

## Новое в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, г. Москва

N.A.Gheppae, A.R.Denisova, N.I.Sokolova

## News of combined therapy of moderate and severe asthma in children

### Summary

Efficiency of different regimens of long-term maintenance combined therapy with budesonide / formoterol (fixed doses in the 1st group and flexible doses in the 2nd group) was evaluated in 60 moderate or severe bronchial asthma children during 12 weeks. The 2nd group patients demonstrated more prominent improvement in all asthma symptoms. Frequency of asthma attacks decreased significantly in both the groups within the follow-up period (from  $3.5 \pm 0.18$  to  $1.27 \pm 0.14$  ( $p < 0.05$ ) in the 1st group and from  $2.5 \pm 0.2$  to  $0.25 \pm 0.09$  ( $p < 0.01$ ) in the 2nd group). Three months after starting the treatment, need in short-acting  $\beta_2$ -agonists greatly decreased in the 2nd group ( $1.37 \pm 0.19$  vs  $0.5 \pm 0.09$ ;  $p < 0.044$ ). Lung function parameters (PEF, FEV<sub>1</sub>) came to normal in both the groups. The total number of doses of budesonide / formoterol spent for 12 weeks differed between the groups:  $168 \pm 4.2$  doses per 1 children, or  $262.8 \pm 8.3$   $\mu$ g of budesonide per 1 day per 1 children in the 1st group and  $114 \pm 3.9$  doses per 1 children, or  $185.6 \pm 5.6$   $\mu$ g of budesonide per 1 day per 1 children in the 2nd group ( $p < 0.05$ ). Therefore, the maintenance therapy with flexible-dose budesonide / formoterol was more effective than fixed-dose regimen in terms of reduction in exacerbation rate, need in short-acting  $\beta_2$ -agonists and the total amount of inhaled corticosteroids used.

### Резюме

В работе проведено сравнение эффективности различных вариантов длительной поддерживающей комбинированной терапии будесонидом / формотеролом (фиксированные дозы в 1-й группе и переменные дозы во 2-й группе) при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме (БА) у детей в течение 12 нед. В исследование были включены 60 детей в возрасте от 6 до 18 лет. Более выраженным являлось снижение всех проявлений БА у пациентов 2-й группы. В течение всего наблюдения отмечалось достоверное снижение частоты приступов как в 1-й ( $3,5 \pm 0,18$  до  $1,27 \pm 0,14$ ;  $p < 0,05$ ), так и во 2-й группе ( $2,5 \pm 0,2$  до  $0,25 \pm 0,09$ ;  $p < 0,01$ ). Через 3 мес. от начала лечения потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия была достоверно ниже во 2-й группе ( $1,37 \pm 0,19$  против  $0,5 \pm 0,09$ ;  $p < 0,044$ ). Показатели ФВД (ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>) нормализовались в обеих группах. Суммарное количество примененных доз комбинации будесонида / формотерола являлось различным. За 12 нед. наблюдения пациенты 1-й группы использовали  $168 \pm 4,2$  доз/реб. ( $262,8 \pm 8,3$  мкг будесонида/сут/реб.), а пациенты 2-й группы —  $114 \pm 3,9$  доз/реб. и ( $185,6 \pm 5,6$  мкг будесонида/сут/реб.) при  $p < 0,05$ . Режим гибкого дозирования будесонида / формотерола по сравнению с фиксированным более эффективен с позиций снижения числа обострений, частоты применения короткодействующих бронхолитиков по потребности и суммарного суточного количества примененных ингаляционных глюкокортикостероидов.

Врачи всех стран озабочены стремительным ростом аллергических заболеваний. Сегодня каждый пятый житель планеты страдает какой-либо формой аллергии. Особое беспокойство вызывает увеличение распространенности такого грозного аллергического заболевания, как бронхиальная астма (БА). По данным современных эпидемиологических исследований, проведенных в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества, среди взрослого населения астма регистрируется более чем в 5 % случаев, дети болеют чаще — до 10 %. Так, по данным официальной статистики в 2004 г. у детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость БА составляла 189,5 тыс., распространенность — 1142,1 на 100 тыс. детского населения, а у подростков от 14 до 18 лет — 635,4 тыс. и 1247,3 тыс. соответственно. Число детей, страдающих БА, как младшего, так и старшего возраста с 1997 г. по 2004 г. выросло в 1,5-2 раза [1].

