

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.248-053.2-085.234

*В.И. Петров**, *И.В. Смоленов**, *О.А. Аликова**, *Н.А. Смирнов**, *Ф.И. Абазова***

**СТУПЕНЧАТАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ:
STEP UP ИЛИ STEP DOWN?**

*Волгоградская медицинская академия, ** Глаксо Вэлком Экспорт ЛТД, Московское представительство

STEP -BY-STEP MANAGEMENT OF BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN: STEP UP OR STEP DOWN?

V.I. Petrov, I.V. Smolenov, O.A. Alikova, N.A. Smirnov, F.I. Abazova

Summary

This trial was aimed to a comparative evaluation of clinical efficiency of different approaches (step up and step down) to moderate bronchial asthma management in children.

This study was designed as a single-blinded randomized parallel-groups trial. It involved 50 children with moderate asthma aged from 6 to 15 years; they were divided into 2 groups. The 1st group patients received fluticazone propionate 200 mcg daily for 12 weeks. Then they were transferred to the treatment with sodium cromoglicate in a dose of 20 mg daily (step down). The children included into the 2nd group received sodium cromoglicate as a starting therapy. The evaluation of the treatment efficacy was assessed in 4 weeks. When the initial treating course was declared to be successful the patients went on to receive the same drug for 20 weeks more (the 2A group). In a case of unsatisfactory effectiveness of the therapy with sodium cromoglicate the children were administrated fluticazone propionate for 12 weeks (step up) and then they were transferred to the cromoglicate therapy (the 2B group).

The trial protocol included an assessment of main asthmatic signs intensity, respiratory function parameters, severity of bronchoconstriction after exercise, a degree of metacholine-induced bronchial hyperresponsiveness and quality of the children's life.

It was demonstrated that the step down approach is more preferable in moderate asthma children during basic anti-inflammatory therapy as far it facilitates to achieve the stable asthma condition in short time, to prevent successfully a bronchoconstriction after exercise and to reduce most significantly the bronchial hyperresponsiveness. All these conditions considerably improve the quality of the patients' life. The replacement of fluticasone propionate to sodium cromoglicate in the children leads neither to worsening of asthma course

nor to decreasing of expiratory flow value and does not cause a great reinforcement of bronchial hyperresponsiveness in overwhelming majority of patients as well.

Резюме

Целью работы явилось проведение сравнительной оценки клинической эффективности различных подходов (*step up* и *step down*) к лечению среднетяжелой бронхиальной астмы у детей.

В работу (дизайн — простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах) было включено 50 детей со среднетяжелым течением астмы в возрасте от 6 до 15 лет, которые были разделены на 2 группы. Пациентам 1-й группы в качестве стартовой терапии был назначен флутиказона пропионат в дозе 200 мкг/сутки в течение 12 недель, затем больные переводились на терапию кромогликатом натрия в дозе 20 мг/сут (подход *step down*). Дети, вошедшие во 2-ю группу, в качестве стартовой терапии получали кромогликат натрия. Через 4 недели проводилась оценка эффективности лечения. В случае если начальный курс терапии был признан успешным, больные продолжали получать этот препарат еще в течение 20 недель (группа 2А). В случае недостаточной эффективности лечения кромогликатом натрия детям назначался флутиказона пропионат в течение 12 недель (подход *step up*), а затем дети вновь переводились на терапию кромогликатом натрия (группа 2В).

Протокол исследования включал оценку выраженности основных клинических симптомов бронхиальной астмы, показателей функции внешнего дыхания, тяжести постнагрузочного бронхоспазма, уровня метахолининдуцированной бронхиальной гиперреактивности и качества жизни детей.

Показано, что использование подхода *step down* при проведении базисной противовоспалительной терапии у детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы является наиболее предпочтительным, поскольку обеспечивает достижение более стойкой ремиссии заболевания в короткие сроки, эффективное устранение постнагрузочного бронхоспазма и наиболее значимое снижение уровня бронхиальной гиперреактивности. Все это обуславливает существенное улучшение качества жизни больных. Перевод детей с флутиказона пропионата на кромогликат натрия не приводит к утяжелению течения заболевания, снижению скоростных показателей выдоха и существенному возрастанию уровня бронхиальной гиперреактивности у подавляющего числа больных.

Ступенчатая схема лечения бронхиальной астмы (БА) является основой выбора лекарственных средств для долговременной терапии этого заболевания [3,2,11]. Наибольшие проблемы возникают при выборе стартовой противовоспалительной терапии у детей со среднетяжелым течением заболевания, которым в качестве средств первой линии рекомендуют применять кромогликат и недокромил натрия, антагонисты лейкотриенов, ингаляционные кортикостероиды [1,4,7,9,10].

В большинстве российских руководств [1,2,5] при лечении детей со среднетяжелой БА авторы считают целесообразным применение подхода *step up* (снизу вверх), подразумевающего использование в качестве стартовой терапии мембраностабилизирующих средств (кромогликата или недокромил натрия), а при их недостаточной эффективности — ингаляционных кортикостероидов. Во втором издании Руководства по диагностике и лечению астмы Национально-

го института сердца, легких и крови США [12] приводится точка зрения о преимуществах подхода *step down* (сверху вниз), подразумевающего назначение начального курса лечения ингаляционными кортикостероидами с последующим переводом больного на мембраностабилизирующие средства или антагонисты лейкотриенов. Этому же мнению придерживается и большая группа зарубежных пульмонологов [8,9,13]. В значительной степени эта точка зрения стала возможной после проведения большого числа исследований, подтвердивших безопасность использования низких и средних доз ингаляционных кортикостероидов в педиатрической практике [14 — 17].

