

8. *Selroos O.* Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis // *Advances in the use of Inhaled Corticosteroids.*— Amsterdam, 1987.— P.188—197.
9. *Selroos O.* Treatment of sarcoidosis // *Sarcoidosis.*— 1994.— Vol.11, № 1.— P.80—83.
10. *Shammas R.L., Movahed A.* Sarcoidosis of the heart // *Clin. Cardiol.*— 1993.— Vol.16, № 6.— P.462—472.
11. *Ueda M., Fujimoto T., Shoji S. et al.* Cardiac sarcoidosis // *Jap. Heart J.*— 1990.— Vol.31, № 2.— P.251—258.
12. *Wurm K., Reindell H., Heilmeyer L.* Der Lungenboeck im Rontgenbild.— Stuttgart: Georg Thieme, 1958.— S.219.

Поступила 19.03.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-053.2-085.357.45.015.3

В.И.Петров, И.В.Смоленов*, О.А.Аликова*, Н.А.Смирнов*, О.Б.Медникова***

ДОЗАЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*Волгоградская медицинская академия, кафедра клинической фармакологии
**ГлаксоВэлком Экспорт Лтд, Представительство в России, г.Москва

DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF FLUTICAZONE PROPIONATE IN SEVERE BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

V.I.Petrov, I.V.Smolenov, O.A.Alikova, N.A.Smirnov, O.B.Mednikova

S u m m a r y

The study was aimed to evaluate dose-dependent effects of fluticazone propionate in severe bronchial asthma children and to substantiate its dosage regimen.

It was a simple blind randomised study in parallel groups. It involved 40 children aged from 6 to 14 years with severe bronchial asthma. The patients were divided into 4 equal groups. They received 100, 200, 400 and 500 mcg of fluticazone propionate daily. The study protocol included the evaluation of the main clinical asthmatic symptoms, lung function parameters, the severity of post-loading bronchoconstriction and metacholine-induced hyperreactivity.

It was revealed that the increase of fluticazone propionate daily dose from 100 to 500 mcg leads to dose-dependent improvement of dynamic expiratory parameters, reduction of severity of both post-loading bronchoconstriction and bronchial hyperreactivity. The dose-dependent improvement of fluticazone propionate pharmacodynamic effects is shown most distinctly in a dose range of 100—200 mcg daily and it decreases with the drug dose growth from 200 to 500 mcg per a day.

We recommend starting to treat severe asthma children of 6-14 years old with the administration of fluticazone propionate in a daily dose of 200 mcg. Such approach provides a sufficient control of asthma symptoms, the dynamic expiratory parameters standardisation, post-loading bronchoconstriction elimination and metacholine-induced hyperreactivity reduction in most patients. Higher fluticazone propionate doses (300—500 mcg daily) could be acceptable in cases of primary therapy efficacy failure.

Р е з ю м е

Целью работы явилась оценка дозозависимых фармакодинамических эффектов флютиказона пропионата у детей с тяжелой бронхиальной астмой и обоснование режимов дозирования этого ингаляционного кортикостероида.

В работу (дизайн — простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах) было включено 40 детей с тяжелым течением бронхиальной астмы в возрасте 6-14 лет. Больные были разделены на 4 равные группы, получавшие флютиказона пропионат в дозах 100, 200, 400 и 500 мкг в сутки. Протокол исследования включал оценку выраженности основных клинических симптомов бронхиальной астмы, показателей функции внешнего дыхания, тяжести постнагрузочного бронхоспазма и уровня метахолин-индуцированной бронхиальной гиперреактивности.

Установлено, что увеличение дозы флютиказона пропионата от 100 до 500 мкг/сут приводит к дозозависимому возрастанию динамических показателей выдоха, уменьшению выраженности постнагрузочного бронхоспазма и уровня бронхиальной гиперреактивности. Дозозависимое возрастание фармакодинамических эффектов флютиказона пропионата наиболее отчетливо выражено в диапазоне доз от 100 до 200 мкг/сутки и уменьшается по мере возрастания дозы препарата от 200 до 500 мкг/сут.

Рекомендуется при лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей 6—14 лет начинать терапию с назначения флютиказона пропионата в дозе 200 мкг/сутки, обеспечивающую достаточный контроль над симптомами астмы, приводящей к нормализации динамических показателей выдоха, устранению постнагрузочного бронхоспазма и уменьшению бронхиальной гиперреактивности у подавляющего числа больных. Использование более высоких доз (300—500 мкг/сутки) показано лишь при недостаточной эффективности начальной терапии.

В лечении бронхиальной астмы (БА) у детей в последнее десятилетие широкое применение получили противовоспалительные препараты, наиболее эффективными из которых являются ингаляционные глюкокортикоиды [3,6,9]. Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК) оказывают выраженное противовоспалительное действие за счет влияния на синтез и высвобождение медиаторов поздней фазы аллергической реакции [4,10]. Среди ИГК наибольшие перспективы в настоящее время связывают с флютиказона пропионатом (ФП). Этот препарат обладает высокой селективностью и сродством к глюкокортикоидным рецепторам, быстрым и полным системным клиренсом, наименьшей пероральной биодоступностью [2,15,18]. Флютиказона пропионат с успехом применяется для лечения бронхиальной астмы у детей в различных дозировках, однако официально рекомендованными являются лишь дозы 100 и 200 мкг/сут [18]. Целесообразность использования более высоких доз препарата при тяжелом течении БА у детей продолжает оставаться предметом дискуссий [16,17,23].

Целью работы явилась оценка дозозависимых фармакодинамических эффектов флютиказона пропионата у детей с тяжелой бронхиальной астмой и обоснование режимов дозирования этого ингаляционного глюкокортикоида при данной патологии.

