

Н.А. ГЕППЕ ¹, д.м.н., Н.Г. КОЛОСОВА ¹, к.м.н., А.Р. ДЕНИСОВА ¹, О.В. БАТЫРЕВА ¹, В.А. РЕВЯКИНА ², д.м.н.,
Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ ³, д.м.н., Д.С. КОРОСТОВЦЕВ ⁴, д.м.н., М.М. ЧЕПУРНАЯ ⁵, к.м.н., Т.Н. КОЖЕВНИКОВА ⁶, к.м.н.,
И.Н. ЕРМАКОВА ⁷, к.м.н., Н.А. МОКИНА ⁸, д.м.н., Д.В. СУТОВСКАЯ ⁹, к.м.н., И.А. ОСИПОВА ¹⁰

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. ² НИИ питания. ³ НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва. ⁴ Городская детская поликлиника №44, Санкт-Петербург. ⁵ Областной детский респираторный центр, Ростов-на-Дону. ⁶ Городской центр респираторной патологии у детей ГКБ №3, Тула. ⁷ 1-я ДГБ, Городской респираторный центр, Тверь. ⁸ Самарский областной детский санаторий «Юность». ⁹ Городская клиническая больница №3, Краснодар. ¹⁰ Компания АстраЗенека, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Бронхиальная астма – актуальная проблема педиатрии и клинической медицины в целом. Бронхиальная астма у детей приводит к снижению качества жизни, может явиться причиной инвалидности. Общее число детей и подростков, больных бронхиальной астмой, в России по данным официальной статистики составляет более 350 тысяч [1]. Благодаря внедрению единых критериев тяжести и плановой терапии изменилась структура тяжести бронхиальной астмы в сторону увеличения легких и среднетяжелых форм. Уменьшилась доля тяжелых больных, их инвалидизация, летальность.

Ключевые слова: бронхиальная астма, комбинированная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, β_2 -агонисты длительного действия, дети

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся сложным патогенезом. У детей иммунологический механизм развития заболевания, сенсибилизация, наследственная предрасположенность являются ведущими и определяющими. Неспецифические факторы, провоцирующие бронхиальную астму у детей, вторичны, и их воздействию предшествует сенсибилизация организма и развитие аллергического воспаления бронхов.

Подходы к лечению определяются степенью тяжести и контроля заболевания. Согласно выработанным подходам в отечественной педиатрии классификация бронхиальной астмы по тяжести позволяет обеспечить подбор рациональной терапии практически врачам в различные возрастные периоды, сохранить преемственность при переходе к взрослым специалистам и проводить адекватную экспертную оценку.

Развитие тяжелых обострений бронхиальной астмы может представлять угрозу для жизни больного, причем тяжелое обострение может развиваться при любой степени тяжести течения заболевания. Бронхиальная астма – реально угрожающее жизни заболевание, что заставляет уделять особое внимание вопросам организации медицинской помощи и социальной поддержки больных. Только под влиянием адекватной и систематической патогенетической терапии у детей, больных бронхиальной астмой, может быть достигнута устойчивая ремиссия.

Основой фармакотерапии бронхиальной астмы является базисная (противовоспалительная) терапия, под которой понимают регулярное длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей. Базисная терапия назначается индивидуально с учетом тяжести заболевания на момент осмотра больного, корректируется в зависимости от достигаемого эффекта. Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля бронхиальной астмы, возрастом больных детей, характером сопутствующей патологии.

Воспалительный процесс в бронхах требует длительного применения противовоспалительных препаратов для профилактики обострений бронхиальной астмы, снижения риска обострений.

