Эпидемиологическое исследование эффективности превентивной фармакотерапии бронхиальной астмы (ETAC)*

Федорова О.С., Петровская Ю.А., Федотова М.М.

Epidemiologic investigation of the efficiency of bronchial asthma preventive pharmacotherapy (ETAC)

Fyodorova O.S., Petrovskaya Yu.A., Fedotova M.M.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Федорова О.С., Петровская Ю.А., Федотова М.М.

В последнее десятилетие в ряде стран проведены многочисленные исследования по изучению эффективности различных направлений первичной профилактики бронхиальной астмы (БА). В настоящей статье дан обзор публикаций, посвященных анализу результатов крупнейшего популяционного исследования ETAC (Early Treatment of the Atopic Child).

Ключевые слова: бронхиальная астма, атопия, превентивная фармакотерапия, цетиризин.

During the last decade numerous investigations on the study of different guidelines efficiency in primary prophylaxis of bronchial asthma (BA) has been fulfilled. In the present article a publication review devoted to the analysis of the greatest population investigation (ETAC – Early Treatment of the Atopic Child) results has been presented.

Key words: bronchial asthma, atopy, preventive pharmacotherapy, cetirizine.

УДК 616.248–08–036.2

Актуальность темы

Последнее десятилетие в аллергологии ознаменовалось изучением первичной профилактики бронхиальной астмы (БА) [1—3, 12, 16, 19, 22]. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных во многих странах мира в рамках исследования мер по развитию толерантности, элиминационных мероприятий и ранней специфической иммунотерапии, оказались довольно противоречивыми [14, 17]. Недостаточная эффективность и безопасность ранее изученных профилактических методов вызвала необходимость разработки принципиально новых программ. Ранняя превентивная фармакотерапия занимает приоритетное место среди различных направлений профилактики астмы [5, 7, 11, 27]. Рациональность этой стратегии основана на том факте, что патогенетические механизмы БА (бронхиальная гиперреактивность и атопическое воспаление) запускаются задолго до формирования первых клинических симптомов заболевания. Таким образом, ранняя фармакологическая интервенция в группах риска по развитию астмы могла бы предотвратить прогрессирующее снижение легочных функций, блокировать каскад атопического воспаления и, следовательно, предупредить реализацию заболевания [9, 13].

Изучение превентивных свойств кетотифена

В начале 1990-х гг. были проведены два исследования превентивного эффекта кетотифена: в первом исследовании участвовали пациенты раннего возраста с атопическим дерматитом (АД), во втором — дети с отягощенным семейным аллергоанамнезом и повышенным уровнем общего сывороточного иммуноглобулина Е (IgE). Недостатком этих исследований была малочисленность групп и отсутствие проспективного наблюдения за пациентами. Кроме того, профилактическое воздействие препарата не было оцене-

но в отношении специфической сенсибилизации или других факторов риска развития БА [6, 15].

Исследование ETAC

Существенный вклад в развитие превентивной фармакотерапии внесло завершение крупнейшего многоцентрового проспективного, рандомизированного,

двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования ETAC. Проведенная программа предоставила уникальные данные о роли цетиризина в терапии АД и первичной профилактике астмы, а также профиле безопасности препарата [9].

Цель исследования

Целью исследования ETAC было изучение возможностей использования цетиризина в первичной профилактике БА у детей с АД. Известно, что у 40% детей, страдающих АД в раннем периоде, к 3—4 годам развиваются симптомы бронхиальной астмы. Ассоциация АД с отягощенным семейным аллергоанамнезом способствует возрастанию риска возникновения астмы до 50,2%. Таким образом, дети, страдающие АД и имеющие отягощенный семейный аллергоанамнез, представляют группу для реализации превентивных мероприятий [25].

Материал и методы исследования

Под наблюдением в течение 3 лет находились 817 детей из Канады и 12 стран Европы. В исследование включались пациенты в возрасте от 12 до 24 мес с активными проявлениями АД и отягощенным семейным аллергоанамнезом. Критерием исключения было наличие БА или эпизодов свистящего дыхания в анамнезе.

Программа состояла из двух фаз: 1-я фаза — превентивная фармакотерапия (18 мес); 2-я — последующее проспективное наблюдение (18 мес). В первой фармакотерапевтической фазе участвовали 795 пациентов (398 получали цетиризин в дозе 0,25 мг/кг дважды в день, 397 — плацебо). Полное 3-годичное наблюдение завершили 549 пациентов [24].