Целью данного исследования является изучение сравнительной эффективности различных подходов (*step up* и *step down*) к лечению среднетяжелой бронхиальной астмы у детей.

В исследование были включены 50 детей в возрасте от 6 до 15 лет с подтвержденным диагнозом ато-

пической бронхиальной астмы при соблюдении следующих условий:

- общая частота приступов удушья составляла от 1 до 4 раз в неделю;
- ночные приступы астмы, приводящие к пробуждению ребенка, ≥ 1 в неделю;
- имелось ограничение переносимости физической нагрузки, подтвержденное наличием постнагрузочного бронхоспазма при проведении велоэргометрической пробы: 2 Вт/кг, 7 минут, с падением объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) $\geq 20\%$;
- показатель $ОФВ_1$ на момент включения в исследование — от 60 до 89% от возрастной нормы;
- суточная лабильность бронхов от 20 до 30%;
- 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 1 месяца.

В момент включения в исследование дети не получали препаратов теофиллина и пролонгированных бронхолитиков. 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 (дизайн — простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах) были разделены на две группы.

Пациентам 1-й группы в качестве стартовой терапии был назначен флутиказона пропионат — ФП (Flixotide, GlaxoWellcome, 200 мкг/сутки, длительность лечения — 12 недель), затем больные переводились на терапию кромогликатом натрия (Cromol, GlaxoWellcome, 20 мг/сут), эффективность которой оценивалась в течение 12 недель (подход *step down*).

Дети, вошедшие во 2-ю группу, в качестве стартовой терапии получали кромогликат натрия. Через 4 недели проводилась оценка эффективности лечения. В случае, если начальный курс терапии был признан успешным, больные продолжали получать этот препарат еще в течение 20 недель (группа 2А). В случае недостаточной эффективности начального курса лечения кромогликатом натрия детям назначался

ФП в дозе 200 мкг/сут (подход *step up*). По окончании 12-недельного курса лечения ингаляционным кортикостероидом дети переводились на терапию кромогликатом натрия (группа 2В). Критериями перевода на терапию ФП во 2В группе являлись:

- снижение общего числа приступов одышки менее чем на 10%;
- уменьшение ночных приступов менее чем на 10%;
- возрастание динамических показателей выдоха менее чем на 10%;
- сохранение постнагрузочного бронхоспазма.

Больной переводился на терапию ФП только в том случае, если присутствовали как минимум 3 из 4 приведенных выше критериев.

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

Перед назначением препарата, а также через 4, 12, 16, 24 недели 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), средне-суточной проходимости бронхов;
- проведение пробы с физической нагрузкой (велоэргометрия, 2 Вт/кг, длительность нагрузки 7 минут, в том числе 5 минут при достижении ЧСС равной 60—80% от максимальной для данного возраста);
- проведение бронхопровокационной пробы с метахолином согласно протоколу "Стандартизация легочных функциональных тестов" Европейского респираторного общества [6];
- оценку показателей качества жизни детей на основании российской версии вопросника Pediatric asthma quality of life questionnaire [12].

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 50 больных (поровну мальчиков и девочек), включенных в исследование и завершивших его, 26 (52%) детей было в возрасте от 6 до 11 лет и 24 (48%) пациента — в возрасте 12—15 лет. Средний возраст больных — 10,25 года.

При аллергологическом обследовании у 42 (84%) детей выявлена сенсibilизация к домашней пыли и/или клещам домашней пыли, у 31 (62%) — к эпидермису животных, у 7 (14%) — к плесневым грибам. У 34 (68%) 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 месяца.

У всех детей отмечались круглогодичные симптомы астмы, периоды ремиссии продолжались менее 3 месяцев в году. Среднее число приступов удушья, требующих медикаментозного лечения, составило $21,3 \pm 2,3$ 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 $7,25 \pm 1,35$ эпизода за 1 месяц. Для снятия приступов удушья дети применяли короткодействующие β -агонисты (в среднем $26,6 \pm 3,35$ ингаляции за изучаемый период). Число бессимптомных дней за 1 месяц, предшествующий включению в работу, составило $13,15 \pm 1,3$.

При исследовании функции внешнего дыхания отмечались признаки умеренной бронхиальной обструкции (величина $ОФВ_1$ составила в среднем $83,1 \pm 5,7\%$ от возрастной нормы, ПОС — $79,8 \pm 3,7\%$, $МОС_{50}$ — $65,7 \pm 3,8\%$, $МОС_{25}$ — $63,7 \pm 4,3\%$). Явления бронхиальной обструкции были полностью обратимы у всех детей, прирост $ОФВ_1$ при проведении бронходилатационной пробы с сальбутамолом составил $17,8 \pm 5,6\%$. СЛБ варьировала от 23 до 30%, составив в среднем $25,1 \pm 4,3\%$.