В работу было включено 43 ребенка в возрасте от 6 до 15 лет с подтвержденным диагнозом атопической бронхиальной астмы при соблюдении следующих условий:

- общая частота приступов удушья составляла ≥ 1 в сутки;
- ночные приступы астмы, приводящие к пробуждению ребенка, — ≥ 2 в неделю;
- имелось ограничение переносимости физической нагрузки, подтвержденное наличием постнагрузочного бронхоспазма при проведении велоэргометрической пробы (2 Вт/кг, 7 минут, с падением $ОФВ_1 \geq 20\%$);
- показатель $ОФВ_1$ в период обострения не превышал 60% от возрастной нормы (на момент включения в работу допускались значения $ОФВ_1$ от 60 до 70% от возрастной нормы);
- суточная лабильность бронхов превышала 25%;
- атопическая форма БА была подтверждена результатами аллергологического обследования (данными семейного и личного анамнеза, увеличением общего IgE, позитивными кожными скарификационными пробами с бытовыми и эпидермальными аллергенами и/или наличием диагностического титра аллергоспецифических IgE к бытовым, эпидермальным или грибковым аллергенам);
- с момента выведения из обострения БА до включения в исследование должно было пройти не

менее 2 недель, с момента последнего заболевания ОРВИ — не менее 4 недель;

- до включения в исследование дети не получали регулярной терапии ингаляционными противовоспалительными препаратами в течение не менее 2 месяцев.

В исследование не включались дети с неатопической формой БА, аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, а также тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В случае невыполнения рекомендаций по регулярному приему препаратов, а также при нежелании больного или его родителей продолжать лечение ребенок исключался из исследования. В период проводимой терапии все пациенты наблюдались в детском аллергологическом центре г.Волгограда.

Больные методом случайной выборки (дизайн — простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах) были разделены на 4 группы. Пациентам 1-й группы был назначен флютиказона пропионат (Фликсотид, *GlaxoWellcome*, в виде ротадисков) в дозах 100 мкг/сут, 2-й группы — в дозе 200 мкг/сут, 3-й группы — 400 мкг/сут и 4-й группы — в дозе 500 мкг/сут. Курс лечения препаратом во всех группах составлял 12 недель.

В период исследования больные имели возможность дополнительно применять симптоматическую терапию (сальбутамол — при появлении приступов удушья, затрудненного дыхания). Потребность в ингаляциях β -агонистов учитывалась.

Из исследования выбыли 3 больных: два ребенка, получавшие ФП в дозах 100 и 200 мкг/сут, вследствие недостаточной эффективности терапии (сохранения ежедневных симптомов астмы) и один больной, получавший 500 мкг/сут ФП, из-за недостаточной приверженности лечению.

Перед назначением препарата, а также через 4 и 12 недель от начала терапии проводилось обследование детей, включавшее:

- оценку клинических проявлений астмы за предшествующий месяц: общего числа приступов одышки, числа ночных пробуждений вследствие астмы, количества дней без симптомов астмы, потребности в симптоматической бронхолитической терапии;
- исследование функции внешнего дыхания: спирометрия, кривая “поток—объем”, максимальная вентиляция легких (*Flowscreen, Erich Jaeger*);
- проведение суточной пикфлоуметрии с определением суточной лабильности бронхов (СЛБ) и зоны риска возникновения приступа (ЗР) — модельного показателя, отражающего временной интервал в часах, в течение которого значения ПОС выходят за нижнюю границу нормы для данного пациента (программа *CIRCAD*, БимкКардио, 1996);

Структура групп больных, включенных в исследование

| Пол и возраст | 1-я группа (n=10) ФП 100 мкг/сут | | 2-я группа (n=10) ФП 200 мкг/сут | | 3-я группа (n=10) ФП 400 мкг/сут | | 4-я группа (n=10) ФП 500 мкг/сут | |
|---------------|-------------------------------------|----|-------------------------------------|----|----------------------------------|----|-------------------------------------|----|
| | Абс. число | % | Абс. число | % | Абс. число | % | Абс. число | % |
| Мальчики | 8 | 80 | 7 | 70 | 8 | 80 | 8 | 80 |
| Девочки | 2 | 20 | 3 | 30 | 2 | 20 | 2 | 20 |
| 6—11 | 6 | 60 | 5 | 50 | 5 | 50 | 4 | 40 |
| 12—15 | 4 | 40 | 5 | 50 | 5 | 50 | 6 | 60 |

- выполнение бронходилатационной пробы с салбутамолом;
- проведение пробы с физической нагрузкой (велоэргометрия, 2 Вт/кг, длительность нагрузки — 7 минут, в том числе 5 минут с ЧСС 60—80% от максимальной для данного возраста) с регистрацией максимального снижения ОФВ₁ в течение 1 часа после завершения теста;
- проведение бронхопровокационной пробы с метохолоном согласно протоколу «Стандартизация легочных функциональных тестов» Европейского респираторного общества, при этом проба проводилась больным вне обострения, не ранее 4 недель после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей и при соблюдении всех требований для

проведения данного исследования, приведенных в протоколе [7].

Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрической статистики, реализованной в пакете программа *Statistica (StatSoft Inc.)*.

Программа и протокол исследования рассмотрены и одобрены Этическим комитетом Волгоградской медицинской академии.

Из 40 больных, включенных в исследование и завершивших его, 20 детей (50%) были в возрасте от 5 до 11 лет и 20 пациентов (50%) — в возрасте 12—15 лет. Средний возраст больных — 10,4 года, в том числе — 31 (77,5%) мальчик и 9 (22,5%) девочек. Структура групп обследованных больных приведена в табл.

