

Албутерол повышает тощую массу тела у ходячих пациентов – мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна или Беккера

С.Л. Скура
(C.L. Skura), DPT
Э. Дж. Фоулер
(E.G. Fowler), PhD, PT
Г. Т. Ветзель
(G.T. Wetzel), MD, PhD
М. Грейвз
(M. Graves), MD
М. Дж. Спенсер
(M.J. Spencer), PhD

Адресовать корреспонденцию и запросы на перепечатку д-ру Мелиссе Дж. Спенсер (Melissa J. Spencer), Department of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, 635 Charles Young Drive South, NRB1 Room 401, Los Angeles, CA 90095-7334
mspencer@mednet.ucla.edu

АБСТРАКТ

Предпосылки: Албутерол – бета-2 агонист, который, как было показано в исследованиях на животных и людях, повышает мышечную силу. Основываясь на пилотном исследовании препарата албутерола с замедленным высвобождением Repetabs у детей с дистрофинопатиями, авторы провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с перекрестным дизайном.

Методы: Четырнадцать мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна или Беккера, в возрасте от 6 до 11 лет, завершили два периода лечения (албутеролом и плацебо), по 12 недель каждый, разделенные 12-недельным периодом вымывания. Поскольку лекарственная форма албутерола Repetab более не доступна, был использован другой препарат албутерола с замедленным высвобождением (Volmax, 12 мг в сутки). Показатели исхода включали: 1) тощую массу тела, 2) жировую массу, 3) изометрические моменты сгибания и разгибания колена, 4) «ручную» оценку мышц и 5) функциональные тесты на время.

Результаты: Тощая масса тела была значимо выше у пациентов после лечения албутеролом по сравнению с плацебо, тогда как жировая масса была значимо ниже. Не было выявлено никаких различий изометрических моментов в коленном суставе или при «ручных» мышечных тестах. Время бега/ходьбы на 30 футов (9 метров) после лечения албутеролом улучшилось.

Выводы: Краткосрочное лечение албутеролом замедленного высвобождения может повышать тощую массу тела, снижать жировую массу и улучшать функциональные показатели у пациентов с дистрофинопатиями. Тем не менее, значимое изменение силы в специфических мышечных группах, выявленное в пилотном исследовании, в настоящем исследовании не наблюдалось. Эти данные могут быть связаны с различиями высвобождения препарата и его фармакокинетикой между лекарственными формами препаратов Repetab и Volmax, поскольку они по-разному влияют на концентрацию доступных бета-2 рецепторов на поверхности мышечных клеток. *Neurology*® ...

ГЛОССАРИЙ

β2A = бета-2 агонисты; **МДБ** = мышечная дистрофия Беккера (Becker muscular dystrophy); **МДД** = мышечная дистрофия Дюшенна (Duchenne muscular dystrophy); **ТМТ** = тощая масса тела; **ММТ** = «ручной» мышечный тест (manual muscle test); **PODCI** = Инструмент сбора данных в педиатрии (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument).

Мышечная дистрофия Дюшенна (Duchenne muscular dystrophy; МДД) – сцепленное с X хромосомое рецессивное заболевание, вызываемое мутациями гена дистрофина, белка, который участвует в стабилизации мембраны мышечной клетки.¹ Мышечная дистрофия Беккера (Becker muscular dystrophy; МДБ) – менее тяжелая форма этого заболевания, вызванная мутациями в гене дистрофина, которые приводят либо к делециям без сдвига рамки считывания (in-frame truncations), либо к снижению количества образующегося дистрофина по сравнению с нормальными значениями. Оба заболевания характеризуются потерей мышечной массы, прогрессирующей слабостью и кардиомиопатией, приводящим к утрате способности к передвижению у большинства детей с МДД в возрасте от 12 до 15 лет. Дети с МДД часто погибают от осложнений со стороны дыхательной системы или сердца в начале или в середине второго десятилетия жизни, тогда как дети с МДБ могут дожить до позднего взрослого возраста. К методам лечения МДД, разрабатываемым в настоящее время, относятся замена или восстановление гена, перенос стволовых клеток и различные схемы фармакологического лечения. Стандарт лекарственной терапии включает кортикостероиды, такие как преднизон и дефлазакорт; однако, эти препараты могут иметь побочные эффекты, такие как увеличение массы тела, торможение роста, снижение плотности костной ткани, гипертензия и изменения поведения.²⁻⁴

Электронная публикация (e-Pub) до выхода в печать на сайте www.neurology.org

Статья получена из Клиники ортопедической хирургии, Центра для инвалидов Тарджан (Tarjan) при Университете Калифорнии в Лос-Анджелесе (University of California at Los Angeles; UCLA), Клиники педиатрии UCLA (авторы G.T.W., M.J.S.) и Клиники неврологии UCLA (авторы M.G., M.J.S.), Университета Калифорнии (автор C.L.S.), Лос-Анджелес.

