

На правах рукописи

ПЕРМИНОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ БАЗИСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В
УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

ВОЛГОГРАД – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Петров Владимир Иванович

Научный консультант

доктор медицинских наук, доцент
Шишиморов Иван Николаевич

Официальные оппоненты:

Шпигель

Александр Семенович

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Самарский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
кафедра доказательной медицины и
клинической фармакологии,
заведующий кафедрой

Батищева

Галина Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, кафедра
клинической фармакологии,
заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное Государственное
бюджетное образовательное
учреждение дополнительного
профессионального образования
"Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования" Министерства
здравоохранения Российской
Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов,1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте организации (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

В современных рекомендациях основным критерием для оценки эффективности базисной терапии бронхиальной астмы (БА) как у взрослых, так и у детей является положительная динамика в отношении контроля над заболеванием, а в идеале - достижение длительного контроля [GINA, 2017]. На сегодняшний день для базисной терапии бронхиальной астмы может использоваться широкий спектр противоастматических препаратов и их комбинаций [Ревякина В.А., 2014; Чучалин А.Г., 2015; Wang L., 2011]. Однако результаты клинических исследований выявили между ними различия в отношении достижения контроля над заболеванием, что определило включение в рекомендации наиболее эффективных режимов в качестве терапии первого выбора [Геппе Н.А., 2016]. Так в течение длительного времени наиболее высокоэффективными противовоспалительными средствами при БА справедливо считаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их комбинации с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) [Левина Ю. Г., 2006; Ненашева Н.М., 2011].

В реальной клинической практике внедрение современных алгоритмов подбора базисной терапии с предпочтительным назначением ИГКС привело к значительному снижению количества тяжелых обострений и повышению уровня контроля БА [GINA, 2017]. Однако контролируемого течения заболевания достигают только 50% пациентов с БА [Bousquet J, 2010; Вишнева Е. А, 2013; Wang L, 2011]. Низкую эффективность в отношении достижения контролируемого течения БА в реальных клинических условиях связывают с высокой патогенетической и фенотипической гетерогенностью данного заболевания, которая может быть преодолена путем персонифицированного подхода к выбору наиболее подходящего варианта терапии [Фомина Д.С., 2015; Геппе Н.А., 2015; Ревякина В.А., 2014]. Первые попытки фенотипориентированного подбора базисной терапии БА уже нашли отражения в последних пересмотрах международного согласительного документа по диагностике и лечению БА [GINA, 2017; Мицкевич С.Э., 2014; Курбачева О. М., 2013; Agache, С. , 2012].

Поиск клинически значимых фенотипов и эндотипов БА является на сегодняшний день наиболее перспективным инструментом оптимизации базисной терапии заболевания с целью повышения ее эффективности и снижения затрат на лечение [Геппе Н.А, 2015; Авдеев С. Н., 2015; Колбин А.С., 2015; Жукова О.В., 2017]. Исследования, направленные на поиск и изучение наиболее эффективных новых и уже существующих режимов базисной терапии БА при различных

фенотипах, позволят учесть межиндивидуальную гетерогенность в эффективности существующих противоастматических лекарственных средств [Курбачева О. М., 2013; Вишнева Е. А., 2013; Зайцева О.В, 2011.; Геппе Н.А., 2015].

Изучение сопутствующих коморбидных с БА заболеваний и состояний может позволить выявить новые клинико-фармакологические фенотипы. В настоящий момент уже активно изучается влияние на патогенез и эффективность терапии БА таких сопутствующих состояний и заболеваний, как дефицит витамина D, нарушение обмена веществ, хроническая обструктивная болезнь легких и многих других [Фомина Д.С., 2015; Shaikh MN, 2016]. В отношении фенотипа БА с сопутствующим дефицитом магния на сегодняшний день литературных данных очень мало, а по результатам эффективности препаратов магния в терапии БА выводы исследователей по многим аспектам носят противоречивый характер [Alexandra G., 2010; Powell C., 2012; Sein 2014]. Однако доказана роль дефицита магния в патогенетических механизмах БА и возможность его влияния на эффективность противоастматических лекарственных средств [Powell C., 2012, 2013]. Таким образом, представляется перспективным изучение альтернативных режимов базисной терапии бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния с целью поиска наиболее клинически эффективного и экономически выгодного варианта лечения.

Степень научной разработанности проблемы.

В настоящее время установлено преимущество базисной терапии бронхиальной астмы ингаляционными кортикостероидами в комбинации с β_2 агонистами длительного действия перед альтернативными режимами лечения. [GINA, 2017] Однако, дизайны этих исследований были разработаны без учета фенотипических различий, которым уделяется особое внимание в последние несколько лет. [Knuffman J.E., 2009] При этом при разных фенотипах БА выявлены значимые отличия патогенетических механизмов заболевания, которые могут повлиять на реализацию фармакодинамических эффектов противоастматических лекарственных препаратов. [Anderson R., 2009] При определенных фенотипах БА режимы, имеющие второстепенное по эффективности для общей популяции пациентов значение, становятся предпочтительными. [Anderson R., 2009; Knuffman J.E., 2009] Дефицит магния как коморбидное состояние при БА показал свое влияние на клиническое течение и патогенез аллергического воспаления. [Amin M., 2012; Alexandra G., 2010; Окаута Н., 1987] В ряде клинических ситуаций назначение препаратов магния приводило к повышению эффективности терапии бронхиальной астмы. [Chen K., 2014; Berry M., 2007; Bede O., 2008; Gontijo-Amaral C., 2007] Однако

эффективность альтернативных режимов базисной терапии в условиях сопутствующего дефицита магния не изучалась.

Цель исследования - повысить эффективность лечения неконтролируемой БА у детей с сопутствующим дефицитом магния, определив наиболее клинически эффективный и фармакоэкономически выгодный режим базисной терапии.

Основные задачи исследования.

1. Оценить региональную распространённость фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированного с дефицитом магния у детей.
2. Выявить особенности течения бронхиальной астмы у детей с фенотипом данного заболевания, ассоциированного с дефицитом магния.
3. Оценить влияние сопутствующего дефицита магния на эффективность альтернативных фармакотерапевтических режимов базисной терапии (сальметерол/флутиказон и флутиказон/монтелукаст) неконтролируемой бронхиальной астмы у детей.
4. Оценить частоту развития обострений БА на фоне режимов базисной терапии сальметерол/флутиказон и флутиказон/монтелукаст у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и различным уровнем эритроцитарного магния.
5. Оценить влияние фармакологической коррекции дефицита магния на клиническую эффективность режимов базисной терапии сальметерол/флутиказон и флутиказон/монтелукаст неконтролируемой бронхиальной астмы у детей на основании данных клинической картины, оценки уровня контроля, показателей легочной функции.
6. Оценить фармакоэкономическую целесообразность персонализированного назначения альтернативных фармакотерапевтических режимов базисной терапии (сальметерол/флутиказон и флутиказон/монтелукаст) неконтролируемой бронхиальной астмы у детей с фенотипом данного заболевания, ассоциированного с дефицитом магния и возможной коррекцией этого дефицита.