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 24,4%. У 7 (14%) пациентов развившийся бронхоспазм потребовал применения короткодействующих β -агонистов для купирования приступа.

Перед включением в исследование бронхопровокационная проба с метахолином была проведена у всех детей, величина бронхопровоцирующей концентрации метахолина, приводящая к снижению $ОФВ_1$ на 20% и более ($ПК_{20}$), составила $0,08 \pm 0,05$ мг/мл.

В 1-й группе детей, получавших в качестве стартовой терапии ФП (подход *step down*), к окончанию 4-й недели лечения отмечалось достоверное уменьшение общего числа приступов удушья и затрудненного дыхания, включая ночные пробуждения (рис.1). Пропорционально снижалась потребность в использовании короткодействующих бронхолитиков (с 28,9 до 2,9, $p < 0,001$), возросло число бессимптомных

дней (с 14,6 до 27; $p < 0,001$). К окончанию 3-го месяца терапии у больных практически полностью отсутствовали приступы одышки (их частота составила в среднем 1 в месяц), потребность в бронхолитиках снизилась до $0,9 \pm 0,8$ доз бронхолитика в месяц, ночные пробуждения астмы отсутствовали (см. рис.1).

Показатели легочной функции достоверно возрастали уже к окончанию 4-й недели лечения ФП: $ОФВ_1$ на 21% ($p < 0,001$), ПОС — на 26,3% ($p < 0,001$), $МОС_{50}$ — на 35,3% ($p < 0,001$), $МОС_{25}$ — на 26,1% ($p < 0,05$), МВЛ — на 31,1% ($p < 0,01$). СЛБ снижалась более чем вдвое (с 25,1 до 11,4%; $p < 0,001$). Существенного изменения этих параметров в последующие 8 недель лечения ФП не наблюдалось (рис.2).

Явления постнагрузочного бронхоспазма полностью исчезли к 4-й недели лечения ФП у 18 (90%) детей, что привело к снижению величины максимального снижения $ОФВ_1$ с 25,1 до 6,4% ($p < 0,001$), площади под кривой "падение $ОФВ_1$ — время" с 412 до 50,4 у.е. ($p < 0,01$). К окончанию 12-й недели терапии явления постнагрузочного бронхоспазма отсутствовали у всех 20 детей, включенных в 1-ю группу (рис.3).

Уровень метахолининдуцированной бронхиальной гиперреактивности существенно снизился к окончанию первого месяца лечения ФП, что подтверждалось возрастанием величины бронхопровоцирующей концентрации метахолина ($ПК_{20}$) с 0,04 до 1,36 мг/мл ($p < 0,05$). Максимальная величина $ПК_{20}$ отмечалась к окончанию 12-недельного курса лечения ФП (см. рис.3). Снижение бронхиальной гиперреактивности косвенно подтверждалось уменьшением степени зависимости больного от агрессивных для него факторов внешней среды (резкие запахи, воздействие холодного воздуха), более легким течением ОРВИ.

Перевод больных 1-й группы на мембраностабилизирующие средства не привел к уменьшению степени контроля над симптомами астмы. Во время 12-недельного курса лечения кромогликатом натрия количество приступов одышки, требовавших применения бронхолитических средств, варьировало в диапазоне 0,4 — 1,8 эпизода в месяц, ночные приступы практически отсутствовали, количество бессимптомных дней составляло 28,4 — 29,4 в месяц. Также не произошло существенного изменения большинства динамических показателей легочной функции ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ПОС) и СЛБ, которые остались на уровне, достигнутом в период терапии ФП. Отмечалась лишь некоторая тенденция к снижению величин $МОС_{50}$ и $МОС_{25}$ к окончанию 12-й недели лечения кромогликатом натрия, которая не была статистически достоверной.

Уровень метахолининдуцированной бронхиальной гиперреактивности незначительно возрос в течение

