ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ МУКОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ У ПОСТНАПАДНОМУ ПЕРІОДІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна

sazhyn.sergij@bsmu.edu.ua

Бронхіальна астма є найпоширенішою хронічною патологією дитячого віку. Хронічне запалення дихальних шляхів формує гіперреактивність бронхів, що проявляється характерними клінічними симптомами. Перебіг бронхіальної астми складається з періодів загострення та ремісії. Поява вологого кашлю в постнападний період зумовлює призначення лікарями муколітичних препаратів для розрідження в'язкого мокротиння, більш швидкого його виведення, особливо це стосується дитячої популяції. В даних літератури трапляються різні підходи до призначення муколітичних лікарських засобів при загостренні симптомів бронхіальної астми.

Метою дослідження було оцінити ефективність муколітичної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму, для оптимізації лікування її загострень.

Проведений аналіз 102 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які лікувалися з приводу загострення бронхіальної астми. За випадками призначення муколітичних препаратів визначені чотири клінічні групи, які були зіставлені за статтю, місцем проживання, проте середній вік пацієнтів, яким призначався карбоцистеїн, був вірогідно меншим, ніж у дітей інших груп спостереження.

Встановлено, що ацетилцистеїн та карбоцистеїн призначався дітям у день появи вологого кашлю. Натомість пацієнтам IV клінічної групи амброксол призначався в середньому на 1,6 дня раніше появи продуктивного кашлю в дітей. Установлено, що середня тривалість госпіталізації у пацієнтів, які отримували амброксол, була на 1,5 доби меншою, ніж у дітей, які отримували ацетил- або карбоцистеїн. Дана різниця була вірогідною. Натомість, не набула статистичної вірогідності тривалість лікування в стаціонарі дітей I групи порівняно з пацієнтами, які в комплексній терапії загострення бронхіальної астми, отримували препарати із муколітичною дією.

Не зважаючи, що ацетилцистеїн і карбоцистеїн вірогідно частіше призначають при більш тяжкому варіанті бронхіальної астми та більш вираженому загостренні хвороби, зниження відносного та абсолютного ризиків більш тривалої госпіталізації

спостерігалось у пацієнтів на тлі прийому карбоцистеїну.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, муколітики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова праця є фрагментом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку», № державної реєстрації 0117U002358.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) залишається найпоширенішою хронічною патологією дитячого віку впродовж останніх десятиліть [1]. Діагноз та визначення «бронхіальної астми» є, перш за все, клінічно-анамнестичним. Наразі, БА розглядають як запальне захворювання дихальних шляхів, у розвитку якого беруть участь клітини і медіатори запалення. Хронічне запалення зумовлює гіперреактивність бронхів, що проявляється рецидивними симптомами свистячого дихання, ядухи, відчуттям скутості у грудній клітині, кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди звичайно пов'язані з розповсюдженою, але варіабельною (мінливою) бронхообструкцією, яка зворотна спонтанно або під впливом терапії [2].

Як будь-якому хронічному захворюванню, БА притаманні періоди загострення (напад) та ремісії.

Вектор лікування під час загострень спрямований на призначення бронхолітичних (β_2 -агоністи швидкої та короткої дії, М-холінолітики), стероїдних протизапальних препаратів, які дозволяють швидко усунути основні симптоми, за винятком кашлю. Трансформація сухого кашлю у вологий у постнападний період зумовлює призначення лікарями муколітичних препаратів для розрідження в'язкого мокротиння, більш швидкого його виведення та, відповідно, полегшення та зменшення тривалості кашлю.

Вітчизняні документи, що регламентують діагностику та лікування БА у дітей, підкреслюють, що немає жодних доказів доцільності використання муколітиків у лікуванні загострення БА у дитячому віці [3]. Водночас, наукові статті містять інформацію про ефективність даної групи лікарських

засобів у лікуванні станів, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом (БОС), у тому числі, при БА [4, 5]. Натомість, деякі науковці стверджують, що тяжке загострення хвороби є протипоказанням до призначення муколітичних лікарських засобів [6]. Проте дані роботи носять реферативний характер.

