

## АНАЛИЗ СТЕПЕНИ КОНТРОЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЯЕМОЙ СХЕМЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Горяинов Ю.А.<sup>1,2</sup>, Мокина Н.А.<sup>3</sup>, Гудкова М.А.<sup>3</sup>, Самойлова Е.Н.<sup>3</sup>, Плотникова Г.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ СО «Кошкинская ЦРБ» (Самарская область), [mtu6023@samaramail.ru](mailto:mtu6023@samaramail.ru)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «СамГМУ» (г. Самара), [mtu6023@samaramail.ru](mailto:mtu6023@samaramail.ru)

<sup>3</sup>ГБУЗ СО «СОДС «Юность» (г. Самара), [mtu6023@samaramail.ru](mailto:mtu6023@samaramail.ru)

Данное клиническое проспективное исследование было проведено с целью проанализировать степень контроля клинических симптомов БА у детей, в зависимости от применяемой схемы фармакотерапии: фиксированная или свободная комбинация ингаляционного кортикостероида (иГКС) и пролонгированного бета-2-агониста. В исследовании принимали участие 62 ребенка, 9-15 лет: в гр.1- 31 чел. (9,8±1,6 лет), получавших свободную комбинацию иГКС и β2-агониста ДД; в гр.2 -31 чел. (9,7±1,4 лет), получавших фиксированную комбинацию иГКС и β2-агониста ДД, в дозе соответствующей по ИГКС среднетяжелой БА (GINA-2014). В течение 6 мес., первый из которых дети получали лечение в санатории, - оценивалась частота незапланированных визитов к врачу и применения препарата неотложной помощи по потребности, а также данные Астма-теста (АСТ). Установлено, что у пациентов с БА, на свободной комбинации препаратов, отмечался лучший контроль, по частоте незапланированных визитов к врачу и применения препарата неотложной помощи, и по параметрам интегрального показателя АСТ, показавшего достоверную чувствительность/специфичность, так и информативность.

Ключевые слова: астма; контроль астмы; ингаляционные кортикостероиды; пролонгированные бета-2-агонисты; фармакотерапия

## ANALYSIS OF CONTROL OF CLINICAL SYMPTOMS IN ASTHMATIC CHILDREN, DEPENDING ON DRUG REGIMENS

Gorjainov J.A.<sup>1,2</sup>, Mokina N.A.<sup>3</sup>, Gudkova M.A.<sup>3</sup>, Samojlova E.N.<sup>3</sup>, Plotnikova G.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>GBUZ SO «Koshkinskaja CRB»(Samsarskaja oblast'), [mmu6023@samaramail.ru](mailto:mmu6023@samaramail.ru)

<sup>2</sup>GBOU VPO «SamGMU» (Samara), [mmu6023@samaramail.ru](mailto:mmu6023@samaramail.ru)

<sup>3</sup>GBUZ SO «SODS «Junost'»( Samara) [mmu6023@samaramail.ru](mailto:mmu6023@samaramail.ru)

This clinical prospective study was conducted to analyze control of clinical symptoms in children with asthma, depending on drug regimens: fixed or free combination of inhaled corticosteroid (ICS) and long-beta-2-agonist. The study started in specialized pulmonology sanatorium involved 62 children, 9-15 years: gr.1- 31 children (9,8 ± 1,6 years), who were treated with free combination of ICS and prolonged β2-agonist and gr.2 -31 children (9,7 ± 1,4 years) who were treated with fixed combination of ISC and prolonged β2-agonist, with dose of ICS as in moderate asthma by GINA-2014. Within 6 months were evaluated: frequency of unscheduled clinic visits, rescue medication use, Asthma Test (AST) data. It was found that the children with asthma, who received the free combination of drugs had better control by means of frequency of unscheduled clinic visits, rescue medication use, Asthma Test (AST) integral index which also showed significant value of sensitivity and specificity.

Keywords: Asthma; asthma control; inhaled corticosteroids; long-acting β-adrenergic agonists; therapeutics

**Актуальность.** Симптомы бронхиальной астмы (БА), начавшиеся в детстве, оказывают пожизненное влияние на функцию легких и последующий прогноз, что усиливает необходимость непрерывного улучшения контроля БА у детей [1; 2; 7].

Как во взрослой врачебной практике, так и в педиатрии, это может быть достигнуто путем увеличения приверженности к фармакотерапии, а также за счет оптимизации старых и появления новых терапевтических стратегий, которые уже могут применяться или будут доступны в ближайшем будущем [5].