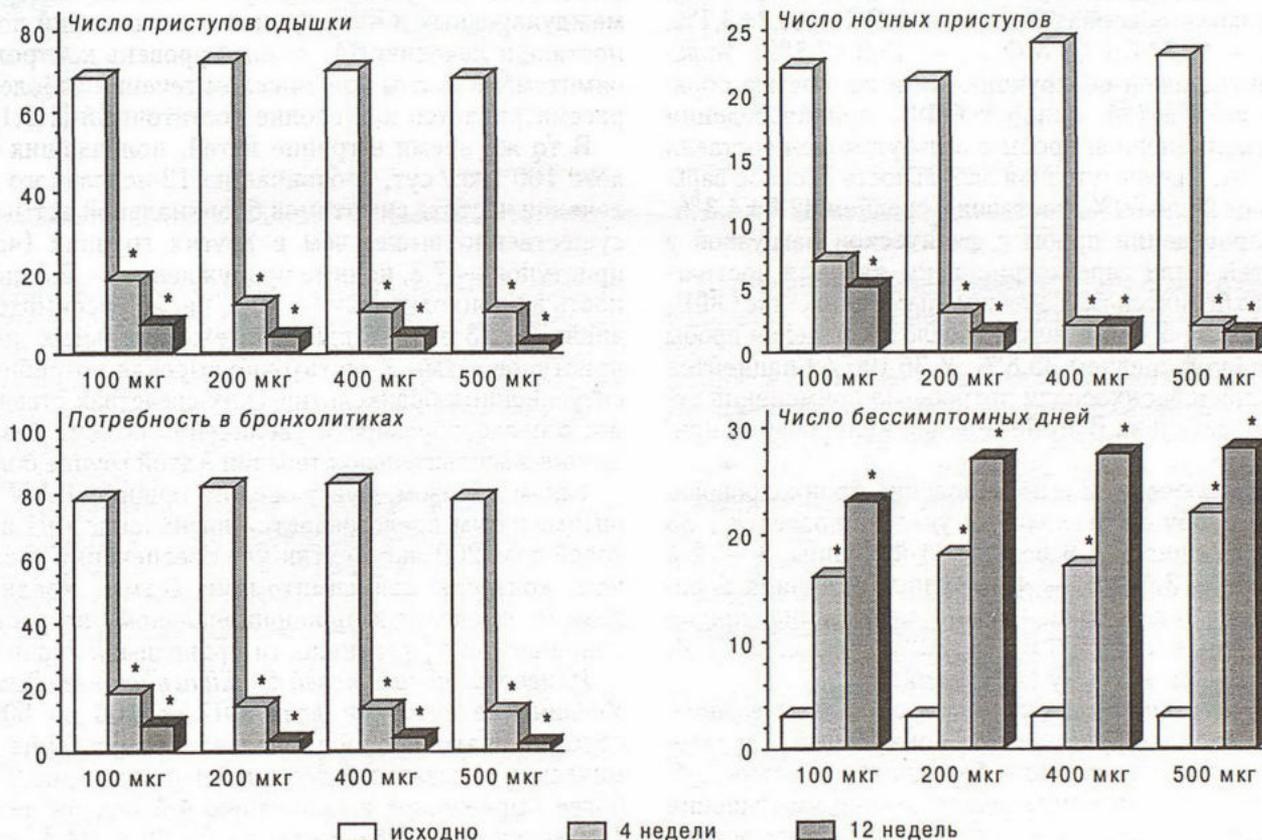


Рис. 1. Динамика клинических показателей у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии различными дозами флутиказона пропионата.

* — достоверность различий по отношению к исходному состоянию с $p < 0,05$.

При аллергологическом обследовании у 35 (87,5%) детей выявлена сенсibilизация к домашней пыли и/или клещам домашней пыли, у 22 (55%) — к эпидермису животных, у 5 (12,5%) — к плесневым грибам. У 23 (57,5%) детей имелась сенсibilизация к пылевым аллергенам и увеличение частоты приступов удушья в период цветения причинно-значимых растений. В связи с этим для исключения влияния сезонных факторов включение данной группы больных в исследование проводилось с октября по апрель.

У всех детей отмечались круглогодичные симптомы астмы, периоды ремиссии не превышали 1 месяца в году. Среднее число приступов удушья, требующих медикаментозного лечения, составило $71,23 \pm 4,3$ за месяц, предшествовавший включению в исследование. У всех детей отмечались ночные приступы удушья или их эквиваленты (сухой приступообразный кашель, приводящий к пробуждению ребенка), их частота составляла в среднем $22,72 \pm 2,35$ эпизодов за 1 месяц. Для снятия приступов удушья дети применяли короткодействующие β -агонисты (в среднем — $81,20 \pm 12,15$ ингаляций за изучаемый период). Число бессимптомных дней за 1 месяц, предшествующий включению в работу, составило $3,1 \pm 1,2$.

При исследовании функции внешнего дыхания отмечались умеренные рестриктивные нарушения, что подтверждалось снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до $64,3 \pm 3,5\%$ от возрастной нормы и выраженные явления бронхиальной обструкции (величина $ОФВ_1$ составила в среднем $63,3 \pm 5,7\%$ от возрастной нормы, пиковая объемная скорость — ПОС — $64,2 \pm 3,7\%$, $МОС_{50}$ — $44,8 \pm 8,1\%$, $МОС_{25}$ — $43,2 \pm 7,8\%$). Явления бронхиальной обструкции были полностью обратимы у всех детей, прирост $ОФВ_1$ при проведении бронходилатационной пробы с сальбутамолом составил $22,8 \pm 5,6\%$. Среднесуточная лабильность бронхов варьировала от 25 до 50%, составив в среднем $32,8 \pm 4,3\%$.

