

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ МАГНИЯ

А. А. Перминов¹, И. Н. Шишиморов², И. В. Нефедов²

¹НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД»,

²Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии

Эффективность базисной терапии бронхиальной астмы может зависеть от фенотипа заболевания. У пациентов с сопутствующим дефицитом магния наиболее клинически эффективной оказалась комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов с антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Коррекция дефицита магния повисела эффективность комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β 2-агонистами.

Ключевые слова: дети, дефицит магния, бронхиальная астма, контроль.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-124-126

CLINICAL EFFICACY OF ALTERNATIVE OPTIONS FOR BASIC THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH CONCOMITANT MAGNESIUM DEFICIENCY

A. A. Perminov¹, I. N. Shishimorov², I. V. Nefedov²

¹Non-governmental Institution of Health Care Departmental Clinical Hospital
at the station Volgograd-1 JSC Russian Railways,

²Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care

The efficacy of the basic pharmacotherapy of bronchial asthma in children may depend on the phenotype of the disease. In patients with concomitant magnesium deficiency, the combination of inhaled glucocorticosteroids with leukotriene receptor antagonists was the most clinically effective. Correction of magnesium deficiency increased the effectiveness of a combination of inhaled glucocorticosteroids with long-acting β 2-agonists.

Key words: children, magnesium deficiency, asthma, control.

Астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей. Результаты эпидемиологических исследований указывают на постоянный рост распространенности данного заболевания во всем мире – отмечается стабильный прирост заболевших на 50 % каждые десять лет [1]. Низкая результативность реализации современных клинических рекомендаций в отношении достижения контролируемого течения бронхиальной астмы (БА) приводит к серьезным негативным клинико-социально-экономическим последствиям [2]. Существующий терапевтический подход к выбору базисной терапии подразумевает ступенчатый ее подбор, который базируется на динамичной оценке клинических проявлений астмы, но не учитывает индивидуальные патогенетические особенности заболевания у конкретного пациента [3]. Фенотипориентированные подходы к лечению, учитывающие гетерогенность БА, могут повысить эффективность терапии данного заболевания, как оптимизировав назначение существующих лекарственных препаратов и их комбинаций, так и выявив новые фармакологические мишени [4, 5].

Сопутствующий бронхиальной астме дефицит магния может быть причиной снижения эффективности противоастматических препаратов и фактором, способствующим прогрессированию заболевания [6–8].

Исследования по изучению эффективности препаратов магния при бронхиальной астме указывают на его бронходилатирующие и противовоспалительные свойства [10–12]. Представляется перспективным изучение эффективности альтернативных фармакотерапевтических вариантов базисной терапии бронхиальной астмы у детей на фоне сопутствующего дефицита магния и на фоне его фармакологической коррекции.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить эффективность альтернативных комбинаций препаратов базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах было включено 50 детей с 6 до 18 лет включительно с верифицированным диагнозом неконтролируемая и частично контролируемая бронхиальная астма в соответствии с критериями GINA (2011). Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом. Перед включением в исследование родителями и несовершеннолетними пациентами (при достижении

ими 14 летнего возраста) было подписано информированное согласие.

Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

1. Подтвержденный atopический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE (> 100 МЕ/мл), наличие положительных кожных проб с аллергенами и связь клинических симптомов БА с контактом с этими аллергенами).

2. Уровень эритроцитарного магния менее 1,65 ммоль/л.

3. Стабильная базисная терапия БА, соответствующая второй ступени по GINA не менее 12 недель до рандомизации.

В результате стратификационной рандомизации по уровню контроля и предшествующей базисной терапии БА было сформировано 4 группы и назначен один из следующих терапевтических режимов:

1-я группа (10 человек) – низкие дозы ИГКС + АЛТР;

2-я группа (15 человек) – низкие дозы ИГКС + ДДБА;

3-я группа (10 человек) – низкие дозы ИГКС + АЛТР + Магний В6 форте;

4-я группа (15 человек) – низкие дозы ИГКС + ДДБА + Магний В6 форте,

где ДДБА – длительно действующие β 2-агонисты; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

С целью коррекции сопутствующего дефицита магния Магний В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) назначался в дозе 20 мг/кг/сут. (максимальная доза 2000 мг/сут.) в 1–3 приема. Продолжительность терапии составляла один месяц. Пересмотр базисной терапии был предусмотрен через 3 месяца при отсутствии у пациента контролируемого течения БА.