В программном документе по диагностике, морфологии, классификации, лечению и профилактике

БА "Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы" (пересмотр от 2005 г., 2006 г. [2]) она определяется как хроническое воспалительное заболевание бронхиального дерева, в формировании которого принимают участие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты и др. Исходя из этой концепции, основу терапии составляют препараты, влияющие на воспалительный процесс. Задачей врача является добиться максимального клинического эффекта, используя минимальное количество лекарственных препаратов.

В настоящее время доказано, что наиболее эффективными препаратами для контроля БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). В национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (пересмотр от 2006 г.) [3] назначение иГКС рекомендуется при стартовой терапии у больных БА средней тяжести (предпочтительны низкие и средние дозы). Часто, если течение БА остается нестабильным и не контролируется

назначенными дозами иГКС, перед врачом возникает вопрос, повышать дозу иГКС или использовать их комбинацию с другими препаратами. Для обеспечения безопасного профиля применяемой терапии, согласно современным данным, наиболее обоснованным является подбор минимально возможных эффективных доз иГКС в комбинации с другим препаратом ("Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", пересмотр от 2006 г.) [3].

Из всех иГКС будесонид является единственным с доказанной возможностью применения один раз в день [4]. Будесонид имеет установленный профиль безопасности при беременности [5], не влияет на окончательный рост детей после длительного применения [6].

При недостаточном контроле симптомов БА терапевтически более выгодным является назначение комбинации невысоких доз иГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ДДБА), чем удвоение дозы стероидов [7]. Комбинированная терапия способна значительно улучшить функцию легких, уменьшить число ночных симптомов, снизить потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия и уменьшить число обострений (КДБА).

Формотерол, относящийся к ДДБА, является полным агонистом  $\beta_2$ -рецепторов. Бронходилатационное действие 4,5 мкг формотерола начинается быстро в пределах 2–4 мин [8]. Формотерол обладает средней липофильностью (жирорастворимостью). Как и сальбутамол, он быстро диффундирует к рецептору (быстрое начало действия), но, в отличие от сальбутамола, также диффундирует в липидный слой клеточной мембраны, откуда выделяется в течение длительного периода времени, активируя  $\beta_2$ -рецептор (большая продолжительность действия). Таким образом, у формотерола быстрое начало и длительное действие. Он не маскирует воспаление в дыхательных путях, лежащее в основе симптоматики [7], позволяя назначить соответствующую терапию глюкокортикостероидами.

Сочетание таких препаратов, как будесонид (иГКС) и формотерол (ДДБА), — не просто их комбинация, так как эти два лекарственных вещества действуют синергично, потенцируя действие друг друга. Глюкокортикоидные рецепторы могут непосредственно активироваться  $\beta_2$ -агонистами. Кроме того,  $\beta_2$ -агонисты могут влиять на процессы воспаления, на которые не воздействуют иГКС. Ин-

галяционные кортикостероиды также влияют на  $\beta_2$ -рецепторы, повышая их чувствительность к  $\beta_2$ -агонистам [7, 9].

Концепция гибкого дозирования комбинированных препаратов делает целесообразным обсуждение двух позиций длительной поддерживающей базисной терапии. Она основана на представлении о БА как заболевании с вариабельностью симптомов, выраженность которых может значительно изменяться в течение короткого временного промежутка. Практика длительного назначения фиксированных доз лекарственных средств не учитывает вариабельности заболевания: больной может получать заведомо более высокие дозы препаратов, чем требуется для контроля БА в стабильный период, и более низкие дозы — во время обострения заболевания и ухудшения контроля.

В случае гибкого дозирования комбинированных препаратов иГКС / ДДБА доза адаптируется в зависимости от выраженности симптомов и течения БА с временным увеличением лекарственных средств во время периодов обострения и снижением во время периодов благополучия, сохраняя при этом оптимальный контроль над БА (национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика").

