

УДК 616.248-053.2-036.18-085

ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЛЕГКОГО ТА СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ В ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА

Л. В. Комарницька, І. В. Романюк, Г. П. Сорока

Клінічна лікарня Львівської залізниці, Львів

Ключові слова: бронхіальна астма, базисна терапія, недокроміл натрію, аерозоль «Тайлед Мінт».

Нині у клінічній практиці лікаря-педіатра хворі на бронхіальну астму (БА) становлять значну частину. Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про те, що близько 10% дитячого населення страждають від БА і частота захворюваності зростає. Очевидно, питання лікування і профілактики БА становлять актуальну проблему [1, 6].

З огляду на те, що в патофізіологічних механізмах розвитку БА провідним є хронічне запалення дихальних шляхів і бронхіальна гіперреактивність, основна стратегія в лікуванні й профілактиці БА належить протизапальній терапії [1–4].

Відповідно до програми «Бронхіальна астма у дітей. Стратегія лікування та профілактики» [6] нині застосовують «східчастий» підхід у лікуванні БА, за якого інтенсивність терапії залежить від ступеня тяжкості астми. Провідна роль у базисній (тривалій) терапії захворювання належить протизапальним препаратам. При цьому дітям із легким і середньої тяжкості перебігом БА для базисної (тривалої) протизапальної терапії рекомендується призначати інгальційні нестероїдні протизапальні препарати: недокроміл натрію («Тайлед») і кромоглікат натрію («Інтал»).

Препарати цієї групи мають досить виразну протизапальну активність у хворих із легким і середньотяжким перебігом БА і є максимально безпечними, що особливо важливо, для дітей. Широкий спектр активності нестероїдних протизапальних препаратів визначається ефективною мембраностабілізуювальною дією, здатністю пригнічувати як ранню, так і пізню фазу алергійних реакцій у разі хронічного запалення, зменшувати бронхіальну гіперреактивність.

Однак недокроміл натрію дає більш значний (у 6–8 разів), порівняно з кромоглікатом натрію, протизапальний ефект, справляє потужнішу протективну дію у разі впливу провокуючих чинників і є зручнішим стосовно режиму дозування (зазвичай достатньо інгальцій препарату 2 рази на добу) [3, 4, 5, 7, 8].

Метою нашого дослідження було вивчити ефективність і безпечність недокромілу натрію («Тайлед Мінт») у схемі комплексної терапії дітей з легким і середньотяжким перебігом БА.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні брали участь 12 хворих віком від 2 до 5 років і 78 хворих віком від 6 до 15 років із діагнозом БА легкого (38 дітей) і середньотяжкого перебігу (52 дитини) у різні періоди захворювання. Діагноз встановлювали за критеріями програми «Бронхіальна астма в дітей. Стратегія лікування та профілактики» [6]. Тривалість захворювання становила від 6 місяців до 10 років. Усім хворим проведено стандартне клінічне й алергологічне обстеження. Пацієнти протягом останніх 6 місяців не одержували жодної протизапальної терапії і мали мінімальні або помірні порушення прохідності бронхів з об'ємом форсованого видиху за 1 с понад 60%.

«Тайлед Мінт» призначали по 2 інгальції (4 мг) 2 рази на день щодня, під час нападів (на 1–3 тижні) — по 2 інгальції 4 рази на день. Курс безперервної терапії тривав від 3 до 12 місяців. Особливу увагу приділяли навчання техніки інгальцій. Діти раннього віку (від 2 до 3 років) одержували «Тайлед Мінт» через аерочамбер з маскою, діти віком від 4 до 6 років — через спейсер, старші діти, як правило, користувалися дозованим інгальтором із синхронером, що давав змогу візуально контролювати техніку інгальції. Критеріями оцінки ефективності комплексного лікування були динаміка клінічних симптомів захворювання, потреба у бронхолітичній терапії, вивчення показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) і частота рецидивів у катамнезі.