Научная новизна.

1. Впервые в Волгоградской области оценена распространенность дефицита эритроцитарного магния у детей с неконтролируемой БА.
2. Впервые выявлены особенности течения неконтролируемой бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния.
3. Впервые проведена оценка влияния сопутствующего дефицита магния на клиническую и фармакоэкономическую эффективность режимов

сальметерол/флутиказон и флутиказон/монтелукаст с неконтролируемой бронхиальной астмы у детей.

4. Впервые выявлены наиболее клинически и экономически эффективные режимы базисной терапии у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой на фоне коррекции дефицита магния препаратом МагнеВ6форте.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования в практику.

Полученные данные о влиянии сопутствующего дефицита магния на клиническую и фармакоэкономическую эффективность альтернативных фармакотерапевтических режимов базисной терапии бронхиальной астмы у детей легли в основу рекомендаций по фенотипориентированному назначению базисной терапии бронхиальной астмы.

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей педиатров и аллергологов-иммунологов Волгоградского областного центра аллергологии и иммунологии, а также включены в программы дополнительного профессионального образования в ряде медицинских ВУЗов РФ.

Методология и методы исследования.

Выполнение научной работы состояло из 2-х традиционных этапов: теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования был направлен на сбор и анализ литературных данных об особенностях патогенеза фенотипов БА, их ответа на различные режимы базисной противовоспалительной терапии, а также возможности и эффективности использования препаратов магния при неконтролируемой БА. Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области аллергологии и иммунологии, клинической фармакологии, доказательной медицины, медицинской статистики. Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов: научного наблюдения и эксперимента. Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и Качественной Клинической Практики (GCP).

Положения выносимые на защиту.

1. Дефицит магния снижает клинико-экономическую эффективность базисной терапии комбинации флутиказона пропионата с сальметеролом у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой.

2. Коррекция дефицита магния повышает эффективность базисной терапии комбинации флутиказона пропионата с монтелукастом у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой.

3. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующим дефицитом магния наибольшую эффективность в отношении снижения риска обострений имеет комбинация флутиказона пропионата с монтелукастом независимо от факта коррекции дефицита магния.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, формированием сопоставимых по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, современными лабораторными и инструментальными методами исследования. Материалы диссертации были представлены в виде докладов на российских и международных конгрессах. По теме диссертации опубликовано 7 статей в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена литературному обзору причин низкой эффективности существующих терапевтических подходов базисной терапии БА. Представлены данные о фенотипической гетерогенности данного заболевания. Проведен анализ научных публикаций о роли магния и возможных механизмах влияния его дефицита на патогенез БА. Проанализированы литературные данные о влиянии дефицита магния на клиническую картину и эффективность фармакотерапии БА. Проведен обзор исследований эффективности назначения препаратов магния пациентам с БА.

Во **второй главе** рассматривается методологическая основа исследования. Диссертационное исследование было выполнено на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета. Клинико-инструментальная часть исследования проводилась на базе Волгоградского областного центра аллергологии и иммунологии.

С целью решения поставленных задач было скринировано 211 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет с установленным диагнозом бронхиальная астма (GINA 2011), из которых 75 пациентов соответствовали критериям включения в проспективную часть исследования:

Критерии включения в исследование:

- 1) Подписание информированного согласия пациентом и/или родителем/законным представителем несовершеннолетнего пациента;
- 2) Верифицированный диагноз «бронхиальная астма» (согласно рекомендациям GINA, 2011 и «Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 2008г.);
- 3) Уровень общего иммуноглобулина Е (IgE) выше 100 МЕ/мл или положительные результаты кожно-скарификационных проб, хотя бы с одним аллергеном;
- 4) Диагноз бронхиальной астмы, требующий назначения базисной терапии 2 степени по GINA (2011);
- 5) Базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации;
- 6) Уровень $Fe_{NO} > 25$ ppb у детей старше 12 лет и $Fe_{NO} > 20$ ppb у детей младше 12 лет;
- 7) Отсутствие контроля БА по ACQ-5 тесту (значение $ACQ5 \geq 1,5$) или критериям неконтролируемого течения GINA, 2011;
- 8) Адекватная техника дыхания при оценке параметров ФВД для детей старше 6 лет.

Критерии невключения в исследование:

- 1) Больные, получавшие в течение 2 недель перед включением в исследование системные глюкокортикостероиды;
- 2) Обострение астмы в течение 1 месяца до момента включения в исследование;
- 3) Иммунодефицитные состояния;
- 4) Гиперчувствительность к компонентам препаратов;
- 5) Наличие врожденной сердечной или легочной патологии;
- 6) Наличие любого клинически значимого заболевания мочевыделительной системы или желудочно-кишечного тракта;
- 7) Наличие клинических признаков инфекции дыхательных путей за 1 месяц до момента включения в исследование;
- 8) Аллергенспецифическая терапия на протяжении последнего года до момента включения в исследование.
- 9) Наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации;
- 10) Отказ пациентов или их родителей от участия в исследовании на любом этапе.

У всех пациентов исходно производилось определение уровня магния в плазме и эритроцитах. Пациенты были разделены на 2 когорты: с дефицитом ($< 1,65$ ммоль/л) и нормальным ($\geq 1,65$ ммоль/л) уровнем эритроцитарного магния. Затем в ходе стратификационной рандомизации было сформировано 6 групп (Таблица 1).

Таблица 1 Характеристика групп пациентов.

Группа (n)	Уровень магния в эритроцитах, ммоль/л	Базисная терапия
1 (n=10)	≥1,65	Флу+Мон
2 (n=15)		Сал/Флу
3 (n=10)	<1,65	Флу+Мон
4 (n=15)		Сал/Флу
5 (n=10)		Флу+Мон
6 (n=15)		Сал/Флу

Примечание: Сал/Флу - терапия низкими дозами флутиказона пропионата в комбинации с салметеролом; Флу+Мон - терапия низкими дозами флутиказона пропионата и монтелукастом.

Пациентам 5 и 6 группы дополнительно на протяжении 1 месяца производилась коррекция выявленного у них дефицита магния препаратом Магне В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) внутрь в дозе 400 мг/сут по ионизированному магнию (Mg²⁺) в 4 приема.