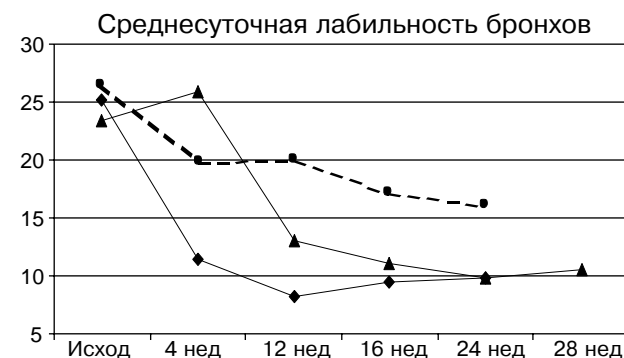
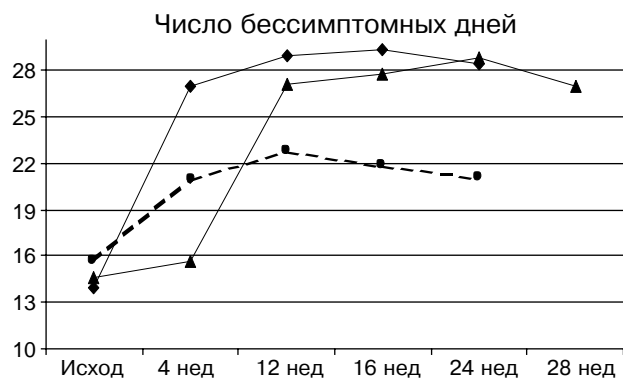
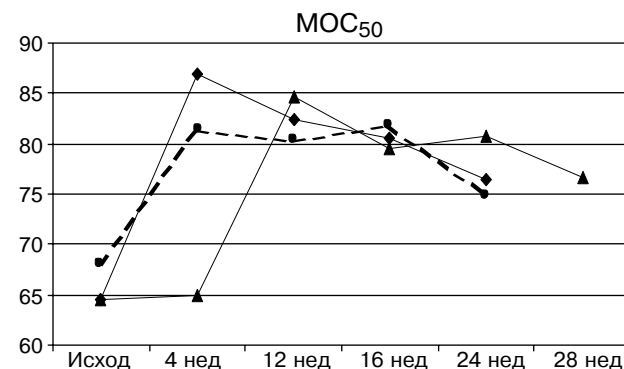
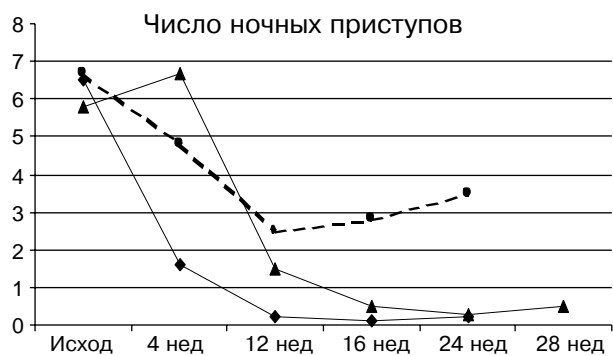
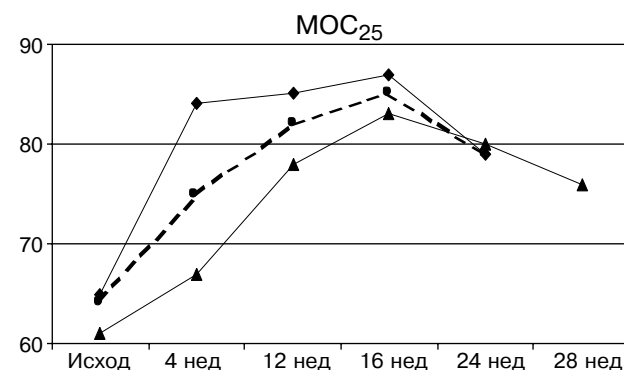
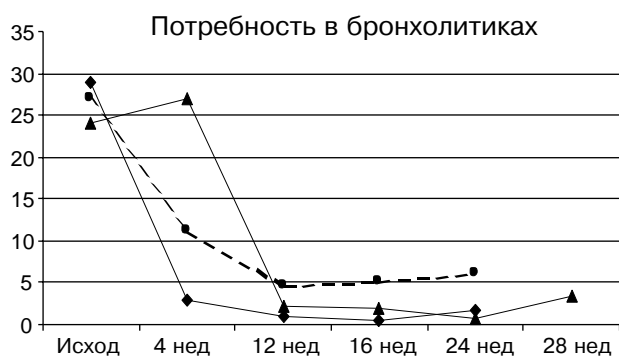
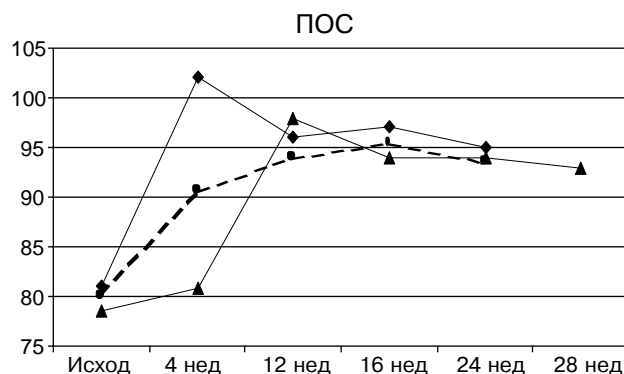
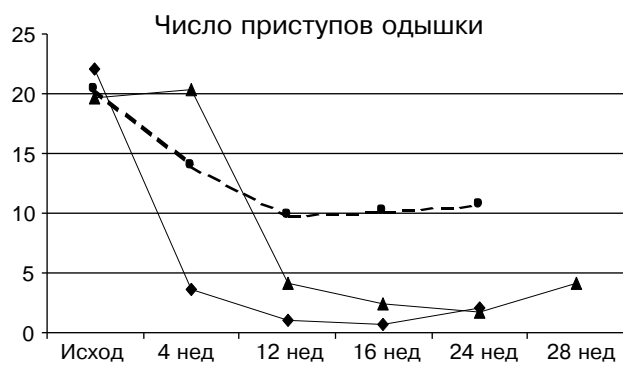


Рис. 1. Выраженность основных симптомов астмы у детей со среднетяжелым течением заболевания при использовании различных подходов к лечению. Здесь и на рис. 2—4 1-я группа — ФП в течение 12 недель, затем кромогликат 12 недель (◆); 2А группа — кромогликат 24 недели (■); 2В группа — 4 недели кромогликат, затем — 12 недель ФП, затем — кромогликат натрия в течение 12 недель (▲).