Бронхолітичну терапію призначали індивідуально, беручи до уваги період захворювання. Для усунення обструкції бронхів застосовували інгальційні препарати салбутамолу або розчину «Беродуал», переважно через небулайзер, метилксантини короткої і подовженої дії. Усі хворі одержували муколітичну і симптоматичну терапію, фізіотера-

певтичне лікування. Клінічний стан оцінювали за ступенем маніфестації симптомів астми, добовою потребою у бронхолітиках і, у дітей старше 5 років, за динамікою показників ФЗД. Клінічні симптоми оцінювали під час огляду хворих і за даними щоденників самоконтролю, що їх записували хворі або їхні батьки.

У щоденниках відзначали кількість і тяжкість нападів уночі та вдень, показники дворазового (ранок, вечір) вимірювання пікової швидкості видиху та її добових відхилень у динаміці, застосування бронходилататорів. У катамнезі (від 3 до 12 місяців) вивчали частоту рецидивів обструкції бронхів. Проведено порівняння ефективності різних засобів доставляння препарату (дозований інгалятор зі спейсером, аерочамбером, синхронром) у дітей різного віку. Безпечність препарату оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ. Плацебо-контрольованого дослідження не проводили з етичних міркувань. Оцінювали прояви клінічних симптомів удень і вночі (кашель, дистанційні хрипи, поява задишки, застосування β_2 -агоністів) за бальною системою: А — наявність симптомів (у балах) уночі: 0 — немає симптомів, 1 — поява симптомів уранці, 2 — один-два напади вночі, 3 — численні рецидиви нападів уночі; Б — наявність симптомів удень: 0 — немає симптомів, 1 — один-два напади у зв'язку з фізичним навантаженням, 2 — симптоми виникають не тільки на неспецифічні подразники, а й у стані спокою, 3 — численні рецидиви нападів.

Контролювали ФЗД методом комп'ютерної спірографії на апаратно-комп'ютерному комплексі «Аскольд» (м. Харків) до початку лікування, через 2 тижні, 1, 2 і 3 місяці від початку терапії і, у частини хворих, катамнестично (через 6, 9 і 12 місяців). Аналізували такі показники: об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'ємні швидкості видиху (МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅), пікова швидкість видиху (ПШВ). Оцінювали отримані результати зіставленням їх із належними показниками. Моніторинг ПШВ здійснювали за допомогою індивідуального пікфлоуметра «Clement Clark» (Великобританія).

Результати та обговорення

До початку терапії у дітей з легким перебігом БА напади обструкції бронхів спостерігалися один-три рази на місяць і були спровоковані найчастіше неспецифічними подразниками. Епізоди нічного кашлю у цієї групи дітей були досить рідкісними. У групі дітей зі середньотяжким перебігом БА до лікування напади обструкції бронхів турбували хворих один-два рази на тиждень, не-

рідко вночі й перед ранком. Тяжкість клінічних проявів до лікування характеризувалася показниками: удень 1,9 і 2,4 бала (у двох досліджуваних групах відповідно), уночі — 1,6 і 2 бала.