При проведении пробы с физической нагрузкой у всех детей были зарегистрированы явления постнагрузочного бронхоспазма, максимальное снижение $ОФВ_1$ отмечалось на 5—15-й минуте после завершения пробы и составило в среднем 35,8%. У 36 (90%) пациентов развившийся бронхоспазм потребовал применения короткодействующих β -агонистов для купирования приступа.

Перед включением в исследование бронхопровокационную пробу с метахолином удалось провести у 33 детей, в том числе у 9 больных 1-й группы, 8 — 2-й группы, 9 — 3-й и 7 — 4-й группы. Величина бронхопровоцирующей концентрации метахолина, приводящая к снижению $ОФВ_1$ на 20% и более ($ПК_{20}$), составила 0,03 мг/мл у всех детей.

Динамика клинических показателей на фоне терапии ФП. При анализе клинических показателей, характеризующих тяжесть течения бронхиальной астмы, обращает на себя внимание существенное уменьшение частоты приступов удушья, ночных симптомов астмы, а также потребности в симптоматической бронхолитической терапии, которое наблюдалось во всех группах больных уже к 4-й неделе от начала терапии (рис.1).

К окончанию 1-го месяца лечения наибольшие различия в частоте и выраженности клинических симптомов астмы отмечались между 1-й и 2-й группами больных, получавших ФП в дозах 100 и 200 мкг в сутки, соответственно. Так, в этих группах общее число приступов астмы снизилось на 72,6 и 81,9%, количество ночных пробуждений из-за астмы — на 68,1 и 89,6%, потребность в короткодействующих бронхолитиках — на 74,6 и 82,3%, соответственно. Число бессимптомных дней за 1-й месяц лечения в среднем составило 16,0 в группе больных, получавших 100 мкг ФП в сутки и 19,7 — в группе, получавшей 200 мкг препарата в сутки.

Увеличение суточной дозы ФП с 200 до 500 мкг в сутки не приводит к пропорциональному уменьшению числа симптомов бронхиальной астмы (см. рис.1). Так, в 3-й и 4-й группах пациентов, получавших ФП в дозах 400 и 500 мкг в сутки, количество приступов снизилось на 81,7 и 82,9%, ночных пробуждений — на 94,4 и 93,3%, количество бессимптомных дней возросла до 18 и 22 в месяц, соответственно.

Данная тенденция была еще более заметна к 12-й неделе от начала терапии. В этот период времени не отмечалось различий в частоте приступов одышки (2,7—4,3 в месяц), количестве ночных пробуждений (1,2—1,6 в месяц), потребности в симптоматической терапии (1,5—4,0 ингаляций бронхорасширяющих препаратов в месяц), числе бессимптомных дней (28—28,5) между группами больных, получавших ФП в дозах 200, 400 и 500 мкг/сут. Согласно материалам международных и национальных соглашений по диагностике и лечению БА, данный уровень контроля над симптомами астмы при тяжелом течении заболевания рассматривается как вполне достаточный [1,2,14].

В то же время в группе детей, получавших ФП в дозе 100 мкг/сут, к окончанию 12-недельного курса лечения частота симптомов бронхиальной астмы была существенно выше, чем в других группах (частота приступов — 7,3, ночные пробуждения — 5,3, потребность в бронхолитиках — 10,3, число бессимптомных дней — 23,6). Сохранение еженедельных ночных приступов астмы и достаточно высокая потребность в ситуационных бронхолитических средствах ставят вопрос о целесообразности увеличения объема базисной противовоспалительной терапии в этой группе больных.

Таким образом, при тяжелом течении БА у детей оптимальным представляется назначение ФП в стартовой дозе 200 мкг в сутки для обеспечения достаточного контроля над симптомами астмы. Увеличение дозы не приводит к пропорциональному возрастанию клинической эффективности проводимой терапии.

Изменение показателей функции внешнего дыхания. Увеличение суточной дозы ФП со 100 до 500 мкг обуславливало пропорциональное возрастание динамических показателей легочной функции (рис.2), наиболее выраженное к окончанию 4-й недели лечения. Так величина $ОФВ_1$ возросла на 28,3, 34,4, 41,6, и 52,8% в группах детей, получавших 100, 200, 400 и 500 мкг флутиказона в сутки, соответственно. Увеличение продолжительности лечения до 12 недель не