Рис. 2. Показатели легочной функции у детей со среднетяжелым течением астмы при использовании различных подходов к лечению.

первого месяца после перевода больных на кромогликат натрия (см. рис.3), за последующие 8 недель величина $ПК_{20}$ не претерпела изменений. Явления постнагрузочного бронхоспазма возобновились у 1 (5%) ребенка спустя 12 недель после перевода на кромогликат натрия. Величина площади под кривой "снижение $ОФВ_1$ — время" сохранялась в диапазоне значений, характерных для нормальной реакции на физическую нагрузку.

Таким образом, использование 12-недельного курса ингаляционных кортикостероидов в качестве начальной терапии среднетяжелой БА у детей позволяет не только достигнуть стойкой ремиссии заболевания, но и приводит к адекватному подавлению аллергического воспаления и значительному уменьшению бронхиальной гиперреактивности. Последующий перевод больных на терапию мембраностабилизирующими препаратами не приводит к возобновлению симптомов и существенному ухудшению показателей легочной функции.

Анализ эффективности проводимой терапии во 2-й группе детей, получавших кромогликат натрия в качестве стартового препарата, позволил разделить данную группу на две подгруппы. В подгруппу 2А ("ответившие на терапию") было отнесено 19 (63,3%) детей, у которых отмечалось существенное уменьшение числа ночных и дневных приступов одышки, потребности в симптоматической бронхолитической терапии, возрастание динамических показателей выдоха к 4-й недели лечения. У 9 (47,3%) детей этой подгруппы при проведении пробы с физической нагрузкой не отмечалось развития постнагрузочного бронхоспазма.

У 11 (36,7%) пациентов не произошло существенного улучшения течения БА, эти больные, согласно протоколу исследования, были переведены на терапию ФП (группа 2В — "не ответившие на терапию кромогликатом").

При оценке клинической эффективности кромогликата натрия у детей, вошедших в группу 2А, установлено, что способность препарата контролировать приступы астмы в наибольшей степени проявляется лишь спустя 12 недель после начала терапии и существенно не изменяется в дальнейшем (см. рис.1). При этом у больных сохраняется в среднем 9,9 — 10,7 приступа одышки в месяц, около половины из них требуют симптоматической бронхолитической терапии. Ночные пробуждения из-за симптомов астмы также сохраняются, составляя в среднем 2,5 — 3,5 приступа в месяц. Количество бессимптомных дней варьирует в диапазоне 20,9—22,8 в месяц.

Достоверное возрастание скоростных показателей выдоха во 2А группе отмечалось к 4-й недели лечения, но значения ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, ПОС, $МОС_{50}$ и $МОС_{25}$ достигали максимальной величины также лишь к окончанию 12-й недели терапии (см. рис.2). При этом средний прирост изучаемых показателей