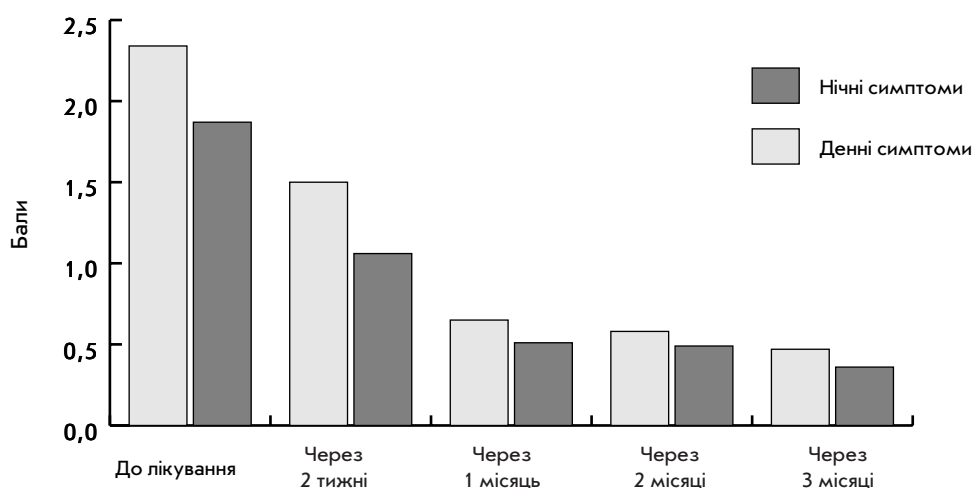
Визначення функції зовнішнього дихання методом комп'ютерної спірометрії до початку терапії (у дітей старше 5 років) виявило порушення бронхіальної прохідності у 92,3% пацієнтів. Мінімальні порушення прохідності бронхів виявлено у 24,3% дітей, з них порушення у периферичних відділах бронхіального дерева зареєстровано в 14,1% пацієнтів, у центральних відділах — у 10,2%. Помірні порушення прохідності бронхів виявлено у 26,9% дітей: у центральних відділах бронхіального дерева — у 6,4%, у периферичних відділах — у 20,5% і генералізовані — у 30,8% пацієнтів. Значні генералізовані порушення прохідності бронхів визначили у 6,4% хворих (дослідження проводили поза нападом БА). Тяжкість порушень ФЗД не завжди відповідала тяжкості клінічних проявів захворювання. На 2-му тижні комплексного лікування позитивну клінічну динаміку зареєстрували у 88,5% усіх пацієнтів. Поліпшення виявлялося у зменшенні кількості нападів і менш тяжкому перебігові бронхообструктивного синдрому. Частота виникнення нічного кашлю зменшилася вдвічі. Потреба у бронхолітиках за цей період зменшилася в 1,5 разу. Максимальний клінічний ефект відзначено через 3–4 тижні від початку терапії, після чого стан здебільшого стабілізувався (мал. 1, 2).

Через 1 місяць від початку терапії (до виписування зі стаціонару) клінічних ознак обструкції бронхів не було ні в кого з дітей, які мали легкий перебіг БА, й у 87% дітей зі середньотяжким перебігом.

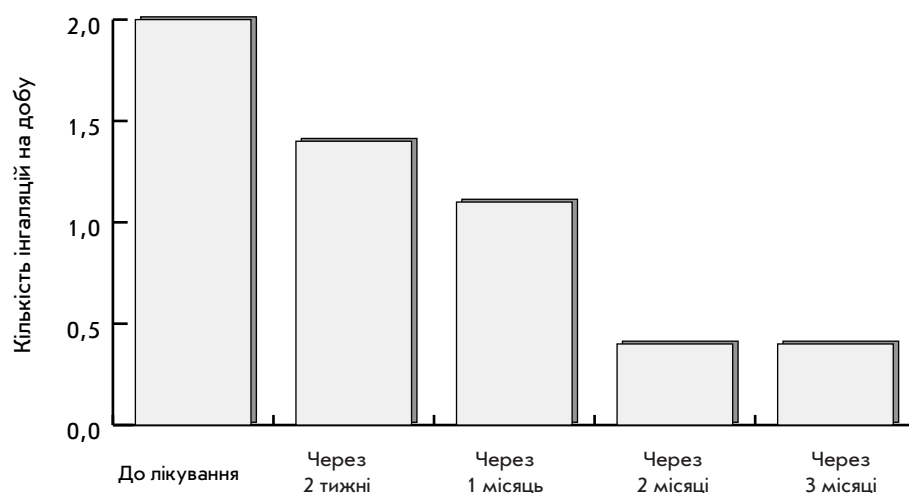
Вивчення показників ФЗД у динаміці (табл. 1) на 2-й тиждень комплексної терапії виявило статистично значуще поліпшення прохідності бронхів центральних (15,8%) і середніх (13,1%) відділів бронхіального дерева. Істотне поліпшення показників ФЗД периферичних відділів ($p < 0,001$) відзначили тільки через 1 місяць від початку лікування. Таким чином, на тлі 4-тижневого курсу комплексної терапії виявлено статистично значуще поліпшення показників ФЗД центральних і периферичних відділів бронхіального дерева.

