

ФАРМАКОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В. И. Петров, И. Н. Шишиморов, А. А. Перминов, И. В. Нефедов¹

В 24-недельном проспективном сравнительном рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах у детей с неконтролируемой и частично контролируемой атопической бронхиальной астмой продемонстрирована более высокая эффективность базисной терапии на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния. У пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии препарат магния, отмечалось более выраженное уменьшение аллергического воспаления дыхательных путей, снижение частоты обострений и потребности в бронхолитиках, а также увеличение количества бессимптомных дней (в среднем на 9,5 %, $p = 0,02$) и количества случаев достижения контроля бронхиальной астмы (на 71,4 %, $p = 0,145$) по сравнению с группой, не получавшей коррекцию дефицита магния.

Ключевые слова: бронхиальная астма; дети; дефицит магния; контроль астмы.

ВВЕДЕНИЕ

Магний является ключевым элементом в ряде важнейших биологических процессов на уровне клетки, которые обеспечивают нормальную жизнедеятельность и функционирование организма [13]. Дефицит магния является частым коморбидным состоянием, которое влияет на клиническое течение и эффективность фармакотерапии многих заболеваний, в том числе и бронхолегочной системы [1]. Известно, что магний, являясь естественным антагонистом кальция, принимает непосредственное участие в сокращении и расслаблении гладкой мускулатуры бронхов, а также в поддержании трансмембранного потенциала в возбудимых тканях. В случае нарушения магниевых балансов возникают спастические сокращения мышц, дестабилизация тучных клеток и высвобождение гистамина, что вызывает бронхиальную обструкцию [3]. Результаты исследований также указывают на важную роль ионов магния в патогенезе аллергического воспаления [4, 9, 10, 12].

Имеются данные о взаимосвязи дефицита магния и бронхиальной гиперреактивности [6]. Сниженное потребление магния в рационе связано с ухудшением легочной функции и характеризуется снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и гиперреактивностью дыхательных путей, особенно в детском возрасте [8]. При этом лица с низким потреблением магния могут подвергаться повышенному риску развития бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких [15]. Известно, что частота обострений бронхиальной астмы и, как следствие,

необходимость в госпитализации у пациентов со сниженным содержанием магния значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем магния [11].

Таким образом, дефицит магния может отражаться на эффективности проводимой базисной терапии бронхиальной астмы и препятствовать достижению полного и длительного контроля над заболеванием. Своевременное выявление дефицита магния и его фармакологическая коррекция могут привести к повышению эффективности противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей.

Целью работы является оценка эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния на фоне его коррекции.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом и выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

После подписания родителями информированного согласия в открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах включили 50 детей от 6 до 18 лет включительно с верифицированным диагнозом неконтролируемая или частично контролируемая бронхиальная астма (БА) в соответствии с критериями GINA (2011) [7]. Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование:

1. Подтвержденный атопический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE (> 100 МЕ/мл), наличие положительных кожных проб с аллергенами и

¹ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

связь клинических симптомов БА с контактом с этими аллергенами);

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

3. Базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации или отсутствие базисной терапии в течение 4 недель до рандомизации.

Пациенты были стратифицированы по 2 группам по уровню контроля и исходной базисной терапии БА (табл. 1). По результатам рандомизации пациентам на 3 месяца был назначен один из следующих терапевтических режимов: 1 группа — базисная терапия БА в соответствии с GINA + коррекция дефицита магния в течение 1 мес; 2 группа — базисная терапия БА в соответствии с GINA.

Детям, получавшим до включения в исследование базисную терапию и не достигшим клинического контроля, базисная терапия была увеличена на одну ступень в соответствии с рекомендациями GINA (2011). В случае отсутствия базисной терапии до момента рандомизации, лечение начинали со второй ступени с назначения низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов. С целью коррекции сопутствующего дефицита магния в 1 группе назначали Магний В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) внутрь в дозе 20 мг/кг/сут (максимальная доза 2000 мг/сут) в 1–3 приема. Продолжительность данной терапии составляла 1 мес.

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно на протяжении 24 недель. Результаты фиксировали во время плановых визитов каждые 4 недели терапии. При развитии обострения у пациента любой группы лечения его госпитализировали в областной аллергологический центр и назначали стандартную терапию обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011). Пациентам, не достигшим контроля к 12 неде-

ле лечения, базисную терапию пересматривали в сторону увеличения.

Эффективность проводимой терапии оценивали через 3 и 6 мес по уровню контроля БА, потребности в симптоматической терапии, выраженности основных симптомов бронхиальной астмы, количеству обострений и бессимптомных дней. Уровень контроля оценивали ежемесячно с помощью опросника ACQ-5 и еженедельно по дневникам пациентов в соответствии с рекомендациями GINA. Исходно, через 1, 3 и 6 мес после начала терапии для оценки выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях проводили определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO — fractional exhaled nitric oxide) с помощью прибора NObreath (BedfontScientificLtd.). Определение уровня магния в плазме и эритроцитах проводили фотоколориметрическим методом по цветной реакции с титановым желтым [2] до и через 3 и 6 мес после начала терапии. Референсные значения содержания магния в эритроцитах находятся в диапазоне 1,65–2,65 ммоль/л, в плазме — 0,7–1,2 ммоль/л.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0, BIOSTAT и StatPlus:mac 2009. Полученные данные представлены в таблицах в виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)) или в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD). Для установления внутригрупповых различий между исходами и результатами в процессе наблюдения использовали критерий Фридмана и Даннета; для межгрупповых сравнений — критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 12 недель наблюдения дополнительное приращение Магне В6 форте в 1 группе привело к статистически значимому ($p = 0,001$) увеличению уровня

Таблица 1. Исходная характеристика групп

Показатель	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)
Возраст (M ± σ), лет	14,04 ± 2,25	14,16 ± 2,27
Пол, мальчики/девочки	17/8	19/6
Рост (M ± σ), см	161,2 ± 15,16	160,68 ± 12,42
Вес (M ± σ), кг	51,84 ± 12,7	53,24 ± 12,62
Дневные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед	2 (2–4)	3 (2–4)
Ночные симптомы (Me, LQ-UQ), кол-во/нед	1 (1–2)	1 (1–2)
Потребность в БКД (Me, LQ-UQ), число доз/нед	4 (3–5)	4 (4–5)
Бессимптомные дни (Me, LQ-UQ), число дней/нед	3 (2–4)	3 (2–3)
Исходная базисная терапия, n	1 ступень: без терапии	4
	2 ступень: АЛТР/ндИГКС	1/10
	3 ступень: сдИГКС/ндИГКС+ДДБА	1/9
Исходный контроль БА	Неконтроль, n	9
	Частичный контроль, n	16
		15

Примечание: АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ндИГКС — низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, сдИГКС — средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; ДДБА — длительно действующие бета-адреномиметики.

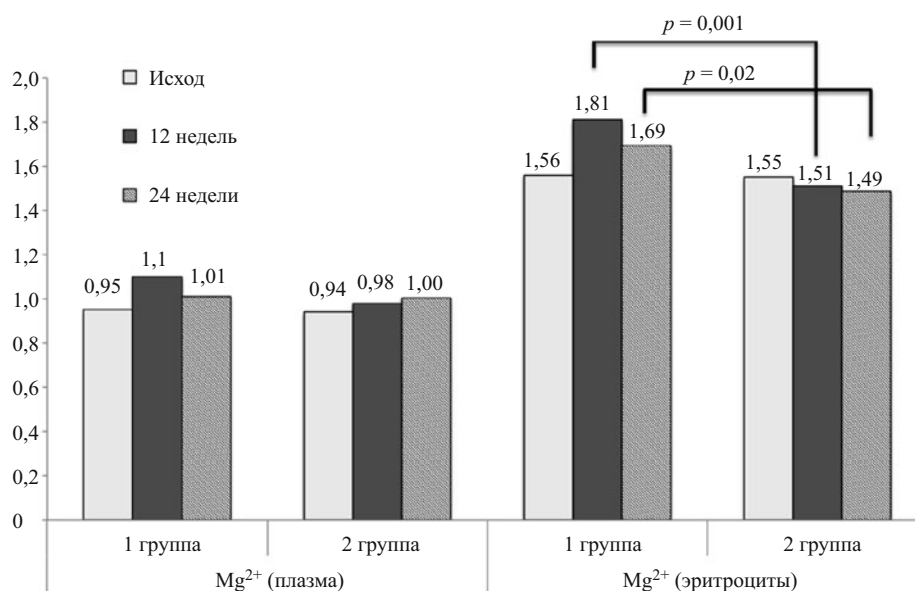


Рис. 1. Концентрация магния в плазме и эритроцитах (ммоль/л) у детей с бронхиальной астмой в ходе базисной терапии и дополнительного применения Магне В6 форте в дозе 20 мг/кг/сут.

эритроцитарного магния на 15,7 % по сравнению с исходными показателями, в отличие от 2 группы, где дефицит магния сохранился на исходном уровне. Через 24 недели достоверные различия между группами сохранялись. Уровень магния в плазме крови через 12 и 24 недели не отличался как между группами, так и внутри групп относительно исходных показателей (рис. 1).

В группе 1 на фоне коррекции дефицита магния через 12 недель терапии произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества приступов в дневные часы в среднем на 57,6 % и в ночное время — на 58,6 %, потребности в препаратах неотложной помощи — на 79,8 %, а также увеличение числа бессимптомных дней — в 2,1 раза. В группе 2 через 12 недель потребность в сальбутамоле уменьшилась всего на

33,3 % ($p < 0,05$), а дневных и ночных симптомов — на 47 и 43,3 %. Количество бессимптомных дней в группе 2 увеличилось на 40,2 %. При межгрупповом сравнении достоверные различия были установлены в отношении потребности в препаратах неотложной помощи и количества бессимптомных дней. К моменту завершения исследования между группами отмечались достоверные изменения показателей частоты ночных и дневных симптомов астмы, количества бессимптомных дней, потребности в бронхолитиках (табл. 2).

Общее количество бессимптомных дней у всех обследованных детей в 1-й группе составило 1412 из 2100 и 2947 из 4200 за 12- и 24-недельный периоды лечения соответственно, и было достоверно ($p < 0,05$) большим, по сравнению с общим количеством бессим-

Таблица 2. Влияние включения Магне В6 форте в комбинированную терапию детей с бронхиальной астмой на частоту проявлений симптомов заболевания и потребность в бета-адреномиметиках короткого действия

Показатель	Исходно				Длительность лечения							
					1 – 12 неделя				1 – 24 неделя			
	1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа	
М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
Дневные симптомы, кол-во/нед	3,4	1,5	3,48	1,39	2,20	0,62	2,51	0,76	1,98	0,54	2,29	0,55
	$p = 0,78$				$p = 0,1$				$p = 0,029$			
Ночные симптомы, кол-во/нед	1,16	0,85	1,2	0,76	0,13	0,17	0,21	0,2	0,12	0,14	0,19	0,13
	$p = 0,9$				$p = 0,127$				$p = 0,044$			
Потребность в БКД, число доз/нед	4,56	1,69	4,68	1,63	1,21	0,65	1,84	0,92	1,04	0,53	1,6	0,61
	$p = 0,92$				$p = 0,01$				$p = 0,002$			
Бессимптомные дни, число сут/нед	2,48	1,61	2,44	1,36	4,67	0,74	4,24	0,93	4,91	0,66	4,48	0,61
	$p = 0,97$				$p = 0,073$				$p = 0,009$			

Примечание: БКД — бета-адреномиметики короткого действия; p — достоверность различий между группами.

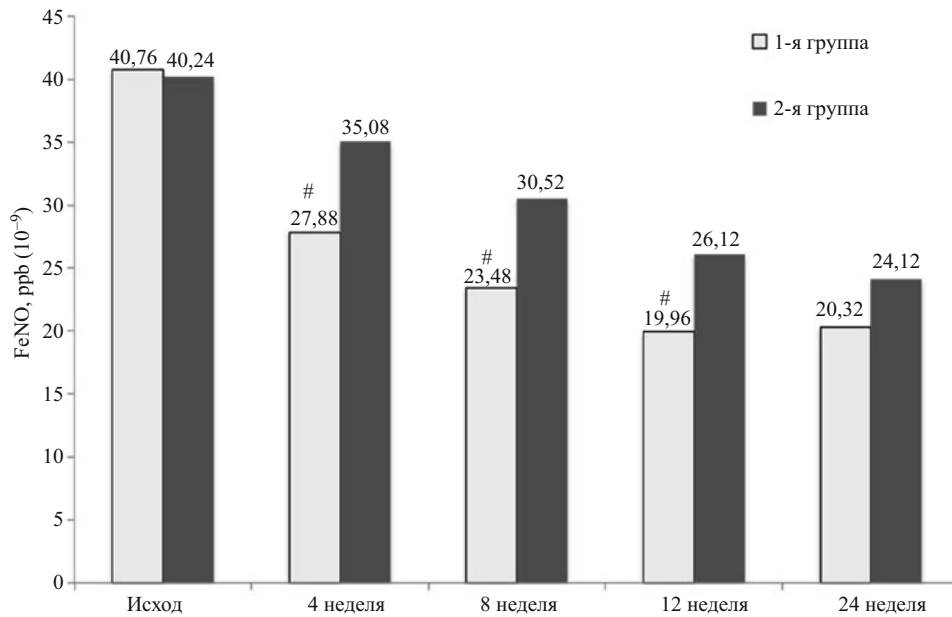


Рис. 2. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с бронхиальной астмой в ходе базисной терапии и дополнительного применения Магне В6 форте в дозе 20 мг/кг/сут.

Примечание: [#] — значимые различия между группами ($p < 0,05$); ppb — частей на миллиард (parts per billion).

птомных дней за аналогичные периоды во 2-й группе (1294 из 2100 и 2691 из 4200 соответственно за 12- и 24-недельный периоды).

Через 12 недель в обеих группах отмечалось статистически значимое уменьшение концентрации NO в

выдыхаемом воздухе (FeNO). Уровень FeNO, исходно сопоставимый между группами, через 4, 8 и 12 недель в группе 1 был достоверно ($p < 0,05$) ниже (на 20,5, 23 и 23,5 % соответственно) данного показателя во 2-й группе. Через 24 недели наблюдения между группами статистически значимых различий в отношении FeNO выявлено не было (рис. 2).

У пациентов группы 1 наблюдения частота обострений астмы, потребовавших госпитализации, за первые 12 недель была меньше (4/25), чем во 2-й группе (8/25), а за весь период наблюдения (24 недели) различия между группами стали достоверными (8/25 и 19/25 соответственно, $p = 0,002$).

Доля пациентов, которые достигли контроля в 1-й группе через 12 недель наблюдения, была статистически значимо ($p = 0,038$) больше (20/25), чем во 2-й группе (12/25). При этом к 24 неделе терапии достоверных различий между группами не наблюдалось (15/25 и 12/25 соответственно) (рис. 3). Однако объем базисной терапии к окончанию исследования у пациентов 2-й группы был больше, чем у пациентов 1-й группы.

Доля пациентов, достигших непрерывного 12-недельного контроля к моменту окончания исследования, была выше в группе 1 (12/25) по сравнению с группой 2 (7/25), $p = 0,145$.

Роль магния в патогенезе бронхиальной астмы подтверждается результатами ранее проведенных исследований, в которых показано, что внутривенное введение препаратов магния у детей оказывает положительное влияние на показатели внешнего дыхания и приводит к снижению частоты госпитализаций [10]. Результаты нашего исследования доказывают, что не-

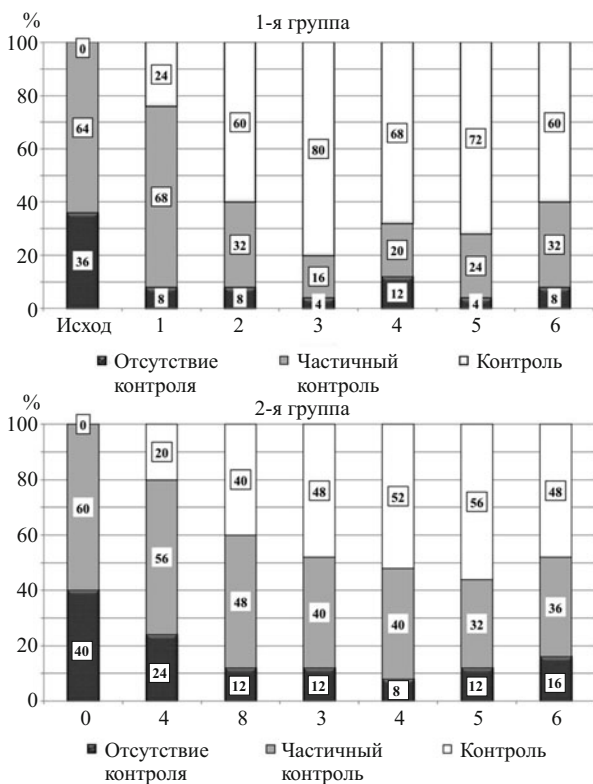


Рис. 3. Частота достижения контроля над бронхиальной астмой в группах лечения.

корректируемый дефицит магния у детей с БА препятствует достижению полного и длительного контроля над заболеванием и отражается на эффективности базисной терапии БА, а его коррекция нивелирует эти проблемы. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований по эффективности фармакологической коррекции дефицита магния у детей с астмой, которые продемонстрировали снижение частоты использования бронхолитиков и уменьшение гиперреактивности бронхов [4, 13].

При этом к 24 неделе наблюдения различия между сравниваемыми группами по многим критериям эффективности не выявлены. Это может быть связано с двумя причинами. Во-первых, с более поздним достижением контроля БА во 2-й группе, которое потребовало назначения большего объема базисной терапии. Во-вторых, наблюдаемое через 24 недели снижение эритроцитарного магния в 1-й группе указывает на кратковременность эффекта месячного курса терапии Магний В6 форте и на повторное формирование дефицита магния, который может способствовать снижению эффективности базисной терапии и потере контроля над БА.

ВЫВОД

Коррекция сопутствующего дефицита магния у детей с БА в течение 1 мес способствовала повышению эффективности базисной терапии в отношении скорости достижения и стабильности контроля над БА. Доля пациентов, достигших контроля над БА через 12 недель терапии, после проведенной коррекции дефицита магния была на 66,7 % выше ($p = 0,038$), а частота обострений за 24 недели наблюдения на 37,5 % ниже, чем в группе сравнения. Ежедневное количество доз бета-адреномиметиков короткого действия,

использованных для купирования приступов, за 24 недели терапии между группами отличалось на 53,8 % ($p = 0,002$) в пользу группы с проведенной коррекцией дефицита магния. У пациентов данной группы к 12 неделе исследования содержание NO в выдыхаемом воздухе было на 30,8 % ниже, чем в группе сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. А. Громова, И. Ю. Торшин, К. В. Рудаков и др., *Фарматека*, № 6, 114 – 129 (2013).
2. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник*, В. В. Меньшиков (ред.), Москва (1987).
3. M. Amin, M. Abdel-Fattah, S. S. Zaghoul, *Iran. J. Pediatr*, **22**(4), 463 – 467 (2012).
4. O. Bede, D. Nagy, A. Surányi, et al., *Inflam. Res.*, **57**(6), 279 – 286 (2008).
5. O. Bede, A. Surányi, K. Pintér, et al., *Magnes. Res.*, **16**(4), 262 – 270 (2003).
6. L. Dominguez, M. Barbagallo, G. Di Lorenzo, et al., *Clin. Sci. (Lond)*, **95**(2), 137 – 142 (1998).
7. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma*, GINA, (2011); www.ginaasthma.com.
8. N. Hijazi, B. Abalkhail, A. Seaton, *Thorax*, **55**(9), 775 – 779 (2000).
9. R. Y. Liang, W. Wu, J. Huang, et al., *J. Asthma*, **49**(10), 1012 – 1015 (2012).
10. A. Mazur, J. A. Maier, E. Rock, et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, **458**(1), 48 – 56. (2007).
11. S. Mohammed, S. Goodacre, *Emerg. Med. J.*, **24**(12), 823 – 830 (2007).
12. W. Nowacki, C. Malpuech-Brugère, E. Rock, et al., *Magnes. Res.*, **22**(2), 93 – 96. (2009).
13. A. M. Romani, *Met. Ions. Life Sci.*, № 13, 49 – 79 (2013).
14. P. Schenk, K. Vonbank, B. Schnack, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**(5), 365 – 371 (2001).
15. A. Soutar, A. Seaton, K. Brown, *Thorax*, **52**(2), 166 – 170 (1997).

Поступила 28.07.14

INFLUENCE OF MAGNESIUM DEFICIENCY CORRECTION ON THE EFFECTIVENESS OF BRONCHIAL ASTHMA PHARMACOTHERAPY IN CHILDREN

V. I. Petrov, I. N. Shishimorov, A. A. Perminov, and I. V. Nefedov

Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131 Russia

We have performed 24-week open-labeled comparative randomized parallel-group study of the basic therapy efficacy of uncontrolled and partly controlled atopic asthma children with magnesium deficiency. The additional correction of magnesium deficiency increases the efficacy of atopic asthma basic therapy. It leads to more pronounced inhibition of local allergic inflammation in respiratory system, decreases the exacerbation frequency (9.5%, $p = 0.02$), and increases the number of asymptomatic days and the 12-week constant asthma control frequency (71.4%, $p = 0.145$) as compared to the group without magnesium deficiency correction.

Keywords: bronchial asthma; children; magnesium deficiency; asthma control