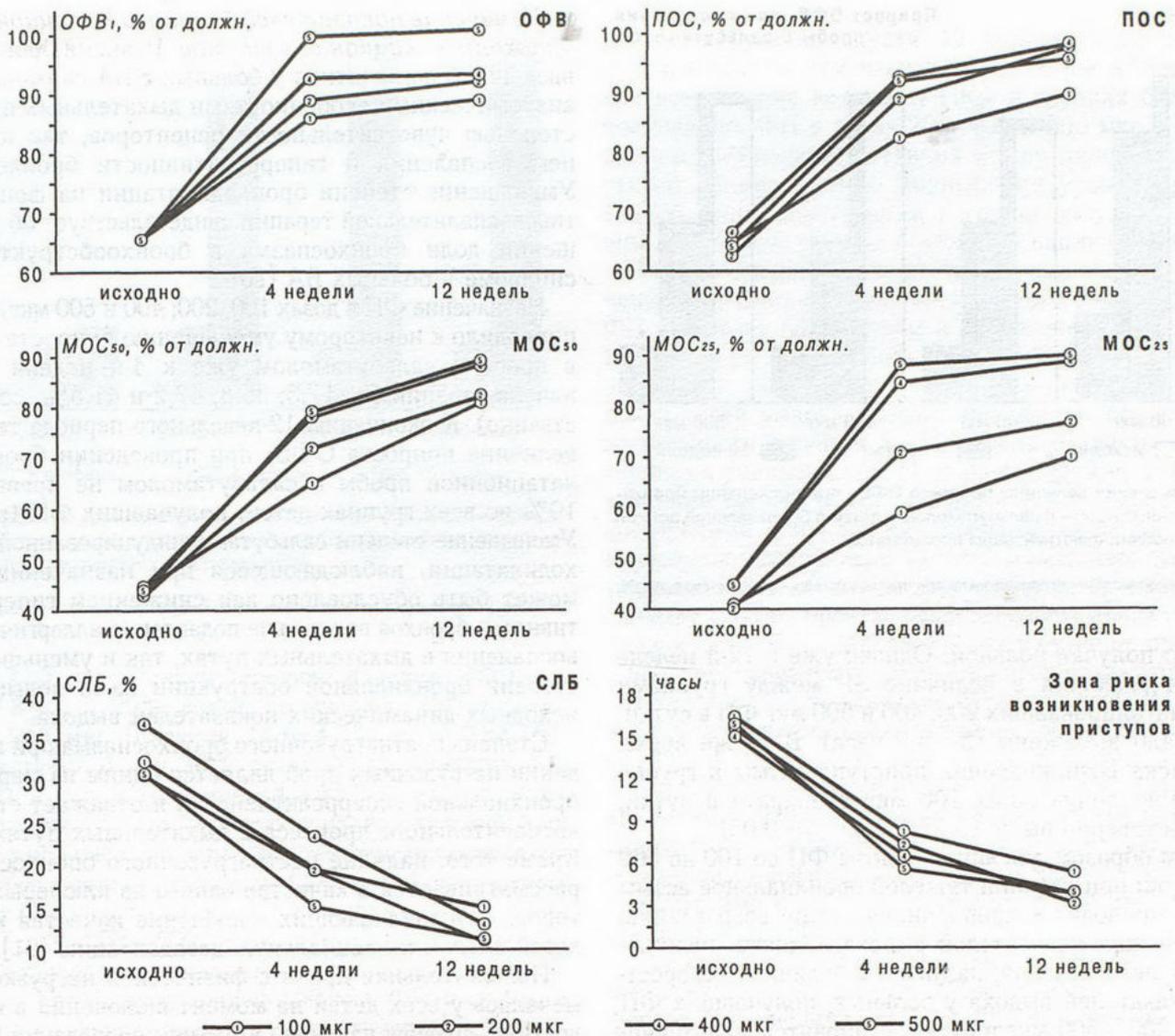


Рис.2. Динамика показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии различными дозами флутиказона пропионата.

приводило к дальнейшему существенному возрастанию этого показателя, различия между группами сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичная тенденция была характерна для таких параметров, как ПОС (возрастание на 27,4, 39,7, 39,2 и 43,1%), МОС₅₀ (увеличение на 47,8, 69,8, 72,1 и 83,2%) и МОС₂₅ (на 44,5, 80,7, 86,5 и 98,1%) в группах пациентов, получавших 100, 200, 400 и 500 мкг препарата в сутки. Важным представляется, что дети, получавшие дозы ФП более 200 мкг/сут, уже к окончанию первого месяца лечения имели нормальные динамические показатели легочной функции, а к концу 12-й недели от начала лечения различия в величинах большинства показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, не превышали 7–8%.

У больных 1-й группы, получавших ФП в дозе 100 мкг/сутки, полная нормализация проходимости на уровне средних и мелких бронхов наступала лишь к окончанию 3-месячного курса лечения (см.рис.2), но достигнутый уровень динамических показателей функции внешнего дыхания был существенно ниже, чем в других группах больных.

Постоянное наличие бронхообструктивного состояния у больных с БА приводит к ограничению вентилируемого объема легких и снижению ЖЕЛ, а также уменьшению максимальной вентиляции легких (МВЛ) [8]. Нормализация ЖЕЛ и возрастание величины МВЛ отмечались уже к 4-й неделе лечения во всех группах детей, получавших ФП. Степень увеличения этих показателей мало зависела от дозы ИГК, которую получал ребенок.

Показатели суточной пикфлоуметрии улучшились у всех больных, получавших лечение ФП. Однако нормализация суточной лабильности бронхов (СЛБ) и среднесуточной бронхиальной проходимости к 4-й неделе лечения отмечалась лишь в группе больных, получавших ФП в дозе 500 мкг в сутки. К 12-й неделе от начала терапии значение СЛБ находилось в диапазоне нормальных величин во всех группах больных, снизившись на 55,4, 64,5, 65,4 и 67,1% (100, 200, 400 и 500 мкг/сутки, соответственно). Зона риска возникновения приступа наиболее существенно сокращалась в первые 4 недели лечения, при этом степень снижения показателя была пропорциональна суточной дозе ФП,

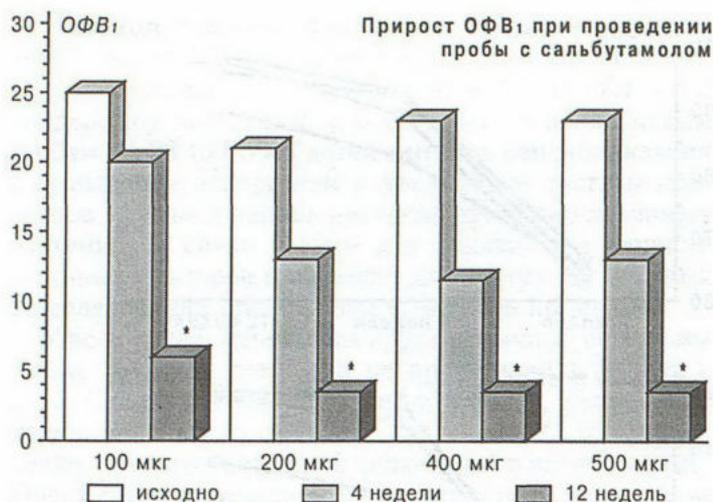


Рис.3. Изменение величины прироста ОФВ₁ при проведении бронходилатационной пробы с сальбутамолом у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии флютиказоном пропионатом.