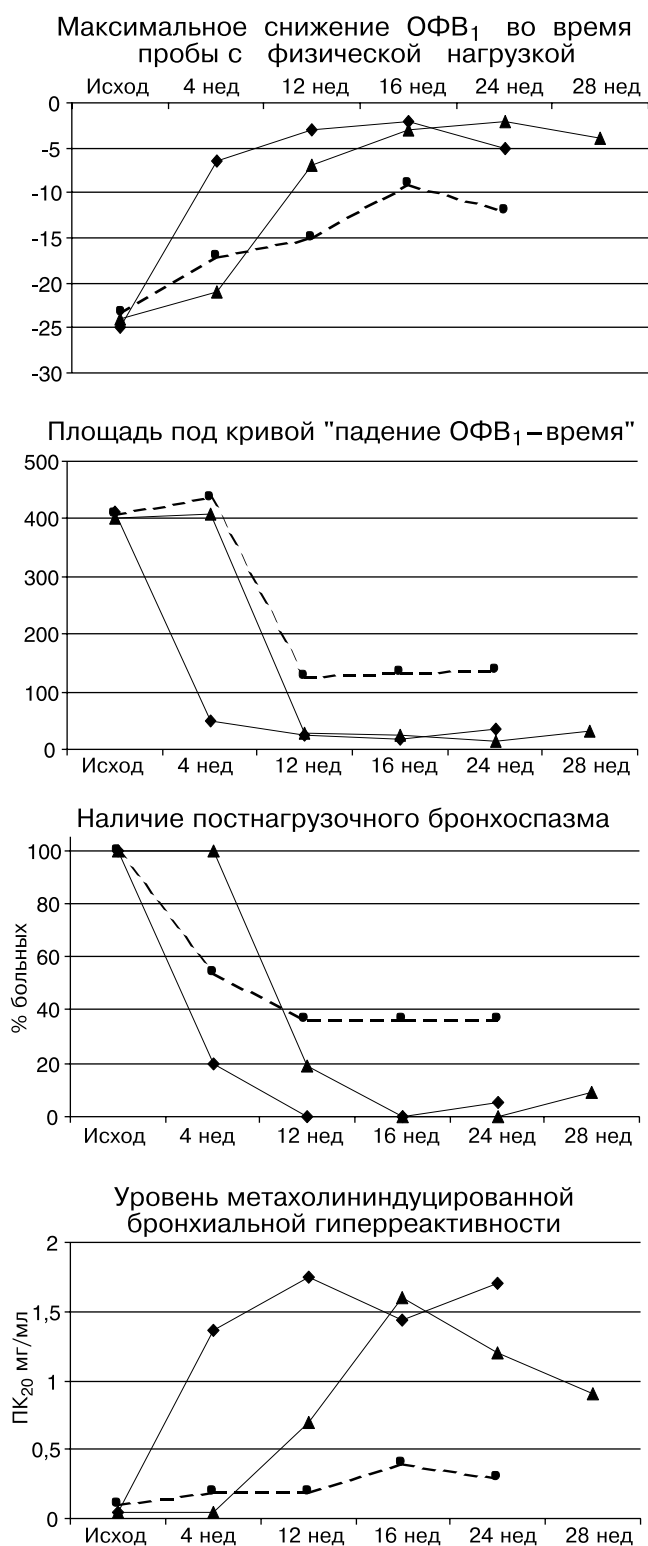


Рис. 3. Выраженность постнагрузочного бронхоспазма и уровень метахолиндуцированной бронхиальной гиперреактивности у детей со среднетяжелым течением астмы при использовании различных подходов к лечению.

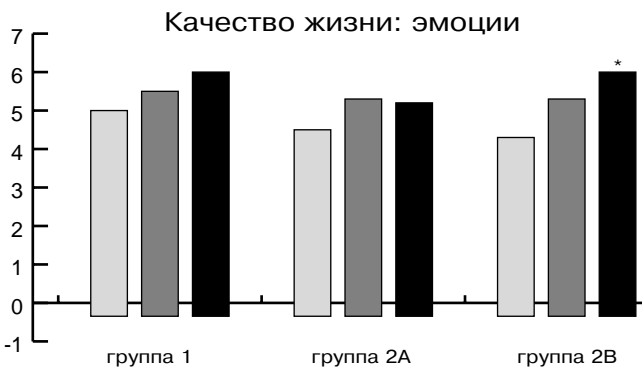
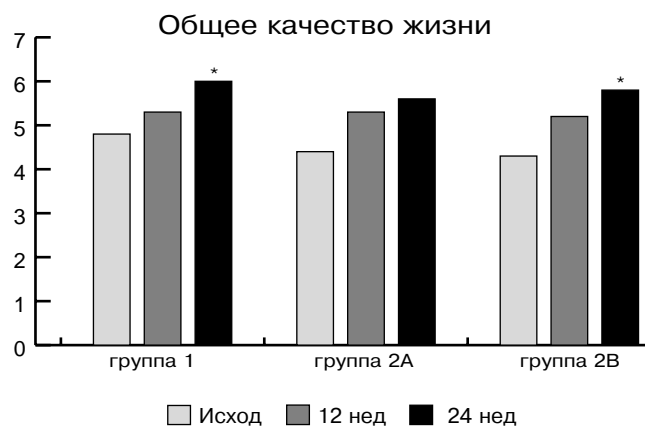
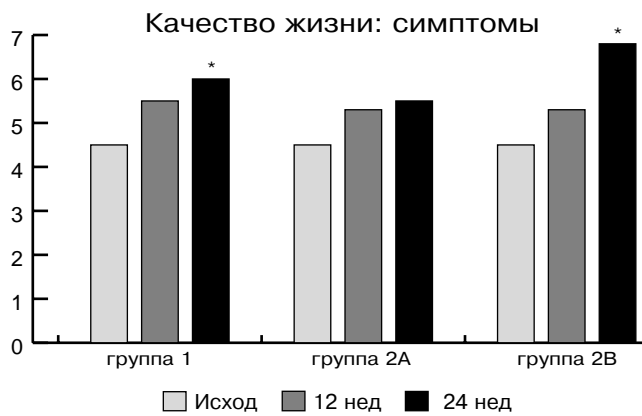
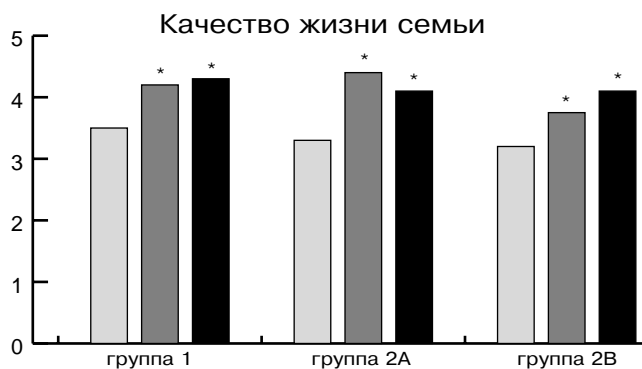


Рис. 4. Качество жизни детей со среднетяжелой бронхиальной астмой при использовании различных подходов к лечению (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$).