В качестве основных критериев эффективности использовали: достижение контроля БА (критерии GINA) через 4 и 12 недель терапии; долю пациентов, не имевших обострений непрерывно в течение 12 недель за весь период наблюдения; общее количество обострений за 24 недели исследования.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программы SPSS. Для установления внутригрупповых различий между исходными и результатами в процессе наблюдения использовали критерий Фридмана и Даннета; для межгрупповых сравнений – критерии Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная концентрация эритроцитарного магния между группами статистически значимых различий не имела. К 12 и 24 неделе наблюдения были выявлены достоверные различия по данному показателю между группами. После 4-недельного курса терапии Магне В6 форте уровень эритроцитарного магния статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился по отношению к исходному на 16,2 % и 13,3 % соответственно в 3-й и 4-й группах через 12 недель наблюдения и остался на 6,4 % выше исходного уровня в 4 группе к моменту окончания исследования (через 24 недели) (табл.).

Минимальное количество обострений за 24 недели наблюдения было зафиксировано в 4-й группе на фоне базисной терапии низкими дозами ИГКС + β 2-агонисты длительного действия и коррекции дефицита магния – доля пациентов, перенесших хотя бы одно обострение, составила 20 %. Данный показатель был значительно выше на фоне данного варианта базисной терапии во 2-й группе у пациентов с сохраняющимся дефицитом магния и составил 66 %. Доля пациентов 1-й и 3-й групп, получавших низкие дозы ИГКС и АЛТР, перенесших обострение за 24 недели исследования, была сопоставима и составила 40 % для каждой из групп.

На фоне сохраняющегося дефицита магния наиболее эффективной в отношении достижения контролируемого течения БА к 4-й неделе оказалась комбинация «низкие дозы ИГКС + АЛТР», которую получали пациенты 1-й группы (40 % против 6,7 % во 2-й группе). Через 12 недель достоверных различий между

Динамика уровня магния в эритроцитах в ходе исследования

Группы		Исход	12 недель		24 недели	
		ммоль/л		Δ %/ p к исходному	ммоль/л	Δ %/ p к исходному
1 группа (ИГКС+АЛТР)	Q1	1,54	1,61	4,1/ $p > 0,05$	1,50	-1,7/ $p > 0,05$
	Me	1,56	1,62		1,53	
	Q3	1,58	1,68		1,66	
2 группа (ИГКС+ДДБА)	Q1	1,50	1,55	4,3/ $p > 0,05$	1,38	-3,3/ $p > 0,05$
	Me	1,56	1,63		1,51	
	Q3	1,61	1,70		1,66	
3 группа (ИГКС+АЛТР+MgB6)	Q1	1,54	1,70	16,2/ $p < 0,05$	1,54	1,1/ $p > 0,05$
	Me	1,58	1,84 [*]		1,56	
	Q3	1,62	1,94		1,64	
4 группа (ИГКС+ДДБА+MgB6)	Q1	1,52	1,68	13,3/ $p < 0,05$	1,64	6,4/ $p < 0,05$
	Me	1,57	1,78 [*]		1,68 ^{*#§}	
	Q3	1,60	1,82		1,77	
Межгрупповые различия		p	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

*Статистически значимые различия с 1-й группой; #статистически значимые различия со 2-й группой; §статистически значимые различия с 3-й группой.

1-й и 2-й группами выявлено не было. Доля пациентов с неконтролируемым течением БА в 3-й и 4-й группах на фоне проведенной коррекции дефицита магния была ниже по сравнению с 1-й и 2-й группами как через 4 недели, так и через 12 недель (рис.).