Згідно даних Кокранівської бібліотеки, у світі проведені 38 досліджень, які визначали ефективність муколітиків при хронічних захворюваннях органів дихання, проте дані вивчалися лише у дорослій популяції [7].

Таким чином, у джерелах наукової літератури трапляються контраверсійні відомості щодо ефективності муколітичних лікарських засобів при БОС, який є провідним для загострень БА в дітей. Це свідчить про те, що питання призначення муколітиків і мукорегуляторів у комплексному лікуванні БОС є доволі актуальним.

Мета роботи – оцінити клінічну ефективність муколітичної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму, для оптимізації лікування її загострень.

Матеріал та методи дослідження. Ретроспективно, методом простої вибірки проаналізовано 102 медичні карти стаціонарного хворого пульмонологічного відділення комунальної медичної установи «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці), які лікувалися з приводу загострення БА.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Критеріями входження у дослідження вважали: вік дитини від 2 до 17 років, діагностована БА, нападний період БА.

Критеріями невходження слугували: вік до 2 та старше 18 років, активне куріння більше десяти цигарок на день, тривалість захворювання менше трьох місяців, діти-сироти, наявність уроджених вад розвитку бронхів та легень, а також інших захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції.

Групоформувальною ознакою вважали застосування муколітичних препаратів: ацетилцистеїну, карбоцистеїну, амброксолу гідрохлориду. Першу (I) клінічну групу сформував 31 пацієнт, який не отримував у постанпадному періоді бронхіальної астми муколітичну терапію, до другої (II) – увійшли 28 дітей, яким призначався ацетилцистеїн, третьої (III) – 24 пацієнта, що отримували карбоцистеїн, четвертої (IV) – 19 пацієнтів, які приймали амброксол.

Загальна характеристика груп порівняння наведена у таблиці.

Таблиця – Загальна клінічна характеристика груп порівняння ($P \pm m$)

	Кількість пацієнтів	Вік, роки	Стать, хлопчики	Міські мешканці
I група	31	9,6 $\pm$ 1,3	71,0 $\pm$ 7,4	48,4 $\pm$ 9,6
II група	28	9,0 $\pm$ 1,4	75,0 $\pm$ 7,3	35,7 $\pm$ 9,1
III група	24	6,8 $\pm$ 1,6	58,3 $\pm$ 9,8	50,0 $\pm$ 9,9
IV група	19	9,9 $\pm$ 1,8	63,1 $\pm$ 9,2	47,4 $\pm$ 9,8
P, Pф		III:I, II, IV < 0,05	>0,05	

Групи були зіставлені за статтю, місцем проживання, проте середній вік пацієнтів, яким призначався карбоцистеїн, був вірогідно меншим, ніж у дітей інших груп спостереження.

Статистична обробка виконувалася за допомогою програми Statsoft з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки ефективності лікування визначали зниження абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР), мінімальну кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату (МКХ) [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Незважаючи на те, що пацієнти, які отримували муколітичну терапію у вигляді ацетилцистеїну або карбоцистеїну, перебували на стаціонарному лікуванні більш тривало, частота тяжкого перебігу БА у пацієнтів II та III клінічних груп була вірогідно вищою порівняно з пацієнтами, які отримували амброксол (рис. 1).

Рис. 1. Частота тяжкого варіанту бронхіальної астми в групах спостереження

Пацієнти усіх клінічних груп отримували полегшувальне лікування згідно нормативних документів, проте середня тривалість прийому системних глюкокортикостероїдів, що свідчить про тяжкість нападу [9], була вірогідно вищою в когорті пацієнтів, яким призначався карбоцистеїн порівняно з дітьми, що отримували амброксол (рис. 2).