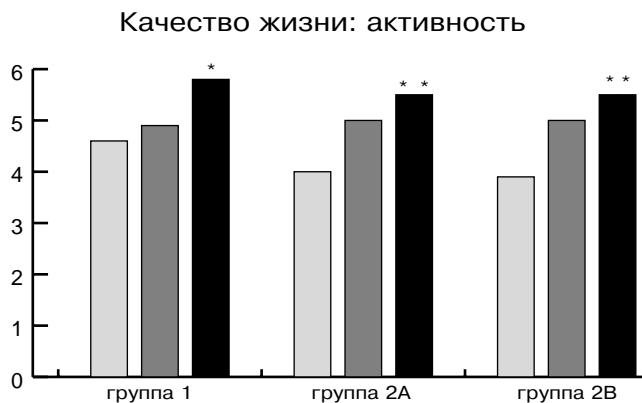


был существенно ниже, чем в 1-й группе, и составил для $ОФВ_1$ — 13,1% ($p < 0,05$), ПОС — 13% ($p < 0,05$), $МОС_{50}$ — 17,2% ($p < 0,05$), $МОС_{25}$ — 28,3% ($p < 0,01$). СЛБ также снизилась менее значительно (с 26,5 до 20,1%; $p < 0,001$). В дальнейшем (12—24 недели лечения) параметры легочной функции существенно не изменялись.

Уровень бронхиальной гиперреактивности на фоне терапии кромогликатом натрия достоверно не изменялся, имела лишь некоторая тенденция к возрастанию величины $ПК_{20}$, более выраженная к 16—24-й недели от начала терапии (см. рис.3).

Явления постнагрузочного бронхоспазма спустя 4 недели от начала терапии во 2А группе сохранялись у 11 (57,7%) детей, а с 8-й по 24-ю неделю — у 7 (36,8%) больных. При этом выраженность и продолжительность бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, достоверно снизились лишь с 12-й недели терапии (см. рис.3).

Представляется интересным сопоставить эффективность проводимой терапии у детей, вошедших в 1 и 2А группы, в период с 12-й по 24-ю недели лечения, то есть в то время, когда все больные получали кромогликат натрия. Установлено, что, несмотря на удовлетворительную в целом эффективность терапии у детей 2А группы, симптомы астмы у них были более выражены, скоростные показатели более низкие, чем у детей 1-й группы (см. рис. 1,2,3). В наибольшей степени различия были заметны при сравнении уровня бронхиальной гиперреактивности, достигнутого к 24-й неделе лечения ($ПК_{20}$ в 1-й группе $1,7 \pm 0,45$ мг/мл, во 2А $0,3 \pm 0,25$ мг/мл; $p < 0,01$). Также существенные различия между группами касались частоты (5 и 36,8%) и тяжести постнагрузочного бронхоспазма (площадь под кривой "падение $ОФВ_1$ — время" на 24-й неделе от начала терапии — $35,6 \pm 9,4$ и 137 ± 47 у.е. в 1 и 2А группах, соответственно).



У детей, не ответивших на начальную терапию кромогликатом натрия (группа 2В), назначение ФП приводило к быстрому и достоверному снижению частоты и тяжести симптомов астмы, возрастанию динамических показателей выдоха, уменьшению суточной лабильности бронхов. Эти изменения были столь же выражены, как и в 1-й группе детей (см. рис.1.2). Постнагрузочный бронхоспазм исчез у 9 (81,2%) детей через 4 недели лечения и у 11 (100%) больных — по окончании 3-месячного курса лечения ФП. Скорость снижения бронхиальной гиперреактивности была несколько ниже, чем в 1-й группе, но спустя 12 недель терапии ФП величина бронхопровоцирующей концентрации метахолина достигала значений, сходных с 1-й группой (1,61 мг/мл).

Перевод больных 2В группы на терапию мембраностабилизирующими средствами приводил к некоторому возрастанию частоты приступов одышки (с 2,4 до 4,2 эпизода в месяц) и потребности в ситуационной бронхолитической терапии (с 2,1 до 3,4 ингаляций в месяц), что становилось более заметным в период с 8-й по 12-ю недели лечения кромогликатом натрия. При этом частота ночных пробуждений из-за симптомов астмы существенно не изменялась и сохранялась на достигнутом уровне (в среднем 0,5 эпизода в месяц).

Большинство параметров легочной функции (ОФВ₁, ПОС, СЛБ) не изменялось в период с 16-й по 28-ю недели лечения (*step down* на кромогликат натрия), однако величины МОС₂₅ и МОС₅₀ имели некоторую тенденцию к снижению. Явления постнагрузочного бронхоспазма возобновились у 1 (9,1%) ребенка через 6 недель после перевода на кромогликат натрия. Уровень бронхиальной гиперреактивности в период с 16-й по 28-ю неделю лечения у больных 2В группы несколько повысился (ПК₂₀ снизилась с 1,61 до 0,94 мг/мл), но оставался на более низком уровне, чем в 1А группе.

Некоторое снижение динамических показателей выдоха и рост бронхиальной гиперреактивности, наблюдавшиеся у больных 2В группы в период с 24-й по 28-ю неделю лечения могут быть объяснены ухудшением течения астмы в этот период у 2 (18,1%) из 11 детей. В дальнейшем, после завершения работы, эти дети были переведены на длительную терапию низкими дозами ФП. Эффективность долговременной терапии кромогликатом натрия у других детей, вошедших во 2В группу (81,9%), после проведенного 12-недельного курса лечения ингаляционными кортикостероидами, была признана удовлетворительной.