Впервые термин «контроль» предложен в Глобальной инициативе по бронхиальной астме в 2006 г. (GINA, 2006) и означал контроль над клиническими проявлениями болезни. При астме контроль означает устранение проявлений заболевания или уменьшение симптомов. В идеале это должно относиться не только к клиническим проявлениям, но и к лабораторным маркерам воспаления, патофизиологическим признакам заболевания, в связи с чем рекомендовано проводить лечение, направленное на достижение контроля над клиническими проявлениями БА, включая нарушение функции легких. Отмечено, что тяжесть со временем может меняться и зависит не только от тяжести основного заболевания, но и от ответа на терапию.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в настоящее время являются эффективными противовоспалительными препаратами для лечения среднетяжелой и тяжелой БА и

могут назначаться с 6 мес. У детей, как правило, применяются низкие и средние дозы ИГКС, и при достижении контроля доза уменьшается до минимальной поддерживающей. В клинической практике наиболее показательным при лечении ИГКС является снижение частоты обострений и частоты госпитализаций. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости длительного применения ИГКС при тяжелом течении (не менее 6–8 мес.), однако даже при длительной ремиссии после отмены препарата возможно возобновление симптомов заболевания.

При неэффективности низких и средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов, сохранении симптомов предпочтительна комбинация с другими классами контролирующей терапии (β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), теофиллины), чем увеличение дозы ИГКС [1, 9]. Применение комбинаций ингаляционных ГКС и ДДБА позволило существенно увеличить уровень контроля над заболеванием. В исследованиях у детей было показано, что переход на комбинированную терапию обеспечивает уровень контроля над симптомами, сопоставимый с удвоением дозы ингаляционных глюкокортикостероидов [2, 3].

В настоящее время глюкокортикостероиды и β_2 -агонисты длительного действия могут быть назначены в одном ингаляционном устройстве, т. н. фиксированная комбинация, или каждый из препаратов в отдельном ингаляторе – свободная комбинация [4]. Целый ряд клинических исследований показал, что фиксированные комбинации примерно на 20–30% более эффективны, чем те же препараты, назначаемые по отдельности [5, 6].

■ При неэффективности низких и средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов, сохранении симптомов предпочтительна комбинация с другими классами контролирующей терапии (β_2 -агонисты длительного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллины), чем увеличение дозы ИГКС

Дискутируется вопрос о безопасности раздельного использования препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия у детей. Уровень комплаенса у детей старшего возраста и подростков существенно ниже, чем у взрослых [7], поэтому существует опасение, что дети и подростки, которым были назначены свободные комбинации, будут использовать длительно действующий бронхолитик, обеспечивающий быстрое и очевидное облегчение симптомов, но при этом прекратят использовать ингаляционные глюкокортикостероиды, обладающие противовоспалительным действием и способностью предотвращать обострения бронхиальной астмы. У пациентов с тяжелым течением БА применение монотерапии β_2 -агонистами длительного действия ведет к риску летального исхода. На основании этих данных в Глобальной инициа-

тиве по бронхиальной астме не рекомендуется использование β_2 -агонистов длительного действия без ингаляционных глюкокортикостероидов [8].

Увеличение частоты назначений комбинированных препаратов у детей в РФ делает актуальным проведение наблюдательного исследования, которое позволило бы оценить эффективность и безопасность такой терапии у детей с БА, оценить приверженность пациентов к терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены дети в возрасте от 5 до 12 лет включительно с диагнозом БА, впервые установленным не менее чем за год до включения в исследование. Тяжесть течения БА соответствовала критериям среднетяжелого или тяжелого течения по определению Глобальной инициативы по бронхиальной астме [9]. Все участники исследования имели не менее одного документированного обострения бронхиальной астмы (госпитализация и/или прием ГКС внутрь не менее 3 последовательных дней) за последний год, однако в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование, у всех детей отмечалось стабильное контролируемое или частично контролируемое течение БА.

Все дети исходно получали комбинированную базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия как в виде комбинированных препаратов, так и в виде одновременного назначения двух ингаляторов, содержащих ИГКС и ДДБА (свободные комбинации). Базисная терапия должна была оставаться неизменной на протяжении месяца, предшествующего включению в исследование. Пациенты могли принимать любые бронхолитики короткого действия при возникновении симптомов БА.