Пациентам, не достигшим клинического контроля через 12 недель лечения, базисная терапия была увеличена в соответствии с рекомендациями GINA (2011) и назначалась комбинация средних доз флутиказона пропионата с салметеролом. Пациенты, достигшие постоянного 12 недельного контроля по критериям GINA, на очередном визите переводились на меньший объем базисной терапии с назначением монотерапии флутиказона пропионата в низких дозах.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по следующим критериям:

1. Выраженность основных симптомов бронхиальной астмы: дневные и ночные симптомы, ограничение активности;
2. Уровень контроля БА (GINA, 2011);
3. Доля пациентов, достигших контролируемого течения через 12 недель;
4. Частота достижения непрерывного 12-ти недельного контроля;
5. Частота обострений БА за 12 и 24 недели наблюдения;
6. Количество бессимптомных дней за 12 и 24 недели наблюдения;
7. Потребность в бронхолитиках короткого действия через 12 и 24 недели наблюдения;
8. Субъективная оценка уровня контроля БА пациентом в баллах (опросник ACQ-5 - Asthma control questionnaire, автор Juniper E.F);
9. Динамика показателей функции внешнего дыхания (спироанализатор «FlowScreen», фирмы «ErichJaeger»): показатели проходимости дыхательных путей: ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, МОС₇₅, МОС₅₀ и МОС₂₅; пробы с сальбутамолом и

атровентом для определения признаков латентного бронхоспазма и обратимости бронхиальной обструкции;

10. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) для оценки выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях.

Методика проведения определения гомеостаза магния

Количественное определение магния в сыворотке крови проводилось фотометрическим методом по цветной реакции с титановым жёлтым (Меньшиков В.В., 1987) с измерением на спектрофотометре HITACHI U-2900 при длине волны 540 нм. Уровень магния изучался исходно, через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Методика определения функции внешнего дыхания.

Изучение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на компьютерном спироанализаторе FlowScreen (Jaeger, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS.

Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Определение концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе (ppb) проводилось с помощью портативного анализатора оксида азота NObreath, (Bedfont.Scientific.Ltd., Великобритания). Оценка результатов проводилась исходя из рекомендаций производителя прибора.

Методика фармакоэкономического анализа.

Результаты проспективной части клинического исследования были использованы при проведении сравнительного фармакоэкономического анализа (через 12 и 24 недели). Для фармакоэкономических расчетов использовали критерии клинической эффективности: достижение 1 бессимптомного дня; достижение одного случая контролируемого течения; достижение одного постоянного контроля в течение 12 недель; достижение 1 случая течения астмы без развития обострения.

По результатам, полученным в ходе исследования был проведен фармакоэкономический анализ с расчетом критерия «затраты-эффективность» (CER). В том случае, когда более эффективный метод оказывался более дорогим, проводился инкрементальный анализ, позволявший определить стоимость дополнительных преимуществ более дорогого метода. Для этого рассчитывалось инкрементальное соотношение «затраты-эффективность» (ICER).

При расчете коэффициента CER по каждому критерию эффективности для каждого из режимов фармакотерапии оценивали только прямые затраты, которые включали в себя стоимость базисной и сопутствующей терапии, средств симптоматической терапии, затраты на госпитализацию в связи с обострением БА.

Методики статистической обработки

Статистическая обработка полученных результатов произведена на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ «Microsoft Office Excel 2010», SPSS 22.0 и BIOSTAT. По результатам полученных данных был произведен расчет среднего арифметического (M), среднеквадратического отклонения (s) и стандартной ошибки среднего (SD).

Для распределений, сильно отличающихся от нормального, рассчитывали медианы и квартили (Me (LQ; UQ)). Для установления внутригрупповых различий использовали критерий Фридмана и Даннета; для межгрупповых сравнений - критерии Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера, критерий Краскела-Уолиса и Ньюмена-Кейлса. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований о клинико-инструментальных особенностях течения неконтролируемой бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния.

Общее количество пациентов, принявших участие в скрининге, составило 185 человек, средний возраст был равен $14,35 \pm 1,88$ лет, (мальчиков 137, девочек 48). Из всех скринированных пациентов у 44-х были выявлены анамнестические критерии невключения. У всех пациентов, включенных в следующий этап исследования ($n=141$), проводилось определение концентрации ионов магния в плазме и эритроцитах. Исходя из полученных результатов пациенты были разделены на 2 когорты: у 58,9% (83/141) отмечалось содержание эритроцитарного магния в пределах референтных границ (1,65-2,65 ммоль/л), у 41,1% (58/141) было выявлено снижение данного показателя ниже 1,65 ммоль/л.

Между когортами пациентов, с дефицитом эритроцитарного магния и его нормальным уровнем, не было выявлено статистически достоверных различий по возрасту, росту, весу и стажу заболевания, а также в отношении клинических симптомов БА за последнюю неделю - пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по частоте дневных и ночных симптомов, эпизодам ограничения активности и потребности в препаратах короткодействующих β_2 -агонистов, уровню FeNO, а также уровню контроля БА по критериям GINA и результатам опросника ACQ-5.

Оценка показателей ФВД выявила статистически значимые ($p < 0,05$) различия между когортами – у пациентов с дефицитом магния показатели МОС50 и МОС25 были на 14% и 17,5% ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем магния в эритроцитах. (Рисунок 1)

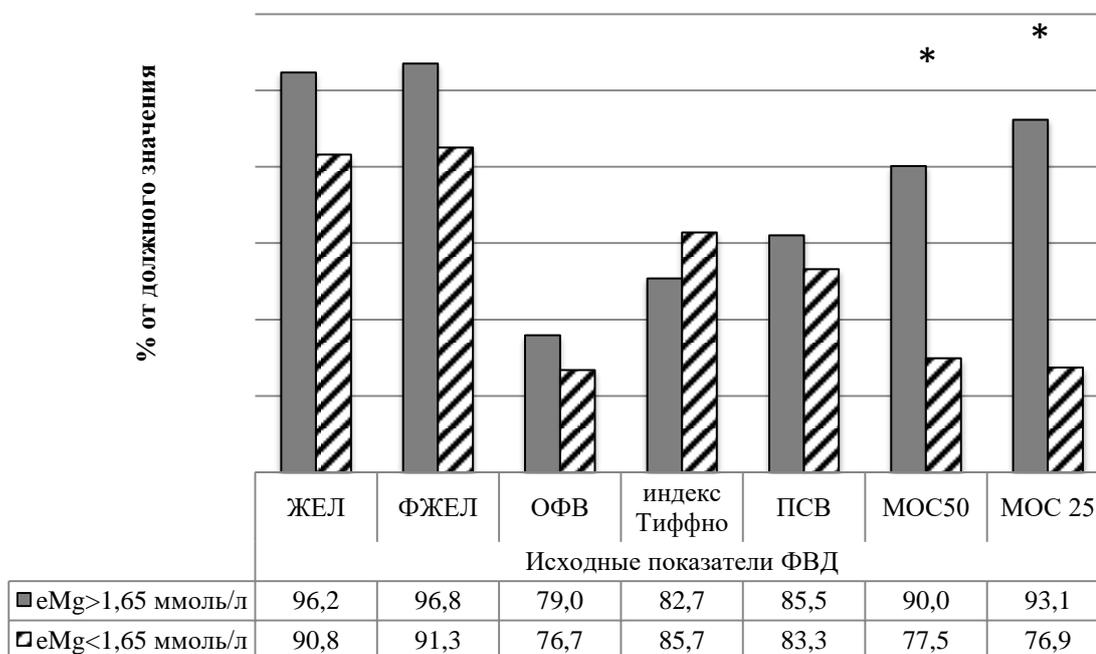


Рисунок 1 Показатели ФВД в группах с исходно различным уровнем магния. (* - достоверные различия между группами ($p < 0.05$))

