

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ БАЗИСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ ЭТАПНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОДРОСТКОВ В САНАТОРИИ

Пятин В.Ф.¹, Мокина Н.А.¹, Горяинов Ю.А.³, Шалдыбина Ю.Э.¹, Гудкова М.А.²

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, e-mail: pyatin_vf@list.ru;

²ГБУЗ СО «СОДС «Юность»», г. Самара, Россия, e-mail: mokina1@yandex.ru;

³ГБУЗ СО «Кошкинская ЦРБ», Самарская область, e-mail: yura-7777@mail.ru

Данное исследование, в котором принимали участие 62 подростка в возрасте от 11 до 14 лет (12,6±1,7 лет), 38 мальчиков (12,7±1,7 лет) и 24 девочки (12,6±1,8 лет), с диагнозом среднетяжелой бронхиальной астмы (БА), вне обострения, было проведено с целью установить оптимальный режим комбинированной базисной терапии у детей со среднетяжелой БА на санаторном этапе лечения и в процессе 6-мес. наблюдения после выписки из санатория. Пациенты получали либо свободную комбинацию (31 чел. 9,8±1,6 лет, 20 мальчиков и 11 девочек) ингаляционного ГКС (иГКС) и β2-агониста длительного действия (β2-АГДД), либо фиксированную комбинацию (31 чел. 9,8±1,6 лет, 19 мальчиков и 12 девочек) иГКС и β2-АГДД. Каждый пациент в течение курса санаторного лечения и 6 мес. после выписки выполнял четыре плановых визита. Применялся АСТ-тест, спирометрия, вопросник по качеству жизни (КЖ), мониторировались признаки обострений БА; для анализа данных применялась программа SPSS 19.0. Установлены лучшие значения показателей функции внешнего дыхания (ФВД) при применении свободной комбинации перед выпиской и до 3 мес. после выписки из санатория. Потребность в препарате неотложной помощи перед выпиской, незапланированные визиты к врачу через 3 мес. после выписки, – были ниже, а результаты АСТ и параметры КЖ – лучше, вплоть до 6 мес. после выписки, – при применении свободной комбинации (p<0,05). На основании полученных данных, разработан алгоритм оптимального подхода к ведению и мониторингу БА на санаторном этапе и после выписки.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фармакотерапия, подростки, свободная комбинация базисных препаратов, фиксированная комбинация базисных препаратов.

IMPROVING OF BRONCHIAL ASTHMA BASIC PHARMACOTHERAPY AT REHABILITATION STAGE IN SANATORIUM

Pyatin V.F.¹, Mokina N.A.², Goryainov Y.A.³, Shaldybina Y.E.¹, Gudkova M.A.²

¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: pyatin_vf@list.ru;

²GBUS SODS "Yunost", e-mail: mokina1@yandex.ru;

³GBUZ SO "Koshkinskaya CRB", e-mail: yura-7777@mail.ru

This study involved 62 patients, aged 12,6±1,7 years, 38 males (12,7±1,7 years) and 24 females (12,6±1,8 years), diagnosed with persistent moderate bronchial asthma (BA). The study was conducted to determine the optimal mode of combination of basic pharmacotherapy in this cohort at rehabilitation stage in sanatorium stage and for the 6-months' follow-up period. Patients received either free combination (31 pers. 11,8 ± 1,6 years, 20 boys and 11 girls) inhalation of inhaled corticosteroids (ICC) and β2-agonist long-acting (LABA) or fixed combination (31 pers. 11, 8 ± 1,6 years, 19 boys and 12 girls) of ICC and LABA. Each patient during the course of sanatorium treatment and 6 months of follow-up has four scheduled visit. Asthma-test (AST), spirometry, PAQLQ(S) questionnaire, - were used in monitoring clinical signs of asthma. The data was analysis with SPSS 19.0. The best values of respiratory function (spirometry) was in the free combination group till 3 months of follow-up period. Also in this group the rescue medication using and doctor' unscheduled visits were lower, and the results of AST and PAQLQ(S) - were better, - till 6 months of follow-up (p <0,05). Basing on these data, the algorithm of the optimal approach to the management and monitoring of asthma at rehabilitation stage in sanatorium was developed.