Современные согласительные документы по БА рекомендуют больным использование индивидуальных планов наблюдения, которые позволяют пациентам самостоятельно адаптировать собственную терапию в соответствии с выраженностью симптомов заболевания [2, 10].

Цель исследования — изучить сравнительную эффективность различных вариантов длительной поддерживающей комбинированной терапии будесонида / формотерола (фиксированные дозы и гибкое дозирование) при среднетяжелой и тяжелой БА у детей.

## Материалы и методы

В исследование было включено 60 детей в возрасте 6–18 лет, страдающих среднетяжелой и тяжелой БА (длительность заболевания не менее 6 мес.), получавших иГКС (любой препарат) на протяжении не менее 3 мес. до начала исследования в дозе не более 800 мкг по беклометазону. У всех детей течение БА было нестабильным, прием только иГКС не обеспечивал

**Таблица 1**  
*Исходные характеристики пациентов с БА до начала терапии будесонидом / формотеролом*

Параметр	Дети 6–14 лет	Подростки 14–18 лет	Всего
Число больных	42	18	60
Средний возраст, годы	8,8 ± 2,7	16,0 ± 1,6	13,8 ± 3,7
Доля мальчики / девочки, %	38 / 62	72 / 28	абс. число 29 / 31
Средняя продолжительность заболевания, годы	2,7 ± 1,5	5,7 ± 2,1	4,1 ± 1,25
Течение БА, % от числа больных:			
среднетяжелое	64,3	55,6	абс. число 37–61,7 %
тяжелое	36,7	44,4	абс. число 23–38,3 %

Таблица 2  
Схема терапии детей с БА во 2-й группе

Коррекция дозы	Критерии
"Степень вниз": снижение объема терапии до 1 ингаляции/день (возможно только через 1 мес. с начала терапии после консультации с врачом и при стабильном течении БА)	В течение последних 3 нед. наблюдения: не более 1 ингаляции КДБА в нед. не более 2 последовательных дней, отсутствие ночных пробуждений из-за БА
"Степень вверх": увеличение объема терапии до 2 ингаляций 2 раза в день в течение 7–14 дней при ухудшении	3 ингаляции КДБА в день, или наличие 2 и более баллов*, или снижение ПСВ на 20 % и более — в течение 2 дней

Примечание: \* — симптомы оценивались по шкале 0–5, где 0 — отсутствие симптомов. Каждый из перечисленных симптомов оценивался в 1 балл (одышка, кашель, ночные пробуждения, хрипы, потребность в КДБА 2 раза в день).

достижения контроля над заболеванием, симптомы отмечались не реже 1 раза в нед. (на фоне проводимой базисной терапии), как показано в табл. 1. Объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) составлял 65–85 %<sub>долж.</sub> (табл. 1), пиковая скорость выдоха (ПСВ) на момент начала исследования — в среднем 60–80 %<sub>долж.</sub>, частота приема  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (КДБА) — в среднем  $2,65 \pm 0,45$  ингаляций в неделю. Перед началом наблюдения рандомизацию осуществляли методом простой выборки.

Критерии включения были следующими:

- дети 6–18 лет со среднетяжелой и тяжелой БА с длительностью заболевания не менее 6 мес.;
- симптомы БА > 2 раза в нед.;
- больные, получавшие базисную терапию иГКС (любым препаратом) на протяжении не менее 3 мес. до начала исследования в дозе не более 800 мкг/сут по беклометазону;
- прирост ОФВ<sub>1</sub> более 12 % после ингаляции салбутамола (200 мкг) по данным спирографии и / или вариабельность ПСВ более 20 % по данным мониторинга за неделю.

Критериями исключения служили: возраст менее 6 лет, гиперчувствительность и / или наличие противопоказаний к компонентам препаратов, неспособность следовать врачебным рекомендациям, наличие декомпенсированных сердечно-сосудистых, эндокринных, почечных, системных заболеваний.