* — достоверность различий приведена по отношению к исходному состоянию с $p < 0,05$.

которую получал больной. Однако уже к 12-й неделе лечения различия в величине ЗР между группами детей, ингалировавших 200, 400 и 500 мкг ФП в сутки, были мало выражены (3—3,9 часа). В то же время зона риска возникновения приступа астмы в группе пациентов, получавших 100 мкг препарата в сутки, была достоверно выше ($5,2 \pm 1,2$ час, $p < 0,05$).

Таким образом, увеличение дозы ФП со 100 до 500 мкг/сутки при лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей приводит к пропорциональному возрастанию динамических показателей выдоха. Однако, начиная с 12-й недели лечения, различия в величинах скоростных показателей выдоха у больных, получавших ФП в дозах 200—500 мкг в сутки, становятся малозначимыми. Назначение ФП в суточной дозе 100 мкг оказывает существенно менее выраженное действие на показатели функции внешнего дыхания.

Изменение показателей бронходилатационных и бронхопровокационных тестов. Реакция бронхов на введение бронхолитика у больных с БА связана как с анатомическими особенностями дыхательных путей и степенью чувствительности рецепторов, так и уровнем воспаления и гиперреактивности бронхов [5]. Уменьшение степени бронходилатации на фоне противовоспалительной терапии свидетельствует об уменьшении доли бронхоспазма в бронхообструктивном синдроме у больных БА [10].

Назначение ФП в дозах 100, 200, 400 и 500 мкг/сутки приводило к некоторому уменьшению прироста ОФВ₁ в пробе с сальбутамолом уже к 4-й недели после начала терапии (на 17,3, 35,8, 47,2 и 41,5%, соответственно). К окончанию 12-недельного периода терапии величина прироста ОФВ₁ при проведении бронходилатационной пробы с сальбутамолом не превышала 10% во всех группах детей, получавших ФП (рис.3). Уменьшение степени сальбутамолиндуцированной бронходилатации, наблюдающееся при назначении ФП, может быть обусловлено как снижением гиперреактивности бронхов вследствие подавления аллергического воспаления в дыхательных путях, так и уменьшением степени бронхиальной обструкции из-за повышения исходных динамических показателей выдоха.

Степень постнагрузочного бронхоспазма при проведении нагрузочных проб является одним из маркеров бронхиальной гиперреактивности и отражает степень воспалительного процесса в дыхательных путях [11]. Кроме того, наличие постнагрузочного бронхоспазма рассматривается в качестве одного из ключевых факторов, обуславливающих нарушение качества жизни детей с БА и их социальную дезадаптацию [21].

Положительная проба с физической нагрузкой отмечалась у всех детей на момент включения в исследование, среднее падение ОФВ₁ при проведении пробы составило 35,8% (рис.4). По окончании первых 4 недель терапии ФП феномен постнагрузочного бронхоспазма отмечался у 40% больных, получавших ФП

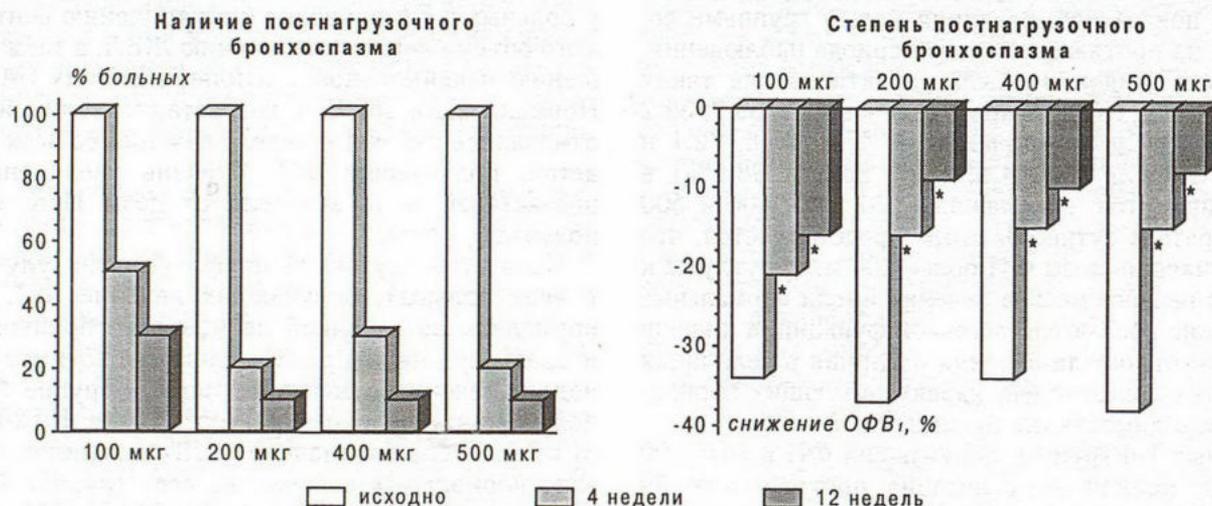


Рис.4. Динамика показателей, характеризующих тяжесть постнагрузочного бронхоспазма, у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии флютиказоном пропионатом.