Keyworlds: bronchial asthma, pharmacotherapy, adolescents, free combination of basical drugs, fixed combination of basical drugs.

Актуальность

В большинстве стран мира распространенность бронхиальной астмы (БА) неуклонно растет, особенно среди детей. БА наносит значительный социально-экономический ущерб,

связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и менее активным участием больных в социальной и семейной жизни [1; 4]. В сложившейся структуре организации медицинской помощи в Российской Федерации, лечебно-профилактическими учреждениями, в которых возможно комплексное использование современных методов базисной терапии и медицинской реабилитации при БА у детей, являются детские специализированные санатории. При этом, вопрос оптимальной базисной терапии в комплексной программе медицинской реабилитации, с учетом наиболее длительного сохранения максимально полной ремиссии заболевания является основополагающим [2]. Показано, что как фиксированная, так и свободная комбинации ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) и β 2-агониста длительного действия (β 2-АГДД), – обладают способностью обеспечивать адекватный контроль БА у взрослых, и если сравнивать их с монотерапией иГКС [10], позволяют у большинства пациентов достичь лучшего контроля БА [6-10]. В то же время, вопрос о сравнительной оценке эффективности комбинированной терапии иГКС и β 2-АГДД в свободной или фиксированной комбинации, – является не столь хорошо изученным детей, в особенности на этапе реабилитации; при этом как отечественными, так и зарубежными руководствами по ведению больных с БА, рекомендуется применять ту терапию, эффективность которой в достижении оптимального контроля заболевания, доказана в ходе проспективных клинических исследований [2- 5].

Целью настоящего исследования было установить оптимальный режим комбинированной базисной терапии у детей со среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой (БА) на этапе реабилитации в санатории и в условиях 6-месячного проспективного наблюдения после выписки из санатория, с позиций доказательной оценки клинико-функционального контроля и качества жизни пациентов.

Материал и методы исследования. В данном проспективном клиническом наблюдении в параллельных группах, принимали участие 62 подростка в возрасте от 11 до 14 лет ($12,6 \pm 1,7$ лет), 38 мальчиков ($12,7 \pm 1,7$ лет) и 24 девочки ($12,6 \pm 1,8$ лет). Все имели диагноз среднетяжелой БА, и получали базисную терапию в виде комбинации ингаляционного глюкокортикостероида (ГКС) и β 2-АГДД в фиксированной (два препарата применялись в одном ингаляционном устройстве) или свободной (два препарата применялись в двух разных ингаляционных устройствах) форме. Перед включением ребенка в исследование, заполнялось письменное информированное согласие родителей.

После включения в исследование пациент продолжал следовать своему индивидуальному плану лечения, назначенному лечащим врачом не менее чем за 1 месяц до этого (согласно данным амбулаторной карты). В зависимости от получаемой базисной терапии, пациенты были разделены на две параллельные группы. В группе 1 (31 чел.

11,8±1,6 лет, 20 мальчиков и 11 девочек) пациенты имели среднюю продолжительность анамнеза БА 54,9±12,9 мес. и получали свободную комбинацию ингаляционного иГКС и β2-АГДД: 23 чел. получали флутиказон и формотерол в среднесуточных дозах 250 и 12 мкг соответственно и 8 чел. получали бекламетазон и формотерол в среднесуточных дозах 275 и 12 мкг соответственно. В группе 2 (31 чел. 11,8±1,6 лет, 19 мальчиков и 12 девочек) пациенты имели продолжительность анамнеза БА 56,4±14,6 мес. и получали фиксированную комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) и β2-АГДД: 23 чел. получали серетид® (флутиказон/сальметерол), в среднесуточной дозе 250/50 мкг и 7 чел. получали симбикорт® (будесонид /формотерол) в среднесуточной дозе 320/9 мкг. В обеих группах, β2-АГКД (сальбутамол) использовался для купирования приступов затрудненного дыхания или их эквивалентов, в разовой дозе 100-200 мкг, – в качестве препарата неотложной помощи.

В период пребывания в санатории, в течение 21 дня, дети получали единообразный, независимо от базисной терапии, комплекс лечения согласно стандартам санаторной помощи (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. n 212 «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным с болезнями органов дыхания»).

