

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ СИМБИКОРТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

**Ю.О. Солдатов, Л.А. Балыкова,
И.А. Горбунова, Т.Е. Чашина, Ю.А. Канаева**

Кафедра педиатрии медицинского факультета
Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
Ул. Розы Люксембург, д.15, Саранск, 4430032

Установлено, что использование симбикорта у детей с бронхиальной астмой тяжелого и средне-тяжелого течения позволяло на фоне стабилизации состояния больных уменьшить частоту сердечных сокращений, признаки электрической нестабильности миокарда, улучшить показатели вегетативной регуляции ритма сердца и уменьшить средние значения систолического артериального давления в различные периоды суток. Гибкое дозирование симбикорта приближало функциональные показатели сердечно-сосудистой системы к уровню здоровых детей и существенно повышало толерантность больных к физической нагрузке.

В настоящее время доминирует концепция сочетанной терапии бронхиальной астмы (БА) ингаляционными кортикостероидами (ИКС), оказывающими противовоспалительное действие, и β_2 -агонистами, непосредственно купирующими бронхоспазм [1]. Их фиксированные сочетания вызывают более быстрое увеличение и стабилизацию показателей пикфлоуметрии, снижение риска развития обострений и улучшение контроля над заболеванием, чем обычные и высокие дозы ИКС и даже, чем совместное применение этих препаратов в виде отдельных ингаляций [2—4]. Примером подобной комбинации является препарат «Симбикорт», представляющий собой фиксированную комбинацию (в турбухейлере) 160 или 80 мкг будесонида и 4,5 мкг формотерола.

Препарат удобен для больного тем, что может использоваться в широком диапазоне доз и сочетает в себе выраженное, пролонгированное противовоспалительное действие будесонида и длительный бронхолитический эффект формотерола, который начинает действовать так же быстро, как короткодействующие β -агонисты [5]. Монотерапия симбикортом не просто повышает приверженность больных к лечению, но и предоставляет возможность гибкого дозирования препарата, при котором пациент самостоятельно выбирает дозу симбикорта в зависимости от своего состояния [6]. Есть сообщения о высокой эффективности и хорошей переносимости симбикорта у детей [7]. Но безопасность препарата в отношении сердечно-сосудистой системы была целенаправленно изучена лишь в одном исследовании [8]. В связи с чем, целью работы явилось изучение эффективности симбикорта и оценка его влияния на динамику клинико-инструментальных показателей сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей с БА.

Материалы и методы исследования. В клиническое исследование, проведенное на базе Мордовской детской республиканской клинической больницы № 2 с одобрения локального этического комитета (протокол № 6) включено 40 детей с БА в возрасте от 6 до 16 лет (19 девочек и 21 мальчик, средний возраст — $11,4 \pm 0,3$ года). Среди них 22 пациента имели среднетяжелую форму астмы, 18 — тяжелую. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного пола и возраста. Критерием включения пациентов в исследование было наличие у них БА среднетяжелого и тяжелого течения при отсутствии контроля или плохом контроле приема кромонов, ИКС и β_2 -агонистов длительного действия, а также короткодействующих β_2 -агонистов (в качестве средства неотложной помощи). Критериями исключения были: значение показателя $ОФВ_1$ на момент скрининга менее 60% от возрастной нормы, любая клинически значимая патология, кроме атопических заболеваний, использование комбинированных препаратов и системных КС в течение последних 3 месяцев.

Диагноз и степень тяжести БА устанавливались в соответствии с рекомендациями GINA (2002) и научно-практической программы «Бронхиальная астма у детей» (2006) [9, 10]. Дети рандомизированы на 2 группы с учетом возраста и степени тяжести заболевания. Пациенты первой группы ($n = 16$) получали терапию будесонидом («Пульмикорт-небулы» в дозе 713 ± 36 мкг/сут) в сочетании с формотеролом («Форадил-турбухайлер» $16 \pm 5,3$ мкг/сут), пациенты второй группы ($n = 24$) — симбикорт в возрасте 6—12 лет — 80/4,5 мкг и старше 12 лет — 160/4,5 мкг по 1—2 вдоха 2 раза в день. Все пациенты и их родители были обучены принципам самоконтроля заболевания и самоведения (в том числе гибкого дозирования симбикорта) в «Астма-школе».