Продовження лікування препаратом «Тайлед» дало змогу підтримати функціональні показники на цьому рівні протягом наступних місяців, з повним відновленням усіх показників до кінця 3-го місяця у 77,8% дітей (мал. 3).

Коливання ПШВ за результатами пікфлоуметрії у більшості пацієнтів не перевищувало 20%, однак поява «ранкового провалу» у 15% хворих вимагала одноразових інгаляцій β_2 -агоністів



Мал. 1. Динаміка симптомів бронхіальної астми у дітей на тлі терапії недокромілом натрію ($n = 90$). Значення усіх показників статистично значущо ($p < 0,05$) відрізняються від початкових



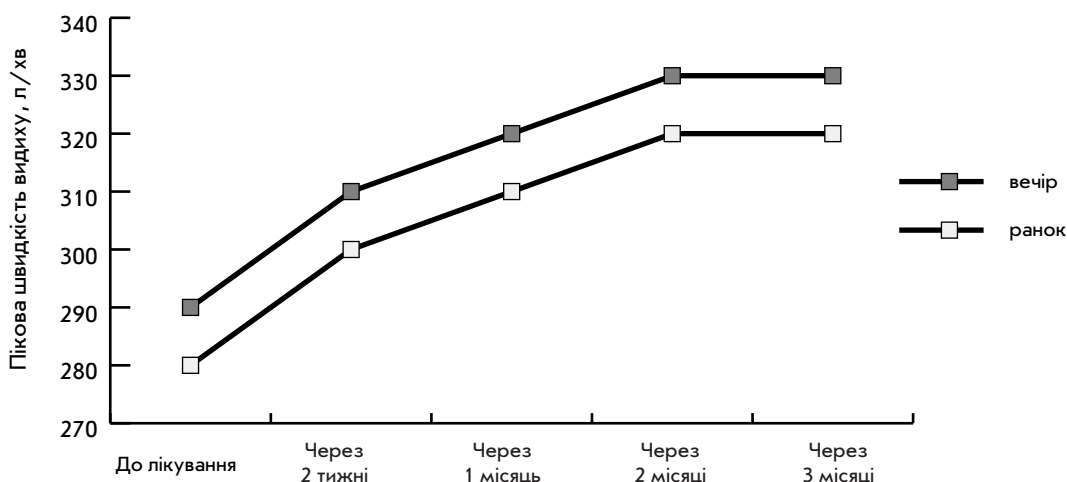
Мал. 2. Динаміка потреби в бронходилататорах на тлі лікування недокромілом натрію ($n = 90$). Значення усіх показників статистично значущо ($p < 0,05$) відрізняються від початкових

Таблиця 1

Динаміка показників бронхіальної прохідності на тлі 3-місячної терапії аерозолем «Тайлед Мінт» ($n = 78$)

Показник	До лікування	На тлі лікування, від початку							
		2 тижні	приріст, %	4 тижні	приріст, %	8 тижнів	приріст, %	3 місяці	приріст, %
ФЖЄЛ	81,6 ± 2,3	94,6 ± 2,3 *	13,0	98,7 ± 1,9 *	17,1	103,6 ± 1,7 *	22,0	107,3 ± 2,2 *	25,7
ОФВ ₁	66,5 ± 2,3	85,4 ± 1,4 *	18,9	86,7 ± 1,2 *	20,2	91,1 ± 2,3 *	24,6	101,0 ± 18,2 *	34,5
ПШВ	63,9 ± 1,8	75,2 ± 2,3 *	11,6	77,3 ± 2,0 *	13,4	5,3 ± 16,0 *	21,4	88,3 ± 2,2 *	24,4
МОШ ₂₅	54,0 ± 2,0	69,8 ± 2,2 *	15,8	71,1 ± 1,8 *	17,1	79,8 ± 1,8 *	25,8	87,8 ± 2,2 *	33,8
МОШ ₅₀	48,1 ± 2,0	61,2 ± 2,2 *	13,1	70,8 ± 2,6 *	22,7	83,2 ± 2,6 *	35,1	85,3 ± 2,1 *	37,2
МОШ ₇₅	44,5 ± 2,7	49,8 ± 1,6	5,3	61,6 ± 1,1 *	17,1	66,1 ± 2,2 *	21,6	76,5 ± 2,0 *	32,0

* Статистично значуща відмінність ($p < 0,001$) від значенням показника до лікування.