Глобальная инициатива по астме (GINA), регулярно обновляемая, в последние 20 лет, была положена в основу многих национальных руководств. Генеральный пересмотр доклада GINA в 2014 г. (обновленный в 2015 г.), отражает особый интерес к подходам в реализации целенаправленной фармакотерапии, что напоминает о непреходящей актуальности вопроса рациональной фармакотерапии и контроля БА в том числе, у пациентов детского возраста [3;4; 6].

**Цель.** Проанализировать степень контроля клинических симптомов БА, в зависимости от применяемой схемы фармакотерапии, - фиксированная или свободная комбинация ингаляционного кортикостероида и пролонгированного бета-2-агониста, - у детей.

**Материал и методы.** В данном клиническом проспективном исследовании, в параллельных группах, принимали участие 62 ребенка, в возрасте от 9 до 15 лет: В группе 1- 31 чел. ( $9,8 \pm 1,6$  лет): 20 мальчиков и 11 девочек; - пациенты получали свободную комбинацию иГКС и  $\beta$ 2-агониста ДД, (два препарата - в разных ингаляционных устройствах): 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. ( $9,7 \pm 1,4$  лет): 19 мальчиков и 12 девочек, - пациенты получали фиксированную комбинацию иГКС и  $\beta$ 2-агониста ДД (в одном ингаляционном устройстве): 23 чел. получали флутиказон/сальметерол, в среднесуточной дозе 250/50 мкг и 7 чел. получали будесонид /формотерол, в среднесуточной дозе 320/9 мкг. В обеих группах сальбутамол использовался по потребности, в разовой дозе 100-200 мкг. Проводились 6 визитов, на каждом из которых оценивалась частота незапланированных визитов к врачу по поводу БА, частота применения препарата неотложной помощи по потребности, данные валидизированного вопросника Астма-тест (АСТ).

**Результаты.** При анализе данных АСТ, у мальчиков, получавших свободную комбинацию, незапланированные визиты к врачу через 3 месяца после выписки были в 2,8 раз ниже, чем -на фиксированной. У мальчиков, получавших свободную комбинацию препаратов, интегральный итоговый показатель АСТ, перед выпиской, был выше, по сравнению - с фиксированной (таб. 1).

#### Таблица 1

Сравнительная оценка клинических показателей мониторинга у мальчиков\*

Показатель	Среднее значение (M) при свободной комбинации	Стандартное отклонение (m) при свободной комбинации	Среднее значение (M) при фиксированной комбинации	Стандартное отклонение (m) при фиксированной комбинации	Критерий Манна-Уитни	Критерий Вилкоксона	Асимптотическая сигма
Незапланированные визиты к врачу через 3 месяца после выписки	0,26	0,452	0,72	0,669	106,500	296,500	0,025*
АСТ перед выпиской. В целом.	26,06	1,569	24,40	2,591	43,000	98,000	0,044*
АСТ перед выпиской. Вопрос 5.	4,88	0,342	4,20	0,632	33,000	88,000	0,003*
АСТ перед выпиской. Вопрос 6.	4,88	0,342	4,40	0,843	48,000	103,000	0,044*
АСТ через 3 месяца после выписки. Вопрос 3.	2,53	0,513	2,11	0,323	100,000	271,000	0,008*

\*-различия достоверны при  $p < 0,05$ .

У девочек, незапланированные визиты к врачу через 3 месяца после выписки были в 5,7 раз выше в группе пациентов, получавших фиксированную комбинацию препаратов (таб. 2). При этом параметры АСТ через 3 месяца после выписки, при ответе на вопрос 7 (Как часто за последние 4 недели Ваш ребёнок просыпался по ночам из-за астмы?) были выше - на свободной комбинации (таб.2). Через 6 месяцев после выписки, лучшие баллы ответов на вопрос 3 (Кашляешь ли ты из-за астмы?) были также отмечены на свободной комбинации. Через 6 месяцев после выписки, более высокие баллы ответов на вопрос 3 (Кашляешь ли ты из-за астмы?) и вопрос 5 (Как часто за последние 4 недели Ваш ребёнок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?) также показали преимущество свободной комбинации (таб.2).