Через месяц от начала исследования половина пациентов, получавших симбикорт, переведены на режим «гибкого дозирования» (IIa), а остальные продолжали получать фиксированную дозу препарата (IIb). Эффективность лечения оценивали через месяц и через год от начала терапии по динамике клинических симптомов заболевания (по стандартной 4-бальной шкале), потребности в β -агонистах короткого действия, показателям пикфлоуметрии, а также по результатам теста по контролю над астмой.

Изменения сердечно-сосудистой системы оценивали по результатам стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) с расчетом длительности интервалов QT, QTc и QTd, эхокардиографии, холтеровского мониторирования (ХМ) с расчетом вариабельности сердечного ритма (ВСР), суточного мониторирования артериального давления (АД) и велоэргометрии (ВЭМ).

Полученные данные статистически обработаны с использованием t -критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок и критерия «хи-квадрат» при 5% уровне значимости.

Результаты исследования. Исходно у пациентов сравниваемых групп фиксировался синдром бронхиальной обструкции сопоставимой выраженности. Симптомы астмы возникали ночью у 54,2% детей, из них почти половине требовались повторные ингаляции β_2 -агонистов. Дневные симптомы фиксировались у 87,5% и 83,3% пациентов I и II групп соответственно, причем большин-

ству детей требовались повторные ингаляции β_2 -агонистов. Средний балл ночных симптомов в I группе составил $0,91 \pm 0,022$, во 2-й — $0,89 \pm 0,020$; дневных симптомов — $1,71 \pm 0,014$ и $1,62 \pm 0,015$ соответственно. Потребность в β_2 -агонистах в обеих группах была аналогична: $1,8 \pm 0,13$ и $1,9 \pm 0,12$ доз в сутки. Среднесуточная величина пиковой скорости выдоха (ПСВ) находилась в пределах желтой зоны и составила у пациентов I группы $63,7 \pm 4,2\%$, а II — $67,5 \pm 3,6\%$ от нормы, а вариабельность ПСВ достигала $24,7$ — $28,2\%$.

К концу 1 месяца лечения в сравниваемых группах отмечалась сопоставимая динамика клинических симптомов астмы, выраженность которых уменьшалась на 67 — 82% от исходного уровня. При этом число суток без симптомов астмы более значительно увеличилось во II группе — с $1,6 \pm 0,17$ до $4,4 \pm 0,15$ дней в неделю ($p < 0,05$), против $1,6 \pm 0,19$ и $2,2 \pm 0,18$ в I группе соответственно ($p < 0,05$), а потребность в β -агонистах короткого действия сокращалась статистически значимо по сравнению с исходом, но практически равноценно (до $0,6 \pm 0,18$ в I и $0,3 \pm 0,16$ — во II группе, $p > 0,05$). Однако при лечении симбикортом отмечалась явная тенденция к более высоким значениям пиковой скорости выдоха (ПСВ) ($80,7 \pm 3,4\%$ против $74,8 \pm 3,5\%$ во II группе) и статистически значимое уменьшение ее вариабельности по сравнению с использованием будесонида и формотерола в отдельных ингаляциях (до $13,2 \pm 1,0$ против $18,4 \pm 1,1\%$).

При этом у детей, лечившихся симбикортом, по сравнению с пациентами I группы, отмечались несколько более низкие значения частоты сердечных сокращений (ЧСС), длительности интервала QT и его скорректированного значения (QTc) рассчитанного по формуле Базетта (табл. 1). Более того, только у детей I группы с тяжелой астмой ($12,5\%$) отмечалось замедление QTc более 440 мс.