Мал. 3. Динаміка показників пікової швидкості видиху на тлі терапії недокромілом натрію ($n=78$)

(не частіше 1–2 разів на тиждень). Водночас у 22,2% пацієнтів із середньотяжким перебігом БА зберігалися мінімальні порушення прохідності бронхів, що вимагало продовження курсу протизапальної терапії, з них 9 (11,6%) хворих перевели на інгаляційні глюкокортикоїди.

Таким чином, застосування аерозолю для інгаляцій «Тайлед Мінт» протягом 3 місяців у дозі 8 мг на добу (зі збільшенням дози до 16 мг на добу під час загострення захворювання) допомогло досягти клініко-функціональної ремісії захворювання у 77,8% дітей з БА, тільки клінічної ремісії — у 10,6% хворих, у 11,6% випадків терапія виявилася неефективною, що вимагало призначення інгаляційних глюкокортикоїдів.

У більшості дітей відзначили зменшення як денних, так і нічних симптомів захворювання. За результатами анкетування, кількість нічних симптомів зменшилася в 6 разів (1,8 бала до лікування і 0,3 бала — після, $p<0,001$). Оцінюючи денні симптоми, пацієнти відзначили поліпшення стану в 5,5 разу (2,2 бала до лікування і 0,4 бала після терапії).

Важливо відзначити, що тривала терапія аерозолем «Тайлед Мінт» практично у всіх дітей запобігала появі симптомів обструкції бронхів під час фізичного навантаження. Надалі, після закінчення базисної терапії, з тією ж метою застосовували одноразові інгаляції препарату безпосередньо перед фізичним навантаженням, що сприяло розширенню рухового режиму дітей і поліпшенню якості їхнього життя. Відомо, що як самостійний варіант захворювання у дітей не спостерігається «бронхіальна астма фізичного напруження». У цьому разі йдеться про бронхоспазм після навантаження у дітей з atopічною бронхіальною астмою, який притаманний більшості хворих.

Особливу увагу в дослідженні приділили діагностуванню і лікуванню БА у дітей раннього віку. Вікові аспекти проблеми досить істотні: БА у дітей раннього віку, в силу їхніх анатомо-фізіологічних особливостей, має своєрідну клінічну картину і становить значні труднощі як для діагностування, так і для терапії [2, 6, 8]. У клінічній практиці діагноз БА в цьому віці встановлюється не завжди вчасно. Несвоєчасно розпізнана і раціонально не лікована хвороба прогресує, що значною мірою погіршує її прогноз. З іншого боку, епізоди бронхіальної обструкції, які періодично з'являються в дітей раннього віку, можуть бути проявом найрізноманітнішої патології.

Дітям до 5 років оцінювання і моніторинг тяжкості БА з аналізом показників зовнішнього дихання, зокрема ПШВ, здійснити неможливо. Тому своєчасний діагноз і визначення тяжкості захворювання мають ґрунтуватися на клінічних критеріях захворювання, анамнестичних даних і результатах анкетування. На сьогодні існує погляд, що в разі виникнення епізодів обструкції в дитини понад 3 рази протягом року, особливо це стосується дітей із проявами atopічного дерматиту, які мають обтяжений сімейний анамнез щодо алергійних захворювань, слід подумати про дебют бронхіальної астми. Цим дітям потрібно призначати курс базисної терапії нестероїдними протизапальними препаратами, які, маючи високу клінічну ефективність, є максимально безпечними. Курс лікування має тривати не менш як 3 місяці.