**Таблица 2**

Сравнительная оценка клинических показателей мониторинга у девочек \*

Показатель	Среднее значение (M) при свободной комбинации	Стандартное отклонение (m) при свободной комбинации	Среднее значение (M) при фиксированной комбинации	Стандартное отклонение (m) при фиксированной комбинации	Критерий Уитни	Критерий Вилкоксона	Асимптотическая сигма
Незапланированные визиты к врачу через 3 месяца после выписки	0,25	0,463	1,42	1,929	24,000	60,000	0,044*
АСТ через 3 месяца после выписки. Вопрос 7	4,75	0,707	4,08	0,793	21,500	99,500	0,023*
АСТ через 6 месяцев после выписки. Вопрос 3.	2,57	0,535	2,00	0,500	15,500	60,500	0,047*
АСТ через 6 месяцев после выписки. Вопрос 5.	4,71	0,488	4,00	0,866	15,000	60,000	0,049*

\*-различия достоверны при  $p < 0,05$ .

По результатам проведенного дискриминантного анализа, достоверную информативность показали такие параметры, как АСТ перед выпиской, АСТ через 3 мес. после выписки, АСТ через 6 мес. после выписки, интегральный (таб.3).

**Таблица 3**

Значения стандартизованного канонического коэффициента дискриминантных функций (СККДФ) для клинических показателей\*

Принцип дискриминации	Показатель	Значение СККДФ
Свободная или	АСТ через 3 мес. после выписки, интегральный	6,424*
	АСТ через 6 мес. после выписки, интегральный	4,330*
	АСТ перед выпиской, интегральный	2,348*
	Число пропущенных дней лечения через 6 мес. после выписки	1,160*

фиксированная комбинация препаратов	Контроль БА через 3 мес. после выписки	1,003*
	Частота применения препарата неотложной помощи в неделю через 6 мес. после выписки.	0,986*
	Количество обострений БА через 3 мес. после выписки	0,871*
	Контроль БА через 6 мес. после выписки	0,642*
	Частота незапланированных визитов врача на дом по поводу БА через 6 мес. после выписки	0,634*
	Частота вызовов СМП через 6 мес. после выписки	0,634*

\*-Информативность достоверна.

Как видно из таб.4, наиболее достоверной чувствительностью и специфичностью, при  $AUROC \geq 0.5$  (выше нулевой гипотезы), обладали такие тесты, как АСТ перед выпиской и через 6 мес. после выписки.

**Таблица 4**

Чувствительность/специфичность клинических параметров контроля БА у детей\*

Показатель	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая сигма	95% доверительный интервал	
				Ниж.граница	Верх.граница
АСТ перед выпиской	0,668*	0,087	0,068	0,498	0,838
АСТ через 6 мес. после выписки	0,615*	0,092	0,225	0,436	0,795
АСТ через 3 мес. после выписки	0,563*	0,096	0,511	0,374	0,751
Число пропущенных дней лечения через 6 мес. после выписки	0,524*	0,095	0,804	0,338	0,709
АСТ при поступлении	0,501*	0,095	0,988	0,316	0,687

\*- Чувствительность/специфичность выше нулевой гипотезы, то есть  $AUROC \geq 0,5$ .

**Выводы.** В целом, у пациентов с БА, на свободной комбинации препаратов-(ИГКС и пролонгированного бета-2-агониста),- отмечался лучший контроль, по частоте незапланированных визитов к врачу, применения препарата неотложной помощи, по параметрам АСТ. При этом интегральный показатель АСТ показал, как и достоверную чувствительность/специфичность, так и информативность.

## Список литературы

1. Anderson WC, Szeffler SJ. New and future strategies to improve asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug 25. pii: S0091-6749(15)00949-5.
2. Khalid AN. Stepwise management of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Sep;5 Suppl 1:S41-4.
3. Reddel HK, Bateman ED, Becker A. et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):622-39.
4. Szlam S, Arnold DH. Identifying parental preferences for corticosteroid and inhaled beta-agonist delivery mode in children with acute asthma exacerbations. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015 Jan;54(1):15-8.
5. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA. et al. Monitoring strategies in children with asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015 Jun;70(6):543-50.
6. Wolthers OD, Shah T. A Comparison of Short-Term Growth During Treatment with Two Dry Powder Combinations of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta_2$ -Agonists. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015 Jun;28(3):182-8.
7. Xing Y, Li ZF, Zhou W. et al. The comparison of clinical features in children with different control levels of asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015 Feb; 17(2):138-43.

### Рецензенты:

Купаев В.И., д.м.н., зав. кафедрой семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», МЗ РФ, г. Самара;

Сиротко И.И., д.м.н., профессор кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», МЗ РФ, г. Самара.