По данным и стандартной ЭКГ и ХМ на фоне терапии симбикортом отмечалась тенденция к более низким значениям дисперсии и вариабельности интервала QT относительно группы, получавшей пульмикорт с форадиллом: $25,2 \pm 1,2$ и $114,5 \pm 10,4$ мс против $27,7 \pm 1,6$ и $125,3 \pm 10,2$ мс соответственно. При анализе мониторограмм в I группе также отмечено статистически значимое сокращение числа и длительности эпизодов ускоренного наджелудочкового ритма, миграции водителя ритма, синоатриальной блокады и выраженности экстрасистолии

Таблица 1

Показатели ЭКГ у детей с астмой при разных вариантах терапии

Показатель	Контрольная группа	Исходно	Терапия симбикортом	Терапия пульмикортом и форадиллом
ЧСС, уд/мин	$78,5 \pm 6,34$	$86,9 \pm 6,36^*$	$80,8 \pm 4,21\#$	$87,6 \pm 5,47^*$
QTc, сек	$0,35 \pm 0,007$	$0,39 \pm 0,008^*$	$0,37 \pm 0,014$	$0,39 \pm 0,013^*$

Примечание. Отличия (*) от данных контрольной группы и (#) от соответствующих исходных данных (до лечения) достоверны при ($p < 0,05$).

По результатам спектрального анализа ВСП у пациентов I группы в динамике отмечалось уменьшение мощности очень медленных и быстрых волн, а также увеличение показателей функции разброса и уменьшение — концентрации ритма с приближением параметров временного анализа ВСП к соответствующим показателям здоровых детей (таблицы 2 и 3).

Таблица 2

Динамика спектральных характеристик ВСП по данным ХМ у детей с бронхиальной астмой при различных вариантах терапии

Группа	Срок обследования	VLF, ЧСС/мин ²	LF, ЧСС/мин ²	HF, ЧСС/мин ²
Симбикорт	До лечения	1797 + 61,6*	659 + 51,6	719 + 33,2*
	После лечения	1576 + 73,8#	678 + 72,8	687 + 24,6#
Пульмикорт + форадил	До лечения	1764 + 71,9*	663 + 47,5	715 + 41,4*
	После лечения	1755 + 69,3*	721 + 51,3	702 + 28,5*
Здоровые дети		1621 + 65,2	705 + 52,7	625 + 38,5

Примечание. Отличия (*) от данных контрольной группы и отличия (#) от исходных данных (до лечения) достоверны при ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика показателей временного анализа ВСП по данным ХМ у детей с бронхиальной астмой при различных вариантах терапии

Группа	Срок обследования	SDNNi, мсек	pNN50, %	rMSSD, мсек
Симбикорт	До лечения	62 + 5,2*	18 + 3,8*	45 + 7,3*
	После лечения	78 + 3,4а	28 + 2,4а	63 + 6,8а
Пульмикорт + форадил	До лечения	59 + 4,6*	21 + 1,3*	42 + 4,7*
	После лечения	60 + 6,5*	23 + 2,7*	28 + 5,5*а
Здоровые дети		87 + 7,1	30 + 2,1	69 + 6,1

Примечание: Отличия (*) от данных контрольной группы и отличия (#) от исходных данных (до лечения) достоверны при ($p < 0,05$).

По результатам СМАД у пациентов II группы значения систолического АД в дневное и ночное время суток незначительно (на 4,8—5,9%), но статистически значимо превышали данные здоровых детей, а лабильное повышение АД выявлено в 18,8% случаев. АД у детей, использовавших симбикорт, отличалось от соответствующих показателей детей контрольной группы только в дневное время суток. Артериальная гипертензия диагностирована лишь у одного больного ребенка (4,2%). Однако в обеих исследуемых группах была отмечена высокая вариабельность АД в течение суток (17—19 мм рт. ст.).

