

Л.М. Огородова, И.А. Деев, И.И. Иванчук

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Клиническая и патогенетическая эффективность различных фармакотерапевтических режимов при тяжёлой бронхиальной астме у детей

ПРОВЕДЕНО ОТКРЫТОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ (ЧИСЛО ДЕТЕЙ ДОСТИГШИХ КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ БА ПО КРИТЕРИЯМ GOAL) И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ (ВЛИЯНИЕ НА ДИНАМИКУ ЭКСПРЕССИИ АНТИАПОПТОТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОРОВ ЭОЗИНОФИЛОВ) ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ. ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ (N = 60) БЫЛО ПРОВЕДЕНО ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ мРНК ИНТЕРЛЕЙКИНА 5, bcl-2, bcl-XL НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРЁХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ (МОНОТЕРАПИЯ ФЛУТИКАЗОНОМ, КОМБИНАЦИЯ ФЛУТИКАЗОНА С ТЕОФИЛЛИНАМИ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И ФЛУТИКАЗОНА С САЛМЕТЕРОЛОМ). УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ФЛУТИКАЗОНА С САЛМЕТЕРОЛОМ УЖЕ К КОНЦУ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ТЕРАПИИ ПРОИСХОДИТ УВЕЛИЧЕНИЕ АПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭОЗИНОФИЛОВ, А ПО ОКОНЧАНИИ ЛЕЧЕБНОГО ПЕРИОДА (24 НЕД) ДАННЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НЕ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ КОНТРОЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ ФЛУТИКАЗОНА С САЛМЕТЕРОЛОМ — ОПТИМАЛЬНЫЙ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЁЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ТАК КАК ОН СПОСОБСТВУЕТ ДОСТИЖЕНИЮ КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ БОЛЕЗНИ И ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМ В АСПЕКТЕ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ЭОЗИНОФИЛОВ, А ЗНАЧИТ ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ТЯЖЁЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ, ЭОЗИНОФИЛЫ, АПОПТОЗ, ИНТЕРЛЕЙКИН 5, bcl-2, bcl-XL, ФЛУТИКАЗОН, САЛМЕТЕРОЛ, ТЕОФИЛЛИНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Деев Иван Анатольевич,
ассистент кафедры факультетской
педиатрии с курсом детских болезней
лечебного факультета Сибирского
государственного медицинского
университета
Адрес: 634050, Томск,
ул. Московский тракт, д. 2,
тел. (3822) 51-49-67
Статья поступила 21.03.2006 г.,
принята к печати 23.05.2006 г.

Актуальность проблемы определяется не только распространённостью тяжёлой бронхиальной астмы (БА), но и клиническими особенностями этой формы заболевания (частые угрожающие жизни состояния, высокий риск летальных исходов, инвалидизация). У пациентов с тяжёлой БА течение заболевания часто неконтролируемое. На сегодняшний день известно множество причин отсутствия контроля над симптомами заболевания. В детской практике это, как правило, связано с неадекватной противовоспалительной терапией или недостаточным объёмом лечения, нерегулярным и краткосрочным использованием базисных препаратов. Существующие регламентирующие документы по ведению больных с БА (GINA, 2002; Научно-практическая программа по диагностике, лечению и профилактике БА, 2004; Клинические рекомендации по бронхиальной астме СПР, 2005–2006) определяют контроль заболевания как некую совокупность клинических и функциональных признаков болезни. Однако, известно, что отсутствие симптомов БА и нормальные показатели функции внешнего дыхания

L.M. Ogorodova, I.A. Deev, I.I. Ivanchuk

Siberian State Medical University, Tomsk

Clinical and pathogenetic effectiveness of various pharmacotherapeutic modes in severe bronchial asthma in children

OPEN PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY IN PARALLEL GROUPS WAS CARRIED OUT TO EVALUATE CLINICAL (THE AMOUNT OF CHILDREN WHO REACHED THE CONTROL LEVEL BY GOAL) AND PATHOGENETIC (THE INFLUENCE ON THE DYNAMICS OF THE ANTIAPOPTOTIC EOSINOPHIL EFFECTORS EXPRESSION) EFFECTIVENESS OF VARIOUS PHARMACOTHERAPEUTIC MODES IN SEVERE CHILDREN'S ASTHMA. ALL PATIENTS (N = 60) UNDERWENT THE EVALUATION OF THE EXPRESSION OF mRNA IL 5, bcl-2, bcl-XL AGAINST THE BACKGROUNDS OF THE APPLICATION OF THREE MODES OF THERAPY (MONOTHERAPY BY FLUTICASON PROPIONATE, COMBINATION OF FLUTICASON PROPIONATE WITH SUSTAINED-RELEASE THEOPHYLLINES AND FLUTICASON PROPIONATE WITH SALMETEROL). IT HAS BEEN FOUND THAT USAGE OF PHARMACOTHERAPEUTIC MODE OF FLUTICASON PROPIONATE WITH SALMETEROL BY THE END OF THE FIRST MONTH OF TREATMENT BRINGS ABOUT THE INCREASE IN THE APOPTOTIC ACTIVITY OF EOSINOPHILS, AND BY THE END OF THE TREATMENT PERIOD (24 WEEKS) — THIS CRITERION DIDN'T DIFFER FROM THE CONTROL VALUES. THE USAGE OF THE COMBINATION OF FLUTICASON PROPIONATE AND SALMETEROL IS THE OPTIMAL PHARMACOTHERAPEUTIC MODE FOR THE TREATMENT OF SEVERE ASTHMA IN CHILDREN, AS IT ENSURES THE ACHIEVEMENT OF THE CONTROL OVER SYMPTOMS AND IS THE MOST EFFECTIVE IN THE ASPECT OF EOSINOPHIL APOPTOSIS REGULATION, THEREFORE RESULTS IN SLACKENING OF INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE RESPIRATORY TRACT.

KEY WORDS: SEVERE BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN, EOSINOPHILS, APOPTOSIS, IL 5, bcl-2, bcl-XL, FLUTICASON PROPIONATE, SALMETEROL, SUSTAINED-RELEASE THEOPHYLLINES, TREATMENT.

(ФВД) не являются критериями отсутствия воспаления. Воспалительная активность при БА сохраняется длительное время даже на фоне использования базисной противовоспалительной терапии, при этом регистрируют высокий уровень бронхиальной гиперреактивности (БГР), продолжают процессы ремоделирования бронхов [1, 2].

Современная концепция воспаления при БА, прежде всего, связана с персистирующим эозинофильным воспалением респираторного тракта. Инфильтрация ткани бронхов эозинофилами зависит от их селективной адгезии и миграции, а также повышения жизнеспособности в ответ на воздействие факторов роста таких как интерлейкин (ИЛ) 3, ИЛ 5, ИЛ 6 [1, 3, 4]. Описана взаимосвязь активности воспаления и инфильтрации эозинофилами дыхательных путей при БА [5]. Проведение базисной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами (ГК) сопровождается снижением активности воспаления и разрешением эозинофильной инфильтрации [6]. В случае тяжёлой БА на фоне терапии ГК сохраняются симптомы болезни, остаётся высоким количество эозинофилов в мокроте и биоптатах бронхов [2]. Возможно, активность воспаления при тяжёлой БА связана с нарушением механизмов регуляции в системе апоптоза эозинофилов. В этой связи апоптоз можно рассматривать как значимый механизм ограничения воспаления [7, 8]. Ключевыми внутриклеточными модуляторами апоптоза являются протоонкогены, такие как bcl-2, bcl-XL. Выраженным апоптозингибирующим действием обладает ИЛ 5, что связано с его регуляторной активностью относительно экспрессии антиапоптотических эффекторов [9].

В этой связи с целью оптимизации базисной терапии у детей, больных тяжёлой БА, актуальным представляется изучение апоптоза эозинофилов, как маркера воспалительной активности дыхательных путей. Нами было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах (рис. 1), целью которого стало сравнение клинической эффективности и влияния на динамику антиапоптотических эффекторов (bcl-2, bcl-XL) и ИЛ 5 эозинофилов различных фармакотерапевтических режимов при тяжёлой БА у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения больных в исследование были следующими.

- ◆ Подтверждённый диагноз тяжёлой БА: наличие ежедневных симптомов, частые обострения и ночные симптомы, ограничение физической активности, $ОФВ_1$ или ПСВ $\leq 60\%$ от должных значений, вариабельность показателей ПСВ или $ОФВ_1 > 30\%$ при отсутствии противовоспалительной терапии (GINA, 2002) или наличие симптомов персистирующей БА на фоне лечения по БДП более 400 мкг/сут, но менее 800 мкг/сут.

- ◆ Доказанная обратимость бронхиальной обструкции: повышение $ОФВ_1$ более чем на 200 мл и на 12% относительно показателя до применения бронходилататора, отсутствие сочетания $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ и $ОФВ_1 < 80\%$ от должного показателя после применения бронходилататора.

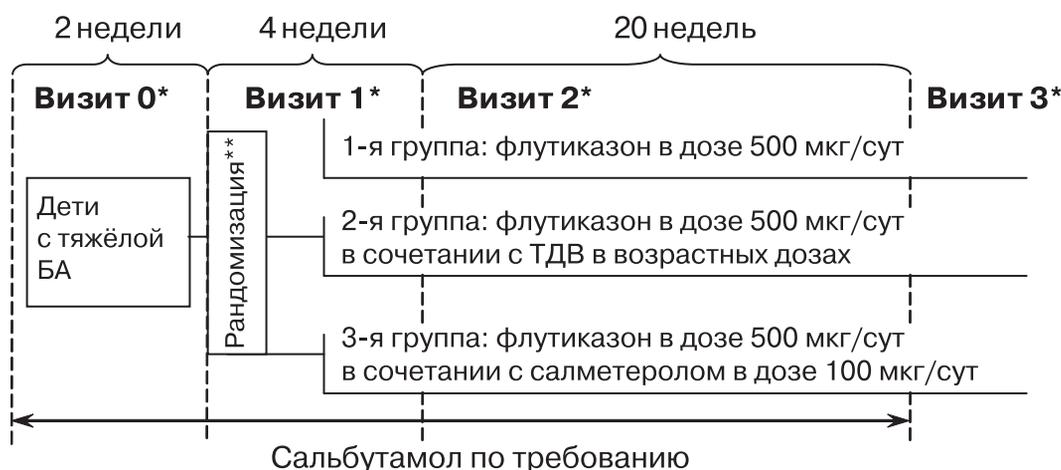
- ◆ Возраст 7–17 лет.

- ◆ Отсутствие тяжёлых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации.

Согласно приведённым критериям в исследование были включены 60 детей с подтверждённым диагнозом тяжёлой персистирующей БА. После 2 нед скринингового периода, на визите 1 все пациенты случайным образом были распределены в фармакотерапевтические группы. Выбор режимов лечения был обусловлен результатами исследования НАБАТ (Национальное исследование Бронхиальной Астмы Тяжёлого течения, 2004), которое показало, что в России для терапии тяжёлой БА у детей наиболее часто используют монотерапию флутиказоном, комбинацию флутиказона с теofilлинами длительного высвобождения (ТДВ) и флутиказона с салметеролом [10]. В этой связи в качестве базисной терапии детям было назначено лечение: монотерапия флутиказоном (Фликсотид, GSK, Польша) в дозе 500 мкг/сут, комбинация флутиказона по 500 мкг/сут и ТДВ («Теопэк») в возрастной дозе, и флутиказона по 500 мкг/сутки и салметерола 100 мкг/сут (Серетид Мультидиск, GSK, Великобритания).

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим критериям:

Рис. 1. Дизайн исследования



Примечание:

* **Визит 0** — включение в исследование, мониторинг ПСВ пациента в течение 2 нед; **визит 1** — рандомизация, назначение терапии согласно рандомизационной группе, определение ФВД, БГР, концентрации общего IgE в сыворотке крови, определение экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL и ИЛ 5; **визит 2** (через 4 нед от визита 1) — определение экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL и ИЛ 5; **визит 3** (через 20 нед от визита 2) — определение ФВД, БГР, экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL и ИЛ 5.

**Принцип случайного распределения пациентов в фармакотерапевтические группы был реализован посредством конвертной рандомизации (количество конвертов было равно количеству исследуемых пациентов, в каждом конверте был указан определённый режим терапии).

- основной — число пациентов, достигших полного и хорошего контроля БА по критериям GOAL (Gaining Optimal Asthma Control, 2003);
- дополнительные — уровень экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL, ИЛ 5.

В скрининговый период с целью верификации диагноза проводили мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ). В начале лечебного периода (на визите 1), через 4 нед терапии (на визите 2) и по завершении исследования (на визите 3 через 24 нед терапии) проводили спирометрическое исследование, изучение уровня БГР в метахолиновом тесте, определение уровня экспрессии мРНК антиапоптотических факторов (bcl-2, bcl-XL) и ИЛ 5 (рис. 1).

Оценку ПСВ на протяжении всего исследования проводили пикфлоуметрами Mini Write. Исследование ФВД выполняли на аппарате MasterScope (Jaeger, Германия). Определение обратимости бронхиальной обструкции ($\Delta\text{ФВ}_{1, \%}$) проводили с использованием сальбутамола («Вентолин», GSK, Польша) в дозе 200 мкг через спейсер. Уровень БГР к метахолину определяли с использованием аппарата MasterScope фирмы Jaeger и APS pro небулайзера производства этой же компании.

В качестве контрольных показателей были использованы данные, полученные от 30 здоровых детей (возраст от 7 до 17 лет). В эту группу были включены пациенты без БА и других атопических заболеваний, гельминтных инвазий. У всех пациентов из группы контроля результаты кожных аллергопроб были отрицательными, концентрация IgE в сыворотке крови составляла менее 100 МЕ/мл, показатели ФВД соответствовали референтным, тест с метахолином был отрицательным.

Поскольку ИЛ 5 является регулятором активности мРНК антиапоптотических эффекторов, воздействуя на эозинофилы в костном мозге (пролиферация и дифференцировка), крови (подавление апоптотической активности, увеличение продолжительности их циркуляции — один из возможных механизмов эозинофилии) и очаге воспаления (активация гистотоксических эффектов и увеличение продолжительности жизни), в качестве биологического материала для оценки экспрессии антиапоптотических факторов была использована венозная кровь [1, 9]. Эозинофилы выделяли из гепаринизированной крови, затем с помощью набора TRIZOL (GibcoBRL, Life Technologies) проводили выделение тотальной РНК. Поли-А-РНК получали на колонках с олиго-dT-целлюлозой (ICN, США) и проводили обратную транскрипцию набором «Реверта» (ПЦР-сервис, Россия) в течение 1 ч при 37°C; кДНК амплифицировали с праймерами, синтезированными на ДНК-синтезаторе ASM 800 специфичными для:

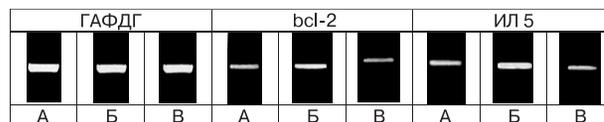
- ◆ Bcl-2 (5' – GATGTCAGCCAGCTGCACCTG; 3' – CACAAAAGGCATCCCAGCCTCC);
- ◆ Bcl-XL (5' – TTGGACAATGGACTGGTTGA; 3' – GTAGAGTGGATGGTCACTG);
- ◆ ИЛ 5 (5' – ATGCGCCTTTGCACTAATGGC; 3' – GCAAATGCACGATCTGAC);
- ◆ ГАФД (5' – GAAGCTCACTGGCATGGCCTTCC; 3' – CATGTGGGCCATGAGGTCCA).

Участок гена глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (ГАФД) использовали как положительный контроль экспрессии мРНК (рис. 2). Показатели экспрессии выражали в процентах относительно активности ГАФД, которую принимали за 100%. Выявление продуктов амплификации проводили в 1,2% агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Для оценки специфичности продуктов амплификации использовали «nested-ПЦР».

Для статистической обработки применяли пакет программ Statistica for Windows 6.0. Данные представлены в

Рис. 2. Экспрессия мРНК ГАФД, мРНК bcl-2 и мРНК ИЛ 5 у детей с тяжёлой бронхиальной астмой (БА)

А — группа контроля;
Б — больные тяжёлой БА до лечения;
В — больные тяжёлой БА после лечения.



виде $M \pm m$. Для сравнения средних в двух несвязанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни, в связанных — критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей в трёх несвязанных группах использовали непараметрический дисперсионный анализ (Крускала–Уоллиса), в трёх связанных — анализ Фридмана. Для оценки степени взаимосвязи признаков вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении механизмов регуляции апоптоза при тяжёлой БА: выявлена высокая экспрессия мРНК ИЛ 5 и основных антиапоптотических факторов (bcl-2, bcl-XL), что сопряжено с выраженными клиническими проявлениями болезни.

Клиническая характеристика течения детей с тяжёлой БА представлена в табл. 1. У всех больных при включении в исследование, зарегистрированы частые дневные и ночные симптомы, высокая потребность в β_2 -адреномиметиках короткого действия, низкие значения ФВД, высокий уровень БГР.

На фоне проводимой терапии у всех пациентов, включённых в исследование, зарегистрировано увеличение функ-

Таблица 1. Клиническая характеристика бронхиальной астмы у детей ($n = 60$), включённых в исследование

Показатель	$M \pm m$
Возраст, лет	$8,10 \pm 1,34$
Продолжительность болезни, лет	$4,6 \pm 0,32$
Дневные симптомы*	$1,03 \pm 0,13$
Ночные симптомы*	$0,82 \pm 0,11$
Потребность в β_2 -адреномиметиках (количество ингаляций в сутки)	$1,23 \pm 0,17$
IgE общий, МЕ/мл	$350,22 \pm 27,92$
Обострения, в год	$3,89 \pm 0,57$
Госпитализации, в год	$1,79 \pm 0,48$
Вызовы скорой медицинской помощи, в год	$1,95 \pm 0,61$
Курсы системных ГК, в год	$0,97 \pm 0,10$
ОФВ ₁ , % от должного	$77,58 \pm 4,46$
ПСВ, % от должного	$82,59 \pm 3,52$
БГР (PC ₂₀ , мг/мл)	$0,94 \pm 0,21$

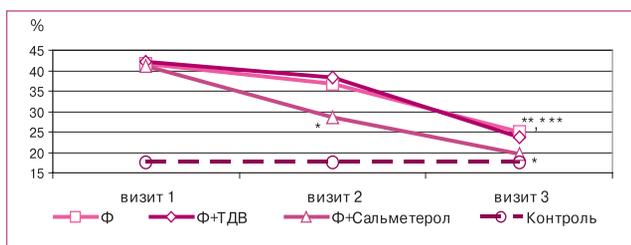
* Указано среднее количество симптомов в день по данным за последнюю неделю.

циональных показателей, снижение уровня БГР в тесте с метахолином, уменьшение частоты дневных и ночных симптомов. При этом отмечено, что фармакотерапевтический режим флутиказона и салметерола ассоциировался со статистически значимо лучшими клиническими показа-

телями по сравнению с терапией флутиказоном и сочетанием флутиказона с ТДВ (табл. 2).

Наибольшее количество пациентов, достигших контроля над симптомами БА (хороший или полный контроль по критериям GOAL), было зарегистрировано при использовании комбинации флутиказона и салметерола (табл. 3). Исходно, у детей с БА уровень экспрессии мРНК ИЛ 5 был значительно выше, чем у пациентов из группы контроля (рис. 3). На фоне терапии комбинацией флутиказона и салметерола статистически значимое снижение уровня мРНК ИЛ 5 по сравнению с исходным показателем зарегистрировано уже через 4 нед (визит 2), а по окончании терапии (визит 3) данный показатель был сопоставим с таковыми в контрольной группе. При использовании монотерапии флутиказона и комбинации флутиказона с ТДВ несмотря на снижение уровня экспрессии мРНК ИЛ 5 в целом, по окончании лечения сохранялись статистически значимые отличия данного показателя от контрольных значений.

Рис. 3. Экспрессия ИЛ 5 у детей с тяжёлой бронхиальной астмой и в контрольной группе

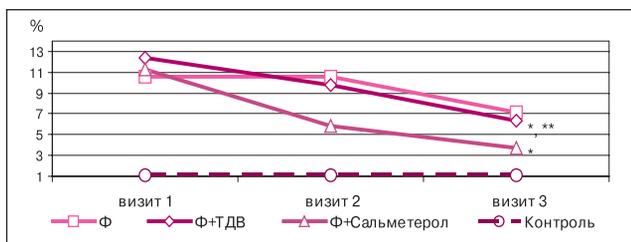


Примечание:

- * $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением в данной группе (комбинация флутиказона и салметерола);
- ** $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля (терапия флутиказоном и комбинацией флутиказона с ТДВ);
- *** $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями в данных группах (терапия флутиказоном, комбинацией флутиказона с ТДВ);
- Ф — флутиказон;
- ТДВ — теофиллин длительного высвобождения.

Исходно у детей с тяжёлой БА уровень мРНК bcl-2 был высоким и статистически значимо отличался от такового в группе контроля. На фоне проводимой терапии, независимо от фармакотерапевтического режима, экспрессия мРНК bcl-2 снижалась, тем не менее, только при использовании комбинации флутиказона и салметерола снижение было статистически значимым ($p < 0,05$) (по сравнению с исходными значениями) уже через 4 нед лечения (визит 2) — рис. 4.

Рис. 4. Экспрессия антиапоптотического фактора bcl-2 у детей с тяжёлой бронхиальной астмой и в контрольной группе



Примечание:

- * $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением в данной группе (комбинация флутиказона и салметерола);
- ** $p < 0,05$ по сравнению с показателями терапией флутиказоном и комбинацией флутиказона с ТДВ на визите 3 (24 нед терапии);
- Ф — флутиказон;
- ТДВ — теофиллин длительного высвобождения.



Жизнь с астмой без симптомов астмы

**СЕРЕТИД
освобождает
большинство
детей
от
симптомов
астмы**



Инструкция по применению препарата СЕРЕТИД (salmeterol/fluticasone propionate)
 П №011630/01_2000 17.01.00 (Мультидиск)
 П №015937/01_2000 26.10.04 (ДАИ)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/500 мкг/доза, 120 доз; Мультидиск (дозированный порошок для ингаляций) 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 60 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: сальметерола коинафат, флутиказона пропионат. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактозы моногидрат (Мультидиск). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Базисная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИГКС). Серетид показан пациентам, получающим эффективные поддерживающие дозы агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия и ИГКС; пациентам, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ИГКС; пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИГКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляции. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ.** Дозированный аэрозольный ингалятор: Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети 4-х лет и старше: одна ингаляция 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Мультидиск: Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети 4-х лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сут ки. Дети в возрасте 4-х лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): максимальная рекомендуемая доза составляет одну ингаляцию 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Данный о применении Серетида Мультидиска у детей младше 4-х лет нет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому ингредиенту, возраст до 4 лет. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, осиплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Из-за опасности обострения при бронхиальной астме нельзя резко прекращать лечение Серетидом. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тиреотоксикозом, активным и неактивным туберкулезом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компанию GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 121614 Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

GlaxoSmithKline

Таблица 2. Клиническая характеристика детей с тяжёлой бронхиальной астмой, получавших разные фармакотерапевтические режимы

Показатель	Фармакотерапевтические режимы					
	флутиказон		флутиказон+ТДВ		флутиказон+сальметерол	
	визит 1	визит 3	визит 1	визит 3	визит 1	визит 3
Дневные симптомы	1,05 ± 0,11	0,17 ± 0,04	1,09 ± 0,95	0,20 ± 0,08	1,10 ± 0,12	0,06 ± 0,03*,**
Ночные симптомы	0,93 ± 0,09	0,05 ± 0,02	0,92 ± 0,07	0,04 ± 0,01	0,95 ± 0,09	0,01 ± 0,00*,**
Потребность в β ₂ -адреномиметиках, ингаляций в сутки)	1,21 ± 0,19	0,24 ± 0,03	1,24 ± 0,20	0,28 ± 0,10	1,25 ± 0,18	0,12 ± 0,05*,**
ОФВ ₁ , % от должного	77,47 ± 4,36	87,24 ± 4,35	78,38 ± 3,96	96,84 ± 5,15*	76,89 ± 5,93	98,12 ± 5,42*
ПСВ, % от должного	82,27 ± 3,52	90,24 ± 7,97	83,18 ± 3,89	89,61 ± 8,14	82,34 ± 4,52	94,41 ± 8,93
БГР (РС ₂₀ , мг/мл)	0,93 ± 0,18	2,43 ± 0,38	0,91 ± 0,12	2,37 ± 0,34	0,97 ± 0,09	4,23 ± 0,62*,**

Примечание:

* p < 0,05 по сравнению с показателем группы флутиказона;

** p < 0,005 по сравнению с показателем группы флутиказон+ТДВ;

ТДВ — теофиллин длительного высвобождения;

БГР — бронхиальная гиперреактивность.

Таблица 3. Достижение контроля бронхиальной астмы при различных фармакотерапевтических режимах

Фармакотерапевтические режимы											
флутиказон				флутиказон+ТДВ				флутиказон+сальметерол			
контролируемые пациенты		неконтролируемые пациенты		контролируемые пациенты		неконтролируемые пациенты		контролируемые пациенты		неконтролируемые пациенты	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
14	70	6	30	15	75	5	25	19	95	1	5

Анализ динамики экспрессии мРНК bcl-XL показал статистически значимое снижение данного показателя на визитах 2 и 3 по сравнению с исходным уровнем. Однако к моменту окончания лечения сопоставимые с контрольными значения зарегистрированы только у детей, получавших комбинацию флутиказона и сальметерола (рис. 5).

При включении в исследование у детей с тяжёлой БА обнаружена отрицательная взаимосвязь между уровнем экспрессии bcl-2 и ОФВ₁ (r = - 0,25; p = 0,001). Отмечена положительная корреляция данного антиапоптотического фактора с частотой дневных симптомов (r = 0,37;

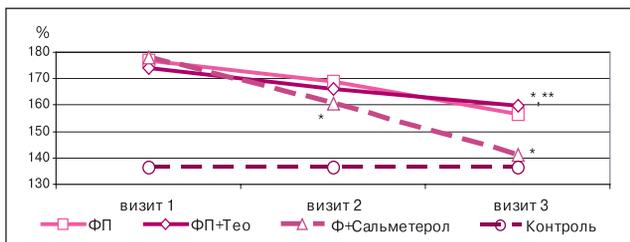
p = 0,023) и исходным уровнем экспрессии мРНК ИЛ 5 (r = 0,68; p = 0,001).

При БА у детей имеет место нарушение апоптоза эозинофилов, что сопряжено с высоким уровнем экспрессии мРНК ИЛ 5 и взаимосвязано с клиническими параметрами, характеризующими тяжесть заболевания, такими как частота дневных и ночных симптомов, частота применения β₂-адреномиметиков короткого действия, показателями функции лёгких. При этом уровень антиапоптотических эффекторов (bcl-2, bcl-XL) исходно значительно повышен по сравнению с показателями в контрольной группе. Полученные данные позволяют предположить, что подобный сдвиг в системе внутриклеточных модуляторов апоптоза вносит определённый вклад в патогенез БА (развитие и поддержание эозинофильного воспаления).

Основным критериям эффективности проводимой противовоспалительной терапии (хороший и полный контроль по критериям GOAL) соответствовали 80% (n = 48) детей. При использовании комбинации флутиказона и сальметерола критериев контроля по GOAL достигло наибольшее число детей по сравнению с пациентами, получавшими терапию флутиказоном [отношение шансов (ОШ) — 8,1; p = 0,012]] и комбинацией флутиказона с ТДВ (ОШ = 6,3; p = 0,032).

Исходно, при включении в исследование, у детей с тяжёлой БА отмечено увеличение экспрессии мРНК ИЛ 5 и антиапоптотических эффекторов по сравнению с пациентами из группы контроля. Назначение противовоспалительной терапии приводило к снижению активности мРНК ИЛ 5, bcl-2 и bclXL и было связано с уменьшением частоты дневных, ночных симптомов, количества ингаляций β₂-адреномиметиков короткого действия, увеличением показателей ФВД. Положительную динамику отмечали у всех

Рис. 5. Экспрессия антиапоптотического фактора bcl-XL у детей с тяжёлой бронхиальной астмой и в контрольной группе



Примечание:

* p < 0,05 по сравнению с исходными значениями для данного фармакотерапевтического режима (для каждого фармакотерапевтического режима: терапия флутиказоном, комбинацией флутиказона с ТДВ и флутиказона с сальметеролом);

** p < 0,05 по сравнению с показателями группы контроля (терапия флутиказоном и комбинацией флутиказона с ТДВ); Ф — флутиказон;

ТДВ — теофиллин длительного высвобождения.

пациентов вне зависимости от фармакотерапевтического режима. Тем не менее, наибольшее восстановление апоптотической активности эозинофилов было отмечено у пациентов, получавших комбинацию флутиказона и салметерола. Обращает на себя внимание, что уже к концу первого месяца терапии значения экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL и ИЛ 5 на фоне лечения комбинацией флутиказона и салметерола были ниже исходных показателей ($p < 0,05$), а к концу лечебного периода были статистически значимо ниже таковых при терапии флутиказоном и комбинацией флутиказона с ТДВ и не отличались от контрольных значений. Полученные данные можно объяснить тем, что снижение уровня экспрессии мРНК антиапоптотических факторов в эозинофилах периферической крови на фоне использования ингаляционных ГК реализуется опосредованно и связано со снижением уровня ИЛ 5 в очаге воспаления. Наибольшая клиническая эффективность и выраженное восстановление апоптотической ак-

тивности эозинофилов при БА на фоне применения комбинации флутиказона и салметерола могут быть обусловлены проапоптотической активностью обоих компонентов данного фармакотерапевтического режима [11]. Таким образом, комбинированная терапия флутиказоном и салметеролом способствует достижению контроля над симптомами тяжёлой БА и является наиболее эффективной в отношении нормализации показателей апоптоза эозинофилов, а значит, приводит к снижению активности воспаления респираторного тракта. Следует отметить, что несмотря на достижение критериев контроля (хороший и полный контроль по критериям GOAL) уже через 4 нед лечения (визит 2), оптимальная продолжительность терапии тяжёлой БА у детей должна быть не менее 24 нед, так как только по окончании данного периода у пациентов, страдающих тяжёлой формой заболевания, регистрируется нормализация функциональных показателей и восстановление апоптотической активности эозинофилов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. // Бюл. exper. биол. и медицины. — 2003. — № 4. — С. 433–440.
2. Kankaanranta H., Lindsay M.A., Gierbycz M.A. et al. Delayed eosinophil apoptosis in asthma // *J Allergy Clin Immunol.* — 2000. — V. 106. — P. 77–83.
3. Cohen, J.J. Apoptosis mechanisms of life and death in the immune system // *J. of Allergy and Clinical Immunology.* — 1999. — V. 103. — P. 548–554.
4. Owen W.F., Rothenberg M.F., Silberstein D.S. et al. Regulation of human eosinophil viability, density and function by granulocyte-makrophage colony-stimulating factor in the presence of 3T3 fibroblasts // *J. Exp. Med.* — 1987. — V. 177. — P. 173–182.
5. An-Soo Jang, Inseon-S Choi, Soong Lee et al. // Bcl-2 expression in sputum eosinophils in patients with acute asthma // *Thorax.* — 2000. — V. 55. — P. 370–374.
6. Druie A., Letuve S., Pretolani M. // Glucocorticoid-induced apoptosis in human eosinophils: Mechanisms of action // *Apoptosis.* — 2003. — V. 8 (5). — P. 481–495.
7. Dewson G., Wardlaw A. J., Walsh G.M. // Human eosinophils: apoptosis versus survival in the mediation of inflammation // *Apoptosis.* — 1996. — V. 1. — P. 111–118.
8. Wardlaw A.J., Moqbel R., Kay A.B. Eosinophils: biology and role in disease // *Adv. Immunol.* — 1995. — V. 60. — P. 151–266.
9. Yamaguchi Y., Suda T., Ohta S. et al. Analysis of the survival of mature eosinophils: interleukin-5 prevents apoptosis in mature human eosinophils // *Blood.* — 1991. — V. 78. — P. 2542–2547.
10. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы. Данные национального исследования НАБАТ // *Пульмонология.* — 2004. — № 6. — С. 32–37.
11. Nielson G.P., Hadjokas N.E. Beta-adrenoceptor agonists block corticosteroid in eosinophils // *Am. J. of Respiratory Cell Molecular Biology.* — 1998. — V. 157. — P. 184–191.

Обзор зарубежной прессы

НОРМАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ ЗАВИСИТ ОТ НАЛИЧИЯ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЦИОНЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Английские исследователи сопоставили показатели артериального давления у 6-летних мальчиков и девочек, которых вскармливали грудью или заменителями грудного молока. Оказалось, что у детей, вскормленных грудным молоком и смесями, содержащими полиненасыщенные жирные кислоты, показатели артериального давления сходны. Однако, у детей, питавшихся смесями без этих кислот, диастолическое давление было достоверно выше, чем в контроле (грудное вскармливание). Повышенное артериальное давление в детском возрасте увеличивает вероятность артериальной гипертензии в подростковом и взрослом периоде жизни. Поэтому добавление полиненасыщенных жирных кислот в рацион грудных детей, лишённых материнского молока, можно рассматривать в качестве профилактики артериальной гипертензии.

British Medical Journal,
2005, V. 326.

ГАММААМИНОБУТИРАТ — ОДНА ИЗ ПРИЧИН ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ

Гаммааминобутират, или гаммааминомасляная кислота — эндогенный нейромедиатор, который может стать причиной появления очагов эпилептической активности в нейронах формирующегося головного мозга. Французские исследователи показали, что длительное воздействие на нейроны гаммааминобутирата или аналогичных по действию наркотических веществ, которые утилизируются в организме медленнее, чем в норме, может стать причиной регулярных эпилептических припадков у детей и подростков. Сходный эффект даёт у детей злоупотребление алкоголем и хроническое переутомление.

На основании этих наблюдений предполагается разработка препаратов, блокирующих побочное действие гаммааминобутирата.

International Pediatrics,
2006, V. 16.