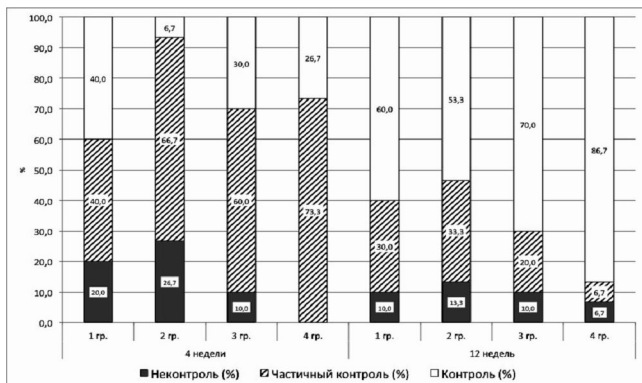


Рис. Динамика уровней контроля в ходе исследования

Доля пациентов, достигших непрерывного 12-недельного контроля к моменту окончания исследования, была выше в 1-й группе (4/10) по сравнению со 2-й группой (3/15) и в 3-й группе (5/10) по сравнению с 4-й группой (9/15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с дефицитом магния и неконтролируемой БА, требующей назначения базисной терапии 3-й степени по GINA, наиболее эффективной в отношении снижения количества обострений и достижения контролируемого течения БА оказалась стартовая комбинированная базисная терапия низкими дозами ИГКС и АЛТР в возрастной дозе. Комбинация «низкие дозы ИГКС + ДДБА» на фоне коррекции сопутствующего дефицита оказалась наиболее эффективной в отношении достижения непрерывного 12-недельного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курбачева О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.
2. Ненасьева Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 41–46.
3. Aggarwal P. et al. Comparison of nebulised magnesium sulphate and salbutamol combined with salbutamol alone in the treatment of acute bronchial asthma: a randomised study // Emerg. Med. J. – 2006. – Vol. 23, I. 5. – P. 358–362.
4. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B., Lai C.K., Strachen D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys // Lancet. – 2006. – № 368. – P. 733–43.
5. Bede O. et al. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // Magnes Res. – 2003. – Vol. 16, I. 4. – P. 262–270.

6. Cazzoletti L. et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120, I. 6. – P. 1360–1367.
7. Durlach J. Beta-2 mimetics and magnesium: true or false friends? // J. Durlach, N. Pages, P. Bac, M. Bara, A. Guiet-Bara // Magnes Res. – 2003 Sep; 16 (3). – P. 218–233.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // Global Initiative for Asthma (GINA). – 2017. URL: www.ginaasthma.com.
9. Gontijo-Amaral C. et al. Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial // Eur. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 61, I. 1. – P. 54–60.
10. Mak I.T. et al. Enhanced NO production during Mg deficiency and its role in mediating red blood cell glutathione loss // Am. J. Physiol. – 1996. – Vol. 271. – P. 385–390.
11. Sedighi M. et al. Low magnesium concentration in erythrocytes of children with acute asthma // Iran. J. Allergy Asthma Immunol. – 2006. – Vol. 5, I. 4. – P. 183–186.
12. Wang J.L. Magnesium deficiency and its lack of association with asthma in Taiwanese elementary school children // J.L. Wang, N.S. Shaw, M.D. Kao // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 579–584.

REFERENCES

1. Kurbacheva O.M. Fenotipy i jendotipy bronhial'noj astmy: ot patogeneza i klinicheskoj kartiny k vyboru terapii [Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical picture to the choice of therapy]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal* [Russian allergology journal], 2013, no. 1, pp. 15–24. (In Russ., Abstr. in Engl.)
2. Nenasheva N.M. Sovremennoe predstavlenie o fenotipah bronhial'noj astmy [Modern understanding of the phenotypes of bronchial asthma]. *Farmateka* [Pharmatec], 2013, no. 4, pp. 41–46. (In Russ., Abstr. in Engl.)
3. Aggarwal P. et al. Comparison of nebulised magnesium sulphate and salbutamol combined with salbutamol alone in the treatment of acute bronchial asthma: a randomised study. *Emerg. Med. J.*, 2006, Vol. 23, I. 5, pp. 358–362.
4. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B., Lai C.K., Strachen D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 2006, no. 368, pp. 733–43.
5. Bede O. et al. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Magnes Res*, 2003, Vol. 16, I. 4, pp. 262–270.
6. Cazzoletti L. et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 120, I. 6, pp. 1360–1367.
7. Durlach J. Beta-2 mimetics and magnesium: true or false friends? *Magnes Res.*, 2003 Sep; 16 (3), pp. 218–233.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2017. Available at: www.ginaasthma.com.
9. Gontijo-Amaral C. et al. Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2007, Vol. 61, I. 1, pp. 54–60.
10. Mak I.T. et al. Enhanced NO production during Mg deficiency and its role in mediating red blood cell glutathione loss. *Am. J. Physiol.*, 1996, Vol. 271, pp. 385–390.
11. Sedighi M. et al. Low magnesium concentration in erythrocytes of children with acute asthma. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*, 2006, Vol. 5, I. 4, pp. 183–186.
12. Wang J.L. Magnesium deficiency and its lack of association with asthma in Taiwanese elementary school children // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2007, Vol. 16, Suppl. 2, pp. 579–584.

Контактная информация

Перминов Алексей Александрович – врач аллерголог-иммунолог НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД», e-mail: dzot87@yandex.ru