

Эффективность пролонгированных β_2 -агонистов в комбинированной терапии бронхиальной астмы у детей

Т.Г.Решетова, А.И.Рывкин, А.Б.Малахов, Р.М.Ларюшкина, Н.С.Побединская, Вадаккаил Ассан, Е.Н.Андрианова, Е.Е.Стеблецова, О.В.Кузнецова

Ивановская Государственная медицинская академия

Проведено рандомизированное контролируемое исследование влияния на некоторые показатели метаболической и респираторной функции легких комбинированной терапии (ингаляционный кортикостероид и β_2 -агонист длительного действия) у больных среднетяжелой бронхиальной астмой. Показана более высокая эффективность этой терапии по сравнению с использованием изолированного ингаляционного кортикостероида. Сочетанное назначение ингаляционных кортикостероидов и пролонгированных β_2 -агонистов, взаимодополняющих и взаимоусиливающих друг друга, приводило к подавлению воспалительного процесса. Такое лечение позволяет улучшить контроль над астмой и предотвратить возможность формирования неблагоприятных отдаленных последствий.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, лечение, ингаляционные кортикостероиды, пролонгированные β_2 -агонисты

Efficacy of prolonged-release β_2 -agonists in combined therapy of children with bronchial asthma

T.G.Reshetova, A.I.Ryvkina, A.B.Malakhov, L.M.Laryushkina, N.S.Pobedinskaya, Vadakkail Assan, E.N.Andrianova, E.E.Stebletsova, O.V.Kuznetsova

Ivanovo State Medical Academy

The authors carried out a randomized controlled study of the effect of combined therapy (inhaled corticosteroid and prolonged-release β_2 -agonist) on certain indices of metabolic and respiratory function of the lungs in patients with moderately severe bronchial asthma, having shown higher efficiency of this therapy as compared with the use of single inhaled corticosteroid. Combined administration of inhaled corticosteroids and prolonged-release β_2 -agonists mutually complementing each other resulted in inhibition of the inflammatory process. Such course makes it possible to improve control of asthma and to prevent a possibility of development of unfavourable remote sequelae.

Key words: children, bronchial asthma, treatment, inhaled corticosteroids, prolonged-release β_2 -agonists

Бронхиальная астма – хроническое аллергическое воспаление бронхов, характеризующееся эпизодами бронхиальной обструкции и гиперреактивностью дыхательных путей. Современная концепция патогенеза заболевания предопределила стратегию терапии астмы, а именно, проведение базисной противовоспалительной терапии. Препараты, способные воздействовать на основной патогенетический механизм при данной патологии, являются важной и необходимой составляющей частью лечения. Выбор препарата определяется тяжестью течения и периодом заболевания.

В ходе проведенных нами ранее исследований [1–3] у больных бронхиальной астмой были выявлены нарушения структуры легочного сурфактанта с дефицитом фосфатидилхолина и появлением фосфатидилсерина, увеличение концентрации нитрит-анионов в различных средах, респираторная дисфункция, электролитный дисбаланс, характеризующийся увеличением количества кальция в эритроцитах и конденсате выдыхаемого воздуха, внутриклеточным и эндобронхиальным дефицитом магния. Эти нарушения в периоде ремиссии на фоне традиционной базисной терапии полностью не исчезали, это послужило основанием для поиска более эффективных подходов к лечению. Нами проведено рандомизированное контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии (ингаляционный кортикостероид и β_2 -агонист длительного действия) у больных бронхиальной астмой.

Пациенты и методы

Обследовано 20 детей 6–14 лет, страдающих среднетяжелой бронхиальной астмой. Диагноз ставился в соответствие с критериями, рекомендованными Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (1997). Согласно принципам рандомизированного контролируемого исследования, пациенты были разделены на две группы с соблюдением эквивалентности по полу, возрасту, терапии и др.

Для корреспонденции:

Решетова Татьяна Геннадьевна, ассистент кафедры педиатрии Ивановской медицинской академии

Адрес: 153462, Иваново, пр. Ф.Энгельса, 8
Телефон (0932) 43-1943

Статья поступила 20.01.2003 г., принята к печати 22.04.2003 г.

Таблица 1. Клинический индекс и продолжительность симптомов у больных среднетяжелой бронхиальной астмой в зависимости от вида терапии

Параметр	1 группа (n = 10)	2 группа (n = 10)
Срок лечения	Клинический индекс, баллы	
1-й день	15,6 ± 0,6	15,8 ± 0,8
3-й день	5,3 ± 0,6	8,0 ± 1,2
7-й день	2,3 ± 0,4	3,1 ± 0,6
14-й день	1,0 ± 0,0	1,44 ± 0,17
21-й день	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
Продолжительность симптомов, дни		
Жесткое дыхание	5,0 ± 0,7	6,5 ± 0,14
Хрипы	5,3 ± 0,4	5,11 ± 0,61
Кашель	3,6 ± 0,4	6,55 ± 1,02

Первую группу составили 10 больных, получавших комбинированную терапию: бекламетазон в умеренных дозах и пролонгированный β_2 -агонист – формотерол по 25 мкг 2 раза в сутки.

Во 2-ю группу (группу сравнения) вошли 10 больных, которые получали традиционную базисную терапию, включавшую и ингаляционный кортикостероид – бекламетазон в умеренных дозах, но при необходимости подключали β_2 -агонист короткого действия.

О клинической эффективности лечения судили по выраженности симптомов астмы, рассчитывая клинический индекс. Критерии этого индекса были составлены по протоколу Американского торакального общества [4] в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997). Они включали в себя балльную оценку следующих симптомов: частота и характер дыхания, участие вспомогательной мускулатуры, продолжительность и интенсивность хрипов и кашля, показатель объема форсированного выдоха за 1 с, суточную вариабельность бронхиальной проходимости, объем применяемой терапии. Оценка симптомов проводили ежедневно. Отсутствие симптомов оценивали 0 баллов, умеренно выраженный признак – 1 балл, максимально выраженный признак – 2 балла.

Функциональное состояние легочного сурфактанта изучали по изменению фосфолипидного состава конденсата выдыхаемого воздуха. Разделение липидов на фракции осуществляли тонкослойной хроматографией на стандартных пластинах «Арсорб», «ТСХ-КСКГ-4Ф-254» [5]. Полученные данные сопоставляли с электролитным балансом, оцениваемым нами по уровню ионов кальция и магния в эритроцитах и конденсате выдыхаемого воздуха [6], концентрацией продукта окисления оксида азота – нитрит-иона (NO_2^-) в эритроцитах, конденсате выдыхаемого воздуха и цельной крови с использованием реактива Griess [7]. Функция внешнего ды-

хания определялась по данным прибора Spirosift 3000 (Япония). Мукоцилиарный клиренс изучался путем регистрации времени перемещения крахмально-агарового геля с индикатором (синька) по поверхности нижней носовой раковины от ее переднего конца до носоглотки [8]. Оценку биохимических и функциональных параметров проводили до лечения, спустя 2 и 4 нед от начала терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ изучаемых параметров показал достаточную эффективность использования комбинированной терапии у больных среднетяжелой бронхиальной астмой.

У больных 1-й группы, симптомы обострения ликвидировались быстрее (табл. 1). У них отмечалось более эффективное (на 3-й день болезни), чем у пациентов 2-й группы, снижение клинического индекса. К концу 1-й недели у больных на фоне комбинированной терапии клинический индекс был на 25,8% меньше, чем у пациентов, получавших только стандартную терапию. На 14-й день лечения клинический индекс у больных 1-й группы был равен 1 баллу, что означало отсутствие симптомов бронхиальной обструкции на фоне лечения.

У всех больных в периоде обострения выявлялась дезорганизация фосфолипидного слоя легочного сурфактанта с дефицитом основного структурно-функционального компонента – фосфатидилхолина, увеличением уровня фосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилхолина и экспрессией на наружной поверхности альвеолярной мембраны легкоокисляемого фосфатидилсерина. Положительные тенденции фосфолипидного состава поверхностно-активной выстилки легких отмечены нами у пациентов 1-й группы уже через 2 нед (табл. 2). У больных этой группы отмечалось достоверное повышение процентного содержания фосфатидилхолина при одновременном снижении уровня фосфатидилэтаноламина фосфатидилсерина. По истечении 1 мес от начала терапии уровень основных фракций фосфолипидов конденсата выдыхаемого воздуха практически не отличался от значений у здоровых детей.

Положительные изменения отмечались со стороны электролитного баланса (см. рисунок) и уровня NO_2^- в конденсате выдыхаемого воздуха, крови и эритроцитах.

Параллельно с улучшением фосфолипидного слоя легочного сурфактанта, уменьшением концентрации оксида азота и нормализацией минерального обмена происходило восстановление респираторной функции, наиболее отчетливо выраженное у пациентов 1-й группы. Спарринг-эффект фе-

Таблица 2. Содержание фосфолипидов в конденсате выдыхаемого воздуха (%) у больных бронхиальной астмой в зависимости от вида терапии

Фракции фосфолипидов	Здоровые дети (n = 20)	1-я группа				2-я группа	
		2 нед	1 мес	Проводимое лечение	2 нед	1 мес	
Лизофосфатидилхолин	6,56 ± 0,58	5,47 ± 0,47**	6,02 ± 0,21**		8,72 ± 0,22*	8,16 ± 0,52*	
Фосфатидилсерин	Отсутствует	1,0 ± 0,09**	0,87 ± 0,05**		3,58 ± 0,65	3,21 ± 0,18	
Сфингомиелин	4,95 ± 0,87	4,98 ± 0,21**	4,86 ± 0,14		2,71 ± 0,16	3,28 ± 0,21	
Фосфатидилхолин	77,67 ± 2,6	71,63 ± 1,67**	73,66 ± 3,13*		69,85 ± 2,2*	72,2 ± 1,96*	
Фосфатидилэтаноламин	10,37 ± 2,18	12,87 ± 1,05**	10,42 ± 1,01**		16,58 ± 1,68*	15,74 ± 1,85*	

* $p < 0,05$ – по сравнению с показателями группы контроля.

** $p < 0,05$ – по сравнению с показателями во 2-й группе в аналогичные сроки наблюдения.

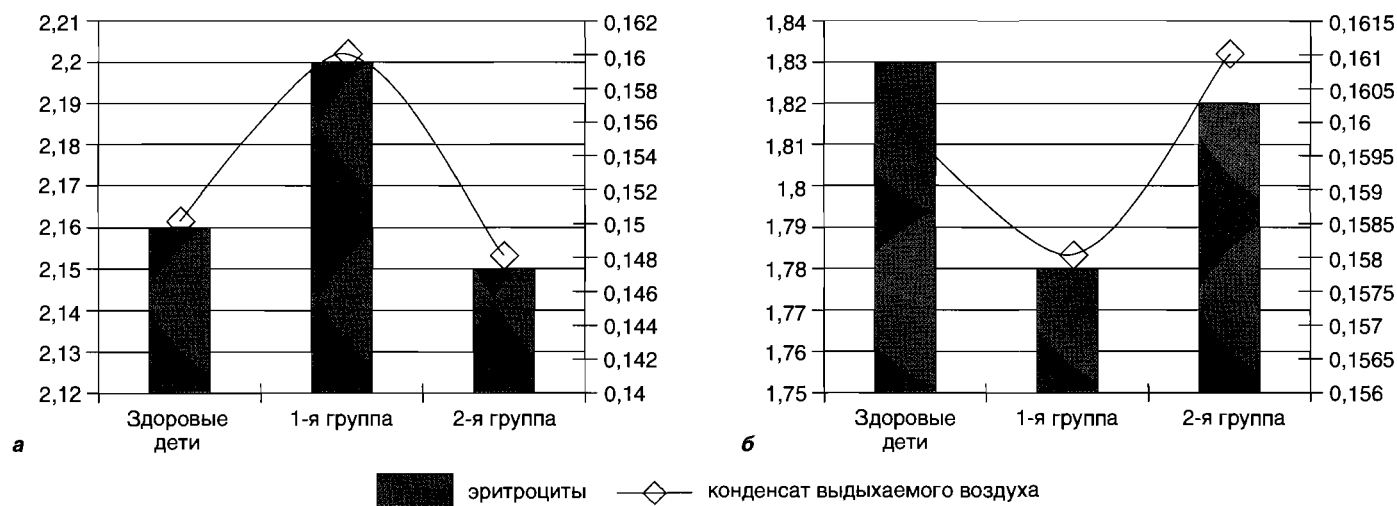


Рисунок Концентрация (а) кальция и магния (б) в эритроцитах и конденсате выдыхаемого воздуха (в ммоль/л) у больных бронхиальной астмой в зависимости от проводимой терапии через 1 мес от начала лечения.

нотерола и бекламетазона максимально проявлялся улучшением показателей вентиляции и мукоцилиарного транспорта. Через 1 мес от начала комбинированной терапии у пациентов не зарегистрировано отклонений воздухопроводимости и очистительной функции бронхов. Эти показатели были значительно лучше, чем у пациентов 2-й группы.

Итак, проведенное нами исследование показало, что сочетанное назначение ингаляционного кортикостероида и β_2 -агониста длительного действия дает наилучший эффект по сравнению с изолированным использованием местных глюкокортикостероидов. Известно, что глюкокортикоиды являются биогенными стимуляторами метаболизма липидов сурфактантной системы легких, нормализуя работу альвеолярного барьера. Кроме того, кортикостероидные гормоны через ингибирование индуцибельной *NO*-синтазы уменьшают концентрацию оксида азота, гиперпродукция которого приводит к образованию пероксинитрита, инициирующего процессы перекисного окисления липидов и реорганизацию биологических мембран. Нормализация уровня оксида азота и упорядочение липидного слоя мембран устраняют электролитный дисбаланс. В результате снижается сродство рецепторов бронхиального дерева к ацетилхолину и гистамину, скорость реакции перекисления липидов. Устранение асимметрии клеточных мембран отражается на работе рецепторного аппарата. Вследствие этого, β_2 -агонист оптимально воздействует на адренорецепторы клеток гладкой мускулатуры. Итогом нормализации биохимических параметров является восстановление респираторной функции. Возможно, улучшение мукоцилиарного клиренса связано и с непосредственным действием формотерола на цилиарные клетки и эффектом защиты клеток слизистой оболочки.

Таким образом, комбинированная терапия – более эффективный способ достижения контроля над астмой. Однако 4-недельный курс ингаляционных кортикостероидов в сочетании с β_2 -агонистом длительного действия недостаточен для полного устранения асимметрии липидного слоя легоч-

ного сурфактанта. Полный контроль над гиперплазией и ремоделированием бронхиальной стенки возможен при более длительном применении препаратов двух классов, обладающих комплементарным (взаимно усиливающим) механизмом действия, влияющих на различные проявления бронхиальной астмы (воспаление и гиперреактивность), что позволяет улучшить контроль заболевания и предотвратить возможность формирования неблагоприятных отдаленных последствий.

Литература

- 1 Андрианова Е Н Клинико-функциональные особенности гемодинамики и респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование, реабилитация) Автореф дисс д-ра мед наук Иваново 2002, 42
- 2 Вадаккаил Ассан Изменения фосфолипидных компонентов сурфактантной системы легких и их коррекция при атопической бронхиальной астме у детей Автореф дисс канд мед наук Иваново 1998, 20
- 3 Власова А С Применение лекарственных веществ на основе крахмально-агарового геля в диагностике заболеваний легких Автореф дисс канд мед наук Иваново 1991, 22
- 4 Методические указания по применению унифицированных и лабораторных методов исследования Под ред В В Меньшикова М, 1997, 65–71
- 5 Мохорт Т В, Мельнов С Б, Горанов В А Апоптоз – роль в развитии сахарного диабета типа I Проблемы эндокринологии 2000, 46(2) 8–13
- 6 Покровская Е А, Каргаполов А В Модификация метода тонкослойной хроматографии фосфолипидов Лабораторное дело 1972, 6 337–41
- 7 Решетова Т Г, Рыбкин А И, Побединская Н С и др Минеральный гомеостаз и респираторные нарушения при бронхиальной астме у детей Пульмонология детского возраста М, 2002, 2 140–2
- 8 Фланаган Р Дж, Брейтуэйт Р А, Браун С С, Уиддон Б, де Вольф Ф А Основы аналитической токсикологии Всемирная организация здравоохранения Женева, 1997, 7
- 9 American Thoracic Society Definition and classification of chronic bronchitis and pulmonary emphysema Am Rev Res Dis 1972, 85 762