Применение симбикорта в режиме гибкого дозирования у пациентов, предварительно обученных в «Астма-школе», позволило статистически значимо увеличить ПСВ до $85,2 \pm 3,4\%$ от нормы и до $8,7 \pm 1,2\%$ уменьшить ее вариабельность (против $81,3 \pm 2,7\%$ и $12,8 \pm 1,1\%$ соответственно при использовании фиксированной дозы препарата). Параллельно во IIa группе достигнуто существенное (до $17,6 \pm 1,9$) по сравнению со IIb (до $10,5 \pm 2,0$, $p < 0,05$) улучшение

результатов теста по контролю над астмой и двухкратное уменьшение числа пропусков занятий в школе. При этом, как установлено при анализе данных дневников самоконтроля, средние дозы ИКС в режиме самоведения составили 210 ± 30 мкг, а потребность в короткодействующих β_2 -агонистах снизилась до $0,2 \pm 0,11$ доз в сутки ($p < 0,05$), тогда как при использовании фиксированной дозы симбикорта пациенты ингалировали 330 ± 40 мкг будесонида в сутки ($p < 0,05$), а потребность в β_2 -стимуляторах даже несколько возросла (до $0,6 \pm 0,12$ доз в сутки).

По-видимому, именно снижение средней суточной дозы гормонов и β_2 -стимуляторов позволило в группе гибкого дозирования снизить ЧСС до уровня здоровых детей и на этом фоне уменьшить значение QTc с 386 ± 29 мс до 354 ± 25 мс и QTd с $25,4 \pm 1,2$ мс до $21,9 \pm 1,7$ мс ($p < 0,05$), тогда как при применении фиксированной дозы симбикорта первый показатель несколько увеличился, а второй — не изменился. Кроме того, только использование режима гибкого дозирования и улучшение контроля над астмой позволили не только уменьшить значения САД на 8,7% в дневное и на 10,4% в ночное время суток, но и снизить его вариабельность до 12 и 14 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

В динамике у детей 10—15 лет, получавших симбикорт в режиме гибкого дозирования, отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке (возрастание максимального потребления кислорода и индекса двойного произведения на 13,1 и 14,2%), уменьшение метаболических нарушений и признаков электрической нестабильности миокарда (дисперсии интервала QTc) на высоте нагрузки (рис. 1).

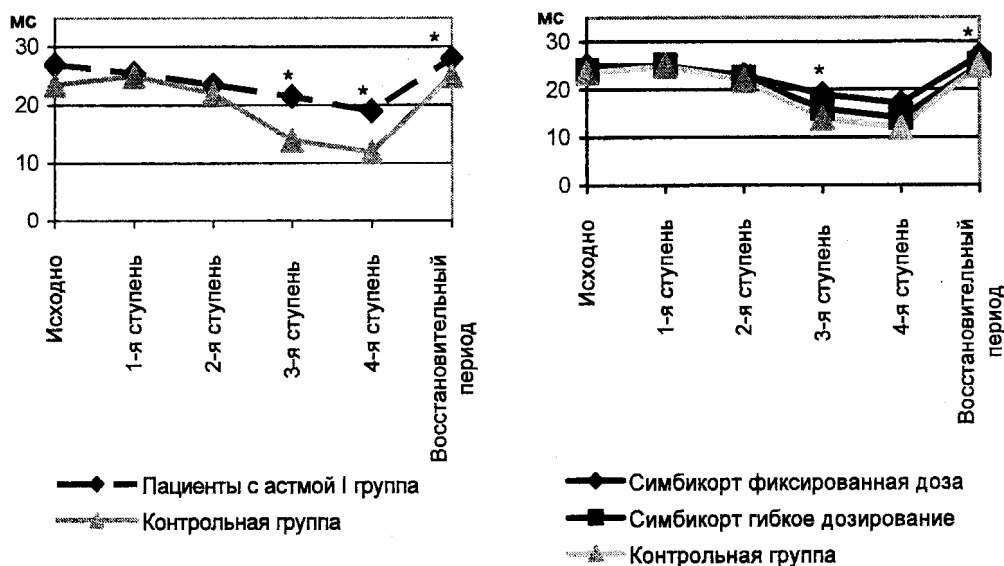


Рис. 1. Динамика дисперсии интервала QTc в ходе пробы с дозированной физической нагрузкой пробы у детей с астмой при различных вариантах терапии

Примечание. * — отличия от соответствующих показателей здоровых детей достоверны при $p < 0,05$.