В исследование не включались больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или врожденными аномалиями развития.

Исследование не предусматривало каких-либо дополнительных лечебно-диагностических вмешательств, т. е. соответствовало критериям проспективного неинтервенционного исследования. В ходе исследования больные получали препараты, которые им были назначены лечащими врачами до включения в исследование, в соответствии с национальными рекомендациями по терапии БА у детей [1]. В ходе наблюдения терапия могла изменяться, если лечащий врач считал это необходимым.

Оценка эффективности и безопасности в ходе исследования опиралась на рутинные диагностические процедуры, соответствующие стандартам обследования больных астмой в лечебно-профилактических учреждениях РФ.

Данное исследование проводилось при поддержке AstraZeneca, номер исследования NCT01286532 в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской организации [10] и положениями Надлежащей эпидемиологической практики [11]. Исследование было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Родители детей, уча-

ствующих в исследовании, дали письменное информированное согласие, включающее согласие на сбор и обработку персональных данных. При работе с персональными данными пациентов соблюдались правила конфиденциальности, предписанные действующим законодательством РФ.

■ В исследование были включены дети в возрасте от 5 до 12 лет включительно с диагнозом БА, впервые установленным не менее чем за год до включения в исследование. Тяжесть течения БА соответствовала критериям среднетяжелого или тяжелого течения по определению Глобальной инициативы по бронхиальной астме

Дизайн исследования

Настоящее исследование было неинтервенционным проспективным многоцентровым исследованием. Оно проводилось в 9 центрах (Москва, Санкт-Петербург, Тула, Тверь, Самара, Краснодар, Ростов-на-Дону) на базе амбулаторных ЛПУ, оказывающих медицинскую помощь детям, страдающим бронхиальной астмой. Продолжительность наблюдения составила 6 мес., в ходе которых было проведено три визита пациентов (включение в исследование, 3-й и 6-й месяц наблюдения).

На первом визите собирались данные о возрасте и продолжительности заболевания. Оценивалась тяжесть течения БА, проводимая терапия и уровень контроля БА при помощи Теста по контролю бронхиальной астмы у детей (Childhood asthma control test (C-ACT) [12]). Всем детям была проведена спирометрия с бронхолитическим тестом. На основании опроса родителей устанавливалась суточная потребность в ингаляциях для купирования симптомов и уровень комплаентности (по числу пропущенных за неделю доз). Из первичной медицинской документации были получены данные о госпитализациях за последний год, а также о базисной терапии за последние 30 дней.

На последующих двух визитах проводилась спирометрия и анкетирование по опроснику C-ACT. Собирались информация об обострениях БА и любых неблагоприятных медицинских событиях в ходе наблюдения.

В анализ были включены дети, прошедшие все 3 визита, у которых в индивидуальной регистрационной карте имелись полные сведения о течении БА на протяжении 6 мес. исследования.

Эффективность и безопасность

Для оценки эффективности в настоящем исследовании использовали:

1. Уровень контроля над астмой по среднему числу баллов в опроснике C-ACT.
2. Доля больных, у которых достигнутый контроль сохранился в течение 6 мес. наблюдения (число баллов C-ACT >19 на протяжении всего наблюдения).

Дополнительно для оценки эффективности применялись такие показатели, как:

1. Число обострений БА и связанных с обострениями госпитализаций за 1 год, предшествующий включению в исследование и за время наблюдения.
2. Средняя потребность в ингаляциях бронхолитиков за неделю, в т. ч. предшествующую включению в исследование.
3. Средняя доза ИГКС в пересчете на эквивалентную дозу беклометазона дипропионата (БДП).

Безопасность терапии оценивалась по частоте нежелательных явлений в ходе исследования.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывались при помощи методов описательной статистики. Уровень объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и число баллов по Тесту за контролем бронхиальной астмы у детей анализировались по сравнению с исходным уровнем с помощью среднего показателя всех измерений во время периода наблюдения. Анализы были обработаны с помощью метода ANOVA.