Каждый пациент в течение данного исследования выполнял четыре плановых визита: визит 1 – день 1-2 /включение при поступлении в санаторий, визит 2 – по окончании санаторного лечения, и два визита наблюдения (визит 3 – Месяц 3 и визит 4 – Месяц 6). На визитах 1, 2, 3, 4 применялся тест по контролю над бронхиальной астмой у детей (АСТ), анализировались показатели спирометрии, тест с бронходилататором – сальбутамолом (БДТ). На визитах 1, 3 и 4 оценивалось качество жизни (вопросник RAQLQ(S)) [11; 12]. На визитах 3 и 4 – регистрировались случаи обострений БА, госпитализаций, перорального назначения ГКС в амбулаторных условиях, средняя потребность в использовании короткодействующих β2-агониста в течение недели, количество внеплановых визитов к врачу, незапланированных визитов педиатра на дом, количество обращений за скорой медицинской помощью (СМП).

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ SPSS 19.0.

Результаты исследования. При сравнении средних значений показателей спирометрии по Манну-Уитни у пациентов, получавших свободную комбинацию иГКС и β2-АГДД в динамике, через 3 мес. после выписки из санатория выявлены лучшие значения MEF75 и 50% на свободной комбинации, по сравнению с фиксированной комбинацией иГКС

и β 2-АГДД: МОС75,% через 3 мес. после выписки $116,37 \pm 14,99$; МОС50, и через 3 мес. после выписки $2,94 \pm 1,07$ ($p < 0,05$).

При проведении сравнительной оценки клинических параметров мониторинга и контроля БА, нами были установлены достоверные отличия ($p < 0,05$) между группами по незапланированным визитам пациента к врачу через 3 месяца после выписки, которые были в 3,8 раз ниже в группе пациентов, получавших свободную комбинацию, по сравнению с группой, получавшей фиксированную комбинацию препаратов. Пациенты на свободной комбинации, не испытывали потребности в препарате неотложной помощи перед выпиской из санатория, в отличие от пациентов на фиксированной комбинации препаратов ($p < 0,05$) (таб. 1). Перед выпиской из санатория (вопрос 5), и через 3 месяца после выписки показатели АСТ были также выше в группе детей на свободной комбинации, вследствие большей у детей на фиксированной комбинации частоты дневных симптомов кашля, свистящего дыхания и ночных пробуждений из-за БА (вопросы 3, 6, 7, АСТ суммарно).

Таблица 1

Сравнительная оценка средних значений клинических показателей мониторинга, АСТ и КЖ, по Манну-Уитни у пациентов на свободной и фиксированной комбинации препаратов (при наличии достоверных различий между группами)*

Показатель	Среднее значение (М) при свободной комбинации	Стандартное отклонение (m) при свободной комбинации	Среднее значение (М) при фиксированной комбинации	Стандартное отклонение (m) при фиксированной комбинации	Критерий Манна-Уитни	Асимптотическая сигма
Незапланированные визиты к врачу через 3 месяца после выписки	0,26	0,447	1,00	0,339	232,500	<u>0,002*</u>
Применение препарата неотложной помощи перед выпиской	0	0	0,670	0,455	138,000	<u>0,003*</u>
АСТ перед выпиской из санатория. Вопрос 5.	4,650	0,714	4,330	0,594	137,500	<u>0,035*</u>
АСТ через 3 месяца после выписки. В целом.	22,57	3,024	21,030	3,306	259,500	<u>0,011*</u>
АСТ через 3 месяца после выписки. Вопрос 3.	2,44	0,577	2,100	0,481	276,000	<u>0,015*</u>
АСТ через 3 месяца после выписки. Вопрос 6.	4,57	0,836	4,200	0,714	270,000	<u>0,009*</u>

АСТ через 3 месяца после выписки. Вопрос 7.	4,68	0,548	4,370	0,669	306,000	<u>0,041*</u>
Интегральный показатель КЖ при поступлении	132,55	10,778	123,35	20,502	183,000	0,252
Интегральный показатель КЖ перед выпиской	153,52	4,209	97,220	9,668	0,001	<u>0,001*</u>
Интегральный показатель КЖ через 3 мес. после выписки	139,84	17,998	133,13	20,912	165,500	0,180
Интегральный показатель КЖ через 6 мес. после выписки	144,000	11,358	143,690	13,381	84,000	0,980

*-Различия достоверны при $p < 0,05$.