Эффективность оценивалась по данным медицинских карт и дневников наблюдения пациентов. Вводный период, в течение которого пациенты продолжали получать терапию, использовавшуюся до скринингового визита, составлял 4 нед. Пациенты 5 раз посещали врача (исходно, в день назначения лечения, через 4, 8, 12 нед. после начала лечения

будесонидом / формотеролом). Во время 2-го визита с учетом критериев включения и исключения детям назначался будесонид / формотерол, визиты 3, 4, 5 проходили через 4, 8 и 12 нед. терапии. При визите к врачу всем больным в карту наблюдения заносились клинические данные, данные функции внешнего дыхания (спирограмма) и бронходилатационный тест исходно, при назначении будесонида / формотерола и через 4, 8, 12 нед. В дневниках пациентом или родителями ежедневно регистрировались частота и выраженность симптомов БА в баллах (табл. 2), показатели ПСВ, применяемая терапия.

### План-схема исследования

В 1-й мес. нашего наблюдения все пациенты получали будесонид / формотерол 160/4,5 или 80/4,5 мкг (в зависимости от возраста и тяжести течения БА) по 1 ингаляции 2 раза в день, а в последующие 2 мес. терапии дети были разделены (методом случайного отнесения — *random allocation*) на 2 группы. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, средней продолжительности заболевания и клиническим проявлениям БА. Средние баллы дневных и ночных симптомов заболевания, показатели пикфлоуметрии, в также потребность в бронхолитиках короткого действия не различались в обеих группах (табл. 3). 1-я группа получала препарат по той же схеме (фиксированные дозы), а во 2-й группе дети получали по 1 ингаляции/день, при ухудшении разрешалось повышать дозу до 4 ингаляций/день на 7–14 дней с последующим возвратом к 1 ингаляции/день — гибкое дозирование поддерживающей терапии. Схема гибкого дозирования для пациентов 2-й группы основана на материалах исследования *R.Aalbers et al.*

Таблица 3  
Показатели ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>, средней потребности в КДБА, частоты приступов через 4 и 12 нед. терапии будесонидом / формотеролом ( $M \pm m$ )

Параметр	Исходные данные		Данные через 1 мес.		Данные через 3 мес.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ПСВ, % <sub>долж.</sub>	69,3 ± 4,8; $p < 0,038$	78,2 ± 3,2; $p < 0,02$	84,9 ± 2,8; $p < 0,029$	90,6 ± 2,5; $p < 0,015$	92,7 ± 2,5; $p < 0,025$	95,6 ± 3,7; $p < 0,01$
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	74 ± 2,8; $p < 0,042$	82 ± 1,9; $p < 0,021$	85 ± 2,5; $p < 0,031$	91 ± 1,9; $p < 0,019$	89 ± 1,7; $p < 0,029$	95 ± 1,3; $p < 0,01$
Потребность в КДБА в нед.	2,75 ± 0,28; $p < 0,037$	2,5 ± 0,2; $p < 0,019$	1,85 ± 0,21; $p < 0,027$	1,54 ± 0,15; $p < 0,017$	1,37 ± 0,19; $p < 0,02$	0,5 ± 0,09; $p < 0,012$
Частота приступов за мес.	3,5 ± 0,18; $p < 0,05$	2,5 ± 0,2; $p < 0,036$	1,75 ± 0,16; $p < 0,042$	1,25 ± 0,12; $p < 0,029$	1,27 ± 0,14; $p < 0,017$	0,25 ± 0,09; $p < 0,015$

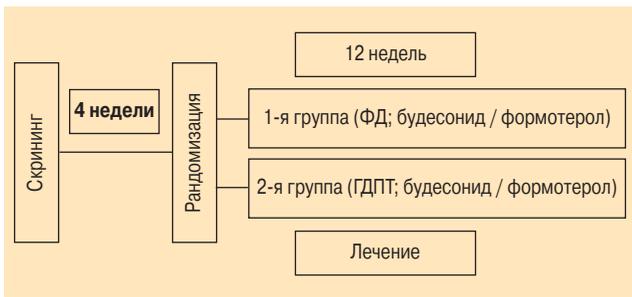


Рис. 1. План-схема наблюдения за детьми с БА в 2 группах на протяжении 12 нед.  
Примечание: ФД – фиксированная доза, ГДПТ – гибкое дозирование поддерживающей терапии.