Таким образом, применение кромогликата натрия у детей со среднетяжелым течением БА после начального 12-недельного курса лечения ФП обеспечивает не только лучший контроль над симптомами заболевания в течение по меньшей мере 3 месяцев после прекращения терапии ингаляционным кортикос-

teroidом, но и более выраженное подавление аллергического воспаления, уменьшение бронхиальной гиперреактивности.

При изучении качества жизни у детей со среднетяжелым течением БА на фоне длительной терапии противовоспалительными средствами установлено существенное расширение жизненной активности пациентов, уменьшение эмоциональных проблем, обусловленных заболеванием, снижение субъективной оценки тяжести клинических симптомов астмы (рис.4). Эти изменения отмечались спустя 12 недель после включения детей в исследование, но становились статистически значимыми лишь к 24-й недели терапии. Более существенное улучшение качества жизни (по шкалам "симптомы", "эмоции" и интегративной шкале "общее качество жизни") наблюдалось у детей, вошедших в 1 и 2В группы. Качество жизни семьи, характеризующее выраженность дискомфорта, испытываемого членами семьи ребенка, больного астмой, из-за его заболевания, достоверно возрастало во всех изучаемых группах больных (см. рис.4).

Таким образом, применение ингаляционных кортикостероидов в качестве средств стартовой терапии при среднетяжелой бронхиальной астме у детей (подход *step down*) имеет несомненные преимущества. Эти преимущества связаны с:

- более высокой клинической эффективностью этого подхода;
- быстротой наступления эффекта от проводимой терапии;
- более эффективным устранением постнагрузочного бронхоспазма;
- наиболее существенным подавлением аллергического воспаления и снижением уровня бронхиальной гиперреактивности.

Все это обуславливает значительное улучшение качества жизни в группах детей, переведенных на терапию кромогликатом натрия после начального курса лечения ингаляционным кортикостероидом. Кроме того, высокая субъективная оценка эффективности терапии, более присущая детям 1 и 2В групп, является одним из факторов, определяющих в дальнейшем хорошую приверженность лечению.

Выводы

1. Применение 12-недельного курса лечения флутиказоном пропионатом (в дозе 200 мкг/сут) у детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы обеспечивает достижение фармакологической ремиссии заболевания у всех больных.

2. Перевод детей со среднетяжелым течением астмы с флутиказона пропионата (200 мкг/сут в течение 12 недель) на кромогликат натрия (20 мг/сут) не приводит к утяжелению течения заболевания, снижению скоростных показателей выдоха и су-

ущественному возрастанию уровня бронхиальной гиперреактивности у подавляющего числа больных.

3. Использование подхода *step down* при проведении базисной противовоспалительной терапии у детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы является наиболее предпочтительным, поскольку обеспечивает достижение более стойкой ремиссии заболевания в короткие сроки, эффективное устранение постнагрузочного бронхоспазма и наиболее значимое снижение уровня бронхиальной гиперреактивности. Все это обуславливает существенное улучшение качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 1995.—N5. С.73—77.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология. 1996. Прил.—С.1—166.
3. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики: Национальная программа. М.,— 1997.
4. Горячкина Л.А. Тайлед и его место в лечении бронхиальной астмы // Аптека и больница. 1996. N 1. С. 2024.
5. Колганова Н.А. Интал и его аналоги в лечении бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина. М., 1997.— Т.2.— С.330—340.
6. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы "Стандартизация тестов легочной функции". Официальный отчет Европейского респираторного общества. М.: Пульмонология, 1993.
7. Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Метод оптимизации антиастматической терапии. М., 1997.
8. Bisgard H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma // *Pediatr.Pulmonol.* 1997.— Vol. 7. Suppl.15.— P.27—33.
9. Foucard T. Aggressive treatment of childhood asthma with local steroids. Good or bad? // *Allergy.*— 1996.— Vol.51, N 6.— P. 367—371.
10. Holgate S.T., Anderson K.D., Rodgers E.M. Comparison of 'Accolate' (zafirlukast) with sodium cromoglycate in mild to moderate asthmatic patients // *Ibid.*— 1995. Vol.50 Suppl.26. P.319—320.
11. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health.— Bethesda, 1997.
12. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E. Measuring quality of life in asthma // *Am.Rev.Respir.Dis.* 1993.— Vol.147.— P.832—838.
13. McConnell W., Howarth P. The airway antiinflammatory effects of fluticasone propionate // *Rev.Contemp. Pharmacother.* 1998.— Vol.9.— P.523—532.
14. Pedersen S. Safety aspects of corticosteroids in children // *Eur. Respir. Rev.*— 1994.— Vol.4, N 17.— P. 33—43.
15. Price J.F. Inhaled corticosteroids: clinical relevance of safety measures // *Pediatr. Pulmonol.* — 1997. — Vol.7. — Suppl. 15. — P.40—45.
16. Russell G. Inhaled corticosteroid therapy in children: An assessment of the potential for side effects // *Thorax.* 1994. Vol.49, N 12.— P. 1185—1188.
17. Williams J. Fluticasone propionate in the treatment of asthma in children: Efficacy and safety // *Rev.Contemp. Pharmacother.* 1998.— Vol.9.— P.581—587.

Поступила 24.03.2000