При сравнении групп пациентов, получавших свободную и фиксированную комбинацию иГКС и $\beta 2$ -АГДД по параметрам КЖ, выявлены достоверные различия по интегральному показателю КЖ (ИПКЖ) по окончании санаторного лечения, показавшие преимущество свободной комбинации препаратов. Как видно из таблицы 2, данный показатель составлял $153,52 \pm 4,209$ баллов на свободной и $97,220 \pm 9,668$ баллов – на фиксированной комбинации. Получению таких различий по ИПКЖ способствовали меньшие ограничения в жизненной активности и эмоциональной сфере, меньшая частота симптомов БА (рис. 1).

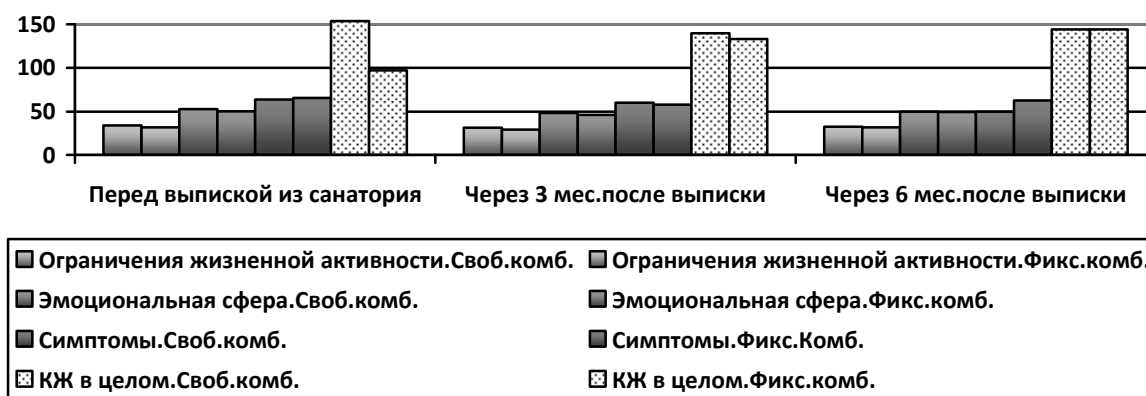


Рис.1. Сравнительная оценка показателей КЖ у пациентов на свободной и фиксированной комбинации препаратов

По результатам дискриминантного анализа следующие показатели определяли достоверные различия между группами обследованных, что определило их достоверную информативность мониторинга и контроля БА у детей в рамках проспективного наблюдения по достоверному значению информативности – коэффициента дискриминантных функций (СККДФ): ПСВ л перед выпиской (15,653), ПСВ% перед выпиской (10,445), ПСВ% перед

выпиской (10,445), ОФВ1% перед выпиской (9,944), АСТ через 3 мес. после выписки (6,424), интегральный показатель КЖ перед выпиской (5,813), АСТ через 6 мес. после выписки (4,330), ОФВ1 – сальбутамол через 6 мес. после выписки (3,964), ФЖЕЛ л перед выпиской (3,070), ФЖЕЛ% перед выпиской (2,968), АСТ перед выпиской (2,348), МОС50 л через 3 мес. после выписки (1,683), ПСВ – сальбутамол % перед выпиской (1,665), ФЖЕЛ л через 3 мес. после выписки (1,653), интегральный показатель КЖ при поступлении (1,292), число пропущенных дней лечения за 6 мес. после выписки (1,160), частота применения препарата неотложной помощи в неделю за 6 мес. после выписки (0,986), частота внеплановых визитов врача на дом по поводу БА за 6 мес. после выписки (0,634), частота вызовов СМП за 6 мес. после выписки (0,634).

Заслуживает внимание тот факт, что информативность большинства показателей была установлена с использованием дискриминантного анализа и не выявлялась при общепринятом статистическом подходе – сравнительной оценке средних величин.