[11] (табл. 2). Все пациенты принимали КДБА по потребности весь период (рис. 1).

## Результаты и обсуждение

У всех детей до назначения будесонида / формотерола течение БА было нестабильным, ОФВ<sub>1</sub> составлял 65–85 %<sub>долж.</sub> (табл. 3), ПСВ на момент начала исследования — в среднем 60–80 %<sub>долж.</sub>, частота приема КДБА составляла в среднем  $2,65 \pm 0,45$  ингаляций/нед.

Через месяц после начала лечения будесонидом / формотеролом у большинства пациентов отмечалась стабилизация течения БА.

В течение 1-го мес. наблюдения у пациентов обеих групп наблюдалось достоверное снижение частоты приступов как в 1-й группе (с  $3,5 \pm 0,18$  до  $1,75 \pm 0,16$ ;  $p < 0,05$ ), так и во 2-й группе (с  $2,5 \pm 0,2$  до  $1,25 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ ). В последующие 2 мес. частота приступов БА у пациентов 1-й группы оставалась практически без изменений —  $1,27 \pm 0,14$ ; во 2-й группе продолжала снижаться до  $0,25 \pm 0,09$ ,  $p < 0,01$ . Более выраженным являлось снижение всех проявлений БА у пациентов 2-й группы. Частота использования КДБА через 1 мес. также снижалась в обеих группах (в 1-й группе с  $2,75 \pm 0,28$  до  $1,85 \pm 0,21$  ингаляций/нед.,  $p < 0,02$ ; во 2-й группе с  $2,5 \pm 0,2$  до  $1,54 \pm 0,15$  ингаляций/нед.,  $p < 0,012$ ). Через 3 мес. от начала лечения потребность в КДБА была досто-

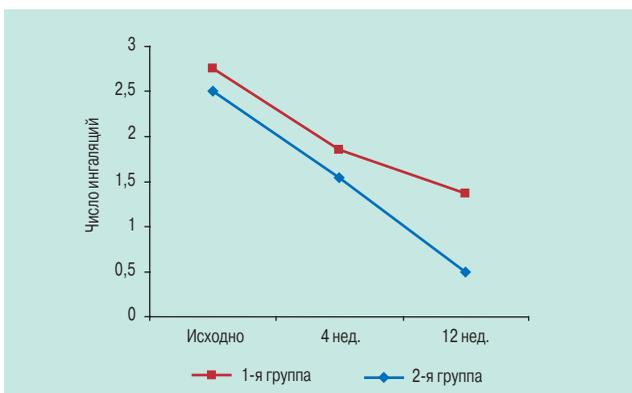


Рис. 2. Динамика потребности в КДБА в нед.

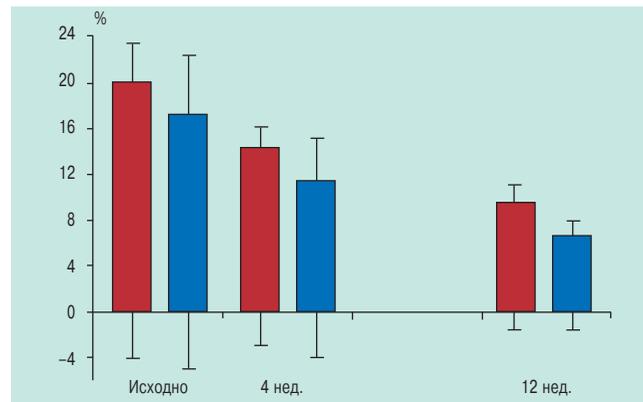


Рис. 3. Динамика обратимости ОФВ<sub>1</sub> в 1-й и 2-й группах (после ингаляции 200 мкг салбутамола) исходно, через 4 и 12 нед. ( $p < 0,05$ )

верно ниже во 2-й группе ( $1,37 \pm 0,19$  против  $0,5 \pm 0,09$ ,  $p < 0,044$ ) (табл. 3, рис. 2). Динамика обратимости ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах (после ингаляции 200 мкг салбутамола) достоверно снижалась (рис. 3). Показатели ФВД (ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>) нормализовались в обеих группах (табл. 3). Суммарное количество примененных доз будесонида / формотерола являлось различным. За 12 нед. наблюдения пациенты 1-й группы использовали  $168 \pm 4,2$  доз/реб. (будесонид  $262,8 \pm 8,3$  мкг/сут), а пациенты 2-й группы —  $114 \pm 3,9$  доз/реб. ( $185,6 \pm 5,6$  мкг/сут) соответственно,  $p < 0,05$ .