Дополнительно был проведен анализ подгрупп детей, отличавшихся по характеру назначенной терапии. Включались не менее 50 больных в каждую из сравниваемых подгрупп. Средние значения показателей в подгруппах сравнивались при помощи методов непараметрического анализа, а шансы достижения анализировались по критерию Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая популяция

В исследование было включено 283 пациента с бронхиальной астмой. Четыре пациента были исключены из исследования из-за несоответствия критериям включения/исключения. Трое больных были потеряны для наблюдения после включения в исследование. Завершили исследование согласно протоколу 276 детей с БА. В индивидуальных регистрационных картах 40 больных были обнаружены существенные пробелы, не позволяющие использовать данных пациентов для полноценного анализа. В итоге в анализ было включено 236 больных.

Среди участников исследования преобладали лица мужского пола (67%). Средний возраст больных составил $8,6 \pm 1,83$ года. Средние показатели веса и роста пациентов составляли $32,1 \pm 10,18$ кг и $1,34 \pm 0,12$ м соответственно. Продолжительность заболевания колебалась в пределах от 1 до 11 лет. Большинство больных (74,6%) имели среднетяжелую персистирующую бронхиальную астму. За год, предшествующий включению в исследование, 43,5% больных госпитализировались в связи с обострением БА, 44% проходили лечение в дневном стационаре, 12,5% детей амбулаторно были назначены ГКС внутрь (более 3 последовательных дней) в связи с обострением БА.

Симптомы астмы и уровень контроля над астмой

Исходно у 81,5% детей хотя бы один раз в неделю отмечались симптомы астмы в ночные часы. Симптомы в дневное

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от получаемой терапии

Параметры	Фиксированные комбинации		Свободные комбинации		
	Салм/ФП	Буд/Форм	БДП + Форм	Буд + Форм	ФП + Форм
N	124	51	16	15	30
Ср. возраст, лет	8,4 ± 1,9	8,8 ± 1,7	9,3 ± 2,2	9,1 ± 1,8	9,3 ± 1,8
Ср. продолжительность заболевания, лет	4,4 ± 2,5	3,5 ± 2,1	3,8 ± 2,3	4,3 ± 1,9	3,8 ± 2,2
Доля больных с тяжелым течением БА, %	49,5	19,6	1 из 16	2 из 15	16,7
Доля больных с умеренным течением БА, %	60,5	80,4	15 из 16	13 из 15	83,3
Ср. доза ГКС в пересчете на БДП, мкг (min-max)	594 (200–1500)	236 (80–640)	227 (100–400)	575 (200–1000)	508 (200–1000)
Ср. потребность в ингаляциях бронхолитиков в нед.	2,4 ± 1,7	1,9 ± 1,3	1,9 ± 1,5	1,7 ± 0,8	2,1 ± 1,7
Ср. балл С-АСТ	20,4 ± 1,69	20,8 ± 2,02	19,4 ± 0,96	21,5 ± 2,36	19,9 ± 1,26
Доля больных, имевших госпитализации, %	47,6	37,3	4 из 16	4 из 15	26,7

время отмечали 97,5% участников. У 52,7% детей симптомы астмы влияли на физическую активность.

В соответствии с протоколом исследования все участники получали комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия. При этом 74,2% были назначены фиксированные комбинации: 124 больных получали салметерол и флутиказона пропионат (Салм/ФП) в виде порошковых ингаляторов или дозированных аэрозолей, 51 больному был назначен будесонид и формотерол в виде порошкового ингалятора (Симбикорт Турбухалер). У 25,8% больных были назначены свободные комбинации различных ИГКС и формотерола (Форм). В качестве ГКС в составе свободных комбинаций дети получали флутиказона пропионат (ФП), реже – беклометазона дипропионат (БДП) и будесонид (Буд) (табл. 1).