Применение Рос-анализа позволило оценить диагностическую точность, чувствительность и специфичность использованных параметров, при достоверной чувствительности/специфичности выше нулевой гипотезы (при AUROC >0,5: для показателей: интегральный показатель КЖ перед выпиской (1,000), ПСВ%, перед выпиской (0,750), ОФВ1%-сальбутамол перед выпиской (0,750), ограничения жизненной активности перед выпиской, в целом (0,719), АСТ перед выпиской (0,700), ограничения жизненной активности через 3 мес. после выписки, в целом (0,627), АСТ через 6 мес. после выписки (0,615), МОС50 через 3 мес. после выписки (0,670), ПСВ л через 3 мес. после выписки (0,619), ФЖЕЛ л через 3 мес. после выписки (0,601), ПСВ % через 3 мес. после выписки (0,588), ОФВ1% перед выпиской (0,583), ПСВ л перед выпиской (0,567), ОФВ1 – сальбутамол через 6 мес. после выписки (0,564), АСТ через 3 мес. после выписки (0,563).

Полученные нами результаты позволили разработать алгоритм оптимального подхода к ведению пациента с БА на санаторном этапе и в течение 6 мес. после выписки из санатория (рис. 2).

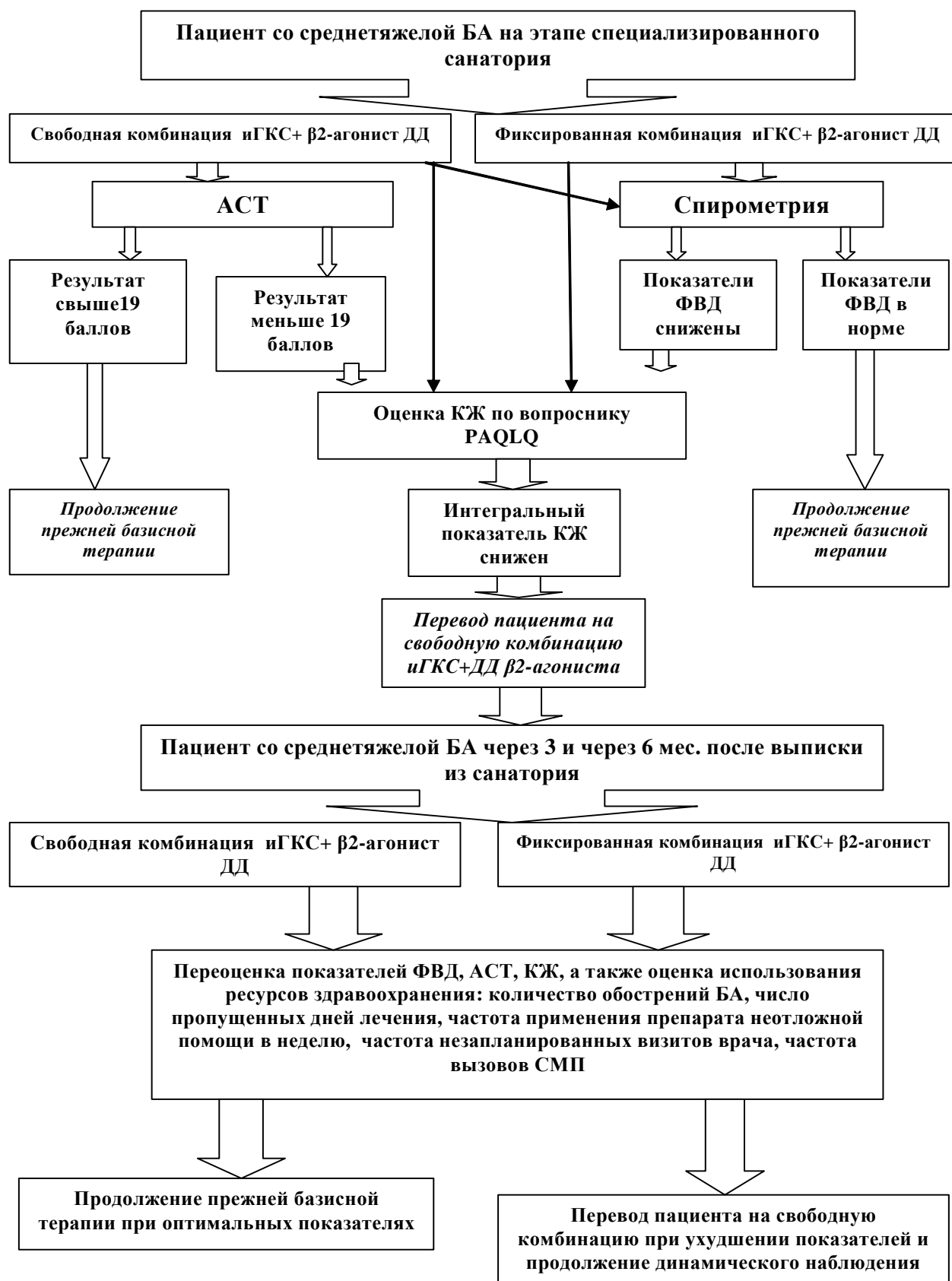


Рис.2. Алгоритм оптимального подхода к ведению и мониторингу БА на этапе детского специализированного санатория и после выписки

Заключение. Таким образом, установлены лучшие значения функциональных показателей при применении свободной комбинации показатели ФВД, перед выпиской и в течение 3 мес. после этапного санаторного лечения. Потребность в препарате неотложной помощи перед выпиской, незапланированные визиты к врачу через 3 мес. после выписки, – были ниже, а результаты АСТ параметры КЖ – лучше, вплоть до 6 мес. после выписки из санатория при применении свободной комбинации ($p < 0,05$). В соответствии со значениями AUROC $\geq 0,7$ – интегральный показатель КЖ перед выпиской, ПСВ% и ОФВ1% – сальбутамол перед выпиской, ограничения жизненной активности и АСТ перед выпиской из санатория можно отнести в разряд хороших и отличных тестов мониторинга у детей с БА. Полученные результаты позволяют рекомендовать свободную комбинацию иГКС и β_2 -АГДД в качестве предпочтительной формулы базисной терапии на санаторном этапе и после выписки из санатория, на амбулаторном этапе – для сохранения преемственности в ведении БА у детей.

Список литературы

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин. — М.: Медицина, 2003. - 319 с.
2. Геппе Н.А., Мокина Н.А. Санаторная помощь в профилактике инвалидности у детей с бронхиальной астмой .М."Фармарус Принт".2007.230 с.
3. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Брантян Л.Ф. и др. Дифференцированный подход к назначению ингаляционных кортикостероидных препаратов при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. - 1999. - №4. - С. 71-76.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
5. Жирнов В.А., Балашова Е.А. Формирование бронхиальной астмы у детей в зависимости от влияния антропогенных факторов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. С.1-6.
6. Малахов А.Б., Геппе Н.А., Карпушкина А.В. Оценка эффективности и стоимости лечения обострений бронхиальной астмы или обструктивного бронхита у детей на догоспитальном этапе // Пульмонология. - 2002. - №5. - С. 92-95.
7. Diette G.B., Fuhlbrigge A.L., Allen-Ramey F., Hopper A., Sajjan S.G., Markson L.E. Asthma severity in patients initiating controller monotherapy versus combination therapy. J Asthma. 2011 Apr; 48(3):304-10. Epub 2011 Feb 28.

8. Frois C., Wu E.Q., Ray S, Colice G.L. Inhaled corticosteroids or long-acting beta-agonists alone or in fixed-dose combinations in asthma treatment: a systematic review of fluticasone/budesonide and formoterol/salmeterol. Clin Ther. 2009 Dec; 31(12):2779-80.
9. Gibson P.G., Powell H., Ducharme F. Long-acting beta2-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD005076.
10. Postma D.S., O'Byrne P.M., Pedersen Comparison of the effect of low-dose ciclesonide and fixed-dose fluticasone propionate and salmeterol combination on long-term asthma control. Chest. 2011 Feb; 139(2):311-8. Epub 2010 Nov 18.

Рецензенты:

Купаев В.И., д.м.н., заведующий кафедрой семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО «Самарский Государственный Медицинский Университет», г. Самара;

Сиротко И.И., д.м.н., профессор кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский Государственный Медицинский Университет», г. Самара.