При аналізі призначення муколітичних засобів, встановлено, що ацетилцистеїн та карбоцистеїн призначався дітям у день появи вологого кашлю, що відповідає загальним рекомендаціям для застосування цієї групи лікарських засобів [11].

Рис. 2. Середня тривалість застосування системних глюкокортикостероїдів пацієнтами груп порівняння

Натомість пацієнтам IV клінічної групи муколітик призначався в середньому на 1,6 дня раніше появи продуктивного кашлю в дітей (рис. 3). Ймовірно, такий підхід пояснюється додатковими ефектами препарату.

Рис. 3. День початку прийому муколітичних засобів у дітей груп спостереження

Установлено, що середня тривалість госпіталізації у пацієнтів, які отримували амброксол, була на 1,5 доби меншою, ніж у дітей, які отримували ацетил- або карбоцистеїн. Дана різниця була вірогідною. Натомість, не набула статистичної вірогідності тривалість лікування в стаціонарі дітей I групи порівняно з пацієнтами, які в комплексній терапії загострення БА, отримували препарати із муколітичною дією (рис. 4).

Рис. 4. Середня тривалість госпіталізації у пацієнтів груп спостереження

Виявлені особливості пояснювалися тяжчим перебігом БА у нападному (III група) періоді та у періоді ремісії (II і III групи).

При оцінці ефективності муколітичної терапії встановлено, що ЗАР тривалої госпіталізації (більше 12 днів) у пацієнтів, які застосовували карбоцистеїн порівняно з хворими I клінічної групи становило 3,5%, ЗВР – 7,7 (з 95% довірчим інтервалом 3,3-14,9) при МКХ – 12,9 (95% довірчий інтервал 7,0-21,2) особи.

ЗАР перебування в стаціонарі більше 12 днів у дітей, що приймали карбоцистеїн порівняно з пацієнтами, яким призначався ацетилцистеїн, дорівнювало 19,0%, ЗВР – 31,4 (при 95% довірчому інтервалі 22,4-41,5), МКХ – 3,2 (95% довірчий інтервал 0,7-8,9) хворих. Згідно даних літератури, ацетилцистеїн є більш ефективним та безпечним у дітей молодшої вікової групи [4, 12], натомість у загальній дитячій популяції такої переваги не спостерігається.

ЗАР більш тривалої госпіталізації у хворих, які отримували амброксол порівняно з пацієнтами I групи становило 24,1%, ЗВР – 53,4 (при 95% довірчому інтервалі 43,1-63,5) при МКХ – 1,9 (95% довірчий інтервал 0,1-7,2) пацієнта. Подібна ефективність призначення амброксолу в комплексній терапії загострень астми наведена в інших клінічних дослідженнях [13].

Виявлено, що ЗАР тривалої госпіталізації у пацієнтів IV групи порівняно з дітьми, яким призначався ацетилцистеїн, сягало 39,7%, ЗВР – 65,3 (з 95% довірчим інтервалом від 55,1 до 74,6) та МКХ – 1,5 (95% довірчий інтервал 0,1-6,3) особи.

ЗАР перебування в стаціонарі більше 12 днів у дітей, які отримували амброксол, порівняно з пацієнтами III групи становило 20,6%, ЗВР – 49,5 (при 95% довірчому інтервалі 39,3-59,7) при МКХ – 2,0 (95% довірчий інтервал 0,3-7,1) пацієнта.

Згідно представлених даних, застосування ацетилцистеїну не зменшувало ризиків тривалого перебування у лікувально-профілактичному закладі порівняно з пацієнтами, які не отримували муколітичної терапії.

Висновки. Не зважаючи, що ацетилцистеїн і карбоцистеїн вірогідно частіше призначають при більш тяжкому варіанті бронхіальної астми та більш вираженому загостренні хвороби, зниження відносного та абсолютного ризиків більш тривалої госпіталізації відзначалося у дітей III клінічної групи (19,0% та 31,4 відповідно) на тлі прийому карбоцистеїну.