Декларация: Финансирование для данного исследования было предоставлено Американской ассоциацией мышечной дистрофии (Muscular Dystrophy Association of America) и Родительским проектом мышечной дистрофии (Parent Project for Muscular Dystrophy). Эти организации не участвовали в разработке или проведении исследования; сборе, управлении, анализе или интерпретации данных, а также подготовке, рассмотрении или одобрении рукописи. Никакие другие конфликты интересов не заявлены.

Авторские права © 2007 ААН Энтэрпрайзес Инк. 1

Ссылка на оригинал статьи:

<http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/Skura.pdf?docID=2861>

Перевод осуществлён: www.mymio.org – мышечная дистрофия Дюшенна

МойМио
Мы боремся, Мы победим.

Бета-2 агонисты ($\beta 2A$) – класс лекарственных препаратов, который, как было показано, улучшает силу и функционирование здоровых и больных мышц.⁵⁻⁸ Многочисленные исследования показали, что мышцы mdx (модель МДД у животных), получающие лечение $\beta 2A$ кленбутеролом, сильнее и имеют большую мышечную массу по сравнению с надлежащим образом подобранными контрольными мышцами.⁹⁻¹⁴ Одним из механизмов действия $\beta 2A$ представляется подавление опосредованного калпаином протеолиза путем активации специфического ингибитора калпаина, калпастатина.¹⁵ Данные о том, что активация калпастатина приносит пользу при развивающейся дистрофии, были получены при трансгенной активации этого ингибитора в mdx мышцах.¹⁶

Лечение $\beta 2A$ может быть полезно также пациентам с мышечными дистрофиями.¹⁷⁻²⁰ В частности, было проведено пилотное исследование с целью оценки эффективности албутерола у ходячих пациентов – мальчиков с дистрофинопатиями,²⁰ в котором использовалась та же самая форма лекарственного препарата, которую с успехом применяли в пилотном исследовании у взрослых пациентов с плечелопаточно-лицевой миопатией¹⁷ (Proventil Repetabs). Албутерол – это $\beta 2A$, который с успехом используется при лечении астмы у взрослых и детей, и имеет небольшое количество побочных эффектов, однако ранее не проходил испытаний на пациентах с МДД. В этом пилотном исследовании девять пациентов с МДД или МДБ получали албутерол (4 мг, дважды в сутки) или плацебо в течение 12 недель в рамках рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования. У участников, принимавших албутерол, значительно увеличилась мышечная сила. Целью настоящего исследования было проведение большего по масштабам двойного слепого рандомизированного исследования, подтверждающего эти результаты, а также оценивающего тощую массу тела и жировую массу в качестве дополнительных показателей исхода.

МЕТОДЫ К началу данного клинического исследования корпорация Шеринг (Schering Corporation) более не производила препарат Proventil Repetabs, который применяли во время пилотного исследования. Была произведена замена на другую форму албутерола замедленного высвобождения, Volmax или VoSpire (Muro Pharmaceutical, Inc., Tewksbury, MA; Odyssey Pharmaceuticals, Inc., East Hanover, NJ). Дозировка составила 12 мг в сутки, две таблетки утром и одна таблетка вечером (каждая таблетка – 4 мг).

Ходячих пациентов – мальчиков с мутациями дистрофина набирали через клиники, спонсируемые Ассоциацией мышечной дистрофии Южной Калифорнии (Southern California Muscular Dystrophy Association), а также с помощью флаеров и веб-сайтов.