На момент включения в исследование контролируемое течение БА по опроснику С-АСТ имели лишь 58,4% больных. Большинство этих детей (87,9%) сохранили контроль на протяжении 6 мес. исследования. С другой стороны, 77,8% больных из числа с неконтролируемой астмой достигли контроля на 6 мес. наблюдения. В целом число детей с контролируемым течением БА за время исследования увеличилось на 42%. Среднее число баллов по С-АСТ на первом визите составило $20,4 \pm 1,77$. Спустя три месяца среднее число баллов достоверно увеличилось до $21,7 \pm 2,79$ ($p < 0,0001$), а к моменту завершения исследования составляло уже $22,2 \pm 3,04$ ($p < 0,0001$, по сравнению с первым визитом).

Существенное увеличение доли больных с контролируемой астмой можно объяснить тем, что большинство больных стали использовать комбинированную терапию сравнительно недавно. В целом 75% больных к моменту начала исследования получали комбинированную терапию менее 5 месяцев, остальные пациенты – более 5–6 мес.

Также за время исследования несколько увеличился уровень объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) с $1,71 \pm 0,51$ л до $1,83 \pm 0,52$ л за 6 мес. При этом средняя потребность в средствах для купирования симптомов сократилась с $2,18 \pm 1,57$ до $1,52 \pm 2,19$ раза в неделю ($p < 0,001$).

В течение исследования высокий уровень контроля отмечался в группе детей, получавших будесонид/формотерол

(87,9%). Среди пациентов, которым были назначены свободные комбинации и салметерол/флутиказона пропионат, количество сохранивших контролируемое течение БА на протяжении 6 мес. составило 85,3 и 80,6% соответственно.

За 6 мес. терапии обострения БА, связанные с респираторной инфекцией, отмечались примерно у половины пациентов: 52,3% больных, получавших фиксированные комбинации, и 52,4% пациентов, которым были назначены свободные комбинации. В промежутке между вторым и третьим визитами обострения БА отмечались реже, чем в интервале между первым и вторым визитами (29 и 39,8% больных соответственно), что позволяет говорить о стабилизации состояния. Тяжелых обострений, требующих госпитализации больных или оказания неотложной медицинской помощи, в ходе исследования не отмечалось. Не было также зарегистрировано ни одного нежелательного явления, связанного с применением любых противоастматических препаратов.

В целом, по оценкам родителей, комплаентность пациентов оказалась достаточно высокой, однако нами были выявлены статистически значимые различия в уровне комплаенса между пациентами, получавшими фиксированную и свободную комбинации (рис. 1).

Рисунок 1. Комплаенс пациентов (принятые дозы в % к назначенным)

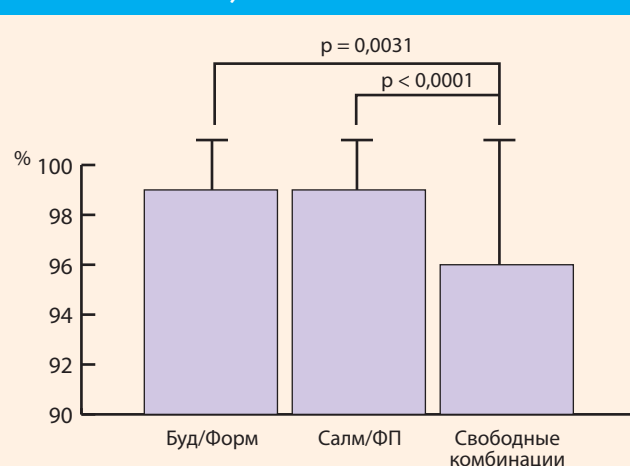


Таблица 2. Динамика среднего числа баллов С-АСТ за 6 мес. наблюдения у больных, получавших комбинированные средства

	Визит 1	Визит 2 (3 месяца ± 14 дней)	Визит 3 (6 месяцев ± 14 дней)	ANOVA P
БУД/ФОРМ	20,8 [20,25–21,32]	21,7 [20,72–22,57]	22,1 [21,09–23,11]	< 0,0001
САЛМ/ФП	20,4 [20,10–20,69]	21,4 [20,89–21,83]	21,7 [21,20–22,25]	< 0,0001

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА

В условиях реальной клинической практики у детей с умеренным и тяжелым течением БА представлены различные варианты комбинированной терапии. Наиболее часто практические врачи отдают предпочтение комбинированным препаратам: салметерол/флутиказона пропионат и будесонид/формотерол.

Дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, назначенных в составе комбинированной терапии у больных с умеренным и тяжелым течением БА, могут различаться в широких пределах: от 80 до 1500 мкг/сут в пересчете на эквивалент беклометазона дипропионата. Вместе с тем существует определенная закономерность: выбирая для терапии будесонид, врачи назначают этот препарат в существенно более низких дозах, чем другие ГКС (это относится как к фиксированной комбинации будесонид/формотерол, так и к свободным комбинациям, включающим будесонид).

Разные виды комбинированной терапии обеспечивают примерно одинаковый уровень контроля БА. Несмотря на определенные различия в частоте госпитализаций и объеме применения бронхолитиков для купирования симптомов, исследование не выявило решительных преимуществ какого-либо одного вида комбинированной терапии. С другой стороны, следует подчеркнуть два обстоятельства. Во-первых, на комбинированной терапии в виде фиксированных и свободных комбинаций достигали примерно сопоставимого уровня контроля над БА, но фиксированным препаратам врачи отдавали предпочтение у более тяжелых

пациентов. Во-вторых, при анализе выявлено, что больным, у которых была назначена фиксированная комбинация будесонид/формотерол, для достижения контроля над БА требовались примерно в 2–2,5 раза более низкие дозы глюкокортикостероидов. Эти обстоятельства заставляют рассматривать фиксированные комбинации и, особенно будесонид/формотерол, как перспективные препараты для достижения контроля у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА.

■ В соответствии с протоколом исследования все участники получали комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия

Контроль БА, достигнутый на фоне применения комбинированных средств, сохранялся у большинства больных, с наибольшей частотой сохранения контроля у больных, получавших будесонид/формотерол. Все виды комбинированной терапии надежно защищали пациентов от тяжелых обострений БА в ходе всего периода наблюдения.

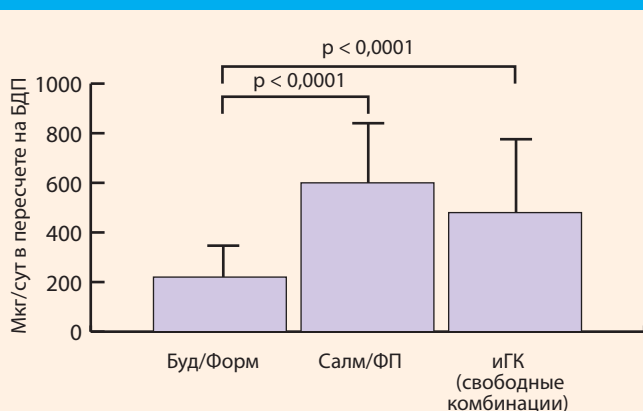
Наконец, исследование в условиях реальной практики показало, что эффект комбинированной терапии достигается постепенно, на протяжении не менее чем 6 мес. терапии, что подтверждает статистически значимое увеличение среднего числа баллов С-АСТ на протяжении 6 мес. исследования (табл. 2).

Комбинированная терапия переносилась хорошо. На протяжении 6 мес. наблюдения не было отмечено нежелательных явлений, связанных с приемом ИГКС или ДДБА. С другой стороны, необходимо более внимательное наблюдение детей, получающих высокие дозы ИГКС (до 1500 мкг/сут).

Сопоставление подгрупп позволяет провести определенные сравнения. Уровень контроля над БА у больных, получавших свободные комбинации, оказался в целом несколько ниже, чем при назначении препаратов в одном ингаляторе. В частности, у детей, получавших свободные комбинации (два ингалятора), риск неконтролируемого течения астмы оказался на 46% выше, чем при использовании фиксированных комбинаций (отношение риска 1,43 [95% доверит. интервал 1,112 до 1,846]; $p = 0,0013$).

За время наблюдения различия в числе больных, достигших контролируемого течения БА, между группами, получавшими фиксированные и свободные комбинации, в целом сокращались. Доля больных, сохранивших достигнутый кон-

Рисунок 2. Средние дозы ГКС в составе комбинированной терапии (в пересчете на эквивалент БДП)



троль БА, при назначении фиксированной комбинации будесонид/формотерол оказалась достоверно выше, чем при назначении свободных комбинаций. Эти пациенты чаще имели тяжелое течение БА, чем больные, которым были назначены свободные комбинации.

Анализ средних доз показал, что минимальная глюкокортикостероидная нагрузка отмечается у больных, которым был назначен будесонид/формотерол (рис. 2). У больных, получавших свободные комбинации, средняя доза ГКС оказалась в 2 раза, а в группе салметерол/флутиказона пропионат в 2,5 раза выше, чем в группе будесонид/формотерол. Существенные различия в дозах вносят дополнительные трудности в сравнительную оценку подгрупп. В целом между подгруппами не было выявлено статистически значимых различий в среднем числе баллов по C-АСТ (табл. 1).

Между больными, которые принимали будесонид/формотерол и салметерол/флутиказона пропионат, не было выявлено существенных различий в эффективности терапии, за исключением разницы в объеме назначения ГКС и числе больных, у которых контроль над БА сохранялся на протяжении 6 мес. терапии. Больные, получавшие будесонид/формотерол, за время наблюдения имели более высокий прирост

ОФВ₁ ($107,5 \pm 0,49$ мл), по сравнению с больными, которым был назначен салметерол/флутиказона пропионат, однако эти различия оказались статистически незначимыми. Но при этом очевидно, что при назначении будесонид/формотерола контроль над БА достигается при назначении существенно более низких доз ГКС.

ВЫВОДЫ

Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия у детей с умеренным и тяжелым течением БА обеспечивает высокий и постоянный уровень контроля над симптомами, эффективно защищает пациентов от развития тяжелых обострений и хорошо переносится. Эффект комбинированной терапии потенцирует на протяжении более чем 6 мес., что необходимо учитывать при оценке эффективности комбинированной терапии и при рекомендациях родителям. Применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол позволяет добиться оптимального уровня контроля над астмой при использовании существенно более низких доз ГКС, по сравнению с любым другим видом комбинированной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- 1 Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и доп. М., 2012.
- 2 Vaessen-Verberne AA et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 1221-7.
- 3 Gappa M et al. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAD). *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44: 1132-42.
- 4 Авдеев СН и др. Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии среднетяжелой и тяжелой астмы в России. *Качественная клиническая практика*, 2011, 3: 2-7.
- 5 Huchon G et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*, 2009, 103: 41-9.
- 6 Nelson HS et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112: 29-36.
- 7 McQuaid EL, Kopel SJ, Klein RB, Fritz GK. Medication adherence in pediatric asthma: reasoning, responsibility, and behavior. *J Pediatr Psychol*, 2003, 28: 323-33.
- 8 Chowdhury BA et al. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1169-7.
- 9 From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
- 10 WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // Портал WMA.net. [Электронный ресурс], 30 июня 2014. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- 11 Good epidemiological Practice: IEA Guidelines for Proper Conduct of Epidemiological Research. Nov. 2007. Портал www.ieaweb.org. [Электронный ресурс], 30 июня 2014. URL: <http://ieaweb.org/good-epidemiological-practice-gep/>
- 12 Nathan RA et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, 113: 59-65.