Таким образом, было установлено, что у детей с неконтролируемым течением БА распространенность сопутствующего дефицита эритроцитарного магния ($< 1,65$ ммоль/л) составляет 41,1%. При этом у пациентов с дефицитом магния была выявлена статистически достоверно более выраженная бронхообструкция на уровне бронхов мелкого и среднего калибров.

В **четвертой главе** рассматривается влияние коррекции дефицита магния на клиническую эффективность альтернативных фармакотерапевтических режимов второй ступени базисной терапии бронхиальной астмы у детей (GINA, 2011).

4.1 Сравнительная характеристика групп исследования.

В проспективную часть исследования было включено 75 детей, в возрасте от 6 до 18 лет (мальчиков 58, девочек 17), соответствующих критериям включения/невключения в исследование. Исходно все пациенты, включенные в исследование, находились на 2 ступени базисной терапии бронхиальной астмы. Средний возраст пациентов был $14,2 \pm 1,82$ лет, средний рост - $157,41 \pm 16,1$ см, средний вес - $50,64 \pm 13,21$ кг. Клиника проявлений БА за предыдущую неделю: частота дневных симптомов $2,96 \pm 1,36$; количество эпизодов ограничения активности $1,44 \pm 0,66$; частота ночных симптомов $1,17 \pm 0,84$; количество доз КДБА $4,13 \pm 1,54$. Уровень контроля по АСQ 5 у пациентов был равен $1,8 \pm 0,19$ баллов. В ходе стратификационной рандомизации было сформировано 6 групп, сопоставимых между собой по вышеперечисленным показателям.

4.2 Динамика концентрации магния в плазме и эритроцитах в ходе исследования.

Исходно средняя концентрация магния в плазме (Mg^{2+} пл.) у пациентов с бронхиальной астмой включенных в исследование составила $0,954 \pm 0,13$ ммоль/л и была выше референтного значения (0,7 ммоль/л) у всех пациентов. Статистически значимых различий по исходной Mg^{2+} пл. между группами установлено не было. К 3 месяцу между группами были выявлены статистически значимые различия Mg^{2+} пл. ($p < 0,05$): на фоне коррекции дефицита магния у пациентов 5 и 6 групп было отмечено увеличение концентрации Mg^{2+} пл. в среднем на 24,7 % и 15,7 % соответственно ($p < 0,05$) по отношению к исходу. К 6 месяцу наблюдения, как между группами, так и внутри групп по отношению к исходу, концентрация Mg^{2+} пл. статистически достоверно не отличалась ($p > 0,05$).

Динамика концентрации магния в эритроцитах (Mg^{2+} эр.) представлена в таблице 2. Исходно Mg^{2+} эр. была сопоставима в 3, 4, 5 и 6 группах, и между 1 и 2 группами. Через 3 месяца Mg^{2+} эр. в группах 5 и 6 (с коррекцией дефицита магния) повысилась к исходному уровню на 16,2% и 13,3% соответственно ($p < 0,05$), что привело к появлению достоверных межгрупповых различий Mg^{2+} эр. по отношению к группам 3 и 4. Через 6 месяцев наблюдения Mg^{2+} эр. в 6 группе была достоверно выше по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$) и имела достоверные межгрупповые отличия с 3, 4, 5 группами, где были зафиксированы сопоставимые с исходами Mg^{2+} эр.

Таблица 2 Динамика концентрации ионов магния в эритроцитах Mg^{2+} эр., ммоль/л (Me[Q1;Q3])

Mg^{2+} эр. ммоль/л	№ группы	Исход	3 месяца	6 месяцев	P
$\geq 1,65$	1 группа (Флу+Мон)	2,01 [1,96;2,03]	1,97 [1,89;2,02]	1,93 [1,87;2,02]	$>0,05$
	2 группа (Сал/Флу)	1,96 [1,86;2,07]	1,96 [1,88;2,07]	1,96 [1,9;2,03]	$>0,05$
	3 группа (Флу+Мон)	1,56 [1,54;1,58]	1,62 [1,61;1,68]	1,53 [1,5;1,66]	$>0,05$
	4 группа (Сал/Флу)	1,56 [1,49;1,61]	1,63 [1,55;1,71]	1,51 [1,37;1,69]	$>0,05$
$< 1,65$	5 группа(Флу+Мон+MgB6)	1,58 [1,54;1,62]	1,84 ^{\$} [1,7;1,94]	1,56 [1,54;1,64]	$<0,05$
	6 группа (Сал/Флу +MgB6)	1,57 [1,52;1,59]	1,78 ^{\$} [1,68;1,82]	1,68 ^{*#&} [1,64;1,77]	$<0,05$
	p	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	

Примечание: p - статистическая значимость межгрупповых различий; *- статистически значимые различия по отношению к группе 3; #- статистически значимые различия по отношению к группе 4; &- статистически значимые различия по отношению к группе 5; \$- статистически значимые различия по отношению к группе 3, 4

Таким образом, курсовая коррекция исходного дефицита магния у детей с неконтролируемой БА препаратом Магне В6® форте в дозе 400 мг сутки в течение 1 месяца приводит к статистически достоверному увеличению концентрации магния как в плазме, так и в эритроцитах через 3 месяца независимо от режима проводимой базисной терапии. А в группе пациентов, получавших комбинированную базисную терапию Сал/Флу, эффект от первоначальной

коррекции дефицита магния сохранялся и через 6 месяцев наблюдения. При анализе полученных данных не было отмечено формирования дефицита магния в плазме и эритроцитах на фоне проводимой базисной терапии бронхиальной астмы. Стоит отметить, что в группах 3 и 4, где коррекция дефицита магния не проводилась, его уровень оставался без статистически значимых изменений.

4.3 Динамика клинических проявлений БА.

Исходно между группами статически достоверных различий по частоте дневных и ночных симптомов, ограничению активности и потребности в бронхолитиках короткого действия установлено не было. Во всех группах отмечалось статистически значимое снижение всех клинических проявлений БА по отношению к исходному уровню как через 12 недель, так и через 24 недели исследования ($p < 0,05$). (Таблица 3) Между группами через 12 и 24 недели терапии не было выявлено статистически значимых различий в отношении частоты клинических проявлений БА и объема симптоматической терапии.