Исследование было проведено с соблюдением требований руководства Комитета по защите людей-субъектов исследования Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе (UCLA Human Subject Protection Committee), а все процедуры, проводившиеся на людях-субъектах исследования, были одобрены Экспертным советом организации. Родители или опекуны давали информированное согласие, а участники в возрасте старше 7 лет давали разрешение на свое участие. Критериями включения были: 1) мужской пол, возраст от 6 до 11 лет, 2) способность самостоятельно ходить, 3) минимальная оценка «ручного» мышечного теста (ММТ) квадрицепса 4 из 5, и 4) диагноз МДД или МДБ, подтвержденный биопсией мышцы и иммуногистохимическим окрашиванием на дистрофин, биопсией мышцы и вестерн-анализом на дистрофин, ПЦР или саузерн-блоттингом ДНК крови на дистрофин или семейным анамнезом сцепленной с X хромосомой мышечной дистрофии. Хотя у некоторых из данных пациентов установленным клиническим диагнозом была либо МДД, либо МДБ, отнесение пациентов к указанным категориям было относительно условным, и в данном исследовании строго не определялось. Критериями исключения являлись: 1) применение кортикостероидов, или любого другого препарата для лечения МДД или МДБ в течение 3-месячного периода до включения в исследование, 2) применение симпатомиметических средств или любых бета-агонистов, 3) сердечно-сосудистое заболевание или сердечно-сосудистый риск, установленный детским кардиологом во время обследования на исходном уровне или 4) неспособность ребенка выполнять словесные инструкции во время тестирования.

Общее состояние здоровья оценивал невролог во время первичного обследования на исходном уровне, а также при каждом обследовании во время каждого периода лечения. Оценки включали рост, массу тела, артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Проводили опрос родителей и детей с целью выявления наличия нежелательных явлений и побочных эффектов. Соблюдение режима лечения во время каждого периода лечения определяли путем подсчета количества оставшихся таблеток после 12-недельного периода лечения и ежедневно заполнявшегося журнала, в который родители или опекуны записывали количество таблеток, данных их ребенку. Дополнительно регистрировали общую активность ребенка за каждый день, оценивая ее как низкую, умеренную или высокую на основании восприятия родителя. Обследование функции дыхания проводили с помощью спирометра Renaissance II, измеряя объем форсированного выдоха в литрах. С целью мониторинга контрактур оценивали диапазон движений во время каждого визита, включая двустороннюю абдукцию в плечевых суставах, разгибание в локтевых суставах, разгибание в лучезапястных суставах, разгибание в тазобедренных суставах, аддукцию в тазобедренных суставах, разгибание в коленном суставе и тыльное разгибание в голеностопном суставе.

Субъекты исследования завершали два обследования на исходном уровне, а затем проходили рандомизацию, проводившуюся фармацевтом, в одну из двух групп – одна получала вначале албутерол, другая получала вначале плацебо. Лица, проводившие обследования, пациенты и их семьи не знали о результатах рандомизации. Длительность периодов лечения составляла 12 недель. Пациентам давали таблетки либо албутерола, либо плацебо (находившиеся в одинаковых синих капсулах) и инструктировали, что их нужно проглатывать целиком, две таблетки утром и одну таблетку вечером. Во время периода лечения албутеролом каждая капсула содержала 4 мг албутерола замедленного высвобождения, всего – 12 мг в сутки. Во время периода плацебо капсулы содержали сахар. Два периода лечения были разделены 12-недельным отмывочным периодом.

Оценки силы и функции проводил во время каждого визита один и тот же специалист по лечебной физкультуре. Родители или опекуны получали инструкции свести к минимуму физическую нагрузку на ребенка в день перед обследованиями. При каждом сеансе оценки использовали одинаковую последовательность тестирования. В качестве награды детям давали небольшие игрушки, чтобы положительно поощрять их и побуждать прикладывать максимум усилий. Данные собирали в двух временных точках во время каждого их периодов сбора данных (исходный уровень, первый период лечения, вымывание, второй период лечения). Для анализа усредняли данные по двум временным точкам.

Силу оценивали с помощью двух методов: 1) ММТ и 2) пиковых изометрических моментов в коленном суставе (кручение).

ММТ для субъектов исследования было основано на дизайне клинического обследования, предложенного группой по изучению дистрофии Дюшенна (Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group),²¹ в которую, на основании нашего пилотного исследования, были внесены незначительные модификации.²⁰ Поскольку дистальные мышечные группы, такие как мышцы запястий, пальцев и лодыжек, не продемонстрировали изменений значения ММТ в течение 12-недельного периода времени в пилотном исследовании, они были исключены из данных, которые собирали согласно текущему протоколу. ММТ проводили в 18 мышечных группах (двусторонние абдукторы плеча, внешние ротаторы плеча, разгибатели локтевого сустава, разгибатели бедра, сгибатели бедра, абдукторы бедра, разгибатели колена, сгибатели колена и тыльные сгибатели лодыжки), которые оценивали по шкале от 0 (отсутствие пальпируемого сокращения) до 5 (норма). Оценки ММТ (0, 1, 2, 2+, 3-, 3, 3+, 4-, 4, 4+, 5-, 5) were переводили в числовой формат, заменяя «+» на +0,3 и «-» на -0,3. Получали комбинированную оценку мышечной силе, с максимально возможной оценкой 90. Пиковые моменты разгибателей и сгибателей колена получали при изометрических сокращениях, используя динамометр KIN-COM II (Chattanooga Group Inc., 4747 Adams Rd., Hixson, TN 37343). Пациенты получали инструкцию провести пять изометрических сокращений с углом сгибания колена 60 градусов, прикладывая максимальное усилие. Для побуждения к максимальному усилию использовали словесное поощрение специалиста по лечебной гимнастике, а также обратную связь с пациентом в виде демонстрации результата на мониторе компьютера. За сокращениями разгибателей колена следовали сокращения сгибателей колена на каждой конечности с небольшим периодом отдыха. Для анализа данных пиковые моменты, полученные для левой и правой конечностей, усредняли.

Функциональные тесты на время включали время на ходьбу или бег на 30 футов (9 метров), время подъема на четыре ступеньки и время перехода из положения лежа на спине в положение стоя. Каждый тест повторяли трижды, для анализа данных использовали наименьшее время выполнения теста.

Данные по составу тела собирали с помощью двухфотонной абсорбционной спектроскопии (DEXA) на исходном уровне и в конце трех фаз (первый период лечения, вымывание, второй период лечения). Используемая модель DEXA – сканирование веерным лучом Hologic 4500a. При сканировании всего тела собирали данные о тощей массе тела (ТМТ) и жировой массе.

В конце каждой фазы лечения пациенты заполняли Инструмент сбора данных в педиатрии (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; PODCI).²² Этот вопросник содержит показатели, оцениваемые в баллах, определяющие восприятие родителями функций их ребенка. Он содержит восемь шкал: верхняя конечность и физическая функция, передвижения и базовая подвижность, спортивные/физические функции, боль/комфорт, ожидаемые результаты лечения, радость, удовлетворенность изменением симптомов, а также шкалу общего функционирования (комбинированный показатель, рассчитываемый по первым четырем шкалам). Для анализов все компоненты трансформировали к шкале от 0 до 100 баллов.

Статистический анализ был проведен Джеффри А. Горнбейном (Jeffrey A. Gornbein), DrPH, старшим статистиком, SBCC. Анализ повторных измерений в вариационной модели для перекрестного дизайна использовали для изучения изменений средних показателей исхода в конце каждого периода лечения в сравнении с предшествовавшим значением на исходном уровне или после вымывания, с коррекцией на эффекты периода и порядка. Значимым считали значение $p < 0,05$, тогда как значения p от 0,05 до 0,10 рассценивали как значение, позволяющее предположить клинический эффект. Данные, собранные в двух временных точках в каждом периоде лечения, усредняли.

Участникам, завершившим 36-недельное исследование, предоставили возможность продолжать принимать албутерол в течение открытого периода длительностью 6 месяцев. Они возвращались на визиты последующего наблюдения через 3 и 6 месяцев с целью мониторинга каких-либо изменений функций или нежелательных эффектов. Дозировка албутерола во время периода последующего наблюдения была той же самой, что и во время фазы лечения.

Таблица 1			
Исходные характеристики популяции субъектов исследования (n = 14)			
Параметр	Среднее значение	СО	
Возраст, годы	8,4	1,5	
Рост, см	123,4	11,2	
Вес, кг	27,2	10,6	
Комбинированная ММТ (возможно всего 90)	77,5	4,5	
Комбинированная PODCI (возможно всего 100)	75,8	9,9	
Время бега на 30 футов (9 метров), сек	5,6	1,3	
Время подъема на четыре стандартных ступеньки, сек	8,7	6,0	
Время вставания из положения лежа на спине, сек	4,9	2,8	
Пиковый изометрический момент разгибателя колена, Нм	23,0	22,7	
Пиковый изометрический момент сгибателя колена, Нм	12,5	9,3	
Тощая масса тела, кг	19,0	4,8	
Жировая масса, кг	7,6	5,7	

ММТ = «ручной» мышечный тест (manual muscle test); Нм = Ньютон метры; PODCI = Инструмент сбора данных в педиатрии (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument).

РЕЗУЛЬТАТЫ Всего в исследование было набрано 15 субъектов. Четырнадцать мальчиков, средний возраст 8,4 года на исходном уровне (диапазон от 6 до 11 лет; СО 1,46) завершили 36-недельное исследование. Семеро были рандомизированы в группу, лечение которой начиналось с албутерола, а семеро – в группу, лечение которой начиналось с плацебо (рисунок E-1 на веб-сайте журнала *Neurology* по адресу www.neurology.org). Двум из субъектов исследования с более легкими симптомами был выставлен клинический диагноз МДБ (рандомизированы по одному в каждую группу лечения), в то время как остальным 12 участникам был установлен диагноз МДД. Характеристики участников, завершивших исследование, на исходном уровне, описаны в таблице 1. Помимо того, что все субъекты исследования удовлетворяли требованию критерия исключения, запрещавшему использование любого препарата для лечения МДД или МДБ в течение 3 месяцев перед исследованием, ни один из них ранее не получал лечения стероидами в терапевтической дозе когда бы то ни было до участия в данном исследовании. Данные соблюдения режима лечения были получены для 12 участников во время фазы лечения албутеролом и 13 участников во время лечения плацебо. В течение обеих периодов среднее соблюдение режима лечения составило 94% (диапазон для албутерола от 82 до 100%, СО 6%; диапазон для плацебо от 80 до 101%, СО 7%).

Лечение препаратом (албутерол в сравнении с плацебо) вызвало значимое улучшение показателей состава тела у 12 из 14 субъектов исследования во время фазы лечения албутеролом. В среднем, участники, принимавшие албутерол, продемонстрировали значимое повышение ТМТ (4% для албутерола в сравнении с 1% для плацебо) и снижение массы жира (2% для албутерола в сравнении с 6% повышением для плацебо) (таблица 2; рисунок E-2).

Таблица 2 Значения средней величины (СО) и *p* для изменений относительно предшествовавшего исходного уровня (вначале албутерол) или вымывания (албутерол в конце) показателей исхода во время периодов лечения

	Изменение для плацебо	Изменение для албутерола	Значение <i>p</i>	95%-ный ДИ для разницы	
Тощая масса тела, кг	2,7 (6,7)	8,3 (8,3)	0,018*	1,1	10,1
Жировая масса, кг	4,6 (5,4)	-1,8 (7,1)	0,030*	12,1	-0,7
Комплексная оценка «ручного» мышечного теста (баллы)	-1,3 (2,2)	-1,1 (2,6)	0,822	-1,8	2,3
Пиковый изометрический момент разгибателя колена, Нм	-0,5 (2,0)	-1,1 (4,0)	0,506	-2,7	1,4
Пиковый изометрический момент сгибателя колена, Нм	-0,05 (1,8)	0,7 (3,5)	0,323	-0,9	2,4
Время бега/ходьбы, с	0,3 (0,5)	0,0 (0,2)	0,025*	-0,7	-0,1
Время на ступеньках, с	0,8 (2,0)	0,2 (1,1)	0,099 [†]	-1,4	0,1
Время подъема с пола, с	1,2 (2,0)	0,1 (1,0)	0,059 [†]	-2,3	0,1
Комплексная оценка PODCI (баллы)	-3,3 (8,2)	-0,9 (8,1)	0,391	-3,3	8,0

*Значимо ($p < 0,05$).

[†]Приближается к значимому ($0,05 < p < 0,10$).

PODCI = Инструмент сбора данных в педиатрии (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument).

Не наблюдалось значимого различия между группами лечения албутеролом и плацебо в отношении ММТ или изометрических моментов разгибателей или сгибателей колена (таблица 2). Наблюдалось изменение функциональных способностей во время приема субъектами исследования препарата, что видно по тестам на время. Субъекты исследования, получавшие плацебо, в ходе исследования продемонстрировали увеличение времени, требуемого для прохождения функциональных тестов, что и ожидалось из-за дегенеративного характера заболевания. Тем не менее, изменение времени ходьбы или бега на 30 футов (9 метров) было значимо ниже после лечения албутеролом (таблица 2; см. также дополнительные данные онлайн). Среднее время подъема с пола и время подъема на четыре ступеньки увеличилось в большей степени после периода лечения плацебо по сравнению с периодом лечения албутеролом, с тенденцией к значимости результата (таблица 2). Не было выявлено различия в результатах заполнявшегося родителями вопросника PODCI между периодами лечения албутерола и плацебо.

В ходе исследования участники продемонстрировали очень небольшие изменения диапазона движений. Хотя у большинства субъектов исследования имелась тенденция к утрате небольшого объема диапазона тыльного разгибания со временем, средняя утрата составила