У нашому дослідженні, з огляду на наведені вище критерії, базисну терапію аерозолем для інгаляцій «Тайлед» (2 інгаляції на день протягом 3 місяців) одержали 12 дітей віком від 2 до 5 років. До початку терапії усі хворі одержували метилксантини, третина пацієнтів — інгаляційні β_2 -аго-

ністи, протизапальні препарати ніхто з цих дітей не отримували. Інгаляції проводили через аерочамбер або спейсер, для інгаляцій бронхолітиків і муколітиків застосовували небулайзер (за потреби, але не частіше 4 разів на добу). Через 1–2 тижні комплексного лікування у всіх дітей досягли клінічної ремісії БА, яка зберігалася не менш як 3 місяці. Після закінчення терапії у наступні 6 місяців у половини дітей зберігалася ремісія, в інших відзначалися епізоди обструкції бронхів, із приводу чого їм призначили симптоматичне лікування і повторні курси лікування недокромілом натрію. Важливо брати до уваги, що маленьким дітям застосувати дозовані інгалятори без додаткових пристроїв неможливо [9]. У нашому дослідженні не виникло проблем із системами доставляння, усі діти одержували інгаляції препарату через систему, яка відповіла віковій дитини.

Катамнестичне спостереження проводили у частини дітей усіх вікових груп через 3, 6 і 9 місяців після закінчення першого курсу терапії препаратом «Тайлед». Клініко-функціональна ремісія захворювання зберігалася протягом двох місяців після лікування — у 24% хворих, упродовж 3 місяців — у 54%, до 6 місяців і довше — у 12%. Повторні курси терапії сприяли подовшенню терміну ремісії до 3–4 місяців у 66% пацієнтів.

Побічних ефектів і небажаних явищ у процесі проведеного дослідження виявлено не було. Усі діти, включаючи дітей раннього віку, добре перенесли інгаляції препарату.

Висновки

Дослідження виявило, що до незаперечних переваг аерозолі для інгаляцій «Тайлед Мінт»

слід віднести можливість проводити інгаляції 2 рази на добу, що значно підвищує якість виконання призначень лікаря пацієнтами. Діти відвідували дитячий садок або школу, а інгаляції проводили вдома (ранком і ввечері) під контролем батьків. Таким чином, тримісячний курс нестероїдної протизапальної терапії («Тайлед Мінт») у 90% дітей з БА легкого і середньотяжкого перебігу був досить ефективним. У 5,5–6 разів зменшилася кількість денних і нічних симптомів захворювання. У 5 разів зменшилася потреба в застосуванні бронходилататорів. Інгаляції препарату запобігали розвитку явищ обструкції бронхів у дітей під час фізичного навантаження. Значно зросла тривалість ремісії захворювання.

Відзначено статистично значуще зростання як об'ємних, так і швидкісних показників ФЗД. У дітей з легкою і середньотяжкою астмою у переважній більшості випадків досягнута клініко-функціональна ремісія захворювання, яка зберігалася протягом трьох і більше місяців у 66% пацієнтів. Тільки у 10% хворих із середньотяжким перебігом БА базисна терапія недокромілом натрію виявилася недостатньо ефективною, що вимагало призначення інгаляційних кортикостероїдів.

Застосування аерозолі «Тайлед Мінт» у жодній дитині не спричинило побічних явищ. Сучасні способи доставляння дали змогу з успіхом застосовувати препарат навіть у зовсім маленьких пацієнтів.

Гарна переносність, висока ефективність недокромілу натрію («Тайлед Мінт») дають підставу віднести його до препаратів першого вибору для лікування БА легкого і середнього ступеня тяжкості у дітей, починаючи з дворічного віку.