## Заключение

На сегодняшний день появление новой эффективной стратегии гибкого дозирования комбинированного препарата, включающего иГКС и ДДБА, позволяет адаптировать дозу препарата у детей с БА в соответствии с симптомами. Доза препарата временно увеличивается во время ухудшения клинических и функциональных показателей и снижается в течение периодов благополучия (концепция "нужная доза в нужное время"). Тем самым обеспечивается оптимальный контроль БА.

Схема гибкого дозирования с применением будесонида / формотерола у детей со среднетяжелой и тяжелой астмой позволяет обеспечить высокий уровень контроля за течением заболевания при использовании меньшего числа ингаляционных доз препарата (в частности, иГКС), что является очень актуальным.

Режим гибкого дозирования будесонида / формотерола по сравнению с фиксированным дозированием препарата более эффективен с позиции снижения числа обострений и частоты применения короткодействующих бронхолитиков по потребности.

## Литература

1. Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В. и др. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей. Пульмонология 2002; 1: 42–46.

2. GINA, Global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.org.
3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". Пересмотр от 2006 года. М.; 2006.
4. *McFadden E.R., Casale T. B., Edwards T.B. et al.* Administration of budesonide once daily by means of Turbuhaler to subjects with stable asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 46–52.
5. *Kallen B., Rydhstroem H., Aberg A.* Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstetr. and Gynecol.* 1999; 93: 392–395.
6. *Agertoft L., Pedersen S.* Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1064–1069.
7. *Kips J. C., O'Connor B. J., Inman M. D. et al.* A long-termed study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996–1001.
8. *Severova E., Anderson A.* Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI. *Respir. Med.* 2000; 94: 607–611.
9. *Калманова Е.Н., Айсанов З.П.* Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. Руководство для врачей России (формулярная система). Пульмонология 2001; 1: 65–72.
10. British Thoracic Society and SCOTTISH Intercollegiate Guidelines Network Guidelines on Asthma. *Thorax* 2003; 58: 1–94.
11. *Aalbers R., Basker V., Kava T.T. et al.* Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed dose salmeterol / fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 225–240.

Поступила 29.03.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-053.2-08

13 апреля 2007 г. в посольстве РФ в ФРГ состоялась церемония вручения диплома "Почетного доктора Российской академии медицинских наук" профессору Роберту Лодденкемперу.

Проф. Р.Лодденкемпер является выдающимся ученым и врачом-клиницистом, одним из мировых лидеров в области диагностики, лечения и профилактики легочных заболеваний. В разное время он был президентом крупных международных научных сообществ, форумов, редактором ряда изданий: 1993–1994 — президент Германского общества пневмологии, 1994–2000 — член исполнительного комитета Европейского респираторного общества, 1997 — президент ежегодного Конгресса Европейского респираторного общества, 1997–2000 — председатель комитета стран Центральной и Восточной Европы Европейского респираторного общества, 1998 — председатель оргкомитета "Мировой конгресс по астме", 1998–1999 — президент Европейского респираторного общества, 2001–2003 — член совета директоров Международной неправительственной противотабачной коалиции, с 2004 — президент Международного совета по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями.

Проф. Р.Лодденкемпер внес большой вклад в развитие российской медицинской науки. По его инициативе и при международной поддержке в 2004 г. прошел конгресс Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями, явившийся одним из крупнейших событий в мире в этой области. Будучи президентом Европейского респираторного общества, он явился инициатором признания русского языка в качестве официального и проведения курсов последиplomного образования на русском языке в рамках ежегодного Конгресса. Более 20 молодых врачей-исследователей из России прошли стажировку в возглавляемой им клинике.