Призначення ацетилцистеїну, карбоцистеїну співпадає зі зміною характеру кашлю, натомість амброксол призначають, в середньому, на 1,6 дня раніше появи вологого кашлю, що загалом призводить до зниження ризиків більш тривалого перебування в стаціонарі.

Перспективи подальших досліджень полягають у комплексній оцінці лабораторно-інструментальних показників у дітей у постанпадному періоді бронхіальної астми на тлі прийому муколітичних лікарських засобів, що дозволить оцінити ефективність та дасть можливість до прогнозування тяжкості та тривалості загострення хвороби.

References

1. Chronic Respiratory Disease. [Internet] *World Health Organisation*. 2018. Available from: <https://www.who.int/respiratory/asthma/en/>
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet]. *Global Initiative for Asthma*. 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf
3. *Order of the Ministry of Health of Ukraine of October, 08, 2013 № 868*. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry bronkhialnyi astmi [On the approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care in bronchial asthma]. [Internet] Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
4. Nikolayenko VB. Mukoregulyator, antyoksydant, pnevmoprotektor — suchasne uyavlennya pro mistse atsetyltsysteyinu v terapiyi zakhvoryuvan respiratornoyi systemy [Mucoregulator, antioxidant, pneumoprotector — a modern conception of the role of acetylcysteine in treatment of respiratory system diseases]. *Ukrayinskyy medychnyy chasopys*. 2019; 1(1): 69-74. [Ukrainian]. doi: 10.32471/umj.1680-3051.129.136819
5. Okhotnikova EN. Syndrom obstruktsyy dykhatelnykh putey u detey: trudnye voprosy — vernye reshenyya [Airway obstruction syndrome in children: the difficult questions — the right decisions]. *Zdorove rebenka*. 2016; 1(69): 88-96. [Russian]
6. Kramarov SO. Kashi u ditey. Mozhlyvosti likuvannya [Cough in children: treatment options]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018; 4(92): 98-104. [Ukrainian]. doi 10.15574/SP.2018.92.98
7. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 5 (CD001287). doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub6
8. Fletcher R, Fletcher S, Vagner E, Bashchinskiy SE. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny* [Clinical epidemiology. Basics of Evidence-Based Medicine]. M: Media Sfera; 2004. 352 p. [Russian]
9. Papadopoulos NG, Čustović A, Cabana MD, Dell SD, Deschildre A, Hedlin G, et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30: 7-16. doi: 10.1111/pai.12990
10. Kvashnina LV. Mukolitychna terapiya u dytyachomu vitsi: mozhlyvosti, efektyvnist, bezpeka [Mucolytic therapy in childhood: opportunities, efficacy, safety]. *Sovremennaya pediatriya*. 2017; 5(85): 41-7. [Ukrainian]. doi: 0.15574/SP.2017.85.41
11. Okhotnikova OM. Pomyly nadannya nevidkladnoyi dopomogy ta intensyvnoyi terapiyi dityam z bronkhialnoyu astmoyu [Mistakes of management principles of pathogenetic therapy of urgent condition in children with bronchial asthma]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2017; 2 (99): 6-17. [Ukrainian]
12. Rechkina OO. Mistse mukolitykiv u pediatrichniy praktytsi [Place of mucolytics in paediatric practice]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018; 5(93): 94-8. doi: 0.15574/SP.2017.85.41 [Ukrainian]
13. Du X, Zhao C, Liu S, Su S. Value of ambroxol in the treatment of asthmatic bronchitis. *Pak J Med Sci*. 2020; 36(3): 501-4. doi: 10.12669/pjms.36.3.1607

УДК 616.248-053.2-036.66-085.235

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ В ПОСТПРИСТУПНОМ ПЕРИОДЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Сажин С. И.