Цитована література

1. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей.— М.: Медицина, 1985.
2. Возможности противорецидивной терапии при бронхиальной астме у детей раннего возраста / Н. А. Геппе, Т. В. Куличенко и др. // Аллергология.— 1999.— № 3.— С. 7–11.
3. Гуцин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль.— М.: Фармарус Принт, 1998.
4. Механизмы воспаления бронхов и противовоспалительная терапия / Под ред. Г. Б. Федосеева.— СПб.: Нормед-Издат, 1998.
5. Недокромил натрия (Тайлед) в лечении легкой и среднетяжелой бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе и др. // Материалы 8 съезда педиатров России.— М., 1998.— С. 21–23.
6. Российская Федерация. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики».— М., 1997.
7. Brogden R. Nedocromil sodium. An update review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma / R. Brogden, E. Sorcin // Drugs.— 1993.— Vol. 45, N 5.— P. 693–715.
8. Effectiveness of nedocromil sodium in preventing exercise-induced asthma in children / A. Verrotti, M. Verini et al. // *Panminerva Med.*— 1995.— Vol. 50.— P. 210–213.
9. Grossman J. The evolution of inhaled technology // *J. Asthma.*— 1994.— Vol. 31, N 1.— P. 55–64.

Подходы к терапии бронхиальной астмы легкой и средней тяжести в практике педиатра

Л. В. Комарницкая, И. В. Романюк, Г. П. Сорока

У 90 детей в возрасте от 2 до 15 лет с бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести изучались клиническая эффективность и безопасность недокромила натрия (аэрозоль для ингаляций «Тайлед Минт»). Критериями оценки были динамика клинических симптомов, потребность в бронходилататорах, показатели функций внешнего дыхания (ФВД), частота рецидивов в анамнезе. Кроме того, изучали различные способы доставки препарата у детей раннего возраста. В результате проведенных исследований была показана клиническая эффективность трехмесячного курса базисной терапии препаратом «Тайлед Минт» у 90 % детей. В 5,5–6 раз уменьшилось количество дневных и ночных симптомов заболевания. В 5 раз уменьшилась потребность в бронходилататорах. Ингаляции препарата предотвращали развитие явлений бронхообструкции у детей при физической нагрузке.

Значительно удлинилась ремиссия заболевания. По данным ФВД отмечено статистически значимое увеличение как объемных, так и скоростных показателей. В подавляющем большинстве случаев достигнута клинико-функциональная ремиссия заболевания, которая сохранялась на протяжении 3 и более месяцев у 66 % пациентов. Только у 10 больных со среднетяжелым течением БА указанная базисная терапия оказалась недостаточно эффективной, что потребовало назначения ингаляционных кортикостероидов. Применение аэрозоля «Тайлед Минт» ни у одного из детей не вызвало побочных явлений. Современные способы доставки позволили с успехом применять препарат даже у самых маленьких пациентов.

Хорошая переносимость, высокая эффективность позволяют отнести недокромил натрия («Тайлед Минт») к препаратам первого выбора для лечения БА легкой и средней степени тяжести у детей, начиная с 2-летнего возраста.

Approaches to mild and moderate bronchial asthma therapy in pediatrics

L. V. Komarnyts'ka, I. V. Romaniuk, H. P. Soroka

Clinical efficacy and safety of sodium nedocromil (Tilade Mint) were studied in 90 children aged from 2 to 15 years suffering from mild to moderate bronchial asthma. The criteria for assessment were clinical dynamics, need for bronchodilators, lung function tests and exacerbation frequency anamnestically. Moreover, we investigated different ways of the drug delivery in infants.

As a result, clinical efficiency of 3-month basic therapy with Tilade Mint was shown in 90 % of the children. Day- and nighttime asthma symptoms reduced in 5.5–6 times. The need for bronchodilators was decreased in 5 times. The drug inhalations averted airway limitation on exercise in the children. A length of stable asthma periods increased significantly. According to lung function test results as volume as flow parameters increased reliably.

Most patients reached clinical and functional stability of the disease maintained for 3 months and longer in 66 % of the patients. Only in 10 % of the moderate asthma patients the basic therapy with Tilade Mint was not effective enough and they needed inhaled corticosteroids to be administrated. No one child had any adverse effects using Tilade Mint. The modern delivery systems permitted to apply this drug successfully even in very young children.

Good tolerability and high effectiveness allow to consider sodium nedocromil (Tilade Mint) as the first-line drug for mild to moderate bronchial asthma children starting with ones of 2 years old.