Таблица 3 Динамика клинических проявлений БА по отношению к исходу, $\Delta\%$

Группа	Дневные приступы		Ночные приступы		Ограничение активности		Потребность в бронхолитиках	
	12 недель	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель	24 недели	12 недель	24 недели
1 гр.	-15,6	-34,4	-33,3	-57,1	-48,9	-66,7	-52,8	-63,6
2 гр.	-24,4	-42,2	-38,5	-66,7	-43,0	-64,5	-63,7	-76,0
3 гр.	-36,8	-38,1	-33,3	-38,3	-58,3	-61,9	-65,2	-67,1
4 гр.	-29,2	-38,8	-30,0	-52,5	-47,0	-58,2	-58,0	-64,9
5 гр.	-33,6	-34,5	-48,7	-51,3	-58,3	-61,9	-73,6	-72,9
6 гр.	-44,9	-53,8	-60,4	-67,7	-47,0	-58,2	-73,3	-80,4

В группах с нормальным уровнем магния в эритроцитах через 12 и 24 недели лечения более выраженное снижение частоты дневных и ночных симптомов наблюдалось на фоне режима Сал/Флу (группа 2) по сравнению с группой Флу+Мон (группа 1). Снижение ограничения активности и потребления короткодействующих β_2 -агонистов в этих группах было сопоставимым.

В группах с сохраняющимся дефицитом магния в эритроцитах более выраженное снижение частоты дневных и ночных симптомов, уровня ограничения активности, потребления короткодействующих β_2 -агонистов наблюдалось на фоне режима Флу+Мон (группа 3) через 12 недель по сравнению с режимом Сал/Флу (группа 4). Однако через 24 недели более выраженное снижение частоты ночных симптомов наблюдалось на фоне режима Сал/Флу (группа 4). По другим клиническим проявлениям БА сравниваемые терапевтические режимы базисной терапии БА были сопоставимы.

В группах на фоне коррекции дефицита магния более выраженное снижение частоты дневных и ночных симптомов наблюдалось на фоне режима Сал/Флу (группа 6) как через 12, так и через 24 недели наблюдения. При этом через 12 недель лечения более выраженное снижение уровня ограничения активности и потребления короткодействующих β 2-агонистов наблюдалось на фоне режима Флу+Мон (группа 5).

4.4 Динамика уровня контроля БА в ходе исследования

Исходные результаты ACQ-5 теста между группами статистически значимых различий не имели, все пациенты, включенные в исследование, имели неконтролируемое течение БА. Через 4, 12 и 24 недели наблюдения во всех группах отмечалась положительная динамика по отношению к исходу по результатам заполнения опросника ACQ-5 ($p < 0,05$). Однако в ходе исследования статистически значимых различий между группами установлено не было, поэтому выявленные различия по средним баллам ACQ-5 в группах можно рассматривать только как тенденции.

Уровень контроля по критериям GINA достигнутый в группах через 12 недель лечения представлен на рисунке 2. В нашем исследовании в группах с нормальным уровнем магния в эритроцитах через 12 недель лечения более эффективным оказался режим Сал/Флу в отношении достижения контролируемого течения БА (73,3% vs 40% в 2 и 1 группах соответственно) и частоты развития обострений (6,6% vs 20% в 2 и 1 группах соответственно).

У пациентов с БА и сохраняющимся дефицитом магния оказался более эффективным режим Флу+Мон как в отношении частоты развития обострений через 12 недель (20% vs 40% в 3 и 4 группах соответственно), так и в отношении достижения непрерывного 12 недельного контроля над заболеванием через 24 недели (40% vs 20% в 3 и 4 группах соответственно).

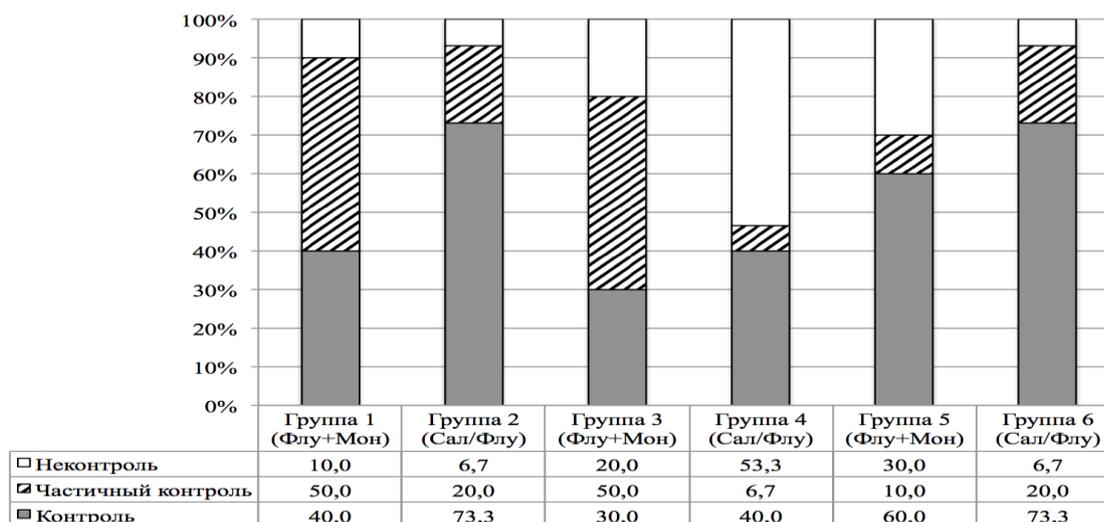


Рисунок 2 Уровень контроля БА через 12 недель терапии

В группах с проведенной коррекцией дефицита магния через 12 недель наблюдения более эффективным режимом базисной терапии в отношении частоты развития обострений был режим Флу+Мон (10% vs 20% в 5 и 6 группах соответственно).

4.5 Динамика уровня FeNO в ходе исследования

Показатели FeNO во всех группах исходно были сопоставимыми. Динамика уровня FeNO в ходе исследования представлена на рисунке 3. Режим Сал/Флу у пациентов с дефицитом магния (группа 4) через 12 недель наблюдения был сопоставим по уровню FeNO с группой Флу+Мон (группа 3), но был достоверно выше ($p < 0,05$), чем режим Флу+Мон у пациентов с проведенной коррекцией дефицита магния МагнеВ6®форте (группа 5) ($25,5 \pm 7,0$ vs $27,1 \pm 9,3$ vs $12,7 \pm 6,7$ ppb в 4, 3 и 5 группах соответственно).

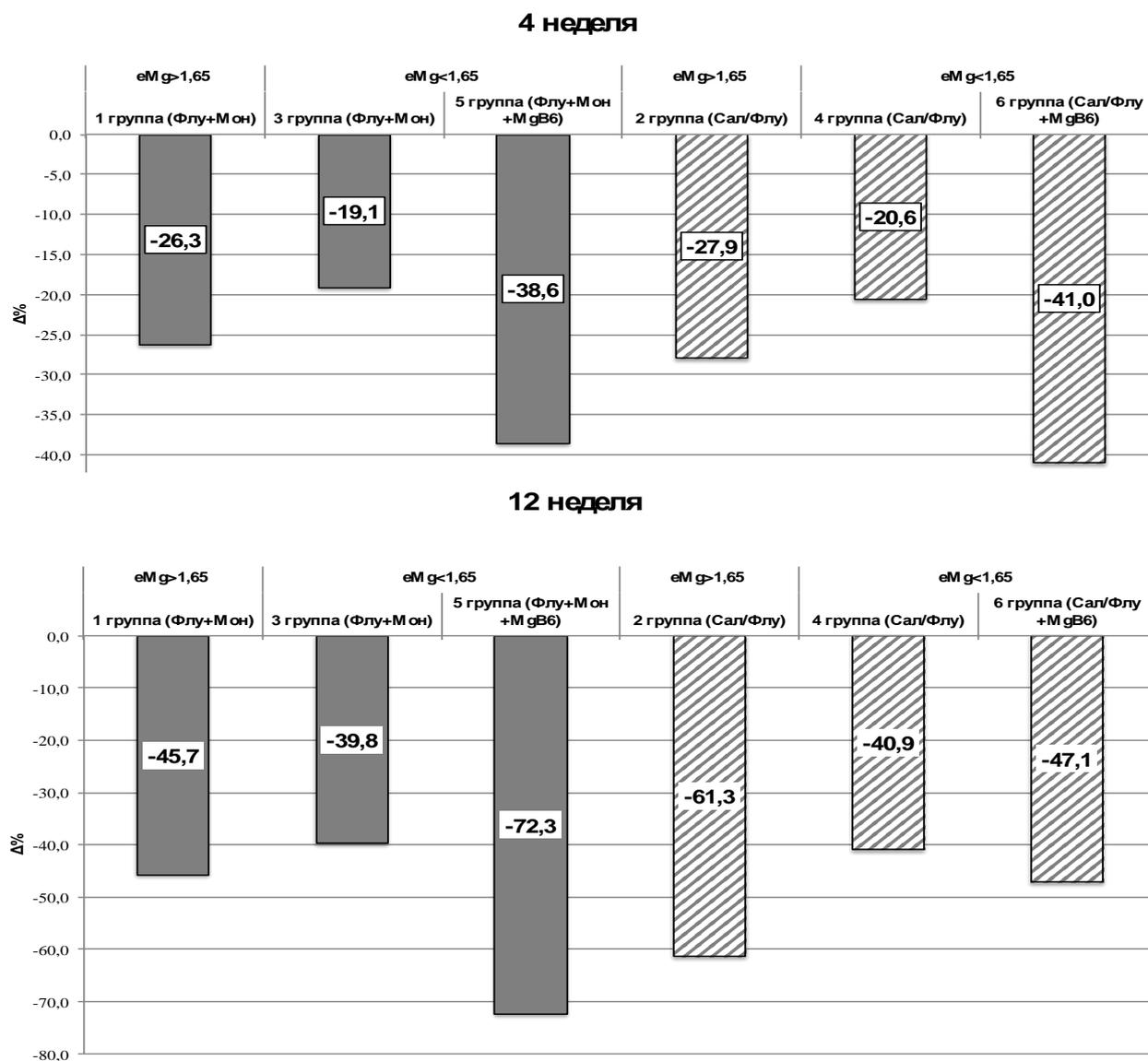


Рисунок 3 Динамика уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO, ppb) в ходе исследования, Δ%

Через 12 недель лечения Флу+Мон уровень FeNO в группе пациентов с проведенной коррекцией дефицита магния препаратом МагнеВ6®форте (группа 5) был достоверно ниже, чем в группе пациентов с нормальным и сниженным уровнем магния ($12,7 \pm 6,7$ vs $27,9 \pm 16,6$ vs $27,1 \pm 9,3$ ppb в 5, 1 и 3 группах соответственно). Дети с БА и сопутствующим дефицитом магния, получавшие комбинацию Сал/Флу (4 группа), имели более высокий уровень аллергического воспаления ($25,5 \pm 7$ vs $18,7 \pm 11,2$ ppb, $p > 0,05$), чем пациенты с нормальным уровнем магния в эритроцитах (2 группа). У пациентов с дефицитом магния на фоне коррекции дефицита препаратом МагнеВ6®форте, режим базисной терапии Флу+Мон (5 группа), показал более выраженное снижение уровня FeNO по отношению к режиму Сал/Флу (6 группа) соответственно $12,7 \pm 6,7$ vs $24,8 \pm 9,7$ ppb. Однако, данные различия были статистически недостоверными.

4.6 Динамика показателей ФВД в ходе исследования.

Исходно между сформированными группами не было выявлено статистически достоверных различий в отношении показателей ФВД.

Через 12 недель для режима базисной терапии Флу+Мон по показателю ОФВ1 между группами достоверных различий выявлено не было. Для режима базисной терапии Сал/Флу показатель ОФВ1 в группе 4 был достоверно ниже по отношению к группе 2 и 6 на 15,5% и 13,2% соответственно ($p < 0,05$). Для режима базисной терапии Флу+Мон уровень ПСВ в 5 группе был достоверно выше, чем в группах 1 и 3 на 10,4% и 11,3 % соответственно ($p < 0,05$). Для режима базисной терапии Сал/Флу по показателю ПСВ его уровень был в 6 группе достоверно выше, чем в группах 2 и 4 на 9,3% и 11% соответственно ($p < 0,05$). Для режима базисной терапии Флу+Мон уровень МОС50 в 3 группе был на 24,5 % достоверно ниже, чем в 1 группе. Для режима базисной терапии Сал/Флу уровень МОС50 был в 4 группе достоверно ниже, чем в группе 6 на 2,5%.

В группах с нормальным уровнем магния в эритроцитах через 12 недель исследования отрицательная бронходилатационная проба (прирост ОФВ1 менее 12%) в группе терапии Флу+Мон (1 группа) наблюдалась у 80% (8/10) пациентов, в то время как в группе терапии Сал/Флу (2 группа) была выявлена у 100% (15/15) пациентов. В группах с сохраняющимся дефицитом магния в эритроцитах через 12 недель исследования отрицательная бронходилатационная проба в группе терапии Флу+Мон (3 группа) наблюдалась у 80% (8/10) пациентов, в то время как в группе терапии Сал/Флу (4 группа) была установлена у 53,3% (8/15) пациентов. В группах с коррекцией дефицита магния через 12 недель исследования отрицательная бронходилатационная проба в группе терапии Флу+Мон (5 группа) наблюдалась у 100% (10/10) пациентов, в то время как в группе терапии Сал/Флу (6 группа) была выявлена у 73,3% (11/15) пациентов.

В **пятой главе** проведен фармакоэкономический анализ рациональности использования альтернативных режимов базисной терапии бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния

Стоимость различных вариантов базисной терапии, была рассчитана, исходя из стоимости лекарственных средств, представленной в Государственном реестре предельных отпускных цен на момент проведения фармакоэкономического анализа, а также средней розничной цены лекарственных препаратов Магне В6 форте и Сингуляр. Стоимость лечения обострений была рассчитана исходя из стоимости суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы.

Усредненные затраты на лечение одного пациента и структура затрат в ходе исследования за первые 12 недель для каждой из групп представлены в таблице 4. Суммарные затраты за 12 недель лечения были выше в 1, 3 и 5 группах, получавших режим базисной терапии Флу+Мон. Однако в группах 3 и 5 с сопутствующим дефицитом магния они оказались выше на 14,9% и 34,8% соответственно, по сравнению с затратами в 1 группе у пациентов без дефицита магния.

Таблица 4 Структура затрат на лечение детей с различными фенотипами неконтролируемой бронхиальной стмы при использовании альтернативных режимов базисной терапии в течение 12 недель, руб./1 пациент (М)

Уровень магния в эритроцитах, ммоль/л	Группа	Режим базисной терапии БА	Базисная терапия	Симптоматическая терапия	Терапия обострений	Коррекция дефицита магния (Магне В6 форте)	ИТОГО
≥1,65	1 гр.	Флу+Мон (n=10)	5198	40	1390	0	6628
	2 гр.	Сал/Флу (n=15)	2330	44	463	0	2838
<1,65	3 гр.	Флу+Мон (n=10)	5198	40	2383	0	7621
	4 гр.	Сал/Флу (n=15)	2378	51	3707	0	6136
	5 гр.	Флу+Мон (n=10)	5198	31	1092	2613	8935
	6 гр.	Сал/Флу (n=15)	2330	31	2052	2613	7027

У астматиков с нормальным уровнем магния наименьший коэффициент CER через 12 недель терапии в отношении всех рассматриваемых критериев эффективности был установлен для режима Сал/Флу (группа 2). Назначение альтернативного режима Флу+Мон (группа 1) у таких пациентов было связано с увеличением стоимости достижения 1 контролируемого течения БА в 4,3 раза, достижения 1 течения заболевания без обострения в 2,7 раза, стоимости 1

бессимптомного дня в 2,5 раза. Через 24 недели описанные тенденции сохранялись. У пациентов с сохраняющимся в ходе исследования дефицитом магния (3 и 4 группы) через 12 недель лечения в отношении достижения 1 случая течения БА без обострения коэффициент CER оказался на 6,9% ниже для более эффективного режима терапии Флу+Мон (группа 3). (Таблица 5)

Таблица 5 Коэффициент CER (руб./ед. эффективности) через 12 недель исследования

Уровень магния в эритроцитах	Группа	Режим базисной терапии БА	Достижение 1 контроля БА	Достижение 1 течения без обострения	Стоимость 1 бессимптомного дня
Mg ²⁺ +эр. ≥1,65 ммоль/л	1	Флу+Мон (n=10)	16569	8285	134
	2	Сал/Флу (n=15)	3870	3040	54
Mg ²⁺ +эр. <1,65 ммоль/л	3	Флу+Мон (n=10)	19052	9526	141
	4	Сал/Флу (n=15)	11506	10227	126
	5	Флу+Мон (n=10)	9927	9927	161
	6	Сал/Флу (n=15)	9582	8783	125

Через 12 недель лечения у пациентов 5 и 6 групп, в которых проводилась коррекция сопутствующего дефицита магния, в отношении всех рассмотренных критериев эффективности более эффективной оказалась комбинация Флу+Мон (5 группа). Коэффициент CER для данного режима базисной терапии оказался выше на 3,6% в отношении достижения 1 контролируемого течения БА, на 13% в отношении достижения 1 течения БА без обострений, коэффициент ICER составил 2073,8 рублей и 11440,9 рублей соответственно. Полученные величины ICER не превышают величину «порога готовности платить», равную трем ВВП РФ на душу населения, поэтому использование более дорогого варианта терапии (Флу+Мон) у детей с БА на фоне дефицита магния в отношении минимизации частоты обострений является экономически оправданным.

Дизайном исследования через 12 недель в случае не достижения пациентом контролируемого течения бронхиальной астмы был предусмотрен пересмотр базисной терапии «step-up», поэтому последующие 12 недель пациенты получали разные объемы базисной терапии. Через 24 недели лечения у пациентов с сохраняющимся в ходе исследования дефицитом магния (3 и 4 группы) коэффициент CER оказался на 60,8% выше для более дешевого стартового режима терапии Сал/Флу (группа 4) в отношении достижения 1 постоянного 12-ти недельного контроля течения БА и был на 44,7% выше для достижения 1 течения БА без обострения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Фенотип бронхиальной астмы, ассоциированный с дефицитом магния (концентрация магния в эритроцитах $< 1,65$ ммоль/л), выявляется у 41,1% детей в возрасте от 6 до 18 лет с неконтролируемым течением БА в г. Волгограде.

2. У детей с неконтролируемой БА и сопутствующим дефицитом магния в эритроцитах показатели МОС50 и МОС25 были достоверно ниже (на 24,5% и 16% соответственно), чем у пациентов без дефицита магния.

3. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой на фоне дефицита эритроцитарного магния эффективность режима базисной терапии низкими дозами флутиказона пропионата с сальметеролом в отношении достижения контролируемого течения заболевания через 3 месяца терапии ниже, чем в отсутствие дефицита (40% vs 73,3% пациентов соответственно, $p < 0,05$).

4. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой на фоне дефицита эритроцитарного магния эффективность режима базисной терапии низкими дозами флутиказона пропионата с монтелукастом в отношении достижения контролируемого течения заболевания через 3 месяца была равноэффективна по сравнению с группой без дефицита магния (40% vs 30% пациентов соответственно, $p > 0,05$).

5. Частота развития обострений в течение 3 месяцев в группе пациентов с дефицитом магния на фоне терапии низкими дозами флутиказона пропионата с сальметеролом была выше, чем в отсутствие дефицита (40% vs 6,6% пациентов соответственно, $p < 0,05$). У пациентов, получавших флутиказона пропионат с монтелукастом в течение 3 месяцев, частота развития обострений бронхиальной астмы не зависела от фонового уровня магния в эритроцитах (20% vs 20% пациентов соответственно, $p > 0,05$).

6. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сохраняющимся дефицитом эритроцитарного магния эффективность режима базисной терапии флутиказона пропионатом с сальметеролом для достижения контролируемого течения через 3 месяца была ниже (40% vs 73,3% соответственно, $p < 0,05$), а частота развития обострений выше (40% vs 20% соответственно, $p > 0,05$), чем в группе пациентов, где проводилась коррекция дефицита магния.

7. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сохраняющимся дефицитом эритроцитарного магния на режиме базисной терапии флутиказона пропионатом с монтелукастом доля пациентов имеющих частичный уровень контроля бронхиальной астмы через 3 месяца была выше

(50% vs 10% соответственно, $p < 0,05$), чем в группе пациентов, где проводилась коррекция дефицита магния. При этом частота развития обострений в этих группах статистически значимо не различалась (20% vs 10% соответственно, $p > 0,05$).

8. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой независимо от режима базисной терапии сопутствующий дефицит эритроцитарного магния приводит к увеличению суммарных прямых затрат на лечение как через 12, так и через 24 недели терапии.

9. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сохраняющимся дефицитом эритроцитарного магния более экономически выгодным в отношении достижения 1 случая течения заболевания без обострений за 3 месяца оказался режим базисной терапии низкими дозами флутиказона пропионата с монтелукастом.

10. Дополнительные преимущества от использования более дорогостоящей комбинации флутиказона пропионата с монтелукастом у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния являются экономически оправданными ($ICER < 3$ -х ВВП РФ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При отсутствии контролируемого течения бронхиальной астмы у детей на 1 и 2 ступенях терапии по GINA исключить наличие сопутствующего дефицита магния в эритроцитах как одного из факторов риска неконтролируемого течения заболевания.

2. С целью повышения эффективности базисной терапии бронхиальной астмы рекомендовать коррекцию сопутствующего дефицита эритроцитарного магния (< 1.65 ммоль/л) препаратом Магне В6 форте 400 мг/сут в течение 1 месяца.

3. Рекомендовать назначение в качестве базисной терапии 3 ступени по GINA комбинации флутиказона пропионата в низких дозах и монтелукаста детям с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующим дефицитом магния независимо от дальнейшей тактики в отношении коррекции данного дефицита.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшие исследования должны быть направлены на более глубокое изучение механизмов влияющих на эффективность альтернативных режимов базисной терапии БА у пациентов с различными клиническими фенотипами данного заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ:

1. **Перминов А.А.** Оптимизация фармакотерапии бронхиальной астмы у детей с расстройствами вегетативного и психосоматического статуса / Петров В.И., Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Шевцова М.И. // Профилактическая медицина. 2014. – Т. 17, No 2. – С. 59–64.
2. **Перминов А.А.** Оценка эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции дефицита магния / Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Нефедов И.В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, No 1. – С. 211–214.
3. **Перминов А.А.** Влияние коррекции дефицита магния на уровень маркеров аллергического воспаления у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой/ Петров В.И., Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Нефедов И.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, No 8. – С. 23–27.
4. **Перминов А.А.** Сравнительная эффективность базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей при использовании различных методов оценки контроля / Петров В.И., Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Магницкая О.В., Пономарева О.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета – 2014. – No 1(49). – С. 58–60.
5. **Перминов А.А.** Влияние коррекции дефицита магния на уровень маркеров аллергического воспаления у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой/ Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Нефедов И.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета – 2014. – No 2(50). – С. 104–106.
6. **Перминов А.А.** Распространенность и влияние дефицита магния на клиническое течение бронхиальной астмы у детей / Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Перминов А.А., Нефедов И.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета – 2015. – No 2(54). – С. 131–136.
7. **Перминов А.А.** Гипомагниемия как один из патогенетических факторов прогрессирования сахарного диабета типа 2 / Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И., Коровина Е.В., Первый Е.И., Перминов А.А., Рязанова А.Ю. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета – 2013. – No 3(47). – С. 35–37.

Статьи в научных сборниках и журналах

8. **Перминов А.А.** Достижение контроля над бронхиальной астмой у детей с тревожными расстройствами / Шишиморов И.Н., Шевцова М.И., Горбунов В.А., Перминов А.А. // XX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Материалы конгресса. – 2013. - С. 216.

9. **Перминов А.А.** Контроль аллергического воспаления и уровень эритроцитарного магния у детей с бронхиальной астмой / Перминов А.А., Шишиморов И.Н., Горбунов В.А., Нефедов И.В., // XX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Материалы конгресса. – 2013. - С. 225
10. **Перминов А.А.** Эффективность базисной терапии бронхиальной астмы и уровень аллергического воспаления в легких у детей на фоне коррекции дефицита магния / Шишиморов И.Н., Нефедов И.В., Перминов А.А. // «Материалы 71-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – Волгоград, 2014. - С. 279-280
11. **Перминов А.А.** Аллергическое воспаление и дефицит магния у детей с бронхиальной астмой / Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Горбунов В.А., Нефедов И.В. // Российский аллергологический журнал, Приложение «Сборник трудов XII Международный конгресс «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии». - 2013. - С. 35-36
12. **Перминов А.А.** Персонализированный подход к терапии бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния / Шишиморов И.Н., Перминов А.А. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т.58. №5. – С. 43

Список сокращений

IgE	общий иммуноглобулин E
GINA	Global Initiative For Asthma (Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА)
Fe_{NO}	доля оксида азота в выдыхаемом воздухе (fractional exhaled nitric oxide)
SER	коэффициент «затраты-эффективность»
ICER	инкрементальное соотношение «затраты-эффективность»
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ФЖЕЛ	форсированная жизненная ёмкость легких
ФВД	функция внешнего дыхания
ПСВ	пиковая скорость выдоха
ОФВ₁	объём форсированного выдоха за первую секунду
МОС50	мгновенная максимальная скорость потока при объеме выдоха , равном 50% форсированной ЖЕЛ
МОС25	мгновенная максимальная скорость потока при объеме выдоха , равном 25% форсированной ЖЕЛ
САЛ/ФЛУ	режим терапии сальметерол/флутиказона пропионат
ФЛУ+ МОН	режим терапии флутиказона пропионат и монтелукаст
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ДДБА	длительно действующие β2-агонисты
БА	бронхиальная астма
Mg²⁺_{эр}	концентрации магния в эритроцитах
Mg²⁺_{пл}	концентрации магния в плазме
e[Mg²⁺]	концентрации магния

ПЕРМИНОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ БАЗИСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В
УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Подписано в печать __.__._____ г.

Формат 60x84/16. Печать офсетная.

Тираж 100 экз. Заказ ____

Волгоградский государственный медицинский университет

400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1.

Издательство ВолГМУ

400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.