Выводы

1. Применение симбикорта позволяло быстро купировать клинические проявления астмы, снижало потребность в короткодействующих β_2 -агонистах, улучшало функциональные показатели внешнего дыхания и результаты теста контроля над астмой.

2. Использование симбикорта позволяло на фоне стабилизации состояния больных уменьшить частоту сердечных сокращений, признаки электрической нестабильности миокарда, улучшить показатели вегетативной регуляции ритма сердца и уменьшить средние значения систолического артериального давления в различные периоды суток.

3. Поддерживающая терапия симбикортом в режиме гибкого дозирования позволила в еще большей степени стабилизировать клинические и инструментальные показатели у пациентов с БА и уменьшить число обострений при меньшем объеме фармакотерапии.

4. Гибкое дозирование симбикорта приближало функциональные показатели сердечно-сосудистой системы (частоту сердечных сокращений, дисперсию реполяризации в покое и при нагрузке, уровень артериального давления по данным суточного мониторинга) к уровню здоровых детей.

5. Гибкое дозирование симбикорта существенно повышало толерантность больных с бронхиальной астмой к физической нагрузке.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Martinez F.D.* Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2002 // National Institutes of Health — 2002. Development of wheezing Disorders and asthma in Preschool Children // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 109. — N 102. — P. 362—367.
- [2] *Генне Н.А., Ревякина В.А. и др.* Многоцентровое открытое рандомизированное клинико-экономическое исследование различных режимов фармакотерапии при лечении средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей // *Аллергология*. — 2004. — № 3. — С. 3—11.
- [3] *Княжеская Н.П.* Комбинированный препарат Симбикорт в лечении больных бронхиальной астмой // *РМЖ. Болезни дыхательных путей. Оториноларингология*. — 2005. — Том 13, № 21. — С. 1400—1404.
- [4] *Rabe K.F. et al.* Single Inhaler Therapy with budesonide/formoterol provides superior asthma control with fixed dosing with budesonide plus terbutalin as needed. In *Symbicort Single Inhaler Therapy Poster Book*. AstraZeneca. — 2004. — P. 6—8.
- [5] *Цой А.Н., Архинов В.В.* Монотерапия бронхиальной астмы: новая концепция применения симбикорта турбухалер Consilium-medicum. — 2005. — N 7(10). P. 34—39.
- [6] *Aalbers R, Backer V, Kava TTK et al.* Adjustable dosing with budesonide/formoterol reduces the rate of asthma exacerbations compared with fixed dosing salmeterol/fluticasone. *Allergy Clin Immunol Int. J World Allergy Org* 2003b; 15 (Suppl. 1): 50
- [7] *Жиглинская О.В., Лазарева С.Г., Макарова И.В., Разумовская Т.Н.* Эффективность и безопасность Симбикорта 80/4,5 мкг, используемого в режиме гибкого дозирования у детей в возрасте от 6 до 12 лет, страдающих бронхиальной астмой // *РМЖ*. — 2006. — № 19. — С. 1338—1402.
- [8] *Ankerst J., Persson G., Weibull E.* A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients. *Eur Respir J*. 2000; 16 (Suppl 31): 33s.

- [9] NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No. 02-3659. — February 2002; p. 1—177.
- [10] Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика // Научно-практическая программа. — М., 2004. — 48 с.

**EFFICIENCY AND SAFETY OF DIFFERENT SIMBICORT
REGIMENS IN RELATION TO CARDIAC SYSTEM
IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**

**Y.A. Soldatov, L.A. Balykova, I.A. Gorbunova,
T.E. Chashina, Y.A. Kanaeva**

Chair of Pediatrics of Medical Faculty Mordovian State University
R. Lyuxemburg st., 15, Saransk, 430032

It is stated that simbicort usage in children with bronchial asthma during the stabilization condition allows to improve functional indicators of cardiac system and the long-lasting usage of this medicine in the regimen of «flexible dosage» normalizes the frequency of heart rate, indicators of vegetative regulations of cardiac rhythms, arterial blood pressure during different periods of a day and increase the tolerance of patients to physical exertion.