Резюме. Бронхиальная астма является самой распространенной хронической патологией детского возраста. Хроническое воспаление дыхательных путей формирует гиперреактивность бронхов, что, в свою очередь, проявляется характерными клиническими симптомами. Течение бронхиальной астмы состоит из периодов обострения и ремиссии. Появление влажного кашля в постприступный период обуславливает назначение врачами муколитических препаратов для разжижения вязкой мокроты, более быстрого ее вывода, особенно это касается детской популяции. В данных литературы существуют разные подходы к назначению муколитических лекарственных средств во время обострения симптомов бронхиальной астмы.

Целью исследования было оценить клиническую эффективность муколитической терапии у детей, больных бронхиальной астмой, для оптимизации лечения ее обострений.

Проведенный анализ 102 медицинских карт стационарного больного пациентов, лечившихся по поводу обострения бронхиальной астмы. Зависимо от назначения муколитических препаратов, сформированы четыре клинические группы, которые были сопоставлены по полу, месту проживания, однако средний возраст пациентов, которым назначался карбоцистеин, был достоверно меньше, чем у детей других групп наблюдения.

Определено, что ацетилцистеин и карбоцистеин назначался детям в день появления влажного кашля. В свою очередь, пациентам IV клинической группы, амброксол назначался в среднем на 1,6 дня

раньше появления продуктивного кашля. Установлено, что средняя продолжительность госпитализации у пациентов, получавших амброксол, была на 1,5 суток меньше, чем у детей, получавших ацетилцистеин. Данное отличие носило достоверный характер. Однако, не получила статистической достоверности продолжительность лечения в стационаре детей I группы по сравнению с пациентами, которые в комплексной терапии обострения бронхиальной астмы, не получали препаратов с муколитическим действием. Несмотря, что ацетилцистеин и карбоцистеин достоверно чаще назначают при более тяжелом варианте бронхиальной астмы и более выраженном обострении болезни, снижение относительного и абсолютного рисков более длительной госпитализации наблюдалось у пациентов на фоне приема карбоцистеина.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, муколитики.

UDC 616.248-053.2-036.66-085.235

Peculiarities of Prescribing Mucolytic Therapy to Children in Post-Attack Period of Bronchial Asthma

Sazhyn S. I.

Abstract. Bronchial asthma is the most common chronic pathology in childhood. Chronic inflammatory process of the respiratory tract forms bronchial hyperreactivity which is manifested by typical clinical symptoms. Like any other chronic disorder, the course of bronchial asthma consists of periods of exacerbation and remission. A productive cough in the post-attack period determines the prescription of mucolytic drugs by doctors to liquefy viscous sputum, to remove it more quickly, especially among the paediatric population. There are different approaches to prescribing mucolytic drugs during exacerbation of symptoms of bronchial asthma in scientific publications.

The purpose of the study was to evaluate the clinical effectiveness of mucolytic therapy in children with bronchial asthma to optimize the treatment of disease exacerbations.

Material and methods. One hundred two medical records of patients treated for asthma exacerbation in pulmonological department of the Chernivtsi Regional Children Clinical Hospital were analyzed. Four clinical groups were formed depending on the prescription of mucolytic drugs. There were not any significant differences by sex, place of residence, however the average age of patients who were prescribed carbocysteine. It was significantly less than in children of other clinical groups.

Results and discussion. It was determined that acetylcysteine and carbocysteine were prescribed to patients on the first day of the productive cough onset. Instead to children of the IV clinical group where ambroxol was prescribed on average 1.6 days before the wet cough onset. The study results showed that the average duration of hospitalization in patients receiving ambroxol was 1.5 days less than in children taking acetylcysteine or carbocysteine. The difference was significant. However, the duration of hospitalization for children of I clinical group was not significant longer in comparison with patients received drugs with mucolytic effect in the complex therapy of asthma exacerbation.

Conclusion. Despite the fact that acetylcysteine and carbocysteine were significantly more often prescribed for more severe and pronounced asthma exacerbation a decrease in the relative and absolute risks of longer hospitalization was observed in patients taking carbocysteine.

Keywords: children, bronchial asthma, mucolytics.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування