

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Перминов Алексей Александрович

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

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, д.м.н., профессор
Петров Владимир Иванович

Научный консультант:
Д.м.н., доцент
Шишиморов Иван Николаевич

ВОЛГОГРАД – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Бронхиальная астма состояние проблемы.....	11
1.2. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей – попытки персонификации лечения.....	13
1.3. Гомеостаз магния и его влияние на клинику и патогенез бронхиальной астмы у детей	18
1.4. Опыт использования лекарственных средств на основе магния у пациентов с БА	26
1.5. Фармакоэкономика персонифицированных подходов к терапии БА. ...	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1. Описание исследования.....	33
2.2. Методика проведения рандомизированного проспективного сравнительного открытого исследования.	33
2.3. Критерии оценки эффективности терапии	39
2.3. Методика проведения аллергологического обследования	39
2.4 Методика проведения определения гомеостаза магния.....	40
2.5 Методика определения функции внешнего дыхания.....	41
2.7. Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе	42
2.8 Методика фармакоэкономического анализа.	43
2.9 Методики статистической обработки	44
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ДЕФИЦИТОМ МАГНИЯ.....	45
ГЛАВА 4 ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....	49

4.1 Сравнительная характеристика групп исследования	49
4.2 Динамика концентрации магния в плазме и эритроцитах в ходе исследования.....	50
4.3 Динамика клинических проявлений БА	55
4.4 Динамика уровня контроля БА в ходе исследования.....	62
4.5 Динамика уровня FeNO в ходе исследования	67
4.6 Динамика показателей ФВД в ходе исследования	71
ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ РЕЖИМОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ МАГНИЯ.....	75
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	83
ВЫВОДЫ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

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)
CER	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
ФЛУ	флутиказон пропионат
САЛ/ФЛУ	режим терапии сальметерол/флутиказон
МОН	монтелукаст
ФЛУ+ МОН	режим терапии флутиказон и монтелукаст
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ДДБА	длительно действующие β2-агонисты
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
БА	бронхиальная астма
АЛТР	антагонисты антилейкотриеновых рецепторов
Mg²⁺_{эр}	концентрации магния в эритроцитах
Mg²⁺_{пл}	концентрации магния в плазме
e[Mg2+]	концентрации магния

ВВЕДЕНИЕ

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 [57]. На сегодняшний день для базисной терапии бронхиальной астмы может использоваться широкий спектр противоастматических препаратов и их комбинаций [186; 195; 182; 148; 193; 119; 43]. Однако, результаты клинических исследований выявили между ними различия в отношении достижения контроля над заболеванием, что определило включение в рекомендации наиболее эффективных режимов в качестве режимов первого выбора [164]. Так в течение длительного времени наиболее высокоэффективными противовоспалительными средствами при БА справедливо считаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их комбинации с длительнодействующими β_2 -агонисты (ДДБА) [172; 178].

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 [57]. Однако, контролируемого течения над заболеванием достигают только 50% пациентов с БА [20; 111]. 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 персонализированного подхода к выбору наиболее подходящего варианта терапии [190; 163; 186]. Первые попытки фенотипоориентированного подбора

базисной терапии БА уже нашли отражения в последних пересмотрах международного согласительного документа по диагностике и лечению БА [57; 174; 171; 4].

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 [175; 156; 192]. 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 [171; 162; 188; 168; 163].

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 [190; 132]. 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 [7; 116; 92; 126]. Однако, доказана роль дефицита магния в патогенетических механизмах БА и возможность его влияния на эффективность противоастматических лекарственных средств [116; 117]. 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. [57] Однако, дизайны этих исследований были разработаны без учета фенотипических различий, которым уделяется особое внимание в последние несколько лет. [83] При этом при разных фенотипах БА выявлены значимые отличия патогенетических механизмов заболевания, которые могут повлиять на реализацию фармакодинамических эффектов противоастматических лекарственных препаратов. [10] При определенных фенотипах БА режимы, имеющие второстепенное по эффективности для общей популяции пациентов значение, становятся предпочтительными. [10; 83] Дефицит магния как коморбидное состояние при БА показал свое влияние на клиническое течение и патогенез аллергического воспаления. [8; 1; 66; 72; 7; 108] В ряде клинических ситуаций назначение препаратов магния приводило к повышению эффективности терапии бронхиальной астмы. [81; 176; 15; 14; 58] 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. При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения и др.)

Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов: научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение особенностей течения неконтролируемой БА у детей с сопутствующим дефицитом магния. В ходе экспериментального этапа изучено влияние коррекции магниевых дефицита на эффективность альтернативных вариантов базисной терапии БА. Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и Качественной

Клинической Практики (GCP). Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов.

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. Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области медицины. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами. 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Бронхиальная астма состояние проблемы.

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний как у детей, так и у взрослых [57]. Результаты эпидемиологических исследований указывают на постоянный рост распространенности данного заболевания во всем мире – отмечается стабильный прирост заболевших на 50% каждые десять лет. [55] Зафиксирован высокий уровень заболеваемости в различных регионах мира: от 1 до 18 %. [160; 152]. По данным, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время от астмы в мире страдает около 235 миллионов человек [152]. По подсчетам экспертов, к 2025 году, БА разовьется дополнительно у 100-150 млн. человек. [152] Астма является проблемой общественного здравоохранения не только для государств с высоким уровнем дохода, данное заболевание широко распространено во всех странах, независимо от уровня их развития. [152; 189]

На территории РФ количество официально зарегистрированных больных БА составляет 0,9% или 1 283 921 чел. По статистическим данным Министерства здравоохранения РФ число больных бронхиальной астмой ежегодно увеличивается в среднем на 7% [71]. Однако эти показатели не отражают истинного уровня распространенности данной патологии, так как статистическая оценка проводится на основе показателей обращаемости населения за медицинской помощью [189]. Так, Федосеев Г.Б. показал, что в некоторых регионах БА выявлена у 13 % обследованных, что в несколько раз превышает показатели официальной статистики [169]. По наблюдениям специалистов отмечается особенно быстрый рост распространенности хронической бронхолегочной патологии у детей, среди которой одно из первых мест занимает бронхиальная астма. [161; 57]

Истинную распространенность бронхиальной астмы позволяют оценить эпидемиологические исследования, проводимые по унифицированной методологии, основанной на рекомендациях Европейского респираторного

общества и ВОЗ. [152] Наиболее надежные и сравнимые данные по распространенности симптомов бронхиальной астмы во многих странах мира за последние годы были получены в связи с внедрением программ ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). Данные о распространенности бронхиальной астмы в России, полученные с использованием программы ISAAC, на порядок отличаются от официальной статистики и приближаются как в отношении распространенности симптомов астмы, так и в оценке структуры болезни по тяжести, к полученным в других странах: эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что бронхиальной астмой страдают 5,6-7,3% взрослого населения России; в детской популяции этот показатель повышается до 5,6-12,1%. [74] Основываясь на этих данных, можно утверждать, что проблема бронхиальной астмы для России так же актуальна, как и в других странах мира, а общее число больных бронхиальной астмой в стране приближается к 7 млн. человек, из числа которых около 1 млн. больных имеют тяжелую форму заболевания. [71]. По всем регионам России распространенность БА составляет среди детского населения 5,6-12,1%. [173; 187].

Известно, что количество тяжелых форм заболевания связано с более поздней диагностикой данной патологии. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что у подавляющего большинства больных БА дебют заболевания приходится на период раннего детства [163; 164; 161]. В то же время достаточно часто диагноз БА устанавливается спустя 5-10 лет после появления первых клинических симптомов болезни. [174; 180]. Для БА характерны: длительное прогрессирующее течение, высокие экономические затраты на базисную и экстренную терапию, значительное снижение качества жизни пациентов, что объясняет высокую социальную и медицинскую значимость данного заболевания. [176]

1.2. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей – попытка персонификации лечения.

На сегодняшний день в большинстве стран мира придерживаются единой тактики ведения пациентов с БА, которая базируется на рекомендациях международной рабочей группы Global Initiative for Asthma (GINA). На основании постоянного анализа результатов внедрения практических рекомендаций и выводов проведенных перспективных теоретических и клинических исследований в области БА, в программные документы GINA начиная с 1993 по настоящий момент регулярно вносятся изменения и дополнения. Российская национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика.» в ключевых моментах совпадает с общепринятыми подходами к диагностике, профилактике и терапии бронхиальной астмы у детей. Основной целью терапии бронхиальной астмы у детей во всем мире на сегодня считается достижение устойчивой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от степени тяжести заболевания [57; 1634; 194].

Фармакотерапия является неотъемлемой частью лечения бронхиальной астмы. Все препараты для медикаментозного лечения астмы делятся на два вида: препараты неотложной помощи и препараты базисной терапии. Современные противоастматические средства, используемые для базисной терапии, включают ИГКС как в качестве монотерапии, так и в комбинации с пролонгированными бронходилататорами, системные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты (АЛТР), биологически активные препараты [57; 98; 48].

В настоящее время доказано, что наиболее эффективными препаратами для контроля бронхиальной астмы являются ИГКС [162; 195; 125]. ИГКС в рекомендуемых дозах обладают выраженной противовоспалительной активностью, хорошо переносятся и считаются безопасными препаратами. Они показаны всем больным с персистирующим течением БА [185; 163]. Противовоспалительный эффект связан с их способностью ингибировать синтез медиаторов воспаления, уменьшать синтез противовоспалительных цитокинов, увеличивать экспрессию β_2 -адренорецепторов. При применении ИГКС

отмечается обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов, уменьшается их гиперреактивность, что способствует достижению длительной ремиссии. Проведенные исследования показали, что раннее назначение ИГКС при появлении симптомов бронхиальной астмы, существенно улучшает прогноз как в отношении легочной функции, так предотвращает перестройку дыхательных путей и развитие необратимых структурных изменений [171; 168].

Группу современных ИГКС, применяемых у детей, составляют беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон пропионат. Они оказывают минимальное системное воздействие. Побочные системные эффекты препаратов редки [21; 43; 185]. Риск возникновения побочных системных эффектов повышается с увеличением дозы и определяется индивидуальной чувствительностью организма, однако они значительно меньше по сравнению с системными глюкокортикостероидами [178; 176].

В настоящее время в качестве стартовой терапии бронхиальной астмы у детей используют ИГКС в низких дозах. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы повышение эффективности противовоспалительной терапии ИГКС может быть достигнуто их комбинацией с β 2-агонистами длительного действия. Возможна также комбинация ИГКС с теофиллинами замедленного высвобождения, АЛТР [159; 176; 57].

У детей с плохо контролируемой персистирующей бронхиальной астмой в качестве базисной терапии предпочтение отдается комбинированным препаратам, содержащим ИГКС и β 2-агонист пролонгированного действия. Фиксированная комбинация ИГКС и β 2-агониста пролонгированного действия в одном ингаляторе обладает синергизмом действия, связанным с особенностями механизма их действия на клеточном и молекулярном уровне. Глюкокортикостероиды снижают толерантность β 2-рецепторов и повышают синтез β 2-рецепторов в бронхах, а пролонгированные β 2-агонисты стимулируют неактивные глюкокортикостероидные рецепторы. Данная терапия имеет высокую терапевтическую эффективность, оказывает выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие. [57; 172]

За несколько последних десятилетий в РФ появились и были внедрены в клиническую практику только два противоастматических препарата с новыми механизмами действия: антагонисты лейкотриеновых рецепторов и моноклональные антитела к IgE. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, блокирующие рецепторы к лейкотриенам и препятствующие активации клеток-мишеней, являются одним из направлений современной фармакотерапии у детей с БА легкой и средней степени тяжести. Эти препараты являются первой медиатор специфической терапией БА [179; 165]. Антилейкотриеновые препараты представляют собой высокоселективные антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов субтипа 1 — монтелукаст (сингулар), зафирлукаст (аколат) или ингибитор 5-липоксигеназы (зилеутон). Антилейкотриеновые препараты обладают противовоспалительным свойством (тормозят синтез провоспалительных цитокинов), ингибируют раннюю и позднюю фазы астматического ответа, неспецифической гиперреактивности, оказывают умеренное бронходилатирующее действие [118; 21]. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) улучшают симптомы БА и обеспечивают бронхопротективное действие при БА у детей дошкольного возраста [165; 159; 179]. Лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов обеспечивает отчетливый дополнительный терапевтический эффект у пациентов, получающих ИГКС. Показана эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов у больных с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств и при бронхоспазме на физическую нагрузку [186; 163].

В последние годы у детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой с успехом применяется омализумаб [188; 3]. Препарат связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным рецептором, таким образом происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций. При применении препарата у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмой отмечалось достоверное уменьшение частоты обострений бронхиальной

астмы и снижение потребности в ингаляционных ГКС по сравнению с плацебо [186; 188]. Уменьшение частоты обострений бронхиальной астмы и улучшение качества жизни на фоне терапии препаратом сохранялось в течение длительного времени по сравнению с плацебо [162; 188]. Однако у небольшого количества пациентов все же сохранялись симптомы бронхиальной астмы. Поэтому вопросы индивидуального выбора терапии при различных вариантах течения БА остаются открытым [163; 13].

В связи с этим, в последние годы большое значение придается вопросу фенотипирования бронхиальной астмы [171]. Сегодня это заболевание рассматривается в первую очередь как гетерогенное, т.е. разнородное по патогенетическим и клиническим признакам [154; 57]. Известные варианты сочетания демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик часто называют «фенотипами» БА. [4; 171 ;190]. Установлено что пациенты разных фенотипических групп по-разному реагируют на назначаемую терапию, имеют разные параметры снижения ОФВ₁, разный период манифестации заболевания, а также много других отличительных признаков, которые влияют на тактику ведения пациентов [4; 154; 182]. Для понимания клинической значимости фенотипической классификации БА необходимы дальнейшие исследования.

В связи с этим, за последние годы значительно увеличилось число исследований фено/эндотипов астмы. На сегодняшний день нет единого консенсуса относительно фенотипирования БА [57; 174]. Разные авторы при выделении отдельных фенотипов и эндотипов описывают клинические и морфологические характеристики, наиболее значимые триггеры, наличие сопутствующей патологии, а также уникальные ответы на лечение. Многие из фенотипов астмы выявляются в разных возрастных группах, в том числе и у подростков. К примеру, на основании патогенетических критериев отдельных фенотипов/эндотипов, выделены Th2- и не-Th2-связанные фенотипы астмы. Th2-молекулярные фенотипы более детально охарактеризованы, они доминируют у подростков, для них описаны соответствующие клинические характеристики,

биомаркеры и даже конкретные молекулярные пути, цитокиновые профили. Не-Th2-связанные фенотипы астмы остаются менее определенными, включают больных с нейтрофильным типом воспаления. [91; 101; 166]

Вследствие изменений в парадигме астмы появлению различных фенотипов, на основании клинических признаков, многие авторы уделяют внимание проблеме коморбидности, под которой понимают сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний [190] Следует подчеркнуть, что влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально. Взаимодействие заболеваний и лекарственного патоморфоза значительно изменяет течение основного заболевания, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс [163; 190; 195; 174; 57].

Согласно Глобальной инициативе по лечению и профилактике БА 2017 г., бронхиальная астма – определяется как гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами, многие из которых выявляют в обычной клинической практике [57]:

- аллергическая БА. Чаще возникает в детском возрасте, ассоциирована в прошлом с семейным анамнезом аллергических заболеваний, таких как экзема, АР, пищевая и лекарственная сенсibilизация. В мокроте, как правило, большое количество эозинофилов – хороший ответ на ИГКС;
- неаллергическая БА. У некоторых взрослых пациентов с БА не установлено взаимосвязи с аллергическими заболеваниями. В клеточном профиле мокроты содержатся нейтрофилы, эозинофилы или несколько типов воспалительных клеток (пангранулоцитарный). Часть больных хуже отвечает на терапию ИГКС;
- астма с поздним началом. Ряд взрослых, преимущественно женщины, заболевают в более зрелом возрасте. Обычно отсутствует связь

- с аллергией. Нередко требуются более высокие дозы ИГКС, поскольку пациенты рефрактерны к терапии ИГКС;
- аспиричувствительная астма. Наблюдается приблизительно у 5–10% взрослых астматиков, редко – у детей. Чаще имеет место при неатопической астме;
 - астма с фиксированным ограничением воздушного потока. Этот фенотип, развивающийся у ряда длительно болеющих пациентов, скорее всего связан с ремоделированием дыхательных путей;
 - поздняя астма с ожирением. В ряде случаев у пациентов с избыточной массой, страдающих БА, имеют место более выраженные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление в дыхательных путях.

Кроме того, в GINA последних пересмотров проводится параллель между успехом в достижении контроля БА и коморбидными состояниями, которые могут влиять как на дифференциальную диагностику, при первичной постановке диагноза, так и на эффективность проводимой терапии, ранее выявленной и неконтролируемой бронхиальной астмы [57]. Предлагаемая оценка уровня контроля БА включает не только клинические показатели, но и анализ ряда рисков, модифицирующих неконтролируемое течение и провокацию обострений заболевания. Несомненно, независимо от степени тяжести заболевания, частота встречаемости БА в сочетании с коморбидными состояниями крайне высока [57;190].

По данным ряда клинических исследований, наиболее перспективную роль как фактора позволяющего достичь контролируемого течения БА, рассматривается уровень ионов магния [132; 5; 69]. Имеется ряд научных публикаций по изучению данного элемента у пациентов с БА [26; 6; 36; 38; 57].

1.3. Гомеостаз магния и его влияние на клинику и патогенез бронхиальной астмы у детей

Магний является важным химическим элементом, который необходимым в качестве кофактора и активатора для более чем 800 ферментативных реакций. [139] Неадекватный статус магния влияет на многие ключевые метаболические реакции и может ухудшить биохимические процессы, зависящие от достаточности этого элемента, такие как производство энергии, гликолиз, синтез нуклеиновых кислот и белков [78]. Магний также играет ключевую роль в поддержании баланса электролитов, гомеостазе кальция, натрия и калия, который необходим для стабилизации возбудимых мембран.[143]

Гомеостаз магния обеспечивается тремя физиологическими процессами: пассивной и активной абсорбцией в тонком кишечнике, депонированием в костной ткани, почечной экскрецией [40]. Важнейшим депо магния является костная ткань, в которой депонируется около 60% катиона, из которых 30% обменивается и функционирует в качестве резервуара для поддержания стабильной концентрации магния в плазме крови. Около 20% ионов магния расположены в скелетных мышцах, 19% - в других мягких тканях, авнеклеточно локализуется менее 1% от всего объема магния в организме [105].

Для оценки гомеостаза магния в клинической практике наиболее часто используется определение его концентрации в сыворотке крови. У здоровых взрослых людей общий сывороточный магний находится в диапазоне от 0,70 до 1,10 ммоль / л [127]. Однако, общая концентрация магния в сыворотке не является достоверным методом для оценки состояния гомеостаза магния, поскольку сильно зависит от концентрации фракции магния, связанного с белками сыворотки крови, и плохо коррелирует с уровнем ионизированной фракции и общим уровнем магния в организме [47]. На сегодняшний день достаточно широко в клиническую практику внедрены гемоанализаторы, которые позволяют определять концентрацию ионизированного магния в крови, но для данного показателя была показана значительная вариабельность в течение дня, что сложно учитывать в клинических и исследовательских условиях. [73] Определение концентрации ионизированного и общего магния в эритроцитах, мононуклеарах, мышечных клетках, а также проведение нагрузочных тестов с магнием позволяют получить

более объективную информацию о уровне магния в организме, но эти исследования из-за своей дороговизны, трудоемкости и высокой степени инвазивности недоступны большинству клиницистов. [34]

Наиболее часто встречаемым нарушением гомеостаза магния является формирование дефицита катиона в организме, причиной которого могут быть снижение поступления магния с пищей, снижение его абсорбции в тонком кишечнике, нарушением регуляции баланса между внутри и внеклеточным уровнем катиона, его повышенной почечной экскрецией. [127] Данные нарушения метаболизма магния могут быть как наследственно детерминированы, так и являться следствием сопутствующих заболеваний и состояний или нежелательным результатом проводимой медикаментозной терапии [139]. Термины гипомагниемия и дефицит магния обычно используются взаимозаменяемо. Однако, общее истощение магния в организме может присутствовать на фоне нормальных концентраций магния в сыворотке, а значительная гипомагниемия может быть зафиксирована у пациентов без глубокого дефицита магния в организме.[40] Поэтому более верно под гипомагниемией понимать состояние при котором наблюдается снижение концентрации магния в сыворотке крови ниже референтного уровня, а термин дефицит магния использовать только после выявления его сниженного внутриклеточного уровня. [25]

Гипомагниемия определяется как концентрацию магния в сыворотке $<0,75$ ммоль / л. [143]

Ранние признаки низкого уровня магния в организме неспецифичны и включают потерю аппетита, тошноту, рвоту, усталость и слабость. Более выраженное снижение концентрации магния в крови проявляется симптомами повышенной нервно-мышечной возбудимости, такими как тремор, мышечные судороги, нарушения сердечного ритма[. Клинические признаки и симптомы дефицита магния обычно не наблюдаются до тех пор, пока сывороточный магний не уменьшится до $0,5$ ммоль / л или ниже [70], что наиболее часто выявляется у

госпитальных пациентов (распространенность гипомagneзмии у пациентов в стационарах колеблется от 7% до 11%) [104] .

Распространенность латентного внутриклеточного дефицита магния по результатам эпидемиологических исследований гораздо выше, чем распространенность гипомagneзии и достигает по меньшей мере 42% среди молодых людей. [70] С возрастом и увеличением коморбидности распространенность дефицита магния только увеличивается. [177] Поскольку дефицит магния обычно является вторичным по отношению к другим патологическим процессам или приему лекарственных средств, особенности первичного заболевания могут утяжелять или маскировать дефицит магния [139]. Так сопутствующие гипомagneзия и дефицит магния очень часто остаются не обнаруженными в реальной клинической практике – только у каждого 10 пациента с гипомagneзией назначаются лабораторные исследования для определения этого электролита. [150; 139] При этом хронический латентный дефицит магния является важным сопутствующим состоянием во многих клинических ситуациях, внося весомый отрицательный вклад в патогенез, клиническую картину многих заболеваний и негативно влияя на эффективность проводимой фармакотерапии [34]. Многочисленные исследования доказывают, что низкий уровень потребления магния и / или хронический дефицит магния связан с повышенным риском многочисленных доклинических и клинических исходов, включая атеросклероз, гипертонию, сердечную аритмию, инсульт, изменения липидного обмена, резистентность к инсулину, метаболический синдром, диабет 2 типа, остеопороз, депрессия и другие нейropsychиатрические расстройства, а также хронические бронхологочные заболевания [25; 28; 34].

Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе и Северной Америке, указывают на двукратное снижение алиментарного поступления магния людей, потребляющих диеты западного типа, за последние 100 лет с 500 мг / сут до 175-225 мг / сут. [130; 102]. Последние данные подтверждают, что почти две трети населения в западном мире не достигают рекомендуемой суточной дозы магния, и имеют латентный дефицит магния, способствующий различным

нарушениям состояния здоровья. [102]. У пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом, имеющих элиминационные ограничения пищевого рациона, данная проблема является еще более острой. Так было продемонстрировано, что рацион питания астматиков имеет более высокий диетический воспалительный индекс (ДИ) и содержит более низкое количество противовоспалительных нутриентов, в том числе и магния, по сравнению с контрольной группой, и связан с более низким уровнем показателей функции внешнего дыхания и высокой концентрацией провоспалительных маркеров [21].

Недавние клинические наблюдения и эпидемиологические исследования выявили ассоциации между питательными элементами (магнием, кальцием, медью, цинком, селеном и витамином D) и распространенностью астмы [59; 17; 41]. Дефицит данных микронутриентов в организме по данным целого ряда исследований может приводить к повышению рисков реализации наследственной предрасположенности к астме и другим аллергическим заболеваниям из-за глубокого воздействия на иммунологические механизмы и нарушения антиоксидантой защиты организма [59; 123; 131; 145].

Потребление диетического магния неоднократно ассоциировалось с функцией легких. Так, в ряде исследований было показано, что более низкие объемные и скоростные показатели ФВД (ОФВ₁, МОС₂₅, МОС₇₅) и более высокий уровень гиперреактивности бронхов на фоне недостаточного потребления магния с пищей имеют место даже у детей без бронхолегочной патологии и гиперреактивности [29; 30]. При этом дети с более высоким уровнем магния в сыворотке крови по результатам крупного когортного исследования имеют более низкую вероятность развития астмы в будущем [129].

Гомеостаз магния у пациентов с бронхиальной астмой изучался в исследованиях как с использованием определения уровня внеклеточного (сывороточного), так и внутриклеточного уровня магния (эритроцитарного). Так у взрослых пациентов с бронхиальной астмой низкий уровень магния в сыворотке крови в одном из исследований был связан с повышенным риском развития приступов астмы и последующих госпитализаций по сравнению с риском у

пациентов с нормальным уровнем магния [40; 51; 105]. При этом в других исследованиях не было показано существенной разницы в уровне магния в сыворотке во время и между астматическими обострениями у детей с астмой [82].

Выводы другого исследования показывают, что магний может быть связан с атопией у детей и с бронхиальной астмой в частности. Низкий уровень магния в сыворотке ранее ассоциировался с симптомами бронхиальной астмы у взрослых пациентов в Нигерии [109]. Кроме того, сообщалось, что у пациентов с тяжелой астмой имеется низкий уровень сывороточного магния (уровень сыворотки $<0,74$ ммоль/л) и более высокий уровень частоты обострений и госпитализаций, чем у пациентов с бронхиальной астмой и с нормальным уровнем магния в сыворотке [110; 6].

Хорошо известно, что внутриклеточный магний является лучшим показателем отражающим дефицит магния у пациентов, чем уровень магния в сыворотке [13; 29]. Это связано с тем, что сывороточный магний отражает кратковременные изменения в потреблении магния и не является репрезентативным для оценки его внутриклеточного дефицита. С другой стороны, уровень внутриклеточного (эритроцитарного (RBC)) уровня магния был зарегистрирован как важный детерминант гиперреактивности бронхов [103]. Некоторые исследования у взрослых пациентов с бронхиальной астмой, показали, что существует значительное снижение уровня магния в эритроцитах, но не уровня магния в сыворотке крови [89; 1; 155]. Другие исследования, не продемонстрировали существенной разницы между уровнями внутриклеточного магния у пациентов с астмой вне обострения [26; 38]. В исследованиях у детей с бронхиальной астмой наиболее низкий уровень внутриклеточного эритроцитарного магния отмечался при обострении бронхиальной астмой, чем у детей вне обострения [7]. При этом концентрация магния в эритроцитах коррелировала с уровнем гистамина и количеством эозинофилов, а после купирования обострения восстанавливалась до исходного уровня, но все равно сохранялась на более низком уровне, чем в контрольной

группе. [45] У пациентов с атопической и неатопической БА отмечается более низкое содержание магния в моче и эритроцитах, по сравнению с концентрациями данного катиона в контрольной группе, а низкое содержание магния в эритроцитах коррелировало с уровнем гиперреактивности в тесте с метахолином [83]. Однако есть абсолютно противоположные данные, так в исследовании Sein H. и др. (2014) не было выявлено внутриклеточного дефицита магния у детей с бронхиальной астмой, а уровень магния никак не коррелировал с длительностью заболевания и предшествующей терапией. [128]

В ранее проведенном исследовании было показано, что наиболее информативным для выявления дефицита магния у пациентов с бронхиальной астмой является определение концентрации данного катиона в полиморфноядерных клетках (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы), в которых даже в межприступный период БА отмечается сниженное содержание этого катиона даже на фоне нормального содержания его в плазме и эритроцитах [141]

Разногласия, выявленные в исследованиях посвященных взаимосвязи дефицита магния и бронхиальной астмы, рядом авторов объясняются неодинаковой распространенностью дефицита магния в различных географических регионах, которая может быть связана с генетическими особенностями различных этносов и различиями в пищевом рационе [142]. Однако, фенотип астмы, ассоциированный с сопутствующим дефицитом магния, представляется перспективным с точки зрения клинической фармакологии, так как подразумевает возможность повышения эффективности терапии за счет коррекции дефицита магния и назначения пациентам более эффективных при данном фенотипе схем базисной терапии.

Механизмы, которые объясняют роль магния в функции легких, плохо изучены, а гипотезы в основном основаны на исследованиях в других типах клеток и органах. Тем не менее, роль магния в функции легких можно объяснить следующим: магний обладает сильным вазодилатирующим и бронходилатирующим эффектом; магний регулирует выделение ацетилхолина и гистамина; магний действует как противовоспалительный агент. [34] Из

исследований заболеваний, связанных с коронарными артериями, известно, что магний обладает вазодилатационным эффектом [141; 142]. Как и многие сосудорасширяющие средства, магний также обладает бронходилатирующим эффектом [9; 107]. Хотя механизмы, лежащие в основе бронходилатации, индуцированной магнием до конца не изучены, известно, что магний ингибирует высвобождение ацетилхолина и гистамина, которые, как известно, индуцируют бронхоспазм [24; 85; 99; 122]. Кроме того, магний может уменьшить воспаление дыхательных путей, которое лежит в основе нескольких заболеваний легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму и кистозный фиброз. В соответствии с этим, у детей которые перенесли острый бронхит отмечался дефицит магния [11; 37]. Большая часть нашего понимания роли магния в воспалении происходит из исследований в области мозга, сердца и кишечника [77; 93; 146], и только в нескольких исследованиях изучена противовоспалительная функция магния в легких. Тем не менее, общепринято, что магний защищает от воспаления за счет уменьшения окислительного стресса, ингибирования высвобождения субстанции P, а также предотвращения кальциевой токсичности путем ингибирования потенциалзависимых кальциевых каналов [77; 146; 80]. Магний также модулирует активацию NFκB, влияя на перекисное окисление липидов [18; 133]. Все вместе эти характеристики делают магний потенциальным терапевтическим средством при заболеваниях легких, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких.

Эпидемиологические данные из популяционных исследований также указывают на то, что магний оказывает бронходилатирующее действие [151] и может играть важную роль в механизмах бронхиальной астмы [23; 89; 109; 136]. Дефицит магния может быть связан с увеличением заболеваемости бронхиальной астмой, развитием одышки и сниженной функцией легких [75; 147]. Низкие запасы магния в организме усиливают внутриклеточный приток кальция, что увеличивает сократимость клеток гладкой мускулатуры бронхов [136]. Поскольку сокращение гладкомышечных клеток играет важную роль в

развитии бронхиальной астмы, дефицит магния может отрицательно влиять на достижение контроля над заболеванием [26; 88].

Дефицит магния может формироваться в результате назначения ряда лекарственных препаратов, в том числе используемых в терапии астмы. [87] Формированию и прогрессированию гипомагниемии при бронхиальной астме может способствовать длительное использование противовоспалительных и бронходилатирующих препаратов. [6]. Сообщается, что теофиллин, особенно в токсичных дозах, вызывает гипомагниемиию. [60]. Внутривенное введение теофиллина пациентам с БА вызывает повышенную экскрецию магния, вследствие чего повышается риск развития гипомагниемии. [84; 44] В исследовании KumarDasSibes и др. показали что применение длительно действующих бета-агонистов, ингаляционных стероидов и теофиллина было ассоциировано с развитием гипомагниемии и статистически значимо [81]. Доказано, что использование бета-агонистов способствует формированию клеточного дефицита магния [35; 31; 87] и не приводит к снижению уровня магния в сыворотке крови, а коррекция препаратами магния препятствует «утечке» магния из периферических тканей [32].

1.4. Опыт использования лекарственных средств на основе магния у пациентов с БА

Научно доказано, что магниий вызывает уменьшение спазма гладкомышечных клеток бронхов в результате антагонистического действия с ионами кальция [65]. Магниий обладает не только бронхолитическим действием, которое установлено у пациентов с бронхиальной астмой [68], также он способен снижать образование и выброс гистамина тучными клетками [50], уменьшать выделение ацетилхолина [79; 36; 42] и обладает седативными свойствами [184,62]. Все эти фармакологические действия обуславливают его фармакотерапевтический эффект у пациентов с бронхиальной астмой.

Назначение препаратов магния при БА возможно в двух клинических ситуациях – для повышения эффективности базисной терапии и в комплексной терапии обострений БА. Наиболее изученной является эффективность назначения

препаратов магния с целью купирования бронхообструкции, резистентной к традиционной бронхолитической терапии. Результаты 16 клинических исследований были обобщены в мета-анализе, который доказал, что использование ингаляций $MgSO_4$ в дополнение к β_2 -агонистам было эффективным в отношении улучшения легочной функции как у детей, так и у взрослых, но только при тяжелых обострениях астмы (ОФВ1 меньше чем 50%) [126,49]. Это согласуется с результатами ранее проведенных исследований, в которых частое использование β_2 -агонистов при обострении БА приводило к снижению чувствительности β_2 -адренорецепторов одновременно со снижением уровня магния в крови [116]. Однако, обобщенные результаты ряда исследований по применению ингаляционного $MgSO_4$ не установили достоверных свидетельств целесообразности использования ингаляционного $MgSO_4$ вместо β_2 -агонистов [97; 72; 7]. Все это может свидетельствовать о влиянии дефицита магния на эффективность β_2 -агонистов.

В 1940 году Haurv VG [67] был первым, кто лечил пациентов с бронхиальной астмой внутривенным введением препаратов магния для купирования обострения и снижения частоты приступов. В течение последних лет опубликовано большое количество рандомизированных контролируемых исследований с изучением влияния как ингаляционного так и внутривенного пути введения препаратов магния для лечения пациентов с бронхиальной астмой [114; 134; 12; 58].

Результаты одного из них показывают что добавление внутривенного $MgSO_4$ к стандартной терапии обострения БА у детей позволяет достичь скорейшего купирования бронхоспазма, уменьшения клинических симптомов и количества будущих госпитализаций [114]. Ряд исследований показали клиническое улучшение у пациентов с тяжелой астмой, получавших внутривенно $MgSO_4$ [134, 113,106].

В исследованиях с использованием внутривенной инъекции сульфата магния респираторная функция несколько повышалась у взрослых, но наиболее значимые улучшения были обнаружены у детей, что привело к снижению частоты

госпитализации пациентов [100]. Выявленная способность $MgSO_4$ при добавлении к стандартному лечению БА, приводит к более быстрому уменьшению гиперреактивности бронхов [58,12], что обуславливает потенциальные положительные эффекты магния при бронхиальной астме и позволило многим авторам ожидать положительный эффект от профилактического назначения препаратов магния у пациентов как в не обострения БА [64; 120], а также у пациентов, с обострением бронхиальной астмы [76; 54].

В другом исследовании получавшие магний пациенты, имели меньшее количество обострений БА и использовали меньшее количество доз бронхолитика короткого действия по сравнению с группой плацебо. Отличий между группами по показателям ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ1, МОС25, МОС75, индекс Тиффно) установлено не было [138]. Что сопоставимо с данными другого исследования, где на фоне приема препаратов магния потребовалось меньшее количество доз бронходилататора, но не было отмечено значимых различий в клинике и динамике ФВД по сравнению с группой-плацебо [13]. В другом исследовании у взрослых пациентов с БА назначение магния на 6 месяцев увеличило провокационную дозу метахолина, улучшило показатели ПСВ, уровень контроля по АСQ –тесту, но никаких существенных изменений из маркеров магниевого статуса установлено не было [15].

Хотя до сих пор в отношении показателей ФВД, снижения дозы ИГКС и уменьшения потребности в препаратах неотложной помощи на фоне добавления препаратов магния к противоастматической терапии однозначных результатов не получено [80; 56; 100]. При этом, в современной редакции GINA-2017 назначение магния сульфата внутривенно может быть показано для терапии обострения БА у взрослых пациентов с ОФВ1 25-30% от должных значений; у детей с ОФВ1 не достигшим 60% от должного через 1 час после начала лечения [170; 16; 112; 115], а также у взрослых и детей при отсутствии ответа на стартовую терапию.

В соответствии с российскими национальными рекомендациями $MgSO_4$ назначается у больных с тяжелым обострением БА, которые получают максимальную ингаляционную бронхолитическую терапию и системные КС и не дают адекватного ответа в условиях палаты интенсивной терапии. Однократно назначается 1,2–2 мг $MgSO_4$ внутривенно в течение 20 минут или 2,5 мг изотонического раствора $MgSO_4$ (259 ммоль/л) через небулайзер. Однако отмечается, что сульфат магния по данным показаниям в РФ не зарегистрирован, а эффективность его внутривенного введения при лечении обострений БА у детей раннего возраста не изучалась [189; 176]. Недавно были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования MAGNEsium Trial In Children (MAGNETIC), показывающие возможности использования небулизированного магния для скорейшего купирования тяжелых приступов бронхообструкции у детей [117].

Существуют результаты исследований, у детей с неконтролируемым течением заболевания на базисной терапии, в которых дополнительная терапия таблетированными формами препарата магния приводит к снижению числа обострений [138, 72]. Однако, официальных рекомендаций по использованию препаратов магния в межприступный период БА на сегодняшний день нет.

Уровень контроля БА, объем и вариант базисной терапии, возраст пациентов и другие факторы могут влиять на эффективность препаратов магния, добавляемых к базисной терапии БА [15]. Более высокую эффективность от назначения препаратов магния можно ожидать у пациентов с исходным дефицитом данного микроэлемента. Однако, международных исследований, учитывающих этот фактор, нам найти не удалось.

1.5. Фармакоэкономика персонализированных подходов к терапии БА.

Бронхиальная астма по объему затрат относится к дорогим заболеваниям, так как имеет хронический характер течения и требует постоянной длительной терапии. Отмечаемый на протяжении долгого времени неуклонный рост

распространенности БА во всем мире, а так же большая доля случаев тяжелого течения заболевания являются главными причинами роста финансовых затрат, связанных с терапией данного заболевания [175]. Эта проблема является международной, независимо от политического и экономического пути развития государства.

Бронхиальная астма относится к заболеваниям, исход которых непосредственно зависит от назначаемого лечения [169]. Эффективность выбранной терапии влияет на самочувствие пациента, качество его жизни, уровень активности и прогноз заболевания [86; 194]. Важными критериями при выборе медикаментозного лечения БА является также время наступления терапевтического эффекта и продолжительность периода без обострений (контролируемая астма). Поэтому целью лечения бронхиальной астмы является улучшение контроля над ее течением, а в идеале - достижение полного контроля [181; 183]. Назначение своевременного и адекватного объема базисной терапии позволяет повлиять на прогрессирование заболевания и снизить частоту случаев с тяжелым течением заболевания и экономические затраты связанные с лечением данной группы пациентов.

Сложность патогенеза БА, фенотипическая гетерогенность, а как следствие множество терапевтических мишеней с еще более широким перечнем фармакологических субстанций на них воздействующих, объясняют необходимость сравнения эффективности использования различных лекарственных препаратов, их комбинаций, а также альтернативных фармакотерапевтических режимов в клинической практике с обязательной оценкой затратной составляющей [175]

Наиболее высокоэффективными противовоспалительными средствами при БА как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения являются ИГКС. Поэтому, оценивая эффективность новых вариантов терапии БА, прежде всего, проводят сравнение с эффективностью базисной терапии ИГКС [2].

Между собой ИГКС в эквивалентных дозах являются близкими по противовоспалительной эффективности. Преимущества одних лекарственных

препаратов ИГКС перед другими связаны с различными средствами доставки, удобства применения которых могут быть предпочтительными для различных групп пациентов и влиять на экономические последствия их использования. [185].

Для детей с легкой астмой низкие дозы флутиказона имели более низкую стоимость и более высокую эффективность по сравнению с монтелукастом, особенно у пациентов с большим воспалением дыхательных путей, что подтверждается повышенными уровнями FeNO и большей чувствительностью к метахолину. [148] В тоже время результаты другого исследования продемонстрировали, что добавление монтелукаста к ингаляционному будесониду является эффективной и хорошо переносимой альтернативой удвоению дозы будесонида у взрослых пациентов с астмой, которые не достигли контроля на низких дозах будесонида [118]. По данным мета-анализа для подростков и взрослых с неконтролируемой бронхиальной астмой при ежедневном использовании ИКС, добавление анти-лейкотриенов выгодно в отношении снижения числа обострений астмы, улучшения функции легких и повышению частоты достижения контроля астмы по сравнению с той же дозой ИКС [21].

Прием комбинированных препаратов ИГКС и ДДБА по данным клинических исследований способствует лучшему достижению частичного и полного контроля БА в отличие от приема монотерапии ИГКС в более высоких дозах. Исследование CONCEPT показало, что терапия комбинированными препаратами сальмотеролом/флутиказоном и формотеролом/будесонидом позволила достигнуть контроля симптомов бронхиальной астмы у 51,8-68,5% пациентов [193; 43]. Поэтому данные режимы терапии были рекомендованы как режимы первого выбора на 3 ступени базисной терапии БА по GINA.

Дальнейшие попытки повысить эффективность базисной терапии БА комбинацией ИГКС и ДДБА привели к разработке и внедрению режима SMART – (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy), который предлагает использование единого ингалятора для постоянной противовоспалительной терапии БА и для

купирования симптомов. Концепция SMART была одобрена в странах Евросоюза в 2006 году [52]. Ее эффективность и фармакоэкономические преимущества были доказаны в ходе шести крупных рандомизированных исследований с участием 14219 больных. Они показали, что использование SMART обеспечивает лучшую профилактику обострений БА и более высокую степень контроля по сравнению с приемом более высоких доз ИГКС [2; 144]. При этом затраты на терапию БА в этом случае примерно на 25% снижаются. [119].

Проведенный А.Н.Цой и др. в 2005 г. экономический анализ показал, что в экономических условиях РФ применение SMART позволяет существенно сократить экономическое бремя заболевания и ожидать снижения общего бремени БА не менее чем на 57 тыс. руб./год на каждого больного БА. [191; 192].

Отсутствие клинического эффекта на фоне приема режимов базисной терапии высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА, трактуется как тяжелая БА и ставит вопрос о следующем уровне персонализации лечения – назначении биопрепаратов с таргетным механизмом действия. [3] На данном этапе от результатов фармакоэкономических исследований зависит, будет ли внедрен данный метод лечения и финансово поддержан государственной системой здравоохранения, так как дороговизна такой терапии всегда приводит к увеличению стоимости заболевания. [156]

Повышение эффективности лечения на ранних ступенях базисной терапии по GINA позволит снизить экономическое бремя, связанное с применением новых дорогостоящих методов лечения у пациентов с тяжелой БА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Описание исследования.

Работа была выполнена в клинике на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета (Зав. кафедрой академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор В.И. Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ. Клинико-инструментальная часть исследования проводилась на базе НУЗ ОКБ ОАО «РЖД» на ст. Волгоград-1 в Волгоградском областном центре аллергологии и иммунологии.

2.2. Методика проведения рандомизированного проспективного сравнительного открытого исследования.

Дизайн исследования: открытое сравнительное проспективное, рандомизированное исследование в параллельных группах. С целью решения поставленных задач было обследовано 75 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет с установленным диагнозом бронхиальная астма (GINA 2011), соответствующих критериям включения в исследование:

Критерии включения в исследование:

- 1) Верифицированный на основании данных анамнеза,, клинической картины и результатов лабораторного обследования диагноз «бронхиальная астма» (согласно рекомендациям GINA, 2011 и «Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 2008 г.)
- 2) Уровень общего иммуноглобулина E (IgE) выше 100 МЕ/мл являлся показателем наличия атопии или же положительные результаты кожно-скарификационных проб, хотя бы с одним аллергеном.

- 3) Диагноз бронхиальной астмы, требующей назначения базисной терапии 2 ступени по GINA (2011), т.е. прием низких доз ИГКС (эквивалент <math><250\text{мкг}</math> флутиказона сухого порошка в сутки) или АЛТР, в течение не менее 12 месяцев до включения в исследование.
- 4) Базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации;
- 5) Уровень $\text{Fe}_{\text{NO}} > 25 \text{ppb}$ у детей старше 12 лет и $\text{Fe}_{\text{NO}} > 20 \text{ppb}$ у детей младше 12 лет;
- 6) Отсутствие контроля БА по ACQ-5 тесту (значение $\text{ACQ5} \geq 1,5$) или критериям GINA, 2011 (наличие трех и более признаков: дневные симптомы более 2 раз в неделю, или любые ограничения активности, или любые ночные симптомы, или потребность в препаратах неотложной помощи более 2 раз в неделю или $\text{ОФВ1} < 80\%$ от должного значения)
- 7) Адекватная техника дыхания при оценке параметров ФВД для детей старше 6 лет.

Критерии исключения из исследования:

- 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) Одновременное участие в другом клиническом исследовании.
- 9) Аллергенспецифическая терапия на протяжении последнего года до момента включения в исследование.
- 10) Наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации.
- 11) Дети и подростки из социально-неблагополучных семей

- 12) Дети и подростки из домов ребенка, детских домов
- 13) Отказ пациентов или их родителей от участия в исследовании на любом этапе

При наличии хотя бы одного критерия исключения пациенты в исследование не включались.

До начала любых процедур, связанных с исследованием у всех пациентов, соответствующих всем критериям отбора, а также у их законных представителей, было получено информированное согласие. У всех пациентов исходно производилось определение уровня магния в плазме и эритроцитах.

Стратификация проводилась по уровню эритроцитарного магния ($\geq 1,65$ ммоль/л и $< 1,65$ ммоль/л), а также по ступени базисной терапии, предшествовавшей включению в исследование. По полученным результатам пациенты были разделены на 2 когорты, с дефицитом и нормальным уровнем эритроцитарного магния. Затем в ходе стратификационной рандомизации было сформировано 6 групп, в зависимости от назначенной базисной терапии и уровня эритроцитарного магния (рисунок 2.1):

Группа 1 - пациенты (n=10) с уровнем магния в эритроцитах больше или равным 1,65 ммоль/л, получавшие терапию АЛТР и низкие дозы ИГКС

Группа 2 - пациенты (n=15) с уровнем магния в эритроцитах больше или равным 1,65 ммоль/л, получавшие комбинацию низких доз ИГКС с ДДБА

Группа 3 - пациенты (n=10) с уровнем эритроцитарного магния ниже 1,65 ммоль/л, получавшие терапию АЛТР и низкие дозы ИГКС, без коррекции уровня эритроцитарного магния

Группа 4 - пациенты (n=15) с уровнем эритроцитарного магния ниже 1,65 ммоль/л, получавшие комбинацию низких доз ИГКС с ДДБА, без коррекции уровня эритроцитарного магния

Группа 5 - пациенты (n=10) с уровнем эритроцитарного магния ниже 1,65 ммоль/л, получавшие терапию АЛТР и низкие дозы ИГКС. Пациентам данной группы производилась коррекция дефицита магния, препаратом МагнеВ6-форте

(Sanofi-Aventis, Франция) внутрь в дозе 400 мг/сут по ионизированному магнию (Mg^{2+}) в 4 приема. Длительность данной терапии была один месяц.

Группа 6 - пациенты ($n=15$) с уровнем эритроцитарного магния ниже 1,65 ммоль/л, получавшие комбинацию низких доз ИГКС с ДДБА, также как и предыдущая подгруппа, пациенты получали коррекцию уровня эритроцитарного магния.

Все пациенты включенные в исследование, в зависимости от распределения по группам получали базисную терапию в возрастных дозировках следующими препаратами:

- аэрозоль для ингаляций дозированный Салметерол+ Флутиказон (Сал/Флу) (25/50 мкг, 25/125 мкг, 25/250 мкг)– Серетид (ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» - Россия)
- аэрозоль для ингаляций Флутиказон (Флу)(50 мкг и 125 мкг)- Фликсотид (ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг Россия»)
- таблетки Монтелукаст (Мон) (5 и 10 мг)- Сингуляр (МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк. (Швейцария))

Для неотложной терапии использовался Сальбутамол 100 мкг (Вентолин) (ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» - Россия).

В течение исследования базисная терапия БА у пациентов могла подвергаться пересмотру по истечению 12 недель наблюдения. В соответствии с рекомендациями GINA (2011) пациентам, не достигшим клинического контроля за 12 недель предшествующей терапии, базисная терапия была увеличена на одну ступень. В таком случае пациентам назначалась комбинация средних доз флутиказона, в сочетании сальметеролом независимо от режима стартовой терапии. При этом, у данных пациентов через 24 недели исследования учитывался только показатель достижение контроля и процент обострений. В случае развития обострений пациенты госпитализировались для лечения в Волгоградский областной детский центр аллергологии и иммунологии (НУЗ "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД") и им проводилась терапия для купирования обострения, в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Уменьшение объема базисной терапии «stepdown» принималось на очередном визите после достижения пациентом постоянного 12 недельного контроля по критериям GINA. Пациенты достигшие контролируемого течения переводились на ступень ниже и им назначался флутиказон в низких дозах, вне зависимости от предшествующего режима базисной терапии.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по следующим критериям:

1. Выраженность основных симптомов бронхиальной астмы по критериям GINA (2011) (дневные симптомы менее 2 раз в неделю; отсутствие ограничения активности; отсутствие ночных симптомов; отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи; увеличение объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) более <80% от должных значения).
2. Для оценки уровня контроля БА были использованы опросники ACQ-5 (Asthma control questionnaire, автор Juniper E.F). У детей в возрасте от 6 до 10 лет опросник заполнял врач-исследователь, а у детей старше 11 лет самостоятельно пациентом. Оценка проводилась ежемесячно
3. Показатели функции внешнего дыхания (спироанализатор «FlowScreen», фирмы «ErichJaeger»):
 - исходные показатели проходимости дыхательных путей;
 - пробы с салбутамолом и атровентом для определения признаков латентного бронхоспазма и обратимости бронхиальной обструкции под влиянием бронхолитиков;Данные показатели оценивались через 3 и 6 месяцев после начала терапии.
4. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) для оценки выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях, его определение проводили ежемесячно на протяжении всего исследования.

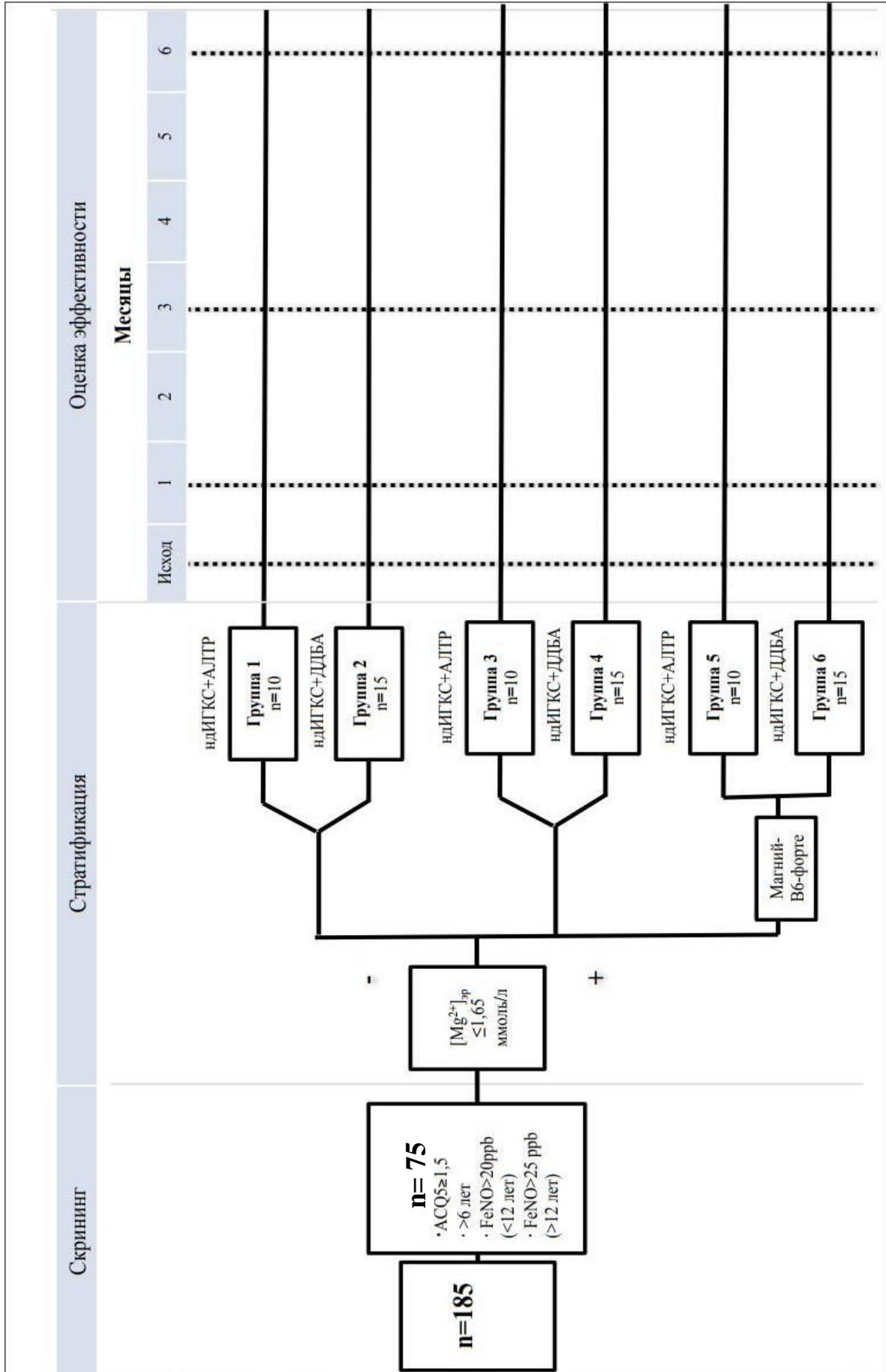


Рисунок 2.1 Дизайн исследования

2.3. Критерии оценки эффективности терапии

Для количественной оценки уровня контроля над симптомами БА использовали АСQ-5, который включает в себя 5 вопросов с 6-бальной шкалой ответов. Общий балл АСQ-5 вычисляется как среднее арифметическое для 5-ти ответов:

- <0,5-0,75 - контролируемое течение БА
- 0,75-1,5 - частичный контроль БА
- >1,5 – неконтролируемое течение БА.

Кроме этого, критерием оценки эффективности проводимой базисной терапии являлся уровень контроля по GINA (2011) Учитывались дневные симптомы, ограничения активности, ночные симптомы и отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи. На каждом визите пациент заполнял индивидуальную анкету из которой в дальнейшем рассчитывалось количество бессимптомных дней, достижение 12 недельного контроля и частота обострений заболевания за период исследования.

2.3. Методика проведения аллергологического обследования

В ходе исследования проводилось комплексное аллергологическое обследование, включающее:

- сбор аллергологического анамнеза;
- сбор пищевого анамнеза;
- определение общего и специфического (по показаниям) IgE;
- проведение кожно-скарификационного тестирования

Аллергологический анамнез собирали по методике разработанной в НИАЛ АМН СССР под руководством академика АМН СССР А.Д. Адо. В ходе сбора анамнеза, уточнялись общие жалобы, выяснялось наличие симптомов, их интенсивности, устанавливались данные о начале заболевания, времени появления первых симптомов, особенностях их протекания, об условиях, в

которых аллергическая реакция выражена максимально, о наличии подобных заболеваний у родственников, о жилищно-бытовых условиях (состояние жилого помещения, наличие домашних животных). Реакции на вводимые ранее препараты, вакцины, а также связь заболевания с воспалительными заболеваниями дыхательных путей, физическими нагрузками, и климатом. Эффективность противоастматической терапии. Затем после подробного сбора анамнеза назначались следующие методы диагностики.

Определялся уровень общего IgE методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов для определения IgE ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Кровь сдавалась утром (в период с 8 до 11 часов), натощак (не менее 8 и не более 14 часов голодания).

2.4 Методика проведения определения гомеостаза магния

Уровень магния в эритроцитах и сыворотке крови определяли с помощью метода "определение магния по цветной реакции с титановым жёлтым", описанным В.В. Меньшиковым (1987).

Для определения концентрации магния в плазме крови и эритроцитах забор крови производили из вены. Кровь гепаринизировали с целью предотвращения выпадения фибрина и фиксации в сгустке исследуемого иона. Центрифугирование пробы проводили не позднее 2-х часов после её взятия, более длительное хранение эритроцитов во взвешенном состоянии сопровождается выделением из них магния и возрастанием его уровня в сыворотке.

Количественное определение магния в сыворотке крови проводилось фотометрическим методом по цветной реакции с титановым жёлтым. Измерением на спектрофотометре НІТАСНІ U-2900 при длине волны 540 нм. Магний в щелочной среде образует комплекс красного цвета с титановым жёлтым. Присутствие гидроксиламина стабилизирует окраску. При анализе сыворотки или эритроцитов белки осаждали вольфроматом натрия. Окончательный уровень магния эритроцитов корректируется в соответствии с формулой:

Магний эритроцитов = обнаруженный магний \times 100/ PCV (Corica F., Allegra F., R. Ientileetal., 1999). Средние нормальные показатели уровня магния в эритроцитах составляют 1,65 - 2,65 ммоль/л, в плазме 0,7 — 1,2 ммоль/л (Меньшиков В.В., 1987).

Уровень магния изучался исходно, через 3 и 6 месяцев от начала терапии

2.5 Методика определения функции внешнего дыхания

Изучение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) позволило получить объективную оценку нарушений респираторного тракта, их степень выраженности, а также проследить изменения функции внешнего дыхания у пациентов в ходе исследования. Всем больным в разные периоды исследования проводилась ФВД на компьютерном спироанализаторе FlowScreen (Jaeger, Германия).

С помощью кривых «объем-время» и «поток-объем» определялись следующие параметры: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), максимальная скорость потока воздуха при форсированном выдохе (ПСВ), мгновенная максимальная скорость потока при объеме выдоха (МОС), равном 50% форсированной ЖЕЛ – МОС50% (проходимость средних бронхов), МОС 25% (проходимость на уровне мелких бронхов), учитывали соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ%. После определения исходных показателей, определялась обратимость бронхиальной обструкции с препаратами. Для этих целей были использованы следующие препараты:

1) Бета-адреномиметик сальбутамол (Вентолин – GlaxoSmithKline (Россия)) 200 мкг с оценкой пробы через 20 минут;

2) М-холинолитик ипратропия бромид (Атровент-Н – Boehringer Ingelheim International (Германия)) 40 мкг повторная оценка результатов производилась через 40 минут.

Для оценки степени произошедших изменений бронхиальной проводимости полученную разницу между абсолютными величинами выражали в процентах к

исходным значениям. Увеличение ОФВ1 на 15 % и более от исходных показателей свидетельствовало об обратимости бронхиальной обструкции. Отрицательный тест не исключал диагноз бронхиальной астмы, при легком течении бронхиальной астмы или наличии адекватной базисной терапии, показатели функциональных тестов могли не изменяться.

Для уменьшения погрешности результатов бронходилатационных тестов отменялась проводимая бронхолитическая терапия (β 2-агонисты короткого действия – за 6 часов до начала теста, β 2-агонисты длительного действия – за 12 часов). Если пациент базисно принимал комбинацию ИГКС + β 2-агонисты длительного действия –то пропускался прием препарата за 12 часов, до момента начала исследования.

2.7. Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе

Определение концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе проводилось с помощью портативного анализатора окиси азота NObreath, (производства компании Bedfont.Scientific.Ltd., Англия.) который позволял измерить долю оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) в ppb.

Измерение проводилось не ранее чем через 2 часа после последнего приема пищи. После нескольких обучающих попыток и достижения адекватной дыхательной техники, пациенту производилось трехкратное измерение содержания оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Для этого пациент делал один выдох с низкой скоростью потока (50 мл/с) и поддержанием положительного давления на выдохе, в течение 10 сек.(Рекомендации Американского торакального и Европейского респираторного общества, 2005 г.) Наличие зрительного индикатора потока, на дисплее прибора, позволяло детям поддерживать интенсивность потока при выдохе постоянной.

Оценка результатов проводилась исходя из рекомендаций производителя прибора. Для детей до 12 лет уровень FeNO определялся: низкий - ≤ 20 ppb; средний - 21 – 44 ppb; высокий - ≥ 45 . Для детей старше 12 лет уровень FeNO

трактовался по следующим параметрам: низкий - ≤ 25 ppb; средний - 26 – 49 ppb; высокий - ≥ 50 .

2.8 Методика фармакоэкономического анализа.

Результаты проспективной части клинического исследования были использованы при проведении сравнительного фармакоэкономического анализа назначения альтернативных фармакотерапевтических режимов базисной терапии бронхиальной астмы у детей с магнидефицитным фенотипом данного заболевания и в условиях коррекцией дефицита магния. В качестве критериев клинической эффективности через 12 недель были выбраны следующие критерии:

- достижение 1 бессимптомного дня;
- достижения одного случая контролируемого течения через 12 недель;
- достижения одного постоянного контроля в течение 12 недель;
- достижение 1 случая течения астмы без развития обострения

Эффективность через 24 недели оценивалась по следующим критериям:

- достижение 1 бессимптомного дня;
- достижения одного случая контролируемого течения через 24 недели;
- достижения одного случая постоянного 12 недельного контроля;
- достижение 1 случая течения астмы без развития обострения

Расчет коэффициента «затраты-эффективность» производился по формуле: $CER=C/E$, где:

CER – коэффициент «затраты-эффективность»,

C – прямые затраты,

E – эффективность лечения.

По результатам полученным в ходе 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) по формуле: $ICER=(D1-D2)/(E1-E2)$, где:

ICER - инкрементальное соотношение «затраты-эффективность»,

D1 - прямые затраты первого метода лечения,

D2 – прямые затраты второго метода лечения,

E1 – эффективность первого метода лечения,

E2 – эффективность второго метода лечения.

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.

Информацию о затратах на лекарственную терапию получили из Государственного реестра предельных отпускных цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.); стоимость суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы – из Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской области от 29.03.2013г.

2.9 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 (m).

Для распределений сильно отличающихся от нормального рассчитывали медианы и квартили (Me (LQ; UQ)). Для установления внутригрупповых различий между исходными и результатами в процессе наблюдения использовали критерий Фридмана и Даннета; для межгрупповых сравнений - критерии Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ 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), данную группу составили пациенты, обратившиеся за консультативной и стационарной медицинской помощью в Волгоградский областной центр аллергологии и иммунологии (НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД»). Из числа всех скрининговых пациентов у 44 пациентов были выявлены анамнестические критерии исключения:

- Отказ пациентов или их родителей от участия в исследовании (n=16);
- Наличие клинических признаков инфекции дыхательных путей за 1 месяц до момента включения в исследование (n=14);
- Обострение астмы в течение 1 месяца до момента включения в исследование (n=10);
- АСИТ на протяжении последнего года до момента включения в исследование (n=2);
- Наличие сопутствующей сердечной или почечной патологии (n=2).

У всех пациентов, включенных в следующий этап исследования (141 пациент), проводилось определение концентрации ионов магния в плазме и эритроцитах. 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. Исходя из полученных результатам пациенты были разделены на 2 когорты, с дефицитом магния в эритроцитах (n=58) и нормальным уровнем эритроцитарного магния (n=83).

В когорте пациентов, с референтным уровнем эритроцитарного магния, имелись критерии невключения:

- Пересмотр базисной терапии в течение предыдущих 12 недель (n=13);
- Уровень оксида азота менее 20ppb (n=11);

– Нарушена техника дыхания при оценке параметров ФВД (n=9);

В когорте пациентов, с дефицитом магния, также отмечались критерии невключения:

- Пересмотр базисной терапии в течение предыдущих 12 недель (n=5);
- Уровень оксида азота менее 20ppb(n=3).

Сравнение групп пациентов без эритроцитарного дефицита магния (группа А) (n=50) и пациентов с дефицитом эритроцитарного магния (группа В) (n=50), приведено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 Сравнительная характеристика пациентов с неконтролируемой БА с дефицитом и без дефицита магния

		БА без дефицита Mg (n=50)		БА с дефицитом Mg (n=50)		P
		M	SE	M	SE	
Параметры		M	SE	M	SE	P
Возраст, лет		15	1,85	14	1,81	p>0,05
Рост, см		158	17,7	158	15,3	p>0,05
Вес, кг		47	14,15	50	12,8	p>0,05
Стаж болезни, лет		1,73	1,5	1,81	1,6	p>0,05
Клиника БА за последнюю неделю	Дневные симптомы, количество эпизодов	3	1,46	3,4	1,47	p>0,05
	Ограничение активности, количество эпизодов	1	0,63	1,48	0,68	p>0,05
	Ночные симптомы, кол-во эпизодов	1	0,87	1,18	0,8	p>0,05
	Потребность в КДБА, количество доз	9	3,2	9,24	3,27	p>0,05

Полученные группы пациентов, с дефицитом эритроцитарного магния и его нормальным уровнем, были статистически сопоставимы по возрасту, росту, весу и стажу заболевания. Также статистически достоверных различий не было выявлено 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 селективных β_2 -агонистов.

В группе с дефицитом эритроцитарного магния уровень FeNO был выше на 4,7% по сравнению с группой с нормальным его уровнем в эритроцитах. Однако данные различия были статистически не значимыми ($p > 0.05$). (рис. 3.1.)

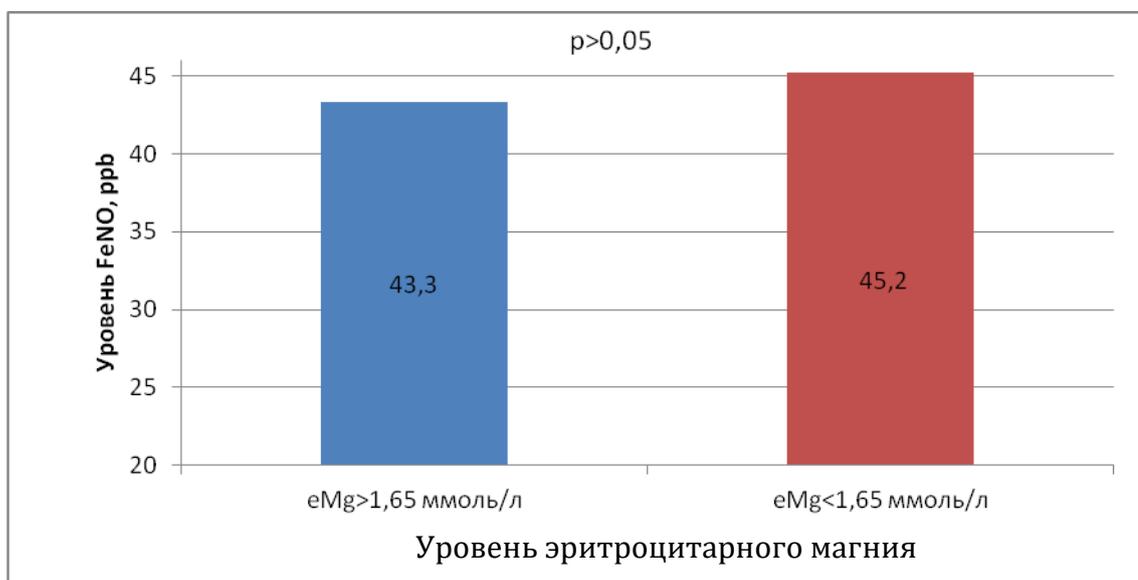


Рисунок 3.1. Уровень FeNO у пациентов с различным уровнем магния

Пациенты обеих групп имели неконтролируемое течение бронхиальной астмы по критериям GINA. При оценке уровня контроля БА по данным опросника ACQ-5 средний результат в баллах в сравниваемых группах был сопоставимым между группами. (рис. 3.2.)

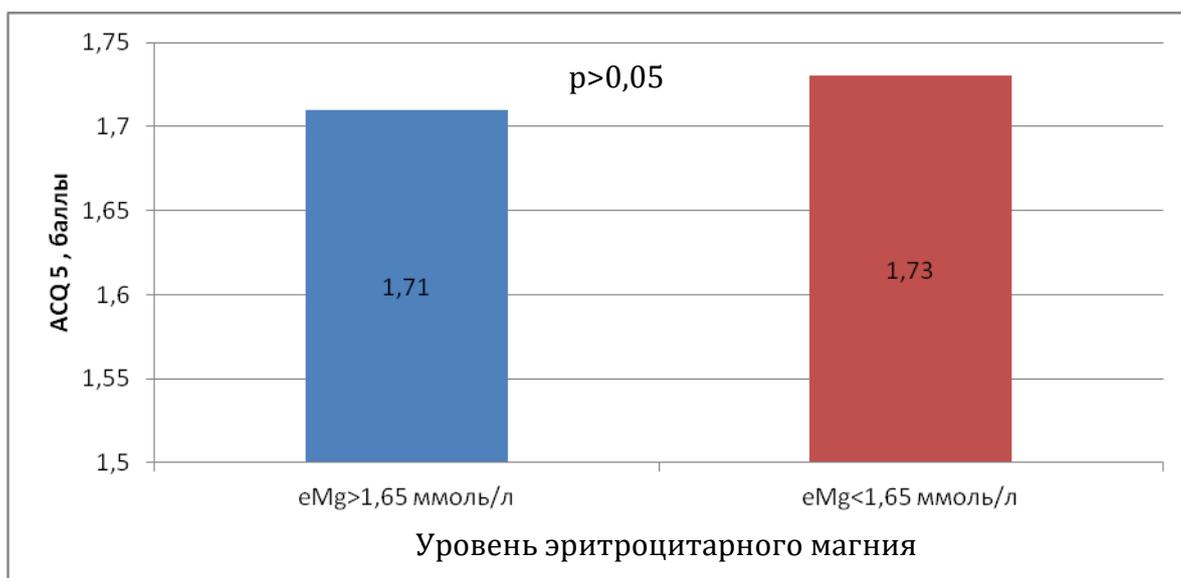


Рисунок 3.2. Результаты ACQ-5 теста в группах с различным уровнем магния

Оценка показателей функции внешнего дыхания позволила выявить статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами – в группе пациентов с дефицитом магния показатели МОС50 и МОС25 были на 14% и 17,5% ниже, чем в группе с нормальным уровнем магния в эритроцитах. (рис.3.3)

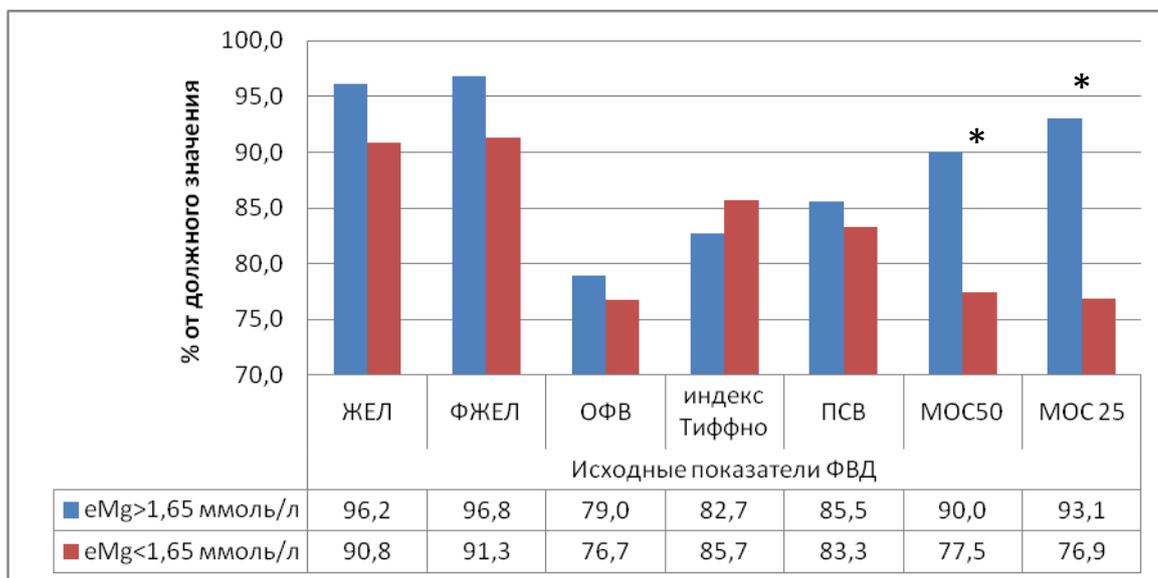


Рисунок 3.3. Показатели ФВД в группах с исходно различным уровнем магния.* - достоверные различия между группами ($p < 0.05$)

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 (МОС50 и МОС25). Различий между группами в отношении другим показателям ФВД, выраженности клинических симптомов БА, потребности в симптоматической терапии, уровне аллергического воспаления в дыхательных путях в результате анализа установлено не было.

ГЛАВА 4 ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

4.1 Сравнительная характеристика групп исследования

В ходе стратификационной рандомизации было сформировано 6 групп, в зависимости от назначенной базисной терапии и уровня эритроцитарного магния. В результате в проспективную часть исследования было включено 75 детей, в возрасте от 6 до 18 лет (мальчиков 58, девочек 17), средний возраст составил $14,2 \pm 1,82$ лет с диагнозом бронхиальная астма, соответствующих критериям включения/невключения в исследование. Исходно, все пациенты, включенные в исследование находились на 2 ступени базисной терапии бронхиальной астмы. Характеристика пациентов включенных в исследование представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Общая характеристика пациентов включенных в исследование

Параметры		М	SE
Возраст, лет		14,2	1,82
Рост, см		157,41	16,1
Вес, кг		50,64	13,21
Клиника БА за последнюю неделю	Дневные симптомы, количество эпизодов	2,96	1,36
	Ограничение активности, количество эпизодов	1,44	0,66
	Ночные симптомы, кол-во эпизодов	1,17	0,84
	Потребность в КДБА, количество доз	4,13	1,54
Уровень контроля	АСQ 5, баллы	1,8	0,19
Параметры		n	%
Базисной терапия	АЛТР	30	40
	ИГКС	45	60

У всех пациентов и их родителей/законных представителей предварительно было получено информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании (одобренное РИЭК, 2011г, выписка №23).

Подробные характеристики сформированных групп пациентов включенных в исследование представлены в таблице 4.2. Проведенный статистический анализ сформированных групп показал отсутствие различий по исходным показателям.

4.2 Динамика концентрации магния в плазме и эритроцитах в ходе исследования

Исходно у всех пациентов был определен уровень ионов магния в плазме (Mg^{2+} пл.) и эритроцитах (Mg^{2+} эр.). Средняя концентрация Mg^{2+} пл. у пациентов с бронхиальной астмой включенных в исследование составила $0,954 \pm 0,13$ ммоль/л и была выше 0,7 ммоль/л (референтное значение) у всех пациентов. Исходно по Mg^{2+} пл. статистически значимых различий между группами установлено не было. Результаты статистического анализа динамики Mg^{2+} пл., между группами и в группах в ходе исследования приведены в таблице 4.3.

К 3 месяцу между показателями Mg^{2+} пл., в сформированных группах, были выявлены статистически значимые различия (критерий Краскела — Уоллиса = 0,007). 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. ($p > 0,05$)

В результате стратификационной рандомизации были сформированы 2 группы (1 и 2 группы) с нормальным уровнем внутриклеточного магния (Mg^{2+} эр. $\geq 1,65$ ммоль/л). Исходно через 3 и 6 месяцев исследования, между данными группами статистически значимых различий, в отношении данного критерия выявлено не было. У пациентов 3,4,5 и 6 групп исходный уровень [Mg^{2+}] эр. был ниже 1,65 ммоль/л, что расценивалось как проявление тканевого дефицита магния. Концентрация магния в эритроцитах исходно и в динамике представлена в таблице 4.4.

Табл. 4.2. Характеристика групп пациентов (Ме[Q1;Q3])

№ группы		1 гр. Флу+Мон	2 гр. Сал/Флу	3 гр. Флу+Мон	4 гр. Сал/Флу	5 гр. Флу+Мон	6 гр. Сал/Флу
Критерии	Ед.						
Возраст	лет	15 [12,6;16]	14 [12,5;15]	13[12;15,5]	14[13;16,5]	13,5[12,3;15]	15[12,5;15,5]
Пол (м/ж)	п	9/1	11/4	7/3	10/5	8/2	11/4
Вес	кг	45,5[38;59,3]	47[36;61]	46[41,5;59,3]	50[44,5;63]	49,5[38,8;60,3]	53[36,5;58,5]
Рост	см	155,5[141;168,5]	158[143,5;172]	155[150,25]	159[148,5;173]	159,5[144,5;172,5]	160[145,5;167]
Контроль GINA	ч/к, п	4	5	3	6	5	7
	н/к, п	6	10	7	9	5	8
Общий IgE	МЕ/мл	368 [305;577]	583 [312;711]	270 [204;394]	354[281;584]	184,5 [153;457]	301 [250;523]
FeNO	ppb	60,5 [54,3;67,3]	72 [63,5;86]	39,5 [33,5;42,7]	39 [36,5;45]	35,5 [26,3; 42,3]	40 [28,5;57]
Mg²⁺пл	ммоль/л	0,98 [0,92;1,06]	0,92 [0,86;0,99]	0,9 [0,85;1,05]	0,91 [0,82;1,08]	0,91 [0,89;1,02]	0,95 [0,82;1,04]
Mg²⁺эр	ммоль/л	2,01 [1,97;2,03]	1,96 [1,89;2,07]	1,56 [1,54;1,58]	1,56 [1,49;1,61]	1,58 [1,53;1,61]	1,574 [1,51;1,6]
ОФВ1	%	81 [78;84,5]	81 [73;87,5]	77 [75,3;87,5]	78 [71,5;80,5]	73,5 [68,5;77,5]	77[72,5;85,5]

Таблица. 4.3. Динамика концентрации ионов магния в плазме (Mg^{2+} пл.), ммоль/л (Me[Q1;Q3])

Исходная Mg^{2+} эр.	№ группы		Исход	3 месяца	6 месяце в	Внутр игрупп овые различ ия
$\geq 1,65$ ммоль/л	1 группа (Флу+Мон)	Q1	0,92	0,84	0,79	
		Me	0,98	0,93	0,89	p>0,05
		Q3	1,06	0,99	0,95	
	2 группа (Сал/Флу)	Q1	0,86	0,81	0,87	
		Me	0,92	0,93	0,95	p>0,05
		Q3	0,99	1,10	1,01	
$< 1,65$ ммоль/л	3 группа (Флу+Мон)	Q1	0,85	0,88	0,87	
		Me	0,90	0,93	1,08	p>0,05
		Q3	1,06	1,05	1,10	
	4 группа (Сал/Флу)	Q1	0,82	0,96	0,85	
		Me	0,91	1,01	0,96	p>0,05
		Q3	1,08	1,07	1,06	
	5 группа (Флу+Мон +MgB6)	Q1	0,89	1,07	1,01	
		Me	0,91	1,13^{*#&}	1,02	p<0,05
		Q3	1,03	1,19	1,09	
	6 группа (Сал/Флу +MgB6)	Q1	0,82	0,97	0,89	
		Me	0,95	1,1[*]	0,93	p<0,05
		Q3	1,05	1,19	1,01	
Межгрупповые различия			p>0,05	p<0,05	p>0,05	

Примечание: p - статистическая значимость межгрупповых различий; *- статистически значимые различия по отношению к группе 1; #- статистически значимые различия по отношению к группе 2; &- статистически значимые различия по отношению к группе 3;

Таблица. 4.4. Динамика концентрации ионов магния в эритроцитах Mg²⁺эр., ммоль/л (Ме[Q1;Q3])

Исходная Mg ²⁺ эр.	№ группы		Исход	3 месяца	6 месяцев	Внутригрупповые различия
≥1,65 ммоль/л	1 группа (Флу+Мон)	Q1	1,96	1,89	1,87	
		Ме	2,01	1,97	1,93	p>0,05
		Q3	2,03	2,02	2,02	
	2 группа (Сал/Флу)	Q1	1,86	1,88	1,9	
		Ме	1,96	1,96	1,96	p>0,05
		Q3	2,07	2,07	2,03	
<1,65 ммоль/л	3 группа (Флу+Мон)	Q1	1,54	1,61	1,5	
		Ме	1,56	1,62	1,53	p>0,05
		Q3	1,58	1,68	1,66	
	4 группа (Сал/Флу)	Q1	1,49	1,55	1,37	
		Ме	1,56	1,63	1,51	p>0,05
		Q3	1,61	1,71	1,69	
	5 группа (Флу+Мон+MgB6)	Q1	1,54	1,7	1,54	
		Ме	1,58	1,84^{\$}	1,56	p<0,05
		Q3	1,62	1,94	1,64	
	6 группа (Сал/Флу+MgB6)	Q1	1,52	1,68	1,64	
		Ме	1,57	1,78^{\$}	1,68^{*#&}	p<0,05
		Q3	1,59	1,82	1,77	
Межгрупповые различия			p<0,05	p<0,05	p<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

Исходно Mg^{2+} эр. не имела статистически значимых различий между собой в 3, 4, 5 и 6 группах, и между 1 и 2 группами.

Через 3 месяца исследования были установлены статистически значимые различия Mg^{2+} эр. между группами с исходным дефицитом эритроцитарного магния: через 3 месяца в группах 5 и 6 Mg^{2+} эр достоверные повысились на 16,2% и 13,3% соответственно ($p < 0.05$). Данные изменения привели к появлению достоверных межгрупповых различий Mg^{2+} эр. в группах 3 и 4 по отношению к группам 5 и 6.

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. Динамика Mg^{2+} эр. в ходе исследования отображена на рисунке 4.5.

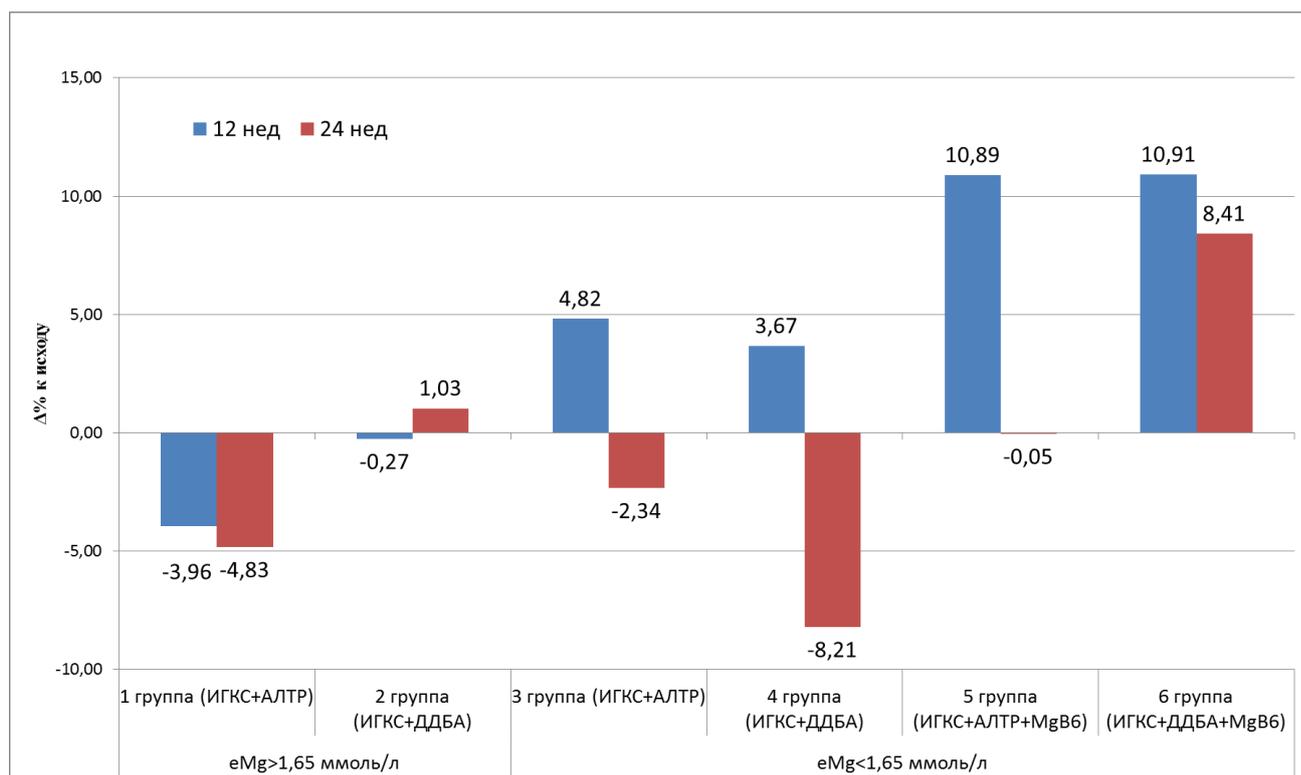


Рисунок 4.1 Динамика магния в эритроцитах по отношению к исходному уровню в ходе исследования.

В ходе проведенного нами исследования, у всех пациентов, в группах 5 и 6 на фоне коррекции дефицита эритроцитарного магния в течение 1 месяца, не было отмечено побочных эффектов от приема препарата МагнеВ6®форте в дозе

400 сутки, что свидетельствует о высоком профиле безопасности данной терапии.

Таким образом, курсовая коррекция исходного дефицита магния у детей с неконтролируемой БА препаратом МагнеВ6®форте в дозе 400 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 изучении 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

Клинические проявления бронхиальной астмы оценивались по частоте дневных и ночных симптомов, ограничению активности и потребности в бронхолитиках короткого действия. Исходно между группами, по выше описанным параметрам, статически достоверных различий установлено не было. Динамика клинических симптомов и объема симптоматической терапии БА в группах с различными режимами лечения, отображена в таблице 4.5 и 4.6.

Отмечалось статистически значимое снижение частоты дневных симптомов как через 12 недель, так и через 24 недели по отношению к исходному уровню во всех группах исследования ($p < 0,05$). В группах с нормальным уровнем магния в эритроцитах более выраженное снижение частоты дневных симптомов наблюдалось на фоне режима Сал/Флу (рисунок 4.2) как через 12 недель, так и через 24 недели наблюдения, частота дневных приступов через 12 недель составила $2,7 \pm 0,57$ и $2,17 \pm 0,96$ ($p > 0,05$) приступов в неделю, а через 24 недели

составила $2,1 \pm 0,45$ и $1,65 \pm 0,71$ ($p > 0,05$) приступов в неделю, соответственно в 1 и 2 группах.

В группах с сохраняющимся дефицитом магния в эритроцитах более выраженное снижение частоты дневных симптомов наблюдалось на фоне режима Флу+Мон. (рисунок 4.2) через 12 недель. Частота дневных приступов через 12 недель составила $2,2 \pm 0,84$ и $2,31 \pm 1,03$ ($p > 0,05$) приступов в неделю, а через 24 недели $2,2 \pm 0,41$ и $1,99 \pm 0,83$ ($p > 0,05$) приступов в неделю.

В группах на фоне коррекции дефицита магния более выраженное снижение частоты дневных симптомов наблюдалось на фоне режима Сал/Флу (группа 6) (рисунок 4.2) как через 12 недель, так и через 24 недели наблюдения. Частота дневных приступов через 12 недель составила $2,2 \pm 0,59$ и $1,91 \pm 0,87$ ($p > 0,05$) приступов в неделю, а через 24 недели составила $2,2 \pm 0,5$ и $1,6 \pm 0,73$ ($p < 0,05$) приступов в неделю, соответственно в 5 и 6 группах.

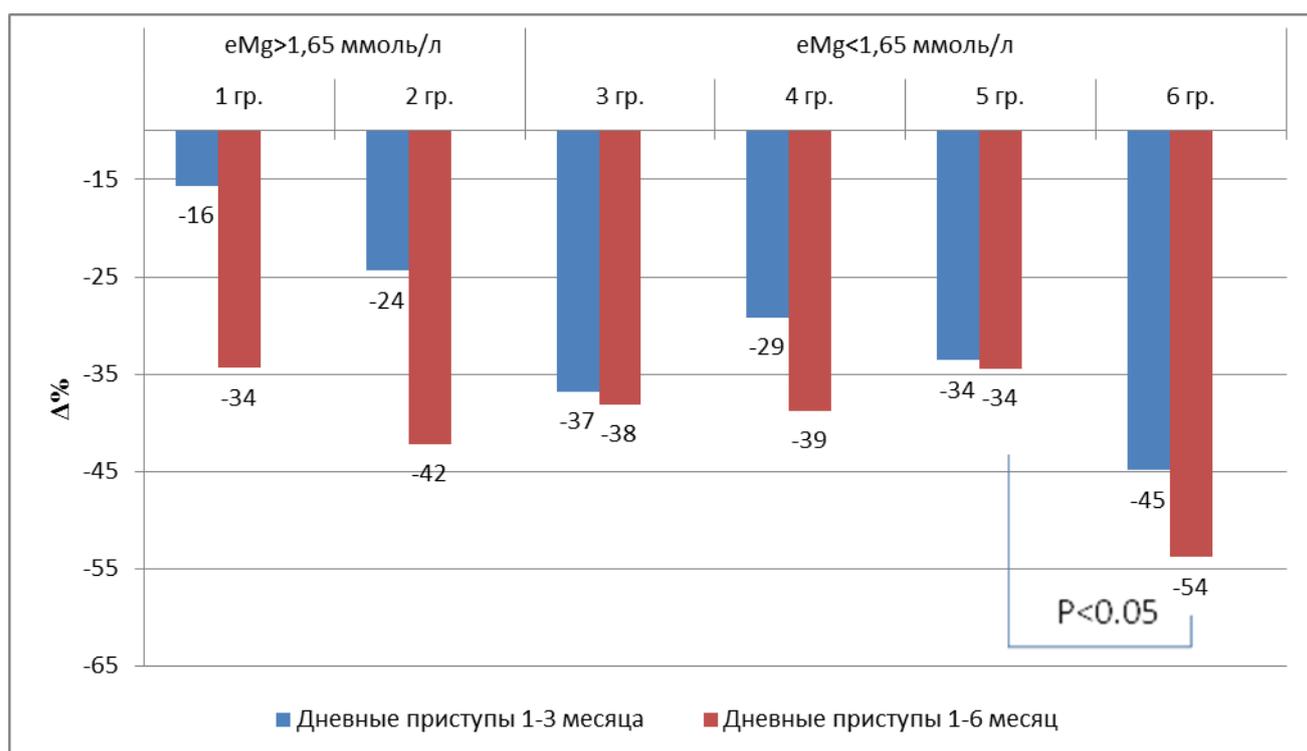


Рисунок 4.2 Динамика частоты дневных симптомов с 1 по 12 неделю и за 24 недели исследования по отношению к исходному уровню

Относительно частоты ночных симптомов отмечалось статистически значимое их снижение к исходному уровню как через 12 недель, так и через 24 недели по отношению во всех группах исследования ($p < 0,05$).

В группах с нормальным уровнем магния в эритроцитах более выраженное снижение частоты ночных симптомов наблюдалось на фоне режима Сал/Флу (рисунок 4.3) как через 12 недель, так и через 24 недели наблюдения, частота ночных приступов через 12 недель составила $0,12 \pm 0,15$ и $0,13 \pm 0,16$ ($p > 0,05$) приступов в неделю, а через 24 недели составила $0,08 \pm 0,08$ и $0,07 \pm 0,09$ ($p > 0,05$) приступов в неделю, соответственно в 1 и 2 группах.

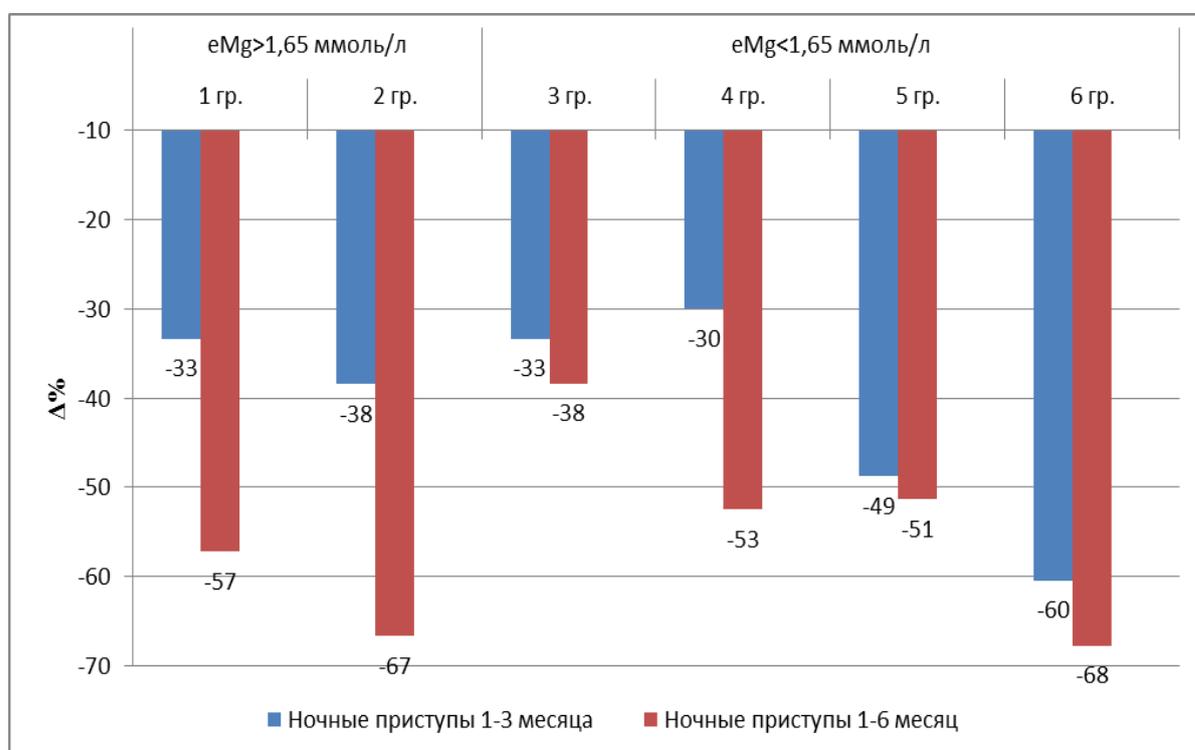


Рисунок 4.3 Динамика ночных симптомов по отношению к исходному показателю в группах исследования.

В группах с сохраняющимся дефицитом магния в эритроцитах частота ночных симптомов через 12 недель была ниже в группе на фоне режима Флу+Мон. (группа 3) и составила $0,17 \pm 0,19$ и $0,23 \pm 0,2$ приступов в неделю соответственно в 3 и 4 группах. ($p > 0,05$). Однако, через 24 недели более выраженное снижение частоты ночных симптомов к исходному уровню наблюдалось на фоне режима

Сал/Флу (рисунок 4.3), при этом составило $0,15 \pm 0,09$ и $0,16 \pm 0,1$ приступов в неделю, соответственно в 3 и 4 группах ($p > 0,05$).

В группах на фоне коррекции дефицита магния более выраженное снижение частоты ночных симптомов наблюдалось на фоне режима Сал/Флу (рисунок 4.3) как через 12 недель, так и через 24 недели наблюдения. Частота ночных приступов через 12 недель составила $0,17 \pm 0,17$ и $0,1 \pm 0,15$ ($p > 0,05$) приступов в неделю, а через 24 недели составила $0,16 \pm 0,15$ и $0,09 \pm 0,13$ ($p > 0,05$) приступов в неделю, соответственно в 5 и 6 группах.

Отмечалось статистически значимое снижение уровня ограничения активности как через 12 недель, так и через 24 недели по отношению к исходному уровню во всех группах исследования ($p < 0,05$).

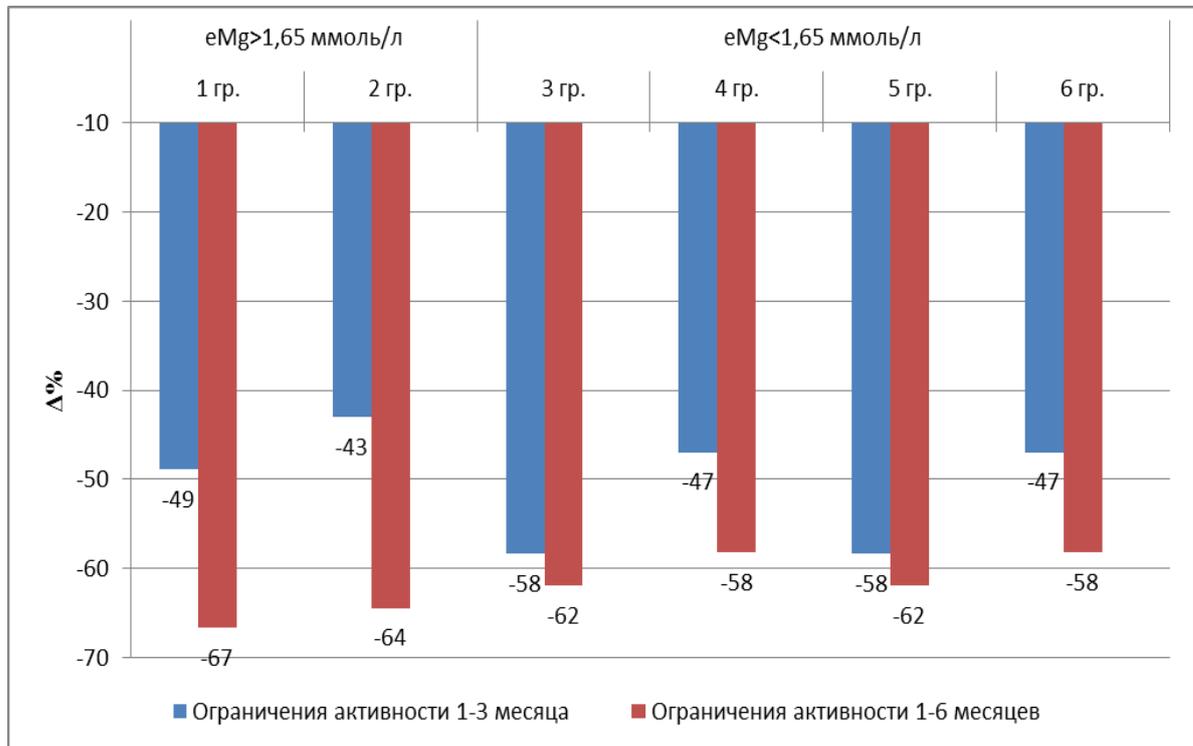


Рисунок 4.4 Динамика уровня ограничения активности по отношению к исходному показателю в группах исследования.

В группах с нормальным уровнем магния в эритроцитах наблюдалось сопоставимое снижение ограничения активности как на фоне режима Сал/Флу, так и режима терапии Флу+Мон (рисунок 4.4) как через 12 недель, так и через 24 недели наблюдения, уровень ограничения активности через 12 недель составила

0,77±0,24 и 0,67±0,27 эпизодов в неделю ($p>0.05$), а через 24 недели составила 0,5±0,19 и 0,42±0,2 эпизодов в неделю ($p>0.05$), соответственно в 1 и 2 группах.

В группах с дефицитом уровня магния в эритроцитах (группы 3 и 4) более выраженное снижение уровня ограничения активности наблюдалось на фоне режима Флу+Мон (рисунок 4.4) через 12 недель и составила 0,62±0,38 и 0,73±0,31 ($p>0.05$) в неделю. Однако, через 24 недели по ограничению активности группы 3 и 4 были сопоставимы - 0,57±0,19 и 0,58±0,19 эпизода в неделю ($p>0.05$), соответственно в 3 и 4 группах.

В группах на фоне коррекции дефицита магния более выраженное снижение уровня ограничения активности наблюдалось на фоне режима Флу+Мон (рисунок 4.4) через 12 недель наблюдения. Частота ограничения активности через 12 недель составила 0,62±0,38 и 0,73±0,31 эпизодов в неделю ($p>0.05$), а через 24 недели составила 0,56±0,19 и 0,57±0,19 эпизода в неделю ($p>0.05$), соответственно в 5 и 6 группах.

Отмечалось статистически значимое снижение использования препаратов неотложной помощи как через 12 недель, так и через 24 недели по отношению к исходному уровню во всех группах исследования ($p<0,05$).

В группах с нормальным уровнем магния в эритроцитах наблюдалось сопоставимое снижение потребления β 2-агонистов на фоне режима Сал/Флу (рисунок 4.5) как через 12 недель, так и через 24 недели наблюдения, частота использования бронхолитиков через 12 недель составила 3,68±1,22 и 3,1±1,35 ингаляций за неделю ($p>0.05$), а через 24 недели составила 2,84±0,64 и 2,05±1,1 ингаляций за неделю ($p>0.05$), соответственно в 1 и 2 группах.

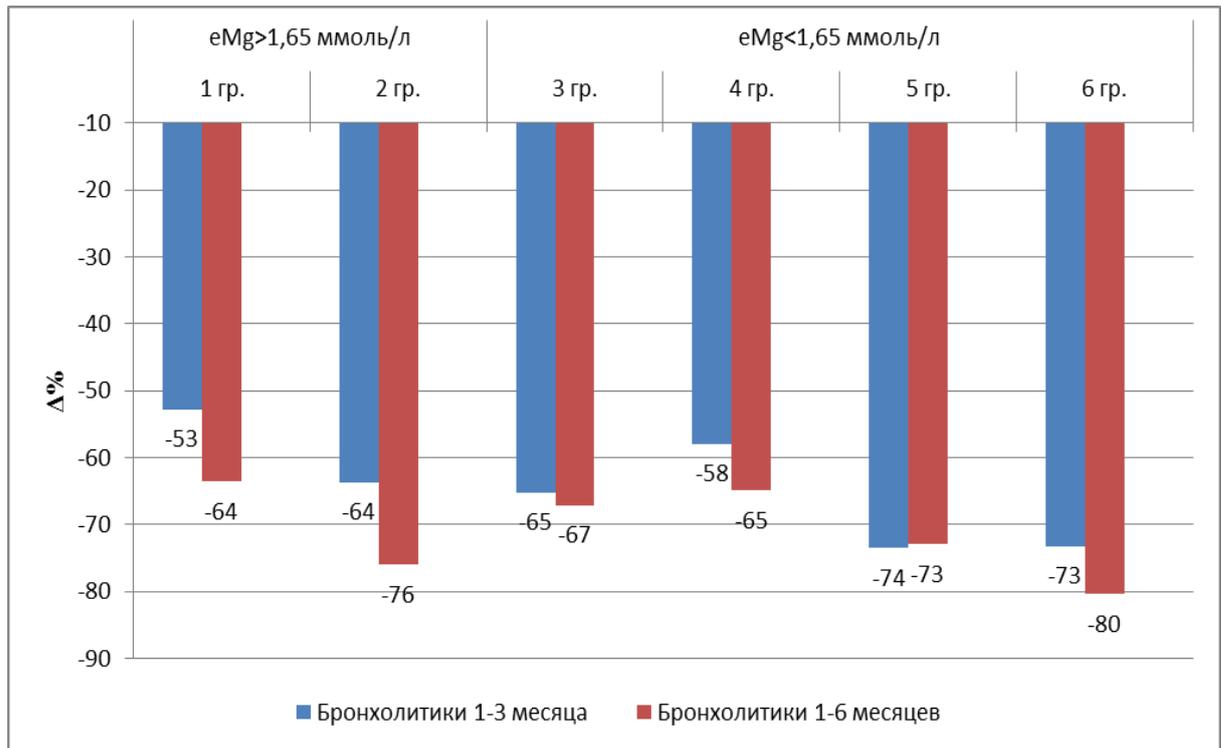


Рисунок 4.5 Динамика частоты использования β 2-агонистов по отношению к исходному показателю в группах исследования.

В группах с сохраняющимся дефицитом магния в эритроцитах более выраженное снижение потребления β 2-агонистов наблюдалось на фоне режима Флу+Мон (рисунок 4.5.) через 12 недель, частота использования бронхолитиков составила $3,13 \pm 2,00$ и $4,03 \pm 1,71$ за неделю ($p > 0.05$). Однако, через 24 недели результаты снижения потребления β 2-агонистов в группах с режимом Сал/Флу и режимом Флу+Мон были сопоставимы $2,96 \pm 1,44$ и $3,36 \pm 1,08$ ($p > 0.05$) за неделю, соответственно в 3 и 4 группах.

В группах на фоне коррекции дефицита магния на фоне режима Флу+Мон и Сал/Флу наблюдалось сопоставимое снижение потребления β 2-агонистов через 12 ($2,43 \pm 1,18$ и $2,42 \pm 1,4$, $p > 0.05$) и 24 ($2,49 \pm 1,00$ и $1,77 \pm 1,04$, $p > 0.05$) недели наблюдения (рисунок 4.5).

Таблица 4.5 Динамика клинических симптомов и объема симптоматической терапии БА в группах исследования

Параметр	Неделя исследования	Ед. измерения	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Группа 5		Группа 6		P
			М	SD											
Дневные симптомы	Исход	Общее количество	3,2	1,32	2,87	1,60	3,60	1,17	3,27	1,67	3,30	1,42	3,47	1,60	p>0,05
	1 - 12 неделя		32,40	6,90	29,80	7,61	27,30	10,04	31,93	8,23	26,30	7,13	26,47	7,85	p>0,05
	12 - 24 неделя		18,00	6,75	16,07	6,08	26,20	9,69	23,00	6,90	25,60	10,66	17,87	8,05	p<0,05
	1-24 неделя		50,40	10,22	45,87	11,39	53,50	9,95	54,93	9,35	51,90	12,01	44,33	13,01	p<0,05
Ночные симптомы	Исход	Общее количество	0,70	0,95	0,80	0,68	1,10	0,57	1,07	0,59	1,20	0,42	1,07	0,88	p>0,05
	1 - 12 неделя		1,40	1,84	1,07	1,67	1,80	1,75	2,13	2,29	1,70	1,70	1,40	1,64	p>0,05
	12 - 24 неделя		0,40	0,70	0,60	0,99	1,10	1,37	1,00	1,20	0,90	0,99	0,73	1,58	p<0,05
	1-24 неделя		1,80	1,81	1,67	2,23	2,90	2,42	3,13	2,45	2,60	2,27	2,13	2,77	p>0,05
Объем симптоматической терапии	Исход	Общее количество	31,20	12,76	34,13	13,68	36,00	10,15	38,40	14,87	36,80	12,62	36,27	14,46	p>0,05
	1 - 12 неделя		44,20	14,71	37,20	16,17	37,60	24,05	48,40	20,54	29,20	14,27	29,07	16,75	p>0,05
	12 - 24 неделя		24,00	20,46	12,00	19,24	33,40	21,25	32,40	18,35	30,60	21,33	13,60	13,82	p<0,05
	1-24 неделя		68,20	15,45	49,20	26,79	71,00	34,67	80,80	25,99	59,80	24,23	42,67	25,01	p<0,05

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий

Таблица 4.6 Динамика количества бессимптомных дней в ходе исследования, количество бессимптомных дней

Период Группы	1- 12 неделя		12-24 неделя	
	М	SD	М	SD
1 группа (Флу+Мон.)	49	8,2	70	2,1
2 группа (Сал/Флу)	54	9,0	70	8,2
3 группа (Флу+Мон.)	55	12,2	60	11,0
4 группа (Сал/Флу)	49	10,3	59	9,2
5 группа (Флу+Мон. +MgB6)	55	9,1	64	11,3
6 группа (Сал/Флу +MgB6)	58	9,0	68	11,4

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 ACQ5 ($p < 0,05$). **Таблица 4.5** 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. В группах 1 и 2 с нормальным содержанием магния в эритроцитах в ходе исследования отмечалась сопоставимая динамика в отношении улучшения контроля по данным ACQ-5 не зависимо от варианта базисной терапии. (Рисунок 4.6- а)

В 4 группе с низким уровнем магния в эритроцитах в ходе исследования на фоне терапии Сал/Флу отмечалась более медленная динамика в отношении достижения контроля по данным ACQ-5 по сравнению с 3 группой, в которой пациенты получали базисную терапию Флу+Мон. В обеих группах частота достижения контроля ($ACQ-5 < 0,75$) через 12 и 24 недели исследования была ниже чем в группах 1 и 2 на сопоставимых режимах базисной терапии ((Рисунок 4.6- б)

Таблица 4.7 Динамика АСQ-5 в ходе исследования, баллы

Концентрация магния в эритроцитах	Группы	Исход		4 нед		12 нед		24 нед	
		М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
Mg \geq 1,65 ммоль/л	1 группа (Флу+Мон)	1,86	0,21	0,88	0,25	0,90	0,61	0,42	0,06
	2 группа (Сал/Флу)	1,76	0,20	1,33	1,14	0,75	0,88	0,71	0,88
Mg<1,65 ммоль/л	3 группа (Флу+Мон)	1,68	0,21	1,18	0,87	1,12	0,98	1,04	0,93
	4 группа (Сал/Флу)	1,81	0,16	1,59	1,13	1,40	1,01	1,48	1,15
	5 группа (Флу+Мон +MgB6)	1,66	0,16	0,88	0,25	1,12	1,05	1,20	1,23
	6 группа (Сал/Флу +MgB6)	1,73	0,18	1,16	0,95	0,71	0,66	0,85	0,73

После проведенной коррекции дефицита магния в группах 5 и 6 независимо от варианта применяемой базисной терапии было отмечено повышение ее эффективности относительно улучшения контроля по данным АСQ-5, т.е. по сравнению с результатами АСQ-5 в 3 и 4 группах. (Рисунок 4.6- в)

Результаты АСQ-5 теста полученные в нашей работе не всегда отражали результаты оценки контроля БА по GINA. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующим дефицитом магния эффективность режима базисной терапии Сал/Флу (4 группа) в отношении достижения контролируемого течения по GINA через 3 месяца была ниже, чем в группе без дефицита магния (группа 2) (53,3% против 73,3%).

У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующим дефицитом магния эффективность режима базисной терапии Флу+Мон. (3 группа) в отношении достижения контролируемого течения через 3 месяца была сопоставима с группой пациентов без дефицита магния (группа 1) (40% против 40%).

У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующим сохраняющимся дефицитом магния (4 группа), эффективность режима базисной

терапии Сал/Флу в отношении достижения контролируемого течения через 3 месяца была ниже, чем в 6 группе, где проводилась коррекция дефицита магния (группа 6) (53,3% против 73,3%).

У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующим дефицитом магния (4 группа) через 3 месяца частота обострений (табл. 4.8) за прошедший период была выше (40% против 6,6%, $p < 0,05$), а необходимость пересмотра исходного режима базисной терапии Сал/Флу в сторону увеличения требовалась в 2 раза чаще (53,4% против 26,7%), чем в группе без дефицита магния (группа 2) При этом через 24 недели наблюдения частота достижения непрерывного 12-ти недельного контроля БА у пациентов в группе 2 была в 4 раза выше, чем в группе 4 на фоне дефицита магния (67%/20%).

У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующим дефицитом магния (3 группа) через 3 месяца частота обострений была сопоставимой (20% против 20%) как и необходимость пересмотра исходного режима базисной терапии Флу+Мон. в сторону увеличения (60% против 50%) с группой без дефицита магния (группа 1). При этом непрерывный 12 недельный контроль БА у пациентов в группе 1 был достигнут у 60% пациентов, против 40% в группе 3 на фоне дефицита магния через 6 месяцев наблюдения.

У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующим сохраняющимся дефицитом магния (4 группа) через 3 месяца частоты обострений БА была выше (40% против 20%), а необходимость пересмотра исходного режима базисной терапии Сал/Флу в сторону увеличения требовалась чаще, чем в группе, где коррекция дефицита магния была проведена (группа 6) (53,4% против 33,4%). При этом непрерывный 12 недельный контроль БА у пациентов в группе 6 был, достигнут в 2 раза чаще, чем в группе 4 на фоне сохранявшегося дефицита магния через 6 месяцев наблюдения.

У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующим дефицитом магния (3 группа) через 3 месяца необходимость пересмотра исходного режима базисной терапии Флу+Мон. в сторону увеличения была в 3 раза чаще, чем в группе с коррекцией дефицита магния (группа 5) (60% против 20%). При этом

непрерывный 12 недельный контроль БА у пациентов в группе 5, получавшей коррекцию дефицита магния, был достигнут у 50% пациентов, против 40% в группе 3 на фоне сохранявшегося дефицита магния через 6 месяцев наблюдения.

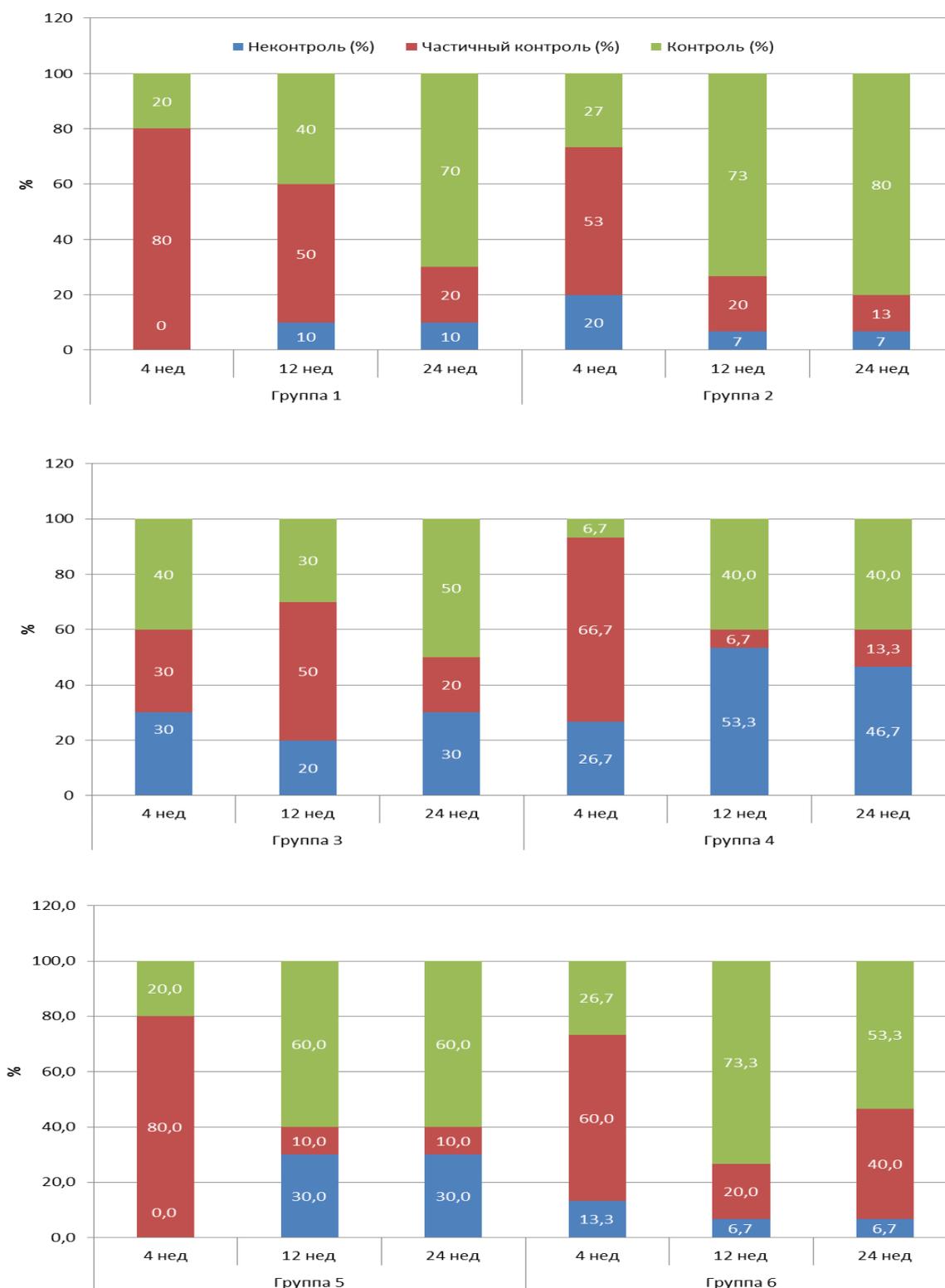


Рисунок 4.6 Динамика уровней контроля БА по ACQ-5 в ходе исследования

4.5 Динамика уровня FeNO в ходе исследования

В нашем исследовании интенсивность воспаления в дыхательных путях определялась при помощи измерения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Показатели FeNO во всех группах исходно были сопоставимы и были выше референтного уровня. Через 1 месяц во всех группах исследования уровень FeNO достоверно снизился по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

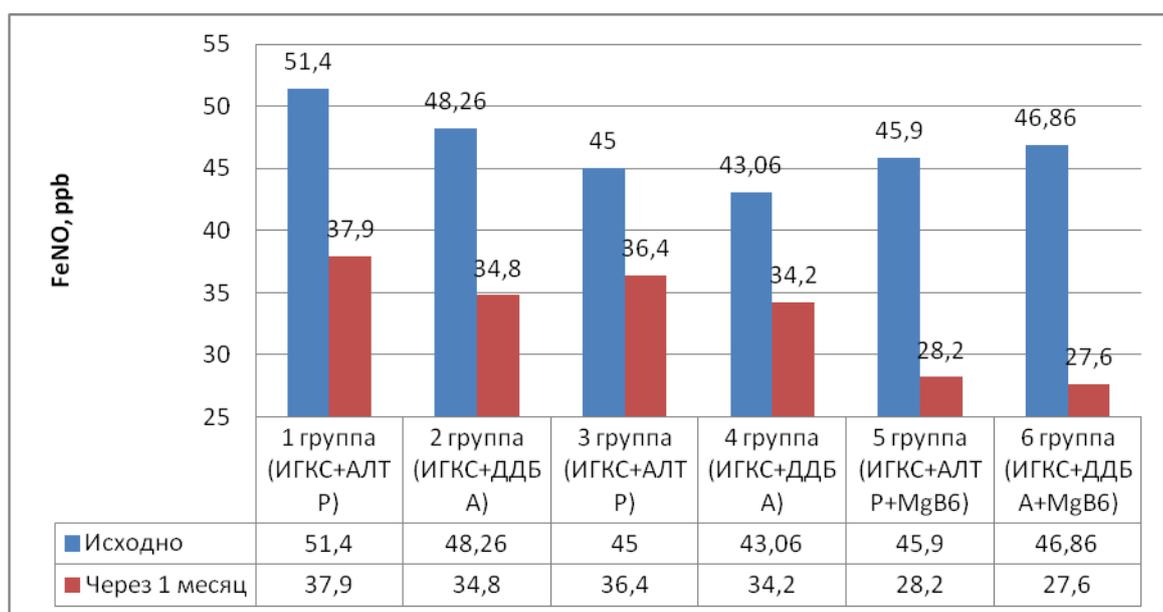


Рисунок 4.7. Динамика снижения FeNO в группах исследования через месяц исследования

Однако, через 4 недели наиболее выраженное снижение этого показателя было отмечено в 5 и 6 группах, получавших коррекцию сопутствующего дефицита магния препаратом МагнеВ6®форте (СанофиВинтроп Индустрия, Франция) в возрастной дозе, на фоне проводимой базисной терапии БА: в 5 и 6 группах уровень FeNO снизился на 38,6 % и 41 % соответственно, по сравнению 19 %, 20,6 %, 26,3% и 28% в группах 3, 4, 1 и 2 соответственно. Данные различия были статистически достоверными ($p < 0,05$).

По уровню снижения FeNO через 1 месяц исследования различий между группами с дефицитом магния (3 и 4) и группами без дефицита магния (1 и 2)

выявлено не было. Достоверно значимые отличия между подгруппами с различными вариантами терапии также отсутствовали ($p < 0,05$).

Через 3 месяца лечения в группах пациентов с исходно нормальным уровнем магния более выраженное снижение уровня FeNO на (61,3 %), отмечалось в группе 2 на, в группе 1 снижение данного параметра составило 45,7% ($p < 0,05$).

В группах с исходным дефицитом магния в которых его коррекция не проводилась (3 и 4) изученные терапевтические режимы привели к сопоставимому снижению уровня FeNO – на 29,3% и 31,1% соответственно в 3 и 4 группах ($p > 0,05$).

На фоне коррекции исходного дефицита магния, препаратом МагнеВ6®форте (СанофиВинтроп Индустрия, Франция) в возрастной дозе, отмечалось более выраженное снижение FeNO в подгруппе пациентов получавших комбинацию Флу+Мон., на 72,3% по сравнению с группой 6, где уровень FeNO снизился по отношению к исходному на 47% ($p < 0,05$).

Дизайном исследования был предусмотрен пересмотр базисной терапии бронхиальной астмы через 3 месяца постоянной терапии в соответствии с критериями GINA. Во всех группах, в последующие 3 месяца проводился дальнейший ежемесячный мониторинг уровня FeNO. (табл. 4.7)

К моменту окончания исследования (через 6 месяцев) между группами 1 и 2 достоверных отличий выявлено не было - уровень FeNO по сравнению с исходным снизился на 73,3% и 74,4% соответственно ($p > 0,05$). При анализе полученных результатов необходимо учесть, что в группе 1 из-за отсутствия контроля через 3 месяца базисная терапия бронхиальной астмы была пересмотрена в сторону терапии Step-Up у 20% (2/10) пациентов, а в группе 2 – 15% (1/15).

В группах с исходным дефицитом магния (3, 4, 5 и 6 группы) уровень FeNO через 6 месяцев сохранялся на более высоком уровне, чем в группах пациентов с исходно нормальным уровнем магния в эритроцитах (1 и 2

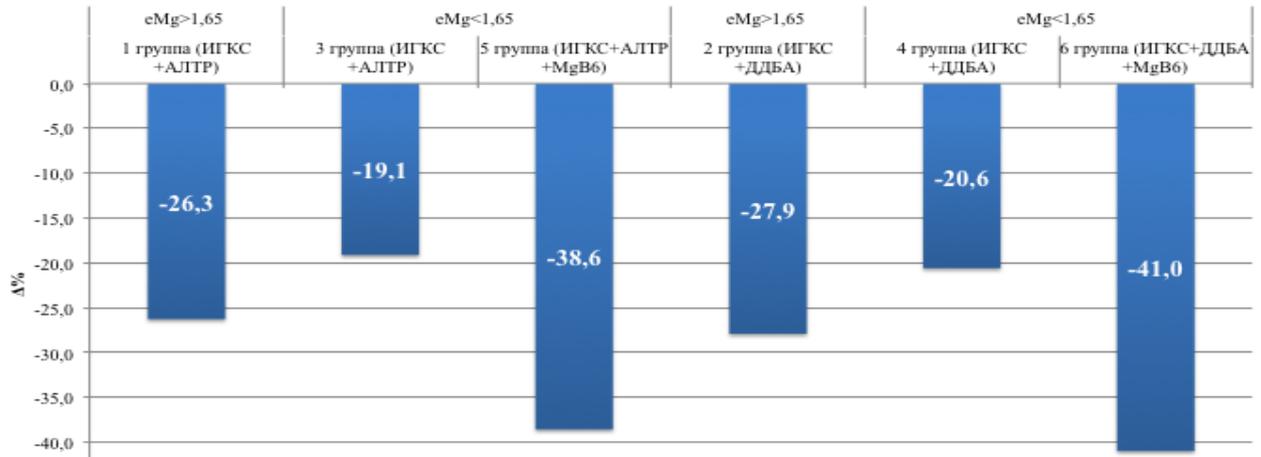
группы). В группах с дефицитом магния (3 и 4) терапия через 3 месяца была пересмотрена в сторону ее увеличения у 60% (6/10) в 3 группе и у 46% (7/15) в 4 группе. На фоне пересмотренной терапии сопоставимой между группами достоверных различий к окончанию исследования, между подгруппами 3 и 4 в отношении FeNO выявлено не было: 3 группа – $21,1 \pm 9$ ppb и 4 группа – $26,1 \pm 11,1$ ppb ($p > 0,05$) (табл. 4.7).

Табл. 4.10 Динамика уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (ppb)

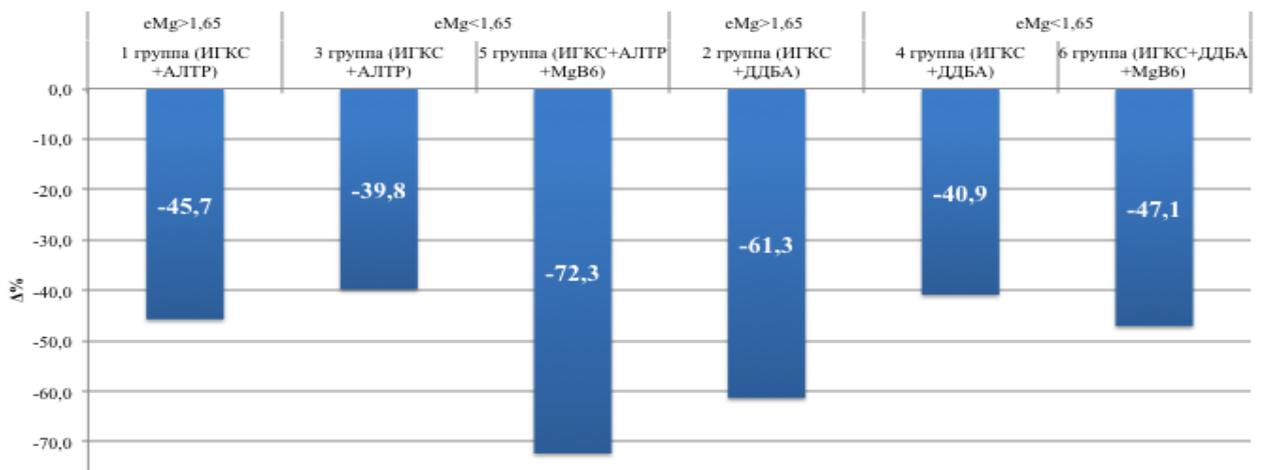
Группы	Исход	4 нед	8 нед	12 нед	16 нед	20 нед	24 нед	Внутригрупповые различия
1 группа (Флу+Мон.)	51,4	37,9	29,6	27,9	20,4	12,9	13,7	$p < 0,05$
2 группа (Сал/Флу)	48,3	34,8	32,3	18,7	19,6	14,8	12,3	$p < 0,05$
3 группа (Флу+Мон.)	45,0	36,4	31,8	27,1	26,8	25,4	21,1	$p < 0,05$
4 группа (Сал/Флу)	43,1	34,2	29,7	25,5	25,8	28,0	26,1	$p < 0,05$
5 группа (Флу+Мон.+ MgB6)	45,9	28,2	21,6	12,7	19,7	20,0	19,7	$p < 0,05$
6 группа (Сал/Флу +MgB6)	46,9	27,7	24,7	24,8	19,2	20,7	20,7	$p < 0,05$
Межгрупповые различия	$p > 0,05$							

Через 6 месяцев наблюдения в подгруппах пациентов, у которых была проведена коррекция дефицита магния, независимо от стартового режима терапии были получены сопоставимые уровни снижения FeNO на 57% и 55,8%, в 5 и 6 подгруппах соответственно ($p > 0,05$).

4 неделя



12 неделя



24 неделя

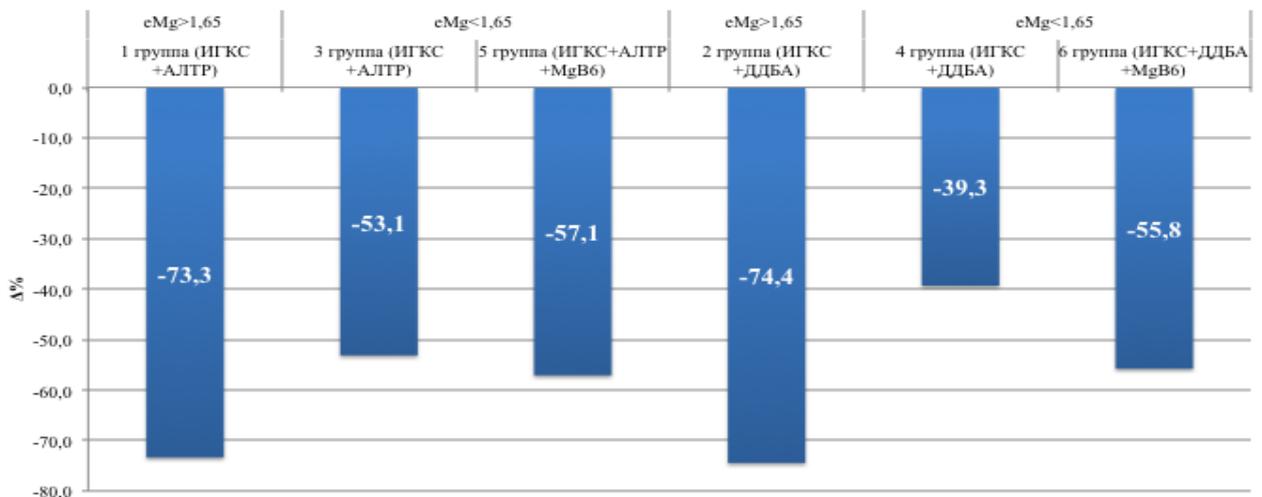


Рисунок 4.8. Динамика снижения FeNO к исходному уровню через 4, 12 и 24 недели исследования

Таким образом, наличие сопутствующего дефицита эритроцитарного магния было связано с менее выраженной эффективностью изученных режимов базисной терапии БА в отношении снижения уровня аллергического воспаления в ходе исследования, а на фоне проводимой коррекции дефицита магния эффективность базисной терапии повышалась: как комбинации Флу+Мон., так и комбинации Сал/Флу.

4.6 Динамика показателей ФВД в ходе исследования

Исходно между сформированными группами не было выявлено статистически достоверных различий в отношении всех показателей ФВД. У всех пациентов уровень ОФВ1 был ниже 85% от должного значения на момент включения в исследование. В ходе исследования во всех группах отмечалась положительная динамика по показателям ФВД.

Через 3 месяца при межгрупповом сравнении достоверные отличия были выявлены по следующим показателям ФВД: ОФВ1, ПСВ, МОС50 и МОС25, а через 6 месяцев статистически значимые различия были обнаружены только для МОС50 и МОС25

Для режима базисной терапии Флу+Мон. через 12 недель 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.

Для режима базисной терапии Флу+Мон. по показателю ПСВ уровень в 5 группе был достоверно выше, чем в группах 1 и 3 на 10,4% и 11,3 % соответственно. 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.

Таблица 4.11. Динамика показателей ФВД в ходе исследования.

			ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ	индекс Тиффио	ПСВ	МОС50	МОС 25
Исход	1 группа (Флу+Мон)	M	95,0	98,5	81,0	83,9	88,5	100,0	106,5
		SD	10,5	8,0	7,9	11,1	9,3	15,4	22,2
	2 группа (Сал/Флу)	M	100,0	96,0	81,0	84,8	87,0	80,0	88,0
		SD	12,1	11,4	10,3	16,7	13,5	26,4	36,2
	3 группа (Флу+Мон)	M	90,0	94,0	77,0	84,4	84,5	76,5	78,0
		SD	10,1	14,2	8,4	24,6	11,6	21,5	21,6
	4 группа (Сал/Флу)	M	90,0	91,0	78,0	85,7	85,0	78,0	88,0
		SD	10,6	11,7	7,7	16,2	13,7	16,3	20,8
	5 группа (Флу+Мон)+MgB6)	M	94,0	97,0	73,5	78,0	82,0	78,0	77,0
		SD	10,4	9,2	7,5	9,6	13,4	23,7	22,3
	6 группа ((Сал/Флу)+MgB6)	M	96,0	92,0	77,0	83,7	86,0	70,0	65,0
		SD	19,4	14,6	9,0	12,5	14,6	25,1	34,2
3 месяц	1 группа (Флу+Мон)	M	104,0	95,0	95,0	98,5	88,5	100,0	106,5
		SD	7,0	10,5	5,7	13,7	8,8	15,4	22,2
	2 группа (Сал/Флу))	M	94,0	100,0	100,0	100,0	89,0	80,0	88,0
		SD	11,5	12,1	6,8	13,2	9,0	26,4	36,2
	3 группа (Флу+Мон)	M	96,5	92,0	89,5	92,9	87,5	75,0	73,0
		SD	9,1	9,6	10,7	14,7	4,5	9,6	10,9
	4 группа (Сал/Флу)	M	100,0	94,0	85,0	84,2	85,0	70,0	67,0
		SD	6,1	5,6	11,9	13,0	4,7	7,2	6,7
	5 группа (Флу+Мон)+MgB6)	M	99,5	95,5	94,5	97,7	99,0	91,5	89,0
		SD	6,3	9,1	8,2	7,8	7,5	9,8	9,5
	6 группа ((Сал/Флу)+MgB6)	M	103,0	98,0	96,0	99,0	97,0	85,0	84,0
		SD	7,7	7,2	7,5	6,9	8,2	10,8	10,6
6 месяц	1 группа (Флу+Мон)	M	105,0	104,0	95,0	99,0	83,0	102,0	103,0
		SD	8,2	7,8	6,7	6,1	8,6	12,5	17,9
	2 группа (Сал/Флу)	M	98,0	96,0	95,0	94,4	84,0	99,0	90,0
		SD	8,2	10,9	5,5	8,6	9,4	21,0	32,3
	3 группа (Флу+Мон)	M	103,0	99,0	99,0	98,1	89,0	78,5	78,5
		SD	5,8	5,3	11,0	13,8	8,8	13,2	13,4
	4 группа (Сал/Флу)	M	94,0	90,0	91,0	99,0	85,0	74,0	70,0
		SD	8,7	7,1	9,3	10,0	7,2	9,7	11,2
	5 группа (Флу+Мон)+MgB6)	M	103,5	99,0	93,0	94,4	89,0	82,5	81,0
		SD	9,2	6,0	12,9	15,5	11,1	14,7	15,5
	6 группа ((Сал/Флу)+MgB6)	M	100,0	91,0	87,0	94,9	89,0	73,0	70,0
		SD	8,4	6,7	10,3	10,9	5,8	12,0	10,9

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 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) составила 53,3% (8/15) пациентов.

В группах с коррекцией дефицита магния в эритроцитах 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) составила 73,3% (11/15) пациентов.

У детей в группе с нормальным содержанием магния на терапии Флу+Мон. (1 группа) через 3 месяца, уровень ОФВ1 выше 85% от должного, наблюдался в 100% (10/10) случаев, также как и у пациентов получавших Сал/Флу. (15/15.) (2 группа).

У детей в группе с сохраняющимся дефицитом магния на терапии Флу+Мон. (3 группа) через 3 месяца, уровень ОФВ1 выше 85% от должного, наблюдался в 80% (8/10) случаев, а у пациентов получавших Сал/Флу. только 53,3% (8/15.) (4 группа).

У детей в группе с коррекцией дефицита магния на терапии Флу+Мон. (5 группа) через 3 месяца, уровень ОФВ1 выше 85% от должного, наблюдался в 80% (8/10) случаев, а у пациентов получавших терапию Сал/Флу. в 93,3% (14/15.) (6 группа).

Таким образом, у пациентов с БА и сопутствующим дефицитом магния на терапии Сал/Флу. отмечалась менее выраженная по сравнению с контрольной группой положительная динамика в отношении скоростных показателей ФВД с сохранением у большей доли пациентов признаков латентного бронхоспазма через 12 недель наблюдения. На фоне коррекции дефицита магния эффективность данного режима базисной терапии восстанавливалась, приближаясь к показателям контрольной группы. Выявленной особенностью бронхообструкции при дефиците магния является вовлечение в патологический процесс малых дыхательных путей (bronхов мелкого и среднего калибра). Наиболее эффективной в отношении регресса бронхообструкции на уровне мелких и средних бронхов у пациентов с дефицитом магния оказалась комбинация Флу+Мон. На фоне коррекции дефицита магния сравниваемые режимы базисной терапии приводили к сопоставимому снижению бронхиальной обструкции на уровне мелких и средних бронхов, что соответствовало результатам в группах с нормальным уровнем магния.

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ РЕЖИМОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ МАГНИЯ

Для оценки экономической целесообразности назначения альтернативных фармакотерапевтических режимов базисной терапии бронхиальной астмы у детей с магнидефицитным фенотипом данного заболевания в условиях коррекцией дефицита магния был проведен фармакоэкономический анализ по данным проспективной части исследования.

Стоимость различных вариантов базисной терапии, назначенных пациентам в соответствии с дизайном исследования, а также симптоматической терапии, используемой пациентами по требованию, была рассчитана исходя из стоимости лекарственных средств, представленной в Государственном реестре предельных отпускных цен на момент проведения фармакоэкономического анализа (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>). Для препаратов, не отраженных в данном реестре (МагнеВ6форте, Сингуляр), для расчетов использовалась средняя розничная цена лекарственных препаратов, сложившаяся на фармацевтическом рынке на момент проведения расчетов, по данным Волгоградского областного государственного унитарного предприятия «Волгофарм». В таблице представлены цены на лекарственные препараты, которые были использованы при проведении фармакоэкономического анализа.

Стоимость лечения обострений, развившихся у пациентов в ходе исследования была рассчитана исходя из стоимости суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы. Одни сутки госпитализации в профильный стационар в соответствии с тарифами Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской обл. (от 29.03.2013 г., http://new.oms35.ru/document/territorialn/Tarif_soglash) оплачивались в размере 993 рубля 00 копеек.

Таблица 6.1 Данные по ценам лекарственных препаратов для фармакоэкономического анализа

Торговое наименование лекарственного препарата	МНН	Производитель	Лекарственная форма	Дозировка	Предельная цена (руб. без НДС)/ Коммерческая цена (руб. с НДС)	Количество доз препарата в упаковке	Стоимость одной дозы препарата
Серетид	Салметерол+ Флутиказон	ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» - Россия	аэрозоль для ингаляций дозированный	25/50	832,10	120,00	6,93
Серетид	Салметерол + Флутиказон		аэрозоль для ингаляций дозированный	25/125	1125,55	120,00	9,38
Серетид	Салметерол+ Флутиказон		аэрозоль для ингаляций дозированный	25/250	1632,10	120,00	13,60
Вентолин	Сальбутамол		аэрозоль для ингаляций дозированный	100	107,41	200,00	0,54
Фликсотид	Флутиказон		аэрозоль для ингаляций	50	515,00	120,00	4,29
Фликсотид	Флутиказон		аэрозоль для ингаляций	125	715,00	60,00	11,92
МагнеВ ₆ [®] форте	нет		АО «Санофи-авентис груп» (Франция)	таблетки	100	600	30,00
Сингуляр	Монтелукаст	МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк. (Швейцария) МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк. (Швейцария)	таблетки	5	625,94	14,00	44,71
Сингуляр	Монтелукаст		таблетки	10	625,94	14,00	44,71

Сравнительная стоимость одного дня терапии на режимах базисной терапии назначаемым пациентам в ходе исследования представлена в таблице 6.2. Самым дорогим режимом терапии был режим комбинации Флу+Мон., которые был стартово назначен пациентам 1, 3 и 5 групп. Самым дешевым был режим монотерапии флутиказона пропионатом, на который переводились пациенты достигшие непрерывного 12 недельного контроля.

Таблица 6.2 Стоимость режимов базисной терапии БА

Режим базисной терапии БА	Действующее вещество	Суточная доза ИГКС	Стоимость 1 дня терапии, руб
Режим 1	Флутиказон	200 мкг	61,9
	Монтелукаст	5/10 мг	
Режим 2	Флутиказон/Салметерол	200 мкг	27,7
Режим 3	Флутиказон/Салметерол	500 мкг	27,2
Режим 4	Флутиказон	200 мкг	17,2

Усредненные затраты на лечение одного пациента и структура затрат в ходе исследования за первые 12 недель для каждой из групп представлены в таблице 6.3 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.

Самые высокие затраты на терапию обострений за 12 недель были зафиксированы в 4 группе (3707 руб/чел) у пациентов с дефицитом магния, получавших базисную терапию Сал/Флу. У сопоставимых пациентов на альтернативном режиме базисной терапии Флу+Мон. (3 группа) затраты на лечение обострений через 3 месяца были на 35,7% ниже в группе 4 (2383 руб/чел). На фоне коррекции дефицита магния режим Флу+Мон. (группа 5, 1092 руб/чел) также был связан с более низкими тратами (на 46,8%) на лечение обострений, чем режим Сал/Флу. (6 группа, 2052 руб/чел). Затраты на

симптоматическую терапию были незначительными, поэтому не вносили весомого вклада в итоговую стоимость лечения в группах.

Таблица 6.3 Структура затрат на лечение детей с различными фенотипами неконтролируемой бронхиальной астмы 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 (МагнеВ6forte)	ИТОГО
≥1,65	1 группа	Флу+Мон. (n=10)	5198	40	1390	0	6628
	2 группа	Сал/Флу. (n=15)	2330	44	463	0	2838
<1,65	3 группа	Флу+Мон. (n=10)	5198	40	2383	0	7621
	4 группа	Сал/Флу. (n=15)	2378	51	3707	0	6136
	5 группа	Флу+Мон. (n=10)	5198	31	1092	2613	8935
	6 группа	Сал/Флу. (n=15)	2330	31	2052	2613	7027

В фармакоэкономическом анализе «затраты-эффективность» по результатам исследования оценивалось экономическая целесообразность коррекции сопутствующего дефицита магния у детей с неконтролируемой БА при альтернативных вариантах базисной терапии. Дополнительные затраты на проводимую коррекцию дефицита магния составили 2613 рублей 13 копеек и складывались из стоимости, дополнительно назначенного, лекарственного

препарата –МагнеВ6форте (АО «Санофи-авентис груп», Франция) и стоимости однократного лабораторного определения магния в эритроцитах.

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.(Таблица 6.4.) Через 24 недели описанные тенденции сохранялись.

Таблица 6.4. 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 группа	Флу+Мон. (n=10)	16569	8285	134
	2 группа	Сал/Флу. (n=15)	3870	3040	54
Mg ²⁺ эр. <1,65 ммоль/л	3 группа	Флу+Мон. (n=10)	19052	9526	141
	4 группа	Сал/Флу. (n=15)	11506	10227	126
	5 группа	Флу+Мон. (n=10)	9927	9927	161
	6 группа	Сал/Флу. (n=15)	9582	8783	125

У пациентов с сохраняющимся в ходе исследования дефицитом магния (3 и 4 группы) в отношении достижению 1 течения БА без обострения коэффициент CER оказался на 6,9% ниже для более эффективного режима терапии Флу+Мон. (группа 3).

Через 12 недель лечения у пациентов 5 и 6 групп, в которых проводилась коррекция сопутствующего дефицита магния, в отношении всех рассмотренных

критериев эффективности более эффективным 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 при дефиците 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. Анализ суммарных затрат за 24 недели лечения БА у пациентов не зависимо от исходного уровня эритроцитарного магния и назначения препаратов для коррекции дефицита магния показал, что минимальные затраты связаны со стартовым назначением Сал/Флу. (Таблица 6.5)

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 недельного контроля течения БА и был на 44,7% выше для достижения 1 течения БА без обострения. (Таблица 6.6)

Таблица 6.5 Структура затрат на лечение детей с различными фенотипами неконтролируемой бронхиальной астмы при использовании альтернативных режимов базисной терапии в течение 24 недель, руб./1 пациент (М)

Уровень магния в эритроцитах	Группа	Режим базисной терапии БА	Базисная терапия	Симптоматическая терапия	Терапия обострений	Коррекция дефицита магния (МагнеВ6форте)	ИТОГО
Mg ²⁺ эр. ≥1,65 ммоль/л	1 группа	Флу+Мон. (n=10)	8488	57	2780	0	11325
	2 группа	Сал/Флу. (n=15)	4319	59	463	0	4841
Mg ²⁺ эр. <1,65 ммоль/л	3 группа	Флу+Мон. (n=10)	7771	51	7050	0	14872
	4 группа	Сал/Флу. (n=15)	4606	66	7282	0	11954
	5 группа	Флу+Мон. (n=10)	9353	40	4270	2613	16277
	6 группа	Сал/Флу. (n=15)	4549	41	2052	2613	9256

Таблица 6.6. Коэффициент CER (руб./ед. эффективности) через 24 недели исследования

Уровень магния в эритроцитах	Группа	Режим базисной терапии БА	Достижение 1 контролируемого течения	Достижение 1 течения без обострения	Достижение 1 постоянного контроля в течение	1 бессимптомный день
Mg ²⁺ эр. ≥1,65 ммоль/л	1 группа (n=10)	Флу+Мон	14156	14156	22649	95
	2 группа (n=15)	Сал/Флу.	5187	5187	7262	41
Mg ²⁺ эр. <1,65 ммоль/л	3 группа (n=10)	Флу+Мон	49575	24787	37181	134
	4 группа (n=15)	Сал/Флу.	19923	35862	59770	113
	5 группа (n=10)	Флу+Мон	40691	32553	32553	141
	6 группа (n=15)	Сал/Флу.	13883	11569	15426	78

Таким образом, у пациентов с БА уровень финансовых затрат на достижение заявленных критериев эффективности был более высоким у пациентов с сопутствующим дефицитом магния и на фоне его коррекции. Снижению уровня затрат на достижение единицы эффективности через 3 месяца у пациентов с БА на фоне коррекции дефицита тканевого магния способствовало назначение Флу+Мон.. Дополнительные преимущества от использования более дорогостоящей комбинации Флу+Мон. у пациентов с БА на фоне коррекции дефицита магния более значимы, чем финансовые затраты с ними связанные (ICER<3-х ВВП РФ) и поэтому экономически оправданы.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ключевой целью своевременной и эффективной базисной терапии бронхиальной астмы является предотвращение прогрессирования и утяжеления заболевания со временем. Именно по этому, главным критерием эффективности терапии бронхиальной астмы на сегодняшний день является достижение контролируемого течения заболевания. [57; 176]. Под термином «контроль бронхиальной астмы» понимается отсутствие симптомов, минимальная потребность в препаратах скорой помощи, нормализация показателей легочной функции и возможность пациента вести активный образ жизни. Сохранение контролируемого течения бронхиальной астмы длительное время в литературе описывается как Total-контроль и указывает на снижение рисков обострения, отсутствие побочных эффектов от проводимой терапии, положительная динамика функции легких (контроль «завтра»)[181; 162].

Эффективность лечения бронхиальной астмы в отношении достижения контроля в реальной клинической практике не превышает 50% и для большинства схем терапии оказывается гораздо ниже, чем заявленная по результатам предрегистрационных клинических исследований [20; 111]. По мнению экспертов, это связано с высокой гетерогенностью патофизиологических механизмов и клинического течения бронхиальной астмы, которые нивелируются жесткими рамками протоколов клинических исследований [57]. В результате полученные в таких исследованиях доказательства транслируются на общую популяцию пациентов с астмой, строго ранжируют существующие схемы базисной терапии по эффективности и ограничивают возможности клиницистов по индивидуализации терапии. При этом очень часто результаты последующих исследований у пациентов с определенными фенотипами бронхиальной астмой доказывали равную, а иногда большую, эффективность схем базисной терапии, которые в

международных рекомендациях и национальных стандартах рассматриваются лишь как терапия второго ряда или отсутствуют вообще .

Низкая эффективность существующих алгоритмов базисной терапии при высокой распространенности тяжелой бронхиальной астмы стали главными предпосылками к разработке персонифицированных подходов к лечению данного заболевания [157; 169]. Доля пациентов с тяжелой бронхиальной астмой составляет 5-10%, при этом на их лечение уходит 50% всех экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом. На сегодняшний день наибольшие успехи достигнуты для преодоления рефрактерности к проводимому лечению у пациентов именно с фенотипом тяжелой бронхиальной астмы, что связано с появлением и внедрением в клиническую практику новых биологических препаратов с таргетным механизмом действия - моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig)E (омализумаб) и моноклональные антитела против интерлейкина-5 (меполизумаб и реслизумаб) [167; 188]. Персонифицированная терапия биологическими препаратами связана со строгим отбором пациентов на основании не только клинических, но и биологических маркеров для того, чтобы получить оптимальный эффект и избежать неоправданных затрат. Несмотря на высокую стоимость терапии биологическими препаратами, их внедрение в клиническую практику, по данным фармакоэкономических исследований, в среднесрочной перспективе экономически целесообразно, т.к. приводит к экономии финансовых средств за счет снижения частоты обострений БА, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, а также госпитализаций [156].

Повышение эффективности терапии легкой и среднетяжелой бронхиальной астмы возможно путем оптимизации применения арсенала уже давно используемых противоастматических лекарственных препаратов. В настоящий момент проводятся исследования по оценке эффективности и безопасности новых тройных комбинаций противоастматических препаратов (ИГКС+ДДБА+ДДМХЛ). В ближайшее время ожидается публикация

результатов исследований по эффективности и целесообразности использования новых режимов дозирования комбинаций ИГКС и ДДБА на 1 и 2 ступенях терапии по GINA. Многочисленные исследования направлены на изучение эффективности алгоритмов маркер-ориентированного подбора базисной терапии – перспективными могут оказаться FeNO, эозинофилы мокроты, периостин и др. [163; 171]. Однако, учитывая фенотипическую гетерогенность популяции пациентов с бронхиальной астмой, подходы к повышению эффективности терапии при различных фенотипах заболевания потребуются индивидуальные.

В GINA-2017 заявлены несколько фенотипов бронхиальной астмы:

- Аллергическая БА: это наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто впервые проявляется в детстве и ассоциируется с наличием аллергического заболевания, такого как экзема, аллергический ринит или пищевая либо лекарственная аллергия в личном и/или семейном анамнезе. При исследовании мокроты, полученной до лечения, у таких пациентов часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с этим фенотипом БА, как правило, хорошо отвечают на лечение ИГКС.
- Неаллергическая БА: у некоторых взрослых наблюдается БА, не связанная с аллергией. Цитологический профиль мокроты у таких пациентов может быть нейтрофильным, эозинофильным, или в мокроте может содержаться небольшое количество клеток воспаления. Часто пациенты с неаллергической БА хуже отвечают на лечение ИГКС.
- БА с поздним началом: у некоторых лиц, чаще у женщин, БА начинается во взрослом возрасте. Эти пациенты, как правило, не страдают аллергией. Часто им требуются более высокие дозы ИГКС, или они относительно плохо отвечают на лечение ИГКС.
- БА с фиксированным ограничением скорости воздушного потока: у некоторых пациентов с длительно существующей БА развивается

фиксированное ограничение скорости воздушного потока, что, как полагают, обусловлено ремоделированием стенок дыхательных путей.

- БА на фоне ожирения: у некоторых пациентов, страдающих БА на фоне ожирения, наблюдаются выраженные симптомы со стороны органов дыхания и небольшое эозинофильное воспаление дыхательных путей [57;176].

Выделение этих фенотипов в международных рекомендациях на сегодняшний день декларативно и не подразумевает конкретных рекомендаций по фенотип-ориентированному алгоритму назначения базисной терапии. Однако, экспертами озвучивается ожидаемая для этих фенотипов эффективность ИГКС. Возможно, появление результатов исследований по поиску наиболее эффективных терапевтических подходов для отдельных фенотипов астмы, приведет к пересмотру в следующих редакциях GINA сложившейся фенотипической классификации и появлению рекомендаций по персонализированной терапии данных фенотипов .

Дефицит магния при БА является важным сопутствующим фактором, из-за которого эффективность базисной терапии может быть более низкой, чем при нормальном его уровне [58; 12; 138; 13]. Выраженность аллергического воспаления и его особенности на фоне сопутствующего дефицита магния являются важной причиной недостижения контролируемого течения БА [50; 79; 42]. С другой стороны на фоне дефицита магния может изменяться фармакодинамика и фармакокинетика противоастматических лекарственных препаратов, что будет отражаться на эффективности их работы [97; 72; 116].

При проведении скрининга в ходе нашего исследования среди детей с неконтролируемой БА распространенность сопутствующего дефицита магния (уровень магния в эритроцитах менее 1,65 ммоль/л) составила 41%, что говорит о высокой распространенности магнийдефицитного фенотипа БА в Волгоградской области. Полученные нами данные согласуются с результатами эпидемиологических исследований по популяционной распространенности

латентного дефицита магния в европейских странах. Так было отмечено, что распространенность латентного внутриклеточного дефицита магния гораздо выше, чем распространенность гипомagneмии и достигает по меньшей мере 42% среди молодых людей. С увеличением коморбидности и возрастом пациентов дефицит магния только увеличивается [70; 34; 177].

Выявленной нами особенностью течения неконтролируемой бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния была более высокая степень обструкции бронхов мелкого и среднего калибра при сопоставимых с контрольной группой других показателях ФВД, уровне оксида азота в выдыхаемом воздухе и выраженности клинических проявлений. Связь скоростных показателей ФВД (ОФВ1, МОС25 и МОС75) с низким уровнем потребления магния в пищевом рационе ранее была продемонстрирована даже в популяции детей без патологии дыхательных путей. [30]. Известно, что на фоне обострения БА выраженная бронхообструкция сопровождается выраженным снижением уровня магния в эритроцитах [89]. Вовлеченность в процесс бронхообструкции на фоне дефицита магния именно малых дыхательных путей, может быть связана с особенностями патогенеза аллергического воспаления и наибольшей активностью провосполительных медиаторов отвечающих за ремоделирование мелких бронхов при данном фенотипе БА [96]. Отсутствие различий в клинических симптомах и выраженности уровня аллергического воспаления в группах с разным уровнем магния в эритроцитах может быть обусловлено, тем что в наше исследование были включены только пациенты с неконтролируемым течением бронхиальной астмы.

Большая вовлеченность в патологический процесс мелких дыхательных путей, где плотность ГКС- и β_2 рецепторов является максимальной [61; 140], и низкая легочная биодоступность ингаляционных препаратов из-за бронхообструкции на уровне бронхов малого и среднего калибров [185; 157], может быть одной из причин снижения эффективности комбинации Сал/Флу у пациентов с сохраняющимся дефицитом магния, которую мы выявили и

отметили в результатах нашей работы. На данном режиме базисной терапии через 12 недель лечения дети с БА и сопутствующим дефицитом магния имели более высокие частоту ночных приступов (2,8 vs 1,6), потребность в короткодействующих β 2- агонистах (48,4 vs 37,2), уровень аллергического воспаления (FeNO, 25,5 vs 18,7 ppb) и бронхообструкции, чем пациенты с нормальным уровнем магния в эритроцитах.

Ранее в исследованиях была доказана возможность развития тахифилаксии и снижения чувствительности к β 2 -агонистам у пациентов с фенотипом астмы физической нагрузки, на фоне комбинированной базисной терапии с сальметеролом [137]. Возможно именно с этим связан выявленный нами факт большего объема симптоматической терапии при сопоставимой частоте приступов БА, который потребовался в ходе исследования пациентам из группы с дефицитом магния. Снижение чувствительности β 2-адренорецепторов также может отразиться на выраженности синергистического действия ДДБА и ИГКС и привести к снижению противовоспалительной активности данной комбинации, продемонстрированной в многочисленных клинических исследованиях [137; 95; 153]. Так и по результатам нашего исследования более низкая эффективность комбинации флутиказона пропионата с сальметеролом у пациентов с дефицитом магния ассоциировалась с более низким процентом достижения контроля над заболеванием через 3 месяца (53,3% vs 73,3%), непрерывного 12 недельного контроля через 6 месяцев (20% vs 67%) и значительно более высокой частоте обострений (40% vs 6,6%).

В нашем исследовании после проведения месячного курса коррекции сопутствующего дефицита магния препаратом МагнеВ6®форте эффективность режима базисной терапии Сал/Флу. была выше по сравнению с эффективностью данной комбинации у пациентов с сохраняющимся дефицитом магния: частота дневных приступов, за 3 месяца исследования оказалась ниже (26,5 vs 31,9), как и частота ночных приступов (1,27 vs 2,8); отмечалась более низкая потребность в короткодействующих β 2- агонистах (29,0 vs 48,4), что

привело к большей частоте достижения случаев контролируемого течения и уменьшению частоты обострений через 3 месяца и увеличению частоты случаев достижения непрерывного 12 недельного контроля БА. Наиболее доказана эффективность препаратов магния в отношении преодоления рефрактерности к бронходилатирующим препаратам на фоне тяжелых обострений БА, последняя проявляется снижением чувствительности бета-2 адренорецепторов и может быть связана со снижением внутриклеточной концентрации ионов магния. [89; 116; 122].

На фоне коррекции дефицита магния терапия Сал/Флу., оказалась равноэффективной в отношении снижения уровня FeNO и не сопровождалась более выраженным снижением уровня аллергического воспаления, по сравнению с группой с сохраняющимся дефицитом магния, но оказалась более эффективной в отношении восстановления проходимости малых дыхательных путей. Коррекция дефицита магния в нашем исследовании не привела к увеличению противовоспалительной активности комбинации Сал/Флу., что по нашему мнению может быть связано с большей ролью стероид-нечувствительных патогенетических механизмов при данном фенотипе заболевания. Данная особенность профиля аллергического воспаления ранее уже была доказана для целого ряда клинических фенотипов БА, таких как БА коморбидная с аллергическим ринитом, БА физической нагрузки, БА на фоне курения, БА у пациентов с ожирением, аспириновая БА, БА у пожилых пациентов, БА у детей раннего возраста, БА «малых дыхательных путей» [57]. Ключевая роль провоспалительных медиаторов липидной природы (лейкотриены и простагландины) при данных фенотипах астмы диктует необходимость назначения препаратов базисной терапии, действие которых будет направлено на снижение выработки и эффектов данных медиаторов (антилейкотриеновые препараты) [96]. Таким образом, при дефиците магния вероятнее всего снижение эффективности комбинации Сал/Флу., прежде всего обусловлено изменением фармакодинамики ДДБА, которая восстанавливается на фоне коррекции дефицита магния. Не исключено самостоятельное

бронходилатирующее действие магния на уровне малых дыхательных путей [185; 157], которое приводит к повышению легочной биодоступности и повышению эффективности терапии Сал/Флу.

Эффективность базисной терапии Флу+Мон. у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой и дефицитом эритроцитарного магния по сравнению с пациентами без дефицита магния была сопоставима по основным критериям эффективности. В нашем исследовании режим Флу+Мон. у пациентов с БА и сохраняющимся дефицитом магния оказался более эффективным по сравнению с режимом Сал/Флу., в отношении: частоты развития обострений через 3 месяца (20% vs 40%); достижения непрерывного 12 недельного контроля над заболеванием через 6 месяцев (40% vs 20%). Это доказывает, что особенностью патогенеза аллергического воспаления при «магнийдефицитном» фенотипе является весомый вклад в его развитие и поддержание стероид–нечувствительных медиаторов воспаления (лейкотриены). Известно, что дефицит магния вызывает характерные для атопического дерматита поражения кожи у лабораторных животных и сопровождается увеличением выработки лейкотриенов [22]. Превентивное назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов препятствует формированию патогенетической модели аллергического воспаления [63]. Данные клинических исследований также подтверждают наибольшую эффективность базисной монотерапии АЛТР и комбинированных режимов базисной терапии с АЛТР для фенотипов БА с преобладанием лейкотриенового варианта аллергического воспаления [10; 83].

На фоне коррекции дефицита магния у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой режим базисной терапии Флу+Мон. оказался более эффективным, чем у пациентов с сохраняющимся дефицитом магния как в отношении достижения контролируемого течения БА через 3 месяца (90% vs 40%), так и в отношении частоты обострений БА (10% vs 20%). У пациентов с дефицитом магния на фоне коррекции дефицита препаратом МагнеВ6®форте отмечалось более выраженное снижение уровня FeNO (12,7/27,1), что говорит

об усилении противовоспалительной активности данной комбинации. Более выраженная противовоспалительная активность комбинации флутиказона пропионата с монтелукастом может быть связана с влиянием магния на эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Известно, что для монтелукаста кроме его антагонистического действия к лейкотриеновым рецепторам была установлена дополнительная противовоспалительная активность, реализуемая по цАМФ-зависимым механизмам и регулируемая внутриклеточным уровнем двухвалентных катионов [10]. Большая эффективность вышеназванной комбинации также может быть объяснена и прямым бронходилатирующим действием магния на уровне малых дыхательных путей, повышением легочной биодоступности ИГКС и повышением их противовоспалительной активности в зонах с максимальной плотностью стероидных рецепторов. [11; 37].

У пациентов в группе коррекции дефицита магния на фоне базисной терапии Флу+Мон. наблюдалось более значимое снижение потребности в препаратах симптоматической терапии при сопоставимой клинической картине, что может говорить о восстановлении фармакодинамических эффектов β_2 -агонистов короткого действия, нарушение функции которых имеет место на фоне внутриклеточного дефицита магния и возможно явилось ведущей причиной более низкой эффективности режима базисной терапии комбинацией флутиказона пропионата с сальметеролом у пациентов на фоне дефицита магния в нашем исследовании.

Результаты нашей работы позволяют рекомендовать назначение в качестве базисной терапии 3 ступени по GINA 2017 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. Однако, стоимость данного режима базисной терапии априори более высокая, чем комбинации Сал/Флу. Экономическую целесообразность предлагаемого пути оптимизации фармакотерапии БА на фоне сопутствующего дефицита магния

мы подтвердили результатами фармакоэкономического анализа. У пациентов с БА уровень финансовых затрат на достижение заявленных критериев эффективности был более высоким у пациентов с сопутствующим дефицитом магния и на фоне его коррекции по сравнению с пациентами без дефицита магния. Снижению уровня затрат на достижение единицы эффективности (достижение контроля, частота случаев без обострений) через 3 месяца у пациентов с БА на фоне коррекции дефицита тканевого магния способствовало назначение режима базисной терапии Флу+Мон. В другом фармакоэкономическом исследовании также были продемонстрированы экономические преимущества использования монетлукаста в схемах базисной терапии БА, которые при приемлемом увеличении прямых медицинских затрат привели к многократному уменьшению социально-экономических потерь [167]. Так и в нашем исследовании дополнительные преимущества от использования более дорогостоящей комбинации Флу+Мон. у пациентов с БА на фоне коррекции дефицита магния были более значимы, чем финансовые затраты с ними связанные (ICER < 3-х ВВП РФ) и поэтому экономически оправданы.

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 (53,3% 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, чем при отсутствии дефицита магния (40% в обеих группах, $p > 0,05$).

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 (53,3% 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, эффективность режима базисной терапии флутиказона пропионатом с монтелукастом для достижения контролируемого течения через 3 месяца была ниже (40% vs 90% соответственно), а частота развития обострений выше (20% vs 10% соответственно), чем в группе пациентов, где проводилась коррекция дефицита магния.

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 недель, 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 МагнеВ6форте 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A Emelyanov, G Fedoseev, PJ Barnes Reduced intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients *European Respiratory Journal* Jan 1999, 13 (1) 38-40;
2. Aalbers R. et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol reduces the rate of asthma exacerbations compared with fixed dosing salmeterol/fluticasone // *Allergy Clin. Immunol. Int. J. Wld Allergy Org.* 2003. Vol.15, №1. P.50.
3. Abir Al Said, Breda Cushen, Richard W Costello Targeting patients with asthma for omalizumab therapy: choosing the right patient to get the best value for money *Ther Adv Chronic Dis.* 2017 Feb; 8(2-3): 31–45.
4. Agache, C. Untangling asthma phenotypes and endotypes / C. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J. S. Virchow // *European J. of Allergy and Clinical Immunology.* 2012. № 67. P. 835-846.
5. Ahmad A. A., Ramadan M. B., Maha Y., Rania E. F. Assessment of serum magnesium level in patients with bronchial asthma. *Egyptian Journal of Chest Disease and Tuberculosis.* 2015;64(3):535–539.
6. Alamoudi OS. Electrolyte disturbances in patients with chronic, stable asthma: effect of therapy. *Chest.* 2001;120(2):431–436. doi: 10.1378/chest.120.2.431.
7. Alexandra G. Kazaks, Janet Y. Uriu-Adams, Timothy E. Albertson, Sonia F. Shenoy, Judith S. Stern. (2010) Effect of Oral Magnesium Supplementation on Measures of Airway Resistance and Subjective Assessment of Asthma Control and Quality of Life in Men and Women with Mild to Moderate Asthma: A Randomized Placebo Controlled Trial. *Journal of Asthma* 47:1, pages 83-92.
8. Amin M, Abdel-Fattah M, Zaghloul SS. Magnesium Concentration in Acute Asthmatic Children. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2012;22(4):463-467.

9. An L-J, Gui B, Su Z, Zhang Y, Liu H-L. Magnesium sulfate inhibits sufentanil-induced cough during anesthetic induction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(8):13864-13868.
10. Anderson R, Theron AJ, Gravett CM, Steel HC, Tintinger GR, Feldman C. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. *British Journal of Pharmacology*. 2009;156(1):105-115.
11. Anna Bednarek, Kazimierz Pasternak, Maria Karska. Evaluation of blood serum, erythrocyte and urine magnesium concentrations in babies with pneumonia or bronchial obstructive bronchitis .*Magnesium Research*. 2003;16(4):271-280
12. Banner KH, Igney F, Poll C. TRP channels: emerging targets for respiratory disease. *Pharmacol Ther*. 2011 Jun;130(3):371-84.
13. Barnes, P. J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 8, 2008:183–192.
14. Bede O, Nagy D, Surányi A, Horváth I, Szlávik M, Gyurkovits K. Effects of magnesium supplementation on the glutathione redox system in atopic asthmatic children. *Inflamm Res*. 2008 Jun;57(6):279-86.
15. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007;62:1043–9
16. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–38. This position statement from the World Health Organization provides a uniform definition for asthma severity, control and exacerbations with important implications for global health.
17. Brehm J. M., Celedón J. C., Soto-Quiros M. E., et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(9):765–771. doi: 10.1164/rccm.200808-1361OC.

18. Burton M Altura, Asefa Gebrewold, Aimin Zhang, Bella T Altura, Low extracellular magnesium ions induce lipid peroxidation and activation of nuclear factor-kappa B in canine cerebral vascular smooth muscle: possible relation to traumatic brain injury and strokes, In *Neuroscience Letters*, Volume 341, Issue 3, 2003, Pages 189-192, ISSN 0304-3940.
19. Cairns CB, Kraft M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Acad Emerg Med*. 1996;3(12):1093–7
20. Cazzoletti, Lucia et al. Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , Volume 120 , Issue 6 , 1360 - 1367
21. Chauhan BF, Jeyaraman MM³, Singh Mann A³, Lys J³, Abou-Setta AM³, Zarychanski R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 16;3:CD010347.
22. Choi JJ, Park B, Kim DH, Pyo MY, Choi S, Son M, Jin M. Blockade of atopic dermatitis-like skin lesions by DA-9102, a natural medicine isolated from *Actinidia arguta*, in the Mg-deficiency induced dermatitis model of hairless rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008 Aug;233(8):1026-34
23. Chyrek-Borowska S., Obrzut D., Hofman J. The relation between magnesium, blood histamine level and eosinophilia in the acute stage of the allergic reactions in humans. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 1979;26(1–6):709–712.
24. Cochrane, D E, Douglas, W W, (1976), Histamine release by exocytosis from rat mast cells on reduction of extracellular sodium: a secretory response inhibited by calcium, strontium, barium or magnesium.. *The Journal of Physiology*, 257.
25. Costello R, Wallace TC, Rosanoff A. Magnesium. *Advances in Nutrition*. 2016;7(1):199-201.

26. de Valk H. W., Kok P. T. M., Struyvenberg A., et al. Extracellular and intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. *European Respiratory Journal*. 1993;6(8):1122–1125.
27. de Valk HW, Kok PT, Struyvenberg A, van Riji HJ, Haaloom JR, Kreukniet J, Lammers JW. Extracellular and intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. *Euro Resp J*. 1993;6(8):1122–1125.
28. DeBaaij JHF, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *PhysiolRev* 2015; 95 : 1-46.
29. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample / J. Britton [et al.] // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 357–362.
30. Dietary Magnesium, Potassium, Sodium, and Children’s Lung Function / Frank D. Gilliland [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155, I. 2. – P. 125–131.
31. Durlach J, Pagès N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A Beta-2 mimetics and magnesium: true or false friends? *Magnes Res*. 2003 Sep;16(3):218-33
32. Durlach J, Pagès N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium depletion with hypo- or hyper- function of the biological clock may be involved in chronopathological forms of asthma. *Magnes Res*. 2005 Mar;18(1):19-34.
33. Elin R. J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *MagnesiumResearch*. 2010;23(4):S194–S198.
34. Elin R. J. Re-evaluation of the concept of chronic, latent, magnesium deficiency. *Magnesium Research*. 2011;24(4):225–227.
35. EricksonRP , Graves PE . Genetic variation in beta-adrenergic receptors and their relationship to susceptibility for asthmaand therapeutic response. *Drug Metab Dispos*. 2001 Apr, 29 (4 Pt 2): 557-61.
36. Erwin W Gelfand, Role of histamine in the pathophysiology of asthma: immunomodulatory and anti-inflammatory activities of H1-receptor antagonists, In

The American Journal of Medicine, Volume 113, Issue 9, Supplement 1, 2002, Pages 2-7, ISSN 0002-9343,

37. Fadi Sabbagh, Florence Lecerf, Pierre Maurois, Pierre Bac, Michèle German-Fattal, Allogeneic activation is attenuated in a model of mouse lung perfused with magnesium-deficient blood, In *Transplant Immunology*, Volume 16, Issues 3–4, 2006, Pages 200-207, ISSN 0966-3274.

38. Fantidis P, Ruiz CJ, Marin M, Madero JR, Solera J, Herrero E. Intracellular (polymorphonuclear) magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks. *J R Soc Med.* 1995;88:441–445.

39. Fantidis P., Cacho J. R., Marin M., Jarabo R. M., Solera J., Herrero E. Intracellular (polymorphonuclear) magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1995;88(8):441–445.

40. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth.* 1999 Aug;83(2):302-20.

41. Feary J., Britton J. Dietary supplements and asthma: another one bites the dust. *Thorax.* 2007;62(6):466–468..

42. Federica Novelli, Laura Malagrino, Federico L Dente & Pierluigi Paggiaro Efficacy of anticholinergic drugs in asthma *Expert Review of Respiratory Medicine* Vol. 6 , Iss. 3, 2012 [dx.doi.org/10.1586/ers.12.27](https://doi.org/10.1586/ers.12.27)

43. Fitz Gerald J.M., Boulet L.P., Follows R.M.A. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma // *Clin. Ther.* 2005. Vol.27(4). P.393-406.

44. Flack JM, Ryder KW, Strickland D, Whang R. Metabolic correlates of theophylline therapy: a concentration-related phenomenon. *Ann Pharmacother.* 1994;28:175–179.

45. Fogarty A, Britton J Nutritional issues and asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2000 Jan;6(1):86-9.

46. Fogarty A., Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2000;30(5):615–627.
47. Fox C, Ramsoomair D, Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. *SouthMed J*. 2001;94:1195–1201.
48. Frank T. Leone, James E. Fish, Stanley J. Szeffler, Suzanne L. West, Systematic Review of the Evidence Regarding Potential Complications of Inhaled Corticosteroid Use in Asthma: Collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology, In *Chest*, Volume 124, Issue 6, 2003, Pages 2329-2340, ISSN 0012-3692
49. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Jr et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:855–62.
50. Gaston B., Sears S., Woods J. et al. Bronchodilator S-nitrosothiol deficiency in asthmatic respiratory failure // *Lancet*. 1998. V. 351. P. 1317—1319.
51. Gerry K. Schwalfenberg¹ and Stephen J. Genuis^{2,3} The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare Volume 2017 (2017), Article ID 4179326, 14 pages
52. Gibson P.G. Teaching old drugs new tricks: asthma therapy adjusted by patient perception or noninvasive markers // *Eur. Respir. J*. 2005. Vol.25. P.397-399.
53. Gilliland F. D., Berhane K. T., Li Y.-F., Kim D. H., Margolis H. G. Dietary magnesium, potassium, sodium, and children's lung function. *American Journal of Epidemiology*. 2002;155(2):125–131. doi: 10.1093/aje/155.2.125.
54. Gilliland F. D., Berhane K. T., Li Y.-F., Kim D. H., Margolis H. G. Dietary magnesium, potassium, sodium, and children's lung function. *American Journal of Epidemiology*. 2002;155(2):125–131.
55. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD) General Meeting Salvador da Bahia, Brazil, 14–16 August 2014; World Health Organization
56. Global Atlas of ALLERGY. Editors Cezmi A. Akdis Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2014 p. 389

57. Global Initiative for Asthma. Workshop Report (GINA) 2017//www.ginasthma.com/download.asp?intId=217.(www.ginasthma.org)
58. Gontijo-Amaral C, Ribeiro MA, Gontijo LS, Condino-Neto A, Ribeiro J D Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial, *Eur J Clin Nutr.* 2007 Jan;61(1):54-60. Epub 2006 Jun 21.
59. Gupta K. B., Verma M. Nutrition and asthma. *LungIndia.* 2007;24:105–114.
60. Hagley MT, Traeger SM, Schuckman H. Pronounced metabolic response to modest theophylline overdose. *Ann Pharmacother.* 1994;28:195–196.
61. Hamid QA, Mak JC, Sheppard MN, Corrin B, Venter JC, Barnes PJ. Localization of beta 2-adrenoceptor messenger RNA in human and rat lung using in situ hybridization: correlation with receptor autoradiography. *Eur J Pharmacol.* 1991 Feb 25;206(2):133-8.
62. Han X., Fink M.P., Uchiyama T. et al. Increased iNOS activity is essential for pulmonary epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004. V. 286.P. 259—267.
63. Hanada K, Mitsuhashi Y, Hashimoto I. Inhibitory effect of the leukotriene B4 receptor antagonist against hypomagnesian diet-induced dermatitis in hairless rats. *J Dermatol.* 1992 Aug;19(8):456-60.
64. Hancock DB, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. *Nat Genet.* 2010;42:45–52
65. Hardiman K.M., McNicholas-Bevensee C.M., Fortenberry J. et al. Regulation of amiloride-sensitive Na⁺ transport by basal nitric oxide // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004. V. 30. P. 720—728.
66. Hashimoto Y, Nishimura Y, Maeda H, Yokoyama M Assessment of magnesium status in patients with bronchial asthma *J Asthma.*2000 Sep;37(6):489-96.
67. Haury VG Blood serum magnesium in bronchial asthma and its treatment by the administration of magnesium sulfate. *J Lab Clin Med* 26: 340–344, 1940

68. Helms M.N., Yu L., Malik B. Role of SGK1 in nitric oxide inhibition of ENaC in Na⁺-transporting epithelia // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2005. V. 289. P. 717—726.
69. Helmut G., Christoph W. Magnesium in disease. *Clinical Kidney Journal.* 2012;5(1):i25–i38.
70. Hermes Sales C., Azevedo Nascimento D., Queiroz Medeiros A. C., Costa Lima K., Campos Pedrosa LF., Colli C. There is chronic latent magnesium deficiency in apparently healthy university students. *Nutricion Hospitalaria.* 2014;30(1):200–204.
71. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare
72. HW de Valk, PT Kok, A Struyvenberg, HJ van Rijn, Haalboom, J Kreukniet, JW Lammers Extracellular and intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients *European Respiratory Journal* Sep 1993, 6 (8) 1122-1125
73. Ian J Newhouse,¹ Kris P Johnson,¹ William J Montelpare,¹ and Jim E McAuliffe¹ Variability within individuals of plasma ionic magnesium concentrations *BMC Physiol.* 2002; 2: 6.
74. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [Electronic resource] <http://isaac.auckland.ac.nz/>
75. J Britton, I Pavord, K Richards, A Wisniewski, A Knox, S Lewis, A Tattersfield, S Weiss, Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyper-reactivity in a random adult population sample, In *The Lancet*, Volume 344, Issue 8919, 1994, Pages 357-362, ISSN 0140-6736.
76. J Britton, I Pavord, K Richards, A Wisniewski, A Knox, S Lewis, A Tattersfield, S Weiss, Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyper-reactivity in a random adult population sample, In *The Lancet*, Volume 344, Issue 8919, 1994, Pages 357-362, ISSN 0140-6736.
77. J Scanlan, Bradford Tuft, Blaine E Elfrey, Justin Smith, Allen Zhao, Aiping Morimoto, Motoko Chmielinska, Joanna Isabel Tejero-Taldo, Maria Mak, Ivan Weglicki, William Shea-Donohue, Terez. (2008). Intestinal inflammation

caused by magnesium deficiency alters basal and oxidative stress-induced intestinal function. *Molecular and cellular biochemistry*. 306. 59-69. 10.1007/s11010-007-9554-y.

78. Jahnke-Dechent J., Ketteler M. Magnesium basics. *Clin. Kidney J.* 2012;5:i3–i14.

79. Jain B., Rubinstein I., Robbins R.A. et al. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. V. 191. P. 83—88.

80. Jiang SP, Wu YM, Guo SE, Lv ZQ. Decreased renal mRNA expression of TRPM6 is associated with hypomagnesemia in C57BL/6 asthmatic mice *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010 Nov;14(11):935-40.

81. Kee-Hsin Chen, Chieh-feng (Cliff) Chen, Hsueh-Erh Liu, Pei-Chuan Tzeng Paul P. Glasziou Effectiveness of paediatric asthma clinical pathways: a narrative systematic review *Journal of Asthma* Vol. 51 , Iss. 5, 2014

82. Khalid S. Kakish. Serum Magnesium Levels in Asthmatic Children During and Between Exacerbations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):181–183.

83. Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF, et al. Phenotypic Predictors of Long-term Response to Inhaled Corticosteroid and Leukotriene Modifier Therapies in Pediatric Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2009;123(2):411-416.

84. Knutsen R, Bohmer T, Falch J. Intravenous theophylline-induced excretion of calcium, magnesium and sodium in patients with recurrent asthmatic attacks. *Scand J Clin Lab Inves.* 1994;54:119–125.

85. Komaki, Fumiaki et al Effects of intravenous magnesium infusion on in vivo release of acetylcholine and catecholamine in rat adrenal medulla. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* , Volume 177 , Issue 2 , 123 – 128

86. Laforest L. et al. Management of asthma in patients supervised by primary care physicians or by specialists // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol.27. P.42-50.

87. Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JG. Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. *Clin Sci (Lond)* 2012;123:1–14.
88. Landon R.A., Young E.A. Role of magnesium in regulation of lung function. *Journal of the American Dietetic Association*. 1993;93(6):674-677.
89. Ligia J. DOMINGUEZ, et al Bronchial reactivity and intracellular magnesium: a possible mechanism for the bronchodilating effects of magnesium in asthma *Clinical Science* Aug 01, 1998,95(2)137-142;
90. Lisa G Wood, Nitin Shivappa, Bronwyn S Berthon, Peter G Gibson, James R Hebert Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma *ClinExp Allergy*. Author manuscript; available in PMC 2016 Jan 1. Published in final edited form as: *ClinExp Allergy*. 2015 Jan; 45(1): 177–183
91. Lotvall, J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. № 127 (2). P. 355-60.
92. Low magnesium concentration in erythrocytes of children with acute asthma / M. Sedighi [et al.] // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 5, I. 4. – P. 183–186.
93. M. Isabel Tejero-Taldo, Joanna J. Chmielinska, Grace Gonzalez, I. Tong Mak and William B. Weglicki N-Methyl-d-aspartate Receptor Blockade Inhibits Cardiac Inflammation in the Mg²⁺-Deficient Rat *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* October 1, 2004, 311 (1) 8-13;
94. Magnesium concentration in plasma, leukocytes and urine of children with intermittent asthma / R. N. Mircetić [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2001. – Vol. 312, I. 1/2. – P. 197–203.
95. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, Seidenberg BC, Reiss TF, Montelukast/Beclomethasone Study Group Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:487–495.

96. Marcello C, Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma research and practice*. 2016;2:11. doi:10.1186/s40733-016-0026-6.

97. Martha Scott, Abid Raza, Wilfried Karmaus, Frances Mitchell, Jane Grundy et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax* 2010; 65(3): 258–262.

98. Mary Lee-Wong, Francis M. Dayrit, Anita R. Kohli, Samuel Acquah, Paul H. Mayo, Comparison of High-Dose Inhaled Flunisolide to Systemic Corticosteroids in Severe Adult Asthma, In *Chest*, Volume 122, Issue 4, 2002, Pages 1208-1213, ISSN 0012-3692.

99. Michael Paul Pieper, The non-neuronal cholinergic system as novel drug target in the airways, In *Life Sciences*, Volume 91, Issues 21–22, 2012, Pages 1113-1118, ISSN 0024-3205.

100. Mohammed S, Goodacre S Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emergency Med J* 24: 823–830, 2007

101. Moore, W. C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. № 181 (4). P. 315-23.

102. Moshfegh A., Goldman J., Ahuja J., Rhodes D., LaComb R. What We Eat in America, NHANES 2005–2006: Usual Nutrient Intakes from Food and Water Compared to 1997 Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium, Phosphorus, and Magnesium. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service; Washington, DC, USA: 2009.

103. Mostafa Sedighi et al. Low Magnesium Concentration in Erythrocytes of Children with Acute Asthma. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, [S.l.], p. 183-186, Dec. 2006. ISSN 1735-5249.

104. Nadler JL, Rude RK. Disorders of magnesium metabolism. *EndocrinolMetabClin North Am*. 1995;24:623–641.

105. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Magnesium fact sheet for health professionals; 2013 [cited 2015 Aug 1]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional>.

106. Nielsen FH.]Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutr Rev*. 2010 Jun;

107. Okayama H, Aikawa T, Okayama M, Sasaki H, Mue S, Takishima T. Bronchodilating Effect of Intravenous Magnesium Sulfate in Bronchial Asthma. *JAMA*. 1987;257(8):1076–1078.

108. Okayama H, Aikawa T, Okayama M, Sasaki H, Mue S, Takishima T. Bronchodilating Effect of Intravenous Magnesium Sulfate in Bronchial Asthma. *JAMA*. 1987;257(8):1076–1078.

109. Oladipo OO, Chukwu CC, Ajala MO, Adewole TA, Afonja OA. Plasma magnesium in adult asthmatics at the Lagos University Teaching Hospital, Nigeria. *East Afr Med J*. 2003 Sep;80(9):488-91.

110. OS Alamoudi Hypomagnesaemia in chronic, stable asthmatics: prevalence, correlation with severity and hospitalization *European Respiratory Journal* Sep 2000, 16 (3) 427-431;

111. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth S-E, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2006;6:13.

112. Payne DNR, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax*. 2001;56:345–50.

113. Petsky HL, Cates CJ, Li A, Lynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3 CD006340

114. Poleszak E, Wlaź P, Kedzierska E. et.al Immobility stress induces depression-like behaviour in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine. *Pharm reports*. 2006; 58: 746–752.

115. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, Clifton VL, Gibson PG. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;3:983e90.

116. Powell C, Dwan K, Milan SJ, Beasley R, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Systematic Rev* 12: CD003898, 2012.

117. Powell C, Kolamunnage Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, Hood K, Williamson P. MAGNESium Trial In Children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *Health Technol Assess* 17: 1–216, 2013

118. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA; Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax*. 2003 Mar;58(3):211-6.

119. Quirce S, Barcina C, Plaza V, Calvo E, Muñoz M, Ampudia R, Capel M. A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus convention albest practice in asthma management in Spain. *J Asthma*. 2011 Oct;48(8):839-47.

120. R.H. Chang, M.H. Feng, W.H. Liu, et al/. Nitric oxide increased interleukin-4 expression in T lymphocytes // *Immunology*. 1997. V. 90. < 3. P. 364–369.

121. Romieu I., Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiologic Reviews*. 2001;23(2):268–287. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a000806.

122. Rowe BH, Camargo CA Jr. The role of magnesium sulfate in the acute and chronic management of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2008 Jan;14(1):70-6.

123. Rubin R. N., Navon L., Cassano P. A. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in

youth. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(3):393–398.

124. Rude RK. Magnesium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 11th ed Baltimore (MD): Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 159–175.

125. Salvi SS, Holgate ST Long-term effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001 Mar;1(2):99

126. Sandberg S, Järvenpää S, Penttinen A et.al. Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression *Thorax*.2004; 59(12):1046-51

127. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*. 2000;294:1–26.

128. SEIN HH, WhyeLian C, Juan Loong K, SL NG J, RAHARDJAI A, SULTAN MA. Relationship between Intracellular Magnesium Level, Lung Function, and Level of Asthma Control in Children with Chronic Bronchial Asthma. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*. 2014;21(5):30-36.

129. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study / A. A. van Oeffelen [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 22, I. 8. – P. 784–793.

130. Shah N.C., Shah J.G., Li Z., Jiang X.C., Altura B.T., Altura B.M. Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014;7:497–514.

131. Shaheen S. O., Sterne J. A. C., Thompson R. L., Songhurst C. E., Margetts B. M., Burney P. G. J. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(10, part 1):1823–1828.

132. Shaikh MN, Malapati BR, Gokani R, Patel B, Chatriwala M. Serum Magnesium and Vitamin D Levels as Indicators of Asthma Severity. *Pulmonary Medicine*. 2016;2016:1643717. doi:10.1155/2016/1643717.

133. Silvia Ferrè, Erika Baldoli, Marzia Leidi, Jeanette A.M. Maier, Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFkB, In *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Volume 1802, Issue 11, 2010, Pages 952-958, ISSN 0925-4439.

134. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.

135. Smit H. A., Grievink L., Tabak C. Dietary influences on chronic obstructive lung disease and asthma: a review of the epidemiological evidence. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58(2):309–319.

136. Smit HA. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and protective effects of food intake: from hypothesis to evidence? *Respiratory Research*. 2001;2(5):261-264. doi:10.1186/rr65.

137. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM; Challenge-Rescue Study Group. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med*. 2004 Nov;98(11):1051-62.

138. Su Li, John Westwick, Chris Poll Transient receptor potential (TRP) channels as potential drug targets in respiratory disease *Cell Calcium* 33 (2003) 551–558

139. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin. Biochem. Rev.* 2003; 24 : 47-66.

140. Tashkin DP. The role of small airway inflammation in asthma *Allergy Asthma Proc.* 2002 Jul-Aug;23(4):233-42.

141. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G Magnesium causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans. *Heart* 86: 212–216, 2001.

142. Teragawa H, Matsuura H, Chayama K, Oshima T. Mechanisms responsible for vasodilation upon magnesium infusion in vivo: clinical evidence. *Magnesium Res* 15: 241–246, 2002.
143. Uwe Gröber, Joachim Schmidt and Klaus Kisters^{1,2} Magnesium in Prevention and Therapy *Nutrients*. 2015 Sep; 7(9): 8199–8226. Published online 2015 Sep 23.
144. Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26 (5). P.819-828.
145. Vural H., Uzun K., Uz E., Koçyigit A., Çigli A., Akyol Ö. Concentrations of copper, zinc and various elements in serum of patients with bronchial asthma. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2000;14(2):88–91.
146. W B Weglicki, I T Mak and T M Phillips Blockade of cardiac inflammation in Mg²⁺ deficiency by substance P receptor inhibition *Circulation Research*. 1994;74:1009-1013, originally published May 1, 1994
147. Wang J.-L., Shaw N.-S., Kao M.-D. Magnesium deficiency and its lack of association with asthma in Taiwanese elementary school children. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2007;16(supplement 2):579–584.
148. Wang L, Hollenbeak CS, Mauger DT et al. Cost-Effectiveness Analysis of Fluticasone vs. Montelukast in Children with Mild-Moderate Persistent Asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011; 127 (1): 161-166.e1.
149. Weglicki WB, Phillips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem*. 1992;110(2):169–73.
150. Whang R1, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA*. 1990 Jun 13;263(22):3063-4.

151. William H Spivey, Emil M Skobeloff, Robert M Levin, Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle, In *Annals of Emergency Medicine*, Volume 19, Issue 10, 1990, Pages 1107-1112, ISSN 0196-0644.

152. World Health Organization. Bronchial asthma [Electronic resource] <http://www.who.int/respiratory/asthma/>

153. Wu AC, Butler MG, Li L, Fung V, Kharbanda EO, Larkin EK, Vollmer WM, Miroshnik I, Davis RL, Lieu TA, Soumerai SB. Primary adherence to controller medications for asthma is poor. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Feb;12(2):161-6.

154. Zein JG, Udeh BL, Teague WG, et al. Impact of Age and Sex on Outcomes and Hospital Cost of Acute Asthma in the United States, 2011-2012. Loukides S, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157301. doi:10.1371/journal.pone.0157301.

155. Zervas E, Loukides S, Papatheodorou G, Psathakis K, Tsindiris K, Panagou P, Kalogeropoulos N. Magnesium levels in plasma and erythrocyte before and after histamine challenge. *Eur Respir J*. 2000;16(4):621–625.

156. А.С. Колбин, М.Ю. Фролов, Т.Л. Галанкин Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России *Практическая пульмонология*, 2015, №4, 10-17

157. Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Архипов В. В., Белевский А. С., Геппе Н.А, и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей // *Практическая пульмонология*. 2013. №2.

158. Архипов В.В., Цой А.Н., Гавришина Е.В. Клинико-экономическая модель базисной терапии бронхиальной астмы // *Клиническая медицина*. 2007. №2. С.63-67.

159. Балаболкин И. И., Булгакова В. А. Фармакотерапия бронхиальной астмы // *МС*. 2010. №9-10.

160. Бронхиальная астма: современные концепции диагностики и лечения: Научно-информационный материал. — Москва, 2011. — 127 с.

161. В.В.Мещеряков , Е.Ю.Маренко ,А.М.Маренко, Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей// Пульмонология №4, 2012г.

162. Вишнева, Е. А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева // Педиатр.фармакология. 2013. Т. 10, № 4. С. 1-12.

163. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Денисова А.Р. Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте // МС. 2015. №16.

164. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Шаталина С.И. Рациональная терапия ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме у детей // МС. 2016. №1.

165. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Битеева Д.В., Фомина Д.С. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы. Вестник семейной медицины, 2010. 5-6: 6-10.

166. Гурьева Л. Л. Сывороточное содержание иммунорегуляторных цитокинов у детей, больных атопической бронхиальной астмой с разной степенью контроля заболевания // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. №3.

167. Жукова О., Кононова С., Особенности клинико-экономической оценки терапии хронических заболеваний: несоответствие результатов классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. Vol 10, No 2 (2017); 44-52

168. Зайцева Ольга Витальевна, Муртазаева О. А. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии // ВСП. 2011. №6.

169. Ильина Н.И. Бронхиальная астма: оптимизация лечения и фармакоэпидемиологические аспекты // ConsiliumMedicum. Пульмонология. 2007. Т.9, №1. С.26-35.

170. Козина О.В. Метаболизм нитрозотиолов при аллергическом воспалении / БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН, ТОМ 30, № 1, 2010 Г с. 109–116

171. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Рос.аллергол. журн. 2013. № 1. С. 15-24.

172. Левина Ю. Г., Намазова Лейла Сеймуровна, Ботвиньева В. В., Вознесенская Н. И., Торшхоева Р. М., Эфендиева К. Е. Особенности применения пролонгированного β_2 - адреномиметика форметерола в лечении детей с бронхиальной астмой // ПФ. 2006. №4.

173. Медуница Е.Н. и др. Бронхиальная астма// Аллергология и иммунология. Национальное руководство/ под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильина/ М., 2012- с.420-444

174. Мицкевич Светлана Эдуардовна Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения // Вестник ЧелГУ. 2014. №4 (333).

175. Н.В.Авдеева, А.Г.Приходько Фармакоэкономика базисной терапии бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2009, выпуск 33 39-43

176. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2017.

177. Недостаточность магния - достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России / О. А. Громова [и др.] // Фарматека. – 2013. – № 6. – С. 114–129.

178. Ненашева Н.М. Длительно действующие β_2 -агонисты в терапии бронхообструктивных заболеваний легких. Пульмонология. 2011;(6):111-115.

179. Новик Г.А. Роль и место антилейкотриеновых препаратов в лечении аллергических заболеваний. Лечащий врач, 2014.

180. Овсянников Д. Ю. Бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни / Д. Ю. Овсянников, Т. Б. Оболадзе, Н. И. Петрук // Аллергология и иммунология в педиатрии. Клиническая фармакология в педиатрической аллергологии и иммунологии. 2011. № 3. С. 1-8.

181. Овсянников Н.В. и др. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы в практике участкового терапевта // Пульмонология. 2007. №1. С.100-105.

182. Огородова Л. М., Петровский Ф. И. Фармакотерапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: внимание на ингаляционные кортикостероиды // ПФ. 2011. №6.

183. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL // Пульмонология. 2008. №2. С. 105-110.

184. Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Серебров В.Ю. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме Бюллетень сибирской медицины, № 1, 2002 с. 70-74

185. Р.С. Фассахов Большая роль малых дыхательных путей : новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы // Медицинский совет 2017№18 с56-60

186. Ревякина Вера Афанасьевна Современные подходы к терапии больных бронхиальной астмой // Практическая пульмонология. 2014. №1.

187. Смирнова С.В., Колпаков А.Ф. бронхиальная астма на Севере// 12 национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме- М., 2002- С.403

188. Соколова Л. В., Цыпленкова С. Э., Сорокина Л. В., Мизерницкий Ю. Л. Опыт длительного применения омализумаба у детей с тяжелой бронхиальной астмой // ЗВ. 2011. №5.

189. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» (2011-2015 годы) Москва, 2009г.

190. Фомина Д.С., Ястребова Е.В., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и коморбидные состояния: дифференцированный подход к ведению пациентов // Лечебное дело. 2015. №1.

191. Цой А.Н. и др. Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой / // Пульмонология. 2007. №3. С.34-40.

192. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакоэкономический анализ терапии больных бронхиальной астмой комбинированным препаратом симбикорт турбухаллер // Пульмонология. 2004. №2. С.59-64.

193. Черняк Б.А. Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клиникопатогенетическое обоснование // Пульмонология. 2006. №2. С. 121—126.

194. Чучалин А.Г. и др. Можно ли улучшить качество жизни больных астмой? (Результаты многоцентрового проспективного исследования эффективности беклометазона дипропионата и флутиказона пропионата/сальметерола у больных астмой) // Пульмонология. 2004. №2. С.50-58.

195. Чучалин А.Г. Новые перспективы в терапии бронхиальной астмы. Пульмонология. 2011;(4):5-12.