* — достоверность различий приведена по отношению к исходному состоянию с $p < 0,05$.

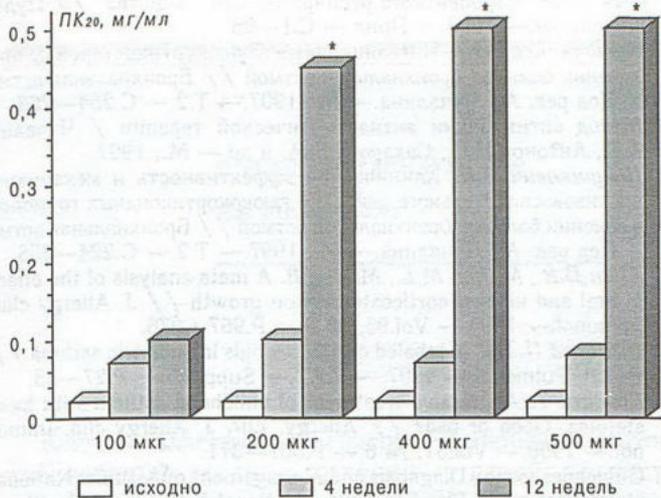


Рис.5. Изменение уровня метахолин-индуцированной бронхиальной гиперреактивности у детей с бронхиальной астмой на фоне терапии различными дозами флутиказона пропионата.

* — достоверность различий приведена по отношению к исходному состоянию с $p < 0,05$.

в дозе 100 мкг в сутки (среднее падение $ОФВ_1$ — $20,3 \pm 8,8\%$), у 20% детей, получавших ФП в дозах 200 и 500 мкг (падение $14,6 \pm 4,7\%$ и $14,0 \pm 4,1\%$, соответственно) и у 30% больных, получавших 400 мкг ФП в сутки (падение $14,8 \pm 4,3\%$). Увеличение курса лечения ФП до 12 недель привело к дальнейшему уменьшению числа больных, демонстрирующих явления постнагрузочного бронхоспазма (30% детей, получавших 100 мкг ФП в сутки, и по 10% в группах, получавших ФП в дозе 200—500 мкг/сут). Степень тяжести постнагрузочного бронхоспазма была существенно выше в группе детей, получавшей 100 мкг ФП в сутки, и практически не различалась в других группах пациентов.

Таким образом, при назначении ФП детям с тяжелым течением БА дозо-зависимое протекторное действие препарата на явление постнагрузочного бронхоспазма отмечается в диапазоне доз 100—200 мкг/сут. Дальнейшее увеличение дозы ИГК не приводит к значительному снижению частоты развития и степени тяжести постнагрузочного бронхоспазма.

Бронхиальная гиперреактивность является неотъемлемым признаком БА и тесно связана со степенью воспалительного процесса в дыхательных путях [4,9]. Только нормализация легочной функции в сочетании с уменьшением гиперреактивности бронхов позволяет сделать вывод об эффективном контроле над БА и адекватности используемых режимов дозирования противовоспалительных лекарственных средств [10].

Наиболее доступным и информативным методом, позволяющим оценить бронхиальную гиперреактивность на фоне проводимого лечения, является проведение бронхопровокационных проб с неспецифическими агентами, в частности, с метахолином [2,7]. Установлено, что 4-недельный курс лечения ФП в дозах 100—500 мкг/сут приводит к умеренному (с 0,03 до 0,07—0,1 мг/мл) возрастанию бронхопровоцирующей концентрации метахолина (ПК₂₀). При оценке степени метахолининдуцированной бронхиальной гиперреак-

тивности бронхов спустя 12 недель после начала лечения (рис.5) отмечается выраженное и достоверное возрастание величины ПК₂₀ в группах больных, получавших ФП в дозах 200, 400 и 500 мкг в сутки, причем достоверные различия между группами отсутствуют. Значительного уменьшения уровня бронхиальной гиперреактивности в группе детей, получавших ФП в дозе 100 мкг/сутки, не наблюдается.

Таким образом, наблюдается дозозависимое увеличение выраженности фармакодинамических эффектов ФП, наиболее выраженное в диапазоне доз от 100 до 200 мкг/сут. Увеличение дозы с 200 до 500 мкг/сут приводит к более быстрому возрастанию динамических показателей выдоха, однако при увеличении продолжительности лечения до 12 недель различия между группами уменьшаются. Назначение детям с тяжелым течением БА ФП в дозе 200 мкг в сутки обеспечивает достаточный контроль над симптомами заболевания, приводит к улучшению показателей внешнего дыхания, уменьшает проявления постнагрузочного бронхоспазма, снижает уровень бронхиальной гиперреактивности. Увеличение дозы ФП с 200 до 500 мкг в сутки не приводит к пропорциональному изменению этих показателей.

Известно, что увеличение суточной дозы ИГК приводит к увеличению риска развития побочных эффектов [13,20,22]. Применительно к ФП доказана безопасность длительной терапии препаратом при назначении его детям в суточной дозе до 400 мкг [12,19]. При этом препарат не оказывает значимого влияния на состояние гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы, кратковременный и долгосрочный рост детей, метаболизм костной ткани [11,15,19,23].

Поскольку не отмечается линейного возрастания выраженности основных фармакодинамических эффектов при увеличении дозы ФП в диапазоне 200—500 мкг в сутки, то в качестве стартовой дозы при лечении тяжелой БА у детей 6—14 лет целесообразно использовать дозу 200 мкг/сутки. Назначение более высоких доз препарата детям с бронхиальной астмой, вероятно, следует зарезервировать для ситуаций, когда стартовая доза ФП является недостаточно эффективной.

Использование дозы ФП 100 мкг/сутки в качестве стартовой у детей 6—14 лет с БА тяжелого течения вряд ли оправдано из-за недостаточного влияния препарата на уровень бронхиальной гиперреактивности и активность аллергического воспаления. Назначение ФП в дозе 100 мкг/сутки целесообразно на этапе обратного титрования дозы ИГК, производимого после достижения стойкой ремиссии БА и поддержания ее в течение не менее 3 месяцев.

Выводы

1. Назначение флутиказона пропионата в дозе от 100 до 500 мкг в сутки детям 6—14 лет с тяжелым течением бронхиальной астмы приводит к значительному улучшению контроля над симптомами астмы, возрастанию показателей функции внешнего дыхания, уменьшению частоты развития и тяжести постнагрузочного бронхоспазма, снижению степени бронхиальной гиперреактивности.

2. Увеличение дозы флутиказона пропионата от 100 до 500 мкг/сут приводит к дозозависимому возрастанию динамических показателей выдоха, уменьшению выраженности постнагрузочного бронхоспазма и уровня бронхиальной гиперреактивности. Дозозависимое возрастание фармакодинамических эффектов флутиказона пропионата наиболее отчетливо выражено в диапазоне доз от 100 до 200 мкг/сутки и уменьшается по мере возрастания дозы препарата от 200 до 500 мкг/сут.
3. При лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей 6—14 лет целесообразно начинать терапию с назначения флутиказона пропионата в дозе 200 мкг/сутки, обеспечивающей достаточный контроль над симптомами заболевания, приводящей к нормализации динамических показателей выдоха, устранению постнагрузочного бронхоспазма и уменьшению бронхиальной гиперреактивности у подавляющего числа больных. Использование более высоких доз (300—500 мкг/сутки) показано лишь при недостаточной эффективности начальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной Организации Здравоохранения // Пульмонология.— 1996.— Прил.— С.1—166.
2. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа.— М., 1997.
3. *Генпе Н.А., Карпушина А.В., Большакова Т.Д., Бунатян А.Ф.* Эффективность ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат.— 1997.— № 4.— С.39—43.
4. *Гуцин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль.— М.: Фармарус Принт.
5. *Кахновский И.М., Соломатин А.С.* Беклометазона дипропионат, будесонид и флунисолид в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы и собственные исследования) // Тер. арх.— 1995.— № 3.— С.34—38.
6. *Кудрявцева А.В., Балаболкин И.И., Кучеренко А.Г., Арсеньева Е.Н.* Опыт лечения бронхиальной астмы тяжелого течения у детей с применением ингаляционных глюкокортикостероидов // Педиатрия.— 1997.— № 2.— С.102—105.
7. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы "Стандартизация тестов легочной функции". Официальный отчет "Европейского респираторного общества" // Пульмонология.— 1993.— Прил.— С.1—96.
8. *Суточникова О.А.* Ингаляционные глюкокортикостероиды при лечении больных бронхиальной астмой // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997.— Т.2.— С.254—268.
9. Метод оптимизации антиастматической терапии / Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др.— М., 1997.
10. *Шмушкович Б.И.* Клиническая эффективность и механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении больных бронхиальной астмой // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997.— Т.2.— С.224—253.
11. *Allen D.B., Mullen M.L., Mullen B.* A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth // J. Allergy clin. Immunol.— 1994.— Vol.93, № 6.— P.967—976.
12. *Bisgaard H.* Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma // Pediat. Pulmonol.— 1997.— Vol.7.— Suppl.15.— P.27—33.
13. *Foucard T.* Aggressive treatment of childhood asthma with local steroids. Good or bad? // Allergy. Eur. J. Allergy clin. Immunol.— 1996.— Vol.51, № 6.— P.367—371.
14. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health.— Bethesda, 1997.
15. *Gustafsson P., Tsanakas J., Gold M. et al.* Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 mcg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 mcg/day in mild and moderate asthma // Arch. Dis. Child.— 1993.— Vol.69, № 2.— P.206—211.
16. *Hoekx J.C., Hedlin G., Pedersen W. et al.* Fluticasone propionate compared with budesonide: A double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1) // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9, № 11.— P.2263—2272.
17. *McConnell W., Howarth P.* The airway anti-inflammatory effects of fluticasone propionate // Rev. Contemp. Pharmacother.— 1998.— Vol.9, № 8.— P.523—532.
18. *Meibohm B., Wagner M., Derendorf H.* The clinical pharmacology of fluticasone propionate // Ibid.— P.535—547.
19. *Pedersen S.* Safety aspects of corticosteroids in children // Eur. Respir. Rev.— 1994.— Vol.4, № 17.— P.33—43.
20. *Price J.F.* Inhaled corticosteroids: clinical relevance of safety measures // Pediat. Pulmonol.— 1997.— Vol.7.— Suppl.15.— P.40—45.
21. *Rufin P., Scheinmann P., De-Blic J.* Exercise-induced asthma. Diagnosis, prophylaxis and treatment // Bio Drugs.— 1997.— Vol.8, № 1.— P.6—15.
22. *Russell G.* Inhaled corticosteroid therapy in children: An assessment of the potential for side effects // Thorax.— 1994.— Vol.49, № 12.— P.1185—1188.
23. *Williams J.* Fluticasone propionate in the treatment of asthma in children: Efficacy and safety // Rev. Contemp. Pharmacother.— 1998.— Vol.9, № 8.— P.581—587.

Поступила 13.08.99.