На каждого пациента заводилась индивидуальная регистрационная карта с указанием клинических и анамнестических факторов риска. При последующих визитах проводилась оценка клинического статуса и степени проявлений атопического дерматита у испытуемого, фиксировались данные о сопутствующих заболеваниях и объеме дополнительной терапии. В случае постановки диагноза БА пациент исключался из дальнейшего клинического испытания. Забор биологического материала проводился в конце 1, 3, 6, 9, 12, 18-го мес фармакотерапевтического периода и на 6, 12, 18-м мес посттерапевтического наблюдения.

Аллергологическое тестирование проводилось в центральной лаборатории Института Пастера (Франция) и включало определение уровня специфического IgE сыворотки к аллергенам пыльцы растений, белка коровьего молока, яичного белка, клеща домашней пыли и шерсти кошки. Электрокардиографическое исследование проводилось на 1, 18 и 24-м мес наблюдения пациента [9, 24].

В настоящее время в рамках проекта ETAC проводится дополнительное 2-годичное наблюдение за испытуемыми с целью выявления отдаленных результатов превентивной фармакотерапии. Пациенты совершают два визита ежегодно, во время которых оцениваются клинические данные, функции внешнего дыхания и бронхиальной гиперреактивности [9].

Результаты и обсуждение

Первые результаты ETAC по прошествии 18 мес исследования были опубликованы в 1998 г. [10]. Они не продемонстрировали различия в частоте формирования БА в группах пациентов, получавших цетиризин или плацебо. По окончании фармакотерапевтического периода 40% всех испытуемых был поставлен диагноз БА. В последующие 18 мес новые случаи развития астмы продолжали регистрироваться в обеих группах. Окончательные показатели составили 52,0% в группе детей, получавших цетиризин, и 50,4% среди пациентов плацебо-группы [9].

Однако основным успехом превентивной стратегии ETAC стало выявление протективного эффекта цетиризина в отношении БА в подгруппах пациентов с бытовой и пыльцевой сенсибилизацией. Данный эффект отмечался и после отмены препарата в последующие 18 мес. Результаты свидетельствуют, что в группе пациентов с сенси-

билизацией к пыльце растений цетиризин снижал частоту развития астмы в 2 раза (p = 0,008), среди больных с сенсибилизацией к клещу домашней пыли — на 40% (p = 0,040). Таким образом, наибольшая эффективность первичной профилактики была отмечена среди больных АД, имеющих пыльцевую сенсибилизацию [9, 25].

В ходе исследования было установлено, что применение цетиризина задерживает либо предотвращает развитие астмы посредством ингибирования аэроаллерген-индуцированного эозинофильного воспаления в респираторном тракте. Цетиризин, являясь селективным антигистаминным препаратом, обладает широким спектром противовоспалительных эффектов. Он подавляет экспрессию ICAM-1 на назальном и конъюнктивальном эпителии, продукцию LTC-4 эозинофилами, LTB-4-индуцированный хемотаксис моноцитов, IgE-зависимую стимуляцию тромбоцитов, а также ограничивает антигениндуцированную эозинофильную инфильтрацию в коже, слизистых верхних дыхательных путей, бронхах. Одним из ключевых эффектов цетиризина является блокирование адгезии клеток воспаления к сосудистому эндотелию и последующей трансэндотелиальной миграции в очаг атопического воспаления [4, 20].

Исследование ETAC позволило сформулировать ряд важных факторов риска БА, среди которых повышение уровня общего IgE сыворотки (≥30 kU/l) и специфического IgE к аллергенам пыльцы растений, клеща домашней пыли и шерсти кошки (≥ 0,35 kUA/l). Установлено, что пыльцевая сенсибилизация является наиболее значимым фактором риска астмы, в то время как сенсибилизация к пищевым аллергенам риск развития БА не усиливает [24].

Пациенты с сенсибилизацией к аллергенам яичного белка и белка коровьего молока составили основной процент в структуре сенсибилизации больных АД. Результаты исследования также продемонстрировали тесную корреляцию между данным видом сенсибилизации и склонностью к персистирующему и более тяжелому течению дерматита [26].

Помимо основных задач программа ETAC позволила изучить эффективность цетиризина в терапии АД. Результаты исследования продемонстрировали снижение численности дней использования топических стероидов с умеренной и высокой активностью при приеме цетиризина (25,2%) в сравнении с плацебо-группой (18,8%). В подгруппе больных со среднетяжелым и тяжелым течением дерматита кортикостероид-спаринг эффект был также статистически значимым (25,8% среди пациентов активной группы и 35,1% в плацебо-группе). Частота использования дополнительных антигистаминных препаратов в группе детей, получавших плацебо, составила 24,9%, что достоверно превышало данный показатель при терапии цетиризином (18,6%, p = 0,03). Однако кортикостероид-спаринг эффект исчезал в последующие 18 мес после отмены цетиризина, что доказывает его сопряженность с приемом препарата [8].

Проведенное исследование также выявило протективный эффект цетиризина на развитие эпизодов острой крапивницы у детей, страдающих АД. Так, число пациентов с проявлениями крапивницы на фоне приема цетиризина сократилось до 5,8% в сравнении с плацебо-группой (16,2%, p = 0,001). Кроме того, использование цетиризина достоверно сокращало частоту рецидивов данной нозологии у больных АД. Данный эффект препарата также ликвидировался в посттерапевтическом периоде после его отмены [8, 9].

Известно, что в педиатрической практике довольно часто используются схемы длительного применения антигистаминных препаратов, несмотря на отсутствие до недавнего момента проспективных контролируемых программ по исследованию их безопасности. ETAC явилось первым многоцентровым исследованием, предоставившим исчерпывающую информацию о профиле безопасности цетиризина в раннем возрасте. Данные о переносимости препарата базировались на анализе индивидуальных регистрационных карт, физикального обследования, записей ЭКГ и лабораторных исследованиях. Результаты наблюдений свидетельствуют об отсутствии различий в двух группах по кардиоваскулярным (в том числе электрокардиографическим), невроло-

гическим, параклиническим и другим показателям как в течение терапевтического периода, так и в последующие 18 мес. В исследовании также отмечается отсутствие случаев кардиотоксичности цетиризина при совместном использовании с антибиотиками группы макролидов [9, 18].

Задачей исследователей группы ETAC также являлась оценка влияния длительного применения цетиризина на когнитивные и поведенческие функции. С этой целью использовались три основных метода тестирования: общий медицинский опросник, тест Мак-Карти (включающий оценку общего когнитивного индекса) и скрининговый опросник поведенческой функции. Данное тестирование проводилось не только в первой, но и во второй фазе исследования. При этом полученные результаты свидетельствуют о высоком профиле безопасности цетиризина и отсутствии отдаленных последствий его длительного применения [21].

Таким образом, программа ETAC, безусловно, является крупнейшим и наиболее длительным многоцентровым исследованием в области превентивной фармакотерапии БА. Проведенная работа внесла неоценимый вклад в понимание механизмов «аллергического марша» и обоснование возможностей предотвращения его прогрессирования [23].

Выводы

Учитывая результаты завершенного исследования эффективности превентивной фармакотерапии БА (ETAC), можно сформулировать следующие выводы:

1. Наличие специфической сенсибилизации к наиболее распространенным аэроаллергенам у детей, страдающих АД, является важным предиктором БА.

2. Пыльцевая сенсибилизация в раннем возрасте признана неблагоприятным маркером в отношении дебюта БА в будущем.

3. Превентивная терапия цетиризином значительно снижает риск развития астмы у пациентов с АД, отягощенным семейным аллергоанамнезом и сенсибилизацией к аэроаллергенам.

4. При лечении среднетяжелого и тяжелого АД цетиризин оказывает выраженный кортикостероид-спаринг эффект.

5. Использование цетиризина существенно снижает частоту эпизодов острой крапивницы у больных АД.

6. Цетиризин обладает высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью у детей раннего возраста.

7. Исследование ETAC — единственное многоцентровое проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, направленное на изучение фармакологических эффектов антигистаминных препаратов в педиатрической практике.

Литература

1. *Огородова Л.М., Астафьева Н.Г.* Факторы риска астмы // Consilium-медикум. 2001. Приложение. С. 4—8.
2. *Огородова Л.М., Федорова О.С., Петровская Ю.А., Петровский Ф.И.* Эффективность первичной профилактики бронхиальной астмы // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 2003. ‹ 6. С. 27—30.
3. *Смоленов И.В., Машукова Н.Г.* Первичная профилактика бронхиальной астмы у детей // Consilium-медикум. 2001. Приложение. С. 17—21.
4. *Bachert C.* Minimal persistent inflammation and its clinical consequences // The UCB Institute of Allergy. 2001.
5. *Becker A.B., Chan-Yeung M.* Primary prevention of asthma // Current Opin. Pulm. Med. 2002. ‹ 8 (1). P. 16—24.
6. *Bustos G.J., Bustos D., Romero O.* Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study // Clin. Exp. Allergy. 1995. ‹ 25(6). P. 568—573.
7. *De Longueville M.* What are the candidate groups for pharmacotherapeutic intervention to prevent asthma? // Pediatric Allergy and Immunology. 2000. V. 11. ‹ 13. P. 41—44.
8. *Diepgen T.L.* Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months // Pediatric Allergy and Immunology. 2002. ‹ 13(4). P. 278—86.
9. *ETAC.* Early Treatment of the Atopic Child. First result. The UCB Institute of Allergy. 2001.
10. *ETAC* study group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: First results of ETAC // Pediatric Allergy and Immunology. 1998. ‹ 9. P. 116—124.
11. *Gern J.E., Lemanske R.F.* Pediatric allergy: can it be prevented? // Pediatric Allergy and Immunology. 1999. V. 19. ‹ 2. P. 233—252.
12. *Global* Initiative For Asthma. National Institute of Lung, Heart and Blood. 2002.

13. *Gore C., Custovic A.* Preventive measures and their effects. Results from cohort studies // Paediatric Respiratory Reviews. 2002. V. 3. ‹ 3. P. 205—218.
14. *Host A., Halken S.* Can we apply clinical studies to real life? Evidence-based recommendations from studies on development of allergic diseases and allergy prevention // Allergy. 2002. V. 57. ‹ 5. P. 389—399.
15. *Likura Y., Naspitz C.K., Mikawa H. et al.* Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis // Ann. Allergy. 1992. ‹ 68(3). P. 233—236.
16. *Martinez F.* Is prevention of asthma possible? // Parallel session «Asthma and allergy — early markers and predictors». Pediatric Respiratory and Allergy Congress. April 1—4, 2001.
17. *Prevention* of Allergy and Asthma. Interim report. ACI International. 12/6 2001.
18. *Ridoux S.M., Tariq S.M.* Cetirizine overdose in a young child // J. of Allergy and Clin. Immunology. 1997. ‹ 99. P. 860—861.
19. *Silverman M.* Markers of asthma // Parallel session «Asthma and allergy — early markers and predictors». Pediatric Respiratory and Allergy Congress. April 1—4, 2001.
20. *Stanciu L.A., Djucanovic R.* The role of ICAM-1 on T-cells in the pathogenesis of asthma // Europ. Respir. J. 1998. ‹ 11. P. 949—957.
21. *Stevenson J., Cornah D., Evrard P. et al.* Long-term evaluation of the impact of the H1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis // Pediatric Respiratory. 2002. ‹ 52(2). P. 251—257.
22. *Wanh U., Mutius E.* Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention // J. of Allergy and Clin. Immunology. 2001. ‹ 107. P. 567—574.
23. *Wanh U.* What drives the allergic march? // Allergy. 2000. ‹ 55. P. 591—599.
24. *Warner J.O.* and the ETAC study group. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis:18 months' treatment and18 months' post treatment follow-up // J. of Allergy and Clin. Immunology. 2001 (submitted).
25. *Warner J.O.* The ETAC study's results // The UCB Institute of Allergy. 2001.
26. *Wolkerstorfer A., Wahn U., Kjellman N.I. et al.* Natural course of sensitization to cow's milk and hen's egg in childhood atopic dermatitis: ETAC study group // Clin. Exp. Allergy. 2002. ‹ 32(1). P. 70—3.
27. *Wright A.L.* Analysis of epidemiological studies: facts and artifacts // Paediatric Respiratory Reviews. 2002. V. 3. ‹ 3. P. 198—204.

Поступила в редакцию 18.03.2004 г.