± 0,2	0,65 ± 0,2	0,9 ± 0,2
ПСВ утром (л / мин)	212 ± 17	232 ± 20	215 ± 20
ПСВ к предсказанным значениям (%)	85 ± 10	89 ± 11	86 ± 10
Число ингаляций бронхолитиков в день	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,4

ми со 2-й по 8-ю нед. лечения (рис. 2). Серетид оказывал более быстрый эффект в снижении этого показателя. К концу лечения практически ни у кого из пациентов утренних симптомов БА не отмечалось.

Подобная тенденция выявлена и при исследовании динамики ночных симптомов БА. Средние баллы ночных симптомов быстрее снижались в группе больных, получавших Серетид. В конце лечения не было достоверной разницы между группами, средние баллы ночных симптомов в 3 группах приближались к 0 (рис. 3).

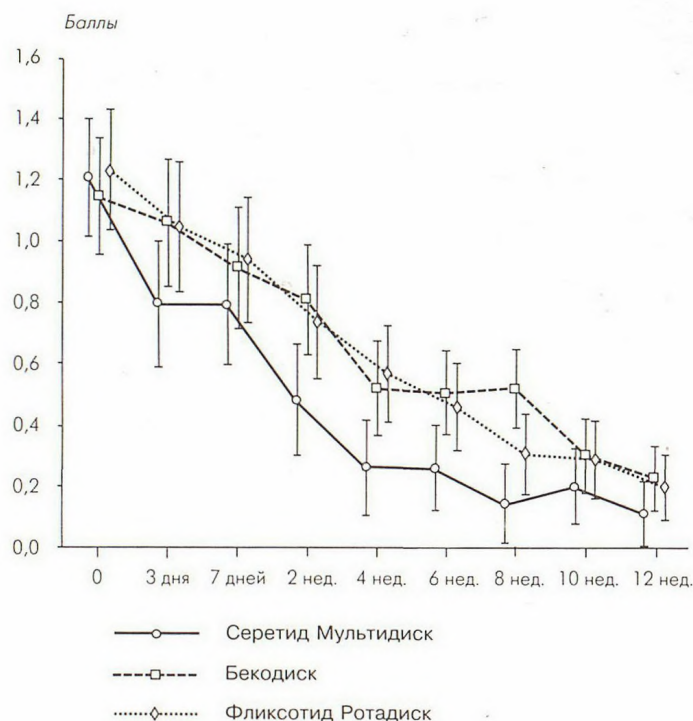


Рис. 2. Динамика дневных симптомов БА за 3 мес. лечения Серетидом Мультидиск 100/50 мкг х 2, Бекодиском 200 мкг х 2, Фликсотидом Ротадиском 100 мкг х 2

Сравнение числа дней без симптомов БА показало, что лечение детей Серетидом было достоверно более эффективным, чем лечение в 2 других группах. В 1-й группе отмечено наименьшее число дней без любых симптомов БА — 65 (достоверный интервал 21,9, $p < 0,05$); во 2-й группе — 52 дня (достоверный интервал 24,8, $p < 0,05$); в 3-й группе — 55 дней (достоверный интервал 23,8, $p < 0,05$). Не было достоверной разницы в числе дней без симптомов БА между 2-й и 3-й группами, получавшими Бекодиск и Фликсотид (рис. 4).

За 3 мес. лечения Серетидом детям достоверно реже требовался прием сальбутамола для купирования приступов БА (рис. 5). Так, в 1-й группе число дней,

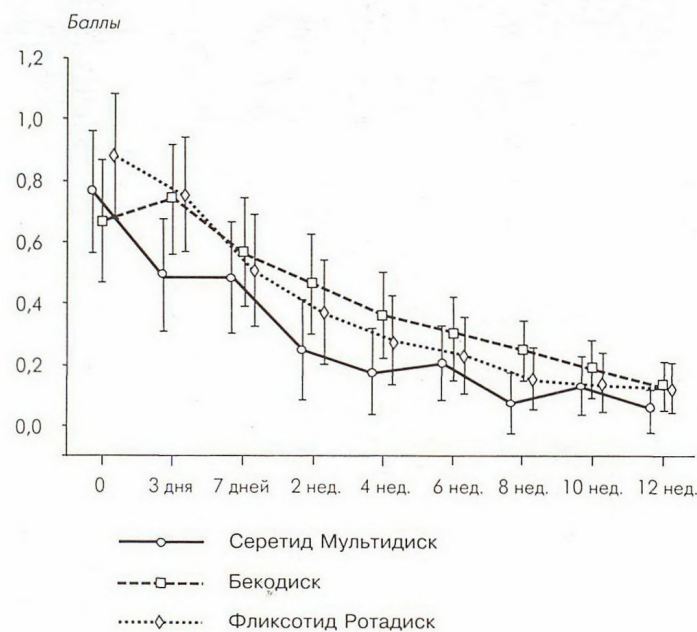


Рис. 3. Динамика ночных симптомов БА за 3 мес. лечения Серетидом Мультидиск 100/50 мкг х 2, Бекодиском 200 мкг х 2, Фликсотидом Ротадиском 100 мкг х 2

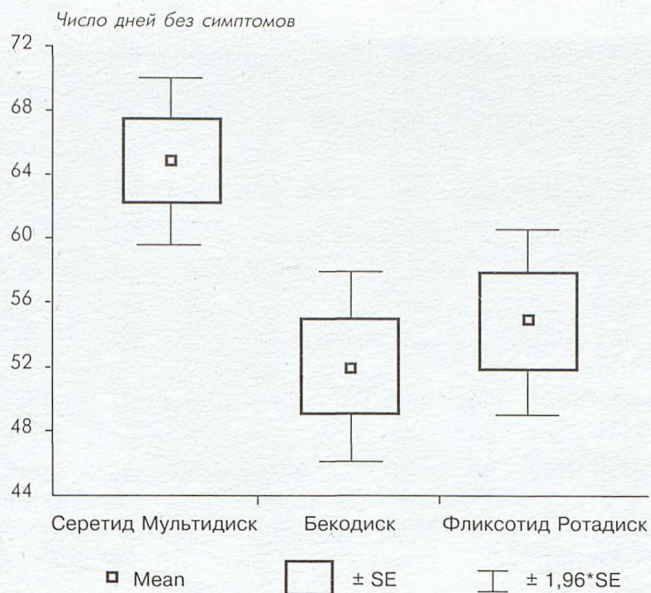


Рис. 4. Число дней без любых симптомов бронхиальной астмы за 3 мес. лечения Серетидом Мультидисксом 100/50 мкг x 2, Бекодисксом 200 мкг x 2, Фликсотидом Ротадисксом 100 мкг x 2

когда требовался бронхолитик, было $10 \pm 12,6$, во 2-й — $23,8 \pm 20,1$, в 3-й — $24,9 \pm 21,7$ ($p < 0,001$ между 1-й и двумя другими группами).

У пациентов, получавших Серетид, по сравнению с группами пациентов, получавших Бекодиск и Фликсотид, отмечался более высокий и более быстрый от начала терапии прирост утренней ПСВ (рис. 6).

За время исследования изучалась частота возникновения обострений БА. Основным провокатором обострений заболевания являлась респираторная инфекция. На фоне лечения Серетидом было достовер-

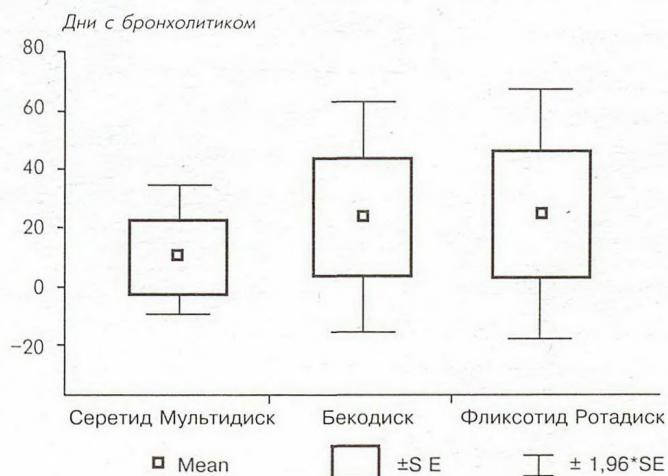


Рис. 5. Число дней, когда требовался бронхолитик, за 3 мес. лечения Серетидом Мультидисксом 100/50 мкг x 2, Бекодисксом 200 мкг x 2, Фликсотидом Ротадисксом 100 мкг x 2

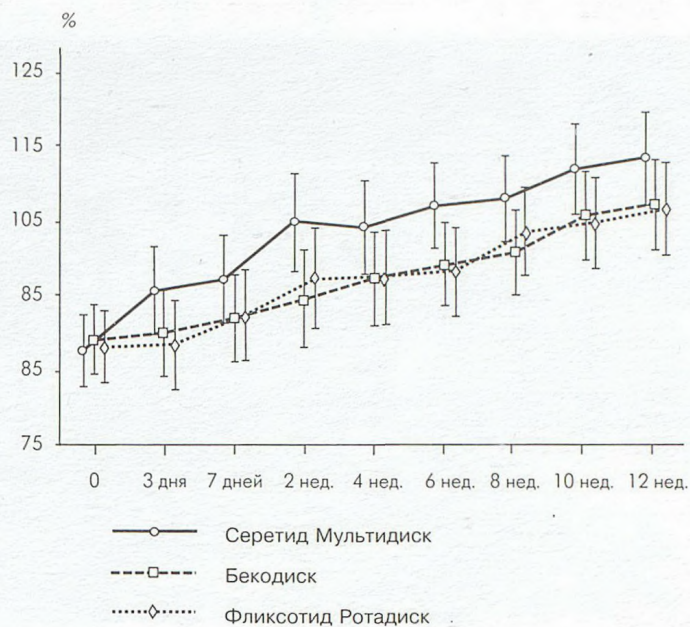


Рис. 6. Показатели утренней ПСВ по отношению к норме (%) за 3 мес. лечения Серетидом Мультидисксом 100/50 мкг x 2 (1), Бекодисксом 200 мкг x 2 (2), Фликсотидом Ротадисксом 100 мкг x 2 (3)

но меньше пациентов, имевших обострения заболевания (37%), чем в 2 других группах (во 2-й — 72%, в 3-й — 65%) (рис. 7). Если пациент переносил более 2 обострений БА, он исключался из исследования. По этой причине 1 пациент, получавший Бекодиск, был исключен из исследования в связи с необходимостью пересмотра терапии.

Для исследования эффективности лечения исследуемыми препаратами в дневник наблюдения был включен субъективный показатель, оцениваемый родителями — физическая активность ребенка в баллах*. В начале лечения у большинства детей, включенных в исследование, физическая активность была резко снижена. На фоне терапии Серетидом, Бекодисксом и Фликсотидом отмечен достоверный прирост баллов



Рис. 7. Распределение пациентов с обострениями БА, получавших в течение 3 мес. Серетид Мультидиск, Бекодиск, Фликсотид Ротадиск

0 — нет обострений; 1 — одно обострение; 2 — два обострения; 3 — три обострения

* Шкала баллов активности ребенка: 0 — активность ребенка резко снижена; 1 — активность несколько снижена, симптомы астмы возникают при нагрузке; 2 — физическая активность в норме; 3 — физическая активность выше обычной, с отсутствием симптомов астмы.

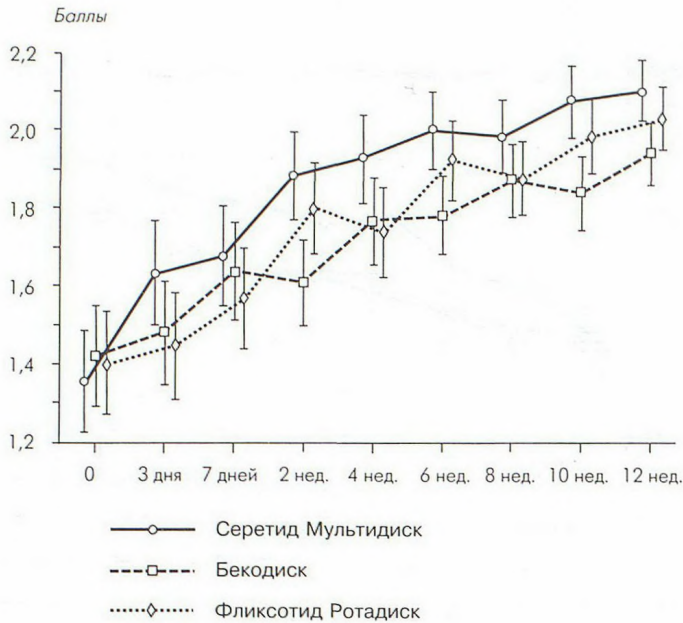


Рис. 8. Баллы физической активности ребенка за 3 месяца лечения Серетидом Мультидиск 100/50 мкг x 2 (1), Бекодиском 200 мкг x 2 (2), Фликсотидом Ротадиском 100 мкг x 2 (3)

физической активности (рис. 8). Физическая активность детей на фоне лечения Серетидом была выше, чем в двух других группах. На 2-й нед. лечения баллы физической активности детей в 1-й группе были достоверно выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$).

Сравнение потребности в медицинской помощи

При опросе родителей было установлено, что за 3 мес. до включения в исследование больше половины детей нуждались в госпитализации. На фоне лечения исследуемыми препаратами были госпитализированы лишь 3 ребенка из 2-й группы. Средняя продолжительность госпитализации составляла $16,2 \pm 1,9$ дня. Госпитализации были связаны с обострением БА на фоне гриппа.

Почти каждый пациент из 1-й группы за 3 мес. до включения в исследование имел симптомы БА, требующие экстренной медицинской помощи. За время лечения исследуемыми препаратами только 5 пациен-

тов нуждались в скорой помощи. Разница между исследуемыми группами была недостоверной (табл. 3).

Во 2-й и 3-й группах больше пациентов нуждались в дополнительном посещении врача, чем в 1-й группе (табл. 3). Вызывали врача на дом по поводу БА также чаще в группе больных, получавших Бекодиск.

Пропуски детьми детских школьных и дошкольных учреждений и работы их родителями

Анкетирование показало, что не посещают детские школьные или дошкольные учреждения из-за астмы 20 % детей, 76 % детей ходят в школу или детский сад (4 % не посещают по другой причине). Показателем эффективности 3 исследуемых препаратов служило низкое число пропусков детских учреждений из-за БА. Лечение привело к значительному снижению пропусков по болезни. В 1-й группе из-за астмы было пропущено $7 \pm 1,9$ дня, во 2-й группе — $7,5 \pm 2,5$, в 3-й — $5 \pm 2,5$ дня.

Не могут работать из-за астмы ребенка 11 % матерей, у 81 % детей матери работают (8 % не работают по другой причине). Статистический анализ показал, что не было разницы в пропусках работы родителями в 3 исследуемых группах. В 1-й группе пропуски составили $9,2 \pm 9,4$ дня, во 2-й — $9,1 \pm 12,1$ дня, в 3-й — $8,9 \pm 10,4$ дня. В более чем половине случаев с ребенком, пропускающим по болезни детское учреждение, дома остается кто-либо из неработающих родственников (чаще всего бабушка).

Были удовлетворены лечением Серетидом 97 % больных и их родителей, во 2-й группе этот показатель был существенно ниже — 68 %, в 3-й группе — 82 %. Этот показатель достоверно не отличался от оценки эффективности лечения врачом.

Окончили исследование 200 больных. 5 детей были исключены из исследования. Из 1-й группы пациентов, получавших Серетид, выбыл 1 ребенок. Родители ребенка в начале исследования отказались в нем участвовать. Во 2-й группе из исследования исключены 2 больных: 1-й — в связи с отсутствием эффекта и возникновением 3-го обострения БА, у 2-го — родители отказались давать лекарство на фоне тяжелой

Таблица 3

Потребность в медицинской помощи за время исследования

Медицинская помощь	1-я группа (Серетид)		2-я группа (Бекодиск)		3-я группа (Фликсотид)	
	Число обращений	% пациентов	Число обращений	% пациентов	Число обращений	% пациентов
Посещение врача	53	28 %	77	39 %	43	33 %
Вызовы врача на дом	6	9 %	24	19 %	19	14 %
Скорая помощь	2	3 %	2	3 %	1	2 %
Госпитализации	0	0	3	4 %	0	0

Нежелательные явления на фоне приема исследуемых препаратов

Группы	ОРЗ		Кашель после ингаляции		Першение в горле		Зуд, высыпания на коже	
	Кол-во	Выбыли	Кол-во	Выбыли	Кол-во	Выбыли	Кол-во	Выбыли
1-я	4	0	0	0	0	0	0	0
2-я	11	1	1	0	0	0	0	0
3-я	4	2	1	0	1	0	1	0
Всего 23	19	3	2		1		1	

респираторной инфекции (грипп). В 3-й группе также выбыли 2 пациента из-за ОРВИ. В обоих случаях родители самостоятельно решили прекратить прием препарата. Разница в числе выбывших пациентов между 3 группами не достоверна.

Нежелательные явления отмечены у 23 детей (11 %): в 1-й группе — 4 ребенка (6 %), во 2-й — 12 (17 %), в 3-й — 7 детей (11 %). Более половины пациентов, имевших нежелательные явления, были из 2-й исследуемой группы (Беккодиск). Наиболее распространенным нежелательным явлением во всех 3 группах (18 случаев) было возникновение острой респираторной инфекции. У 2 пациентов возникал кашель после ингаляции (1 — из 2-й группы, 1 — из 3-й); 1 больной из 3-й группы жаловался на першение в горле после ингаляции; у 1 больного с атопическим дерматитом из этой группы отмечалось усиление высыпаний и зуда кожи в первые дни приема препарата, исчезнувшие самостоятельно (табл. 4).

Установить связь респираторной инфекции с приемом препарата достаточно трудно, т. к. исследование проводилось в эпидемический период заболеваемости гриппом. За исключением 3 вышеописанных случаев, когда родители самостоятельно отменили препарат на фоне ОРЗ, что привело к исключению пациентов из исследования, в остальных ситуациях отмены препаратов не потребовалось. Ни одно из описанных нежелательных явлений не было расценено как серьезное.

Эффективность лечения в 2 возрастных группах

Представляется интересным сравнение эффективности результатов лечения в 2 возрастных группах — детей 4–6 лет и 7–10 лет. Все исследуемые препараты назначались в порошковой форме в виде ингаляторов, активируемых вдохом (Ротадиск и Мультидиск). В Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2002) отмечается сложность использования порошкового ингалятора у детей 4–6 лет, и эта форма ингалятора рекомендуется к применению детям старше 6 лет. Однако полученные обобщенные данные результатов назначения порошковых ингаляторов у детей дошкольного возраста убедительно показали, что использование Мультидиска и

Ротадисков не вызывало сложностей у детей 4–6 лет, включенных в исследование. В обеих возрастных группах отмечено значительное снижение симптомов БА начиная с 1-й нед. лечения. Суммарные средние баллы симптомов БА в течение дня у детей 4–6 лет до лечения были $1,36 \pm 0,2$, после лечения — $0,2 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

Отмечен значительный прирост показателей пикфлоуметрии у детей младше 7 лет. Процент утренней ПСВ по отношению к норме до лечения составил 90 ± 7 , после лечения — 117 ± 5 ($p < 0,001$).

Некоторые родители отмечали значительно большую эффективность препарата в порошковой форме по сравнению с аэрозольной, которую они использовали перед включением в исследование. Всем детям нравились ингаляционные устройства.

Обсуждение

Беклометазона дипропионат и флутиказона пропионат — ингаляционные глюкокортикостероиды, наиболее часто используемые в настоящее время в лечении БА. Для достижения одинакового клинического эффекта достаточно в 2 раза меньшей дозы флутиказона, чем при лечении будесонидом и беклометазоном [4]. Это было подтверждено нашим исследованием: не по одному из сравниваемых показателей назначение беклометазона 400 мкг/сут. не превосходило по эффективности назначение флутиказона 200 мкг/сут. у детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Это важно учитывать, т. к., по-видимому, у беклометазона имеется наиболее высокий риск системного действия, что объясняется его фармакологическими характеристиками [14].

Доза назначения флутиказона 200 мкг/сут. является минимально эффективной. Наиболее эффективным подходом к терапии тяжелой БА является назначение с самого начала адекватной дозы ингаляционных кортикостероидов (более 400 мкг для беклометазона дипропионата), и в случае достижения полного длительного контроля над астмой доза может быть снижена до поддерживающей [2, 4, 15]. Однако повышение дозы ингаляционных кортикостероидов влечет за собой увеличение риска системных эффектов, поэтому наи-

более целесообразный путь — добавление к терапии длительно действующих бронхолитиков.

В настоящем исследовании был установлен превосходящий клинический эффект комбинации сальметерола и флутиказона по сравнению с монотерапией беклометазоном и флутиказоном. Это объясняется молекулярным механизмом действия, основанном на синергизме этих препаратов [7, 16].

Очень важно объяснение техники ингаляции противостатических препаратов. Известно, что даже при максимально правильно выполненной ингаляции из дозирующего аэрозольного ингалятора в легкие проникает не более 14–20 % ингалируемого вещества, остальное — оседает в ротоглотке или выносится в глотку из бронхов мерцательным эпителием и проглатывается [17]. Для повышения эффективности ингаляции из дозирующего аэрозоля используется спейсер [18–19].

Порошковые ингаляторы Мультидиск и Ротадиск активируются вдохом, так что поступление лекарственного вещества в легкие сопоставимо с использованием спейсера при дозирующем аэрозольном ингаляторе [20]. Более того, отмечено, что применение порошковых ингаляторов уменьшает риск системных побочных эффектов [21]. В нашем исследовании ни у кого из пациентов, включая детей 4–6-летнего возраста, не выявлено трудностей с использованием порошковых ингаляторов.

Лечение БА с помощью Мультидиска обеспечивает правильное выполнение предписаний врача за счет простоты использования ингаляционного устройства (лекарство находится в ингаляторе), легкости контроля приема лекарства (наличие счетчика доз) и удобства схемы лечения (назначение препарата 2 раза в день — утром и вечером). Кроме того, всем детям нравилось использовать ингалятор, поэтому они часто сами напоминали родителям о необходимости приема лекарства.

Заключение

Проведенное исследование показало, что назначение ингаляционных кортикостероидов детям со среднетяжелой и тяжелой БА приводит к исчезновению симптомов БА и улучшению функции внешнего дыхания, что повышает физическую активность ребенка, снижает обращение за медицинской помощью и количество госпитализаций. За 3 мес. лечения исследуемыми препаратами удалось достигнуть целей лечения БА, поставленных GINA, 2002.

Исследование показало, что Серетид (100/50 мкг дважды в сут.) превышает по эффективности Фликсотид (100 мкг дважды в сут.) и Бекодиск, использованный в 2 раза более высокой дозе (200 мкг дважды в сут.), по наиболее важным индикаторам эффективности лечения: числу дней без симптомов БА и дней, когда требовался бронхолитик, а также по количеству обострений. В группе больных, получавших Серетид, был отмечен более быстрый эффект в снижении дневных и ночных симптомов БА.

Применение ингаляционных кортикостероидов в порошковой форме не вызывало трудностей у детей 4–6 лет. Лечение в этой группе было так же эффективно, как и у более старших детей.

Не выявлено серьезных нежелательных явлений во время приема препаратов. Наиболее распространенным нежелательным явлением было возникновение респираторной инфекции, которое чаще отмечалось в группе детей, принимавших Бекодиск.

Удовлетворенных проведенным лечением пациентов и их родителей было значительно больше в 1-й группе, чем в двух других.

Все 3 препарата эффективно снижали потребность в медицинской помощи.

Выводы

1. Лечение детей 4–10 лет со среднетяжелой и тяжелой БА при использовании комбинации флутиказона с сальметеролом (Серетид Мультидиск 50/100 мкг дважды в сут.) было более эффективным, чем флутиказоном в той же дозе (Фликсотид Ротадиск 100 мкг дважды в сут.) и беклометазоном в 2 раза более высокой дозе (Бекодиск 200 мкг дважды в сут.).
2. Большая клиническая эффективность при лечении комбинацией флутиказона с сальметеролом привела к меньшей потребности в медицинской помощи, по сравнению с двумя другими препаратами.
3. Использование порошковых ингаляторов, таких как Мультидиск и Ротадиск, возможно у детей начиная с 4-летнего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA, 2002). Институт сердца, легких и крови. Пересмотр 2002.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". Рус. мед. журн. 1998; 6 (2, прил.): 3–48.
3. National Asthma Education and Prevention Program Quick Reference: NAEPP Expert Panel Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update on Selected Topics 2002. NIH Publication No 02–5075.
4. Barnes P., Pederson S, Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids new developments. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (3): S1–S53.
5. Sorva R., Turpeinen M., Juntunen K. et al. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 90: 808–815.
6. Sim D., Griffiths A. Armstrong D. et al. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. Eur. Respir. J. 2003; 21 (4): 633–636.
7. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol. Life Sci. 1993; 52 (26): 2131–2147.
8. Eickelberg O., Roth M. et al. Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by β_2 -adrenergic receptor antagonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. J. Biol. Mol. Chem. 1999; 274 (2): 1005–1010.
9. Oddera S., Silvestri M., Testi R., Rossi G.A. Salmeterol enhances the inhibitory activity of dexamethasone on allergen-induced blood mononuclear cell activation. Respiration 1998; 65 (3): 199–204.

10. Anenden V., Egemba G., Kessel B. et al. Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 157s.
11. Tan K.S., Grove A., McLean A. et al. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subselectivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 28–35.
12. Bouquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1720–1745.
13. Collins S., Caron M.G., Lefkowitz R.J. β -Adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 9067.
14. Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids: new developments relevant to updating the Asthma Management Guidelines. *Respir. Med.* 1996; 90: 379–384.
15. Dahl R., Lundback B., Malo J.L. et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. *Chest* 1993; 104: 1352–1358.
16. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M. Addend salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
17. Newman S.P. Deposition and effects of inhalation aerosol (thesis). Lund: Rahms Trycken; 1983.
18. Dolovich M., Ruffino R.E., Roberts R. et al. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981; 80 (suppl. 65): 911–915.
19. O'Callaghan C., Barry P. Delivering inhaled corticosteroids to patients. *Br. Med. J.* 1999; 318: 410–411.
20. Brocklebank D., Wright J., Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *Br. Med. J.* 2001; 323: 896.
21. Williams J. Efficacy and ease of use of the fluticasone propionate multi-dose powder inhaler compared with the budesonide reservoir powder device in asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (suppl. 19): 469s.

Поступила 01.11.04

© ЛИВЕРКО И.В., УБАЙДУЛЛАЕВ А.М., 2004

УДК 616.248-07:616-008.934.5-074

И.В.Ливерко, А.М.Убайдуллаев

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ФАКТОРЫ РИСКА

НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, г. Ташкент

DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA:
INCIDENCE, DIAGNOSIS, RISK FACTORS

I.V.Liverko, A.M.Ubaydullaev

Summary

We interviewed 312 patients with diabetes mellitus and 545 patients with bronchial asthma to determine association frequency of asthma and diabetes mellitus in probands. The peak flowmetry monitoring was performed in the diabetes patients to assess daily bronchial lability, and the glycosylated protein level and the glucose tolerability test were made in the asthma patients. The results of the investigations did not show negative correlation between these two multifactorial diseases. The genetic predisposition to diabetes or metabolic syndrome in families appears to be a resolving factor for carbohydrate metabolic disorders developing in bronchial asthma patients.

Резюме

С целью выявления частоты сочетаемости бронхиальной астмы (БА) и сахарного диабета (СД) у пробандов и установления наличия между ними корреляционных взаимоотношений были опрошены 312 больных СД и 545 больных БА. Больным СД также проводилось пикфлоуметрическое мониторирование с оценкой суточной лабильности бронхов, больным БА — исследование уровня гликолизированных белков, тест толерантности к глюкозе. Результатами исследования не установлено отрицательной корреляции между этими 2 мультифакториальными заболеваниями, и, вопреки существующему мнению о том, что диабетики не болеют астмой, а астматики не болеют диабетом, выяснилось, что пробанды-диабетики и пробанды-астматики болеют, и не реже, чем в общей популяции. Разрешающим фактором развития углеводных нарушений у больных БА, получающих стероидную терапию, является генетическая отягощенность в семьях либо по СД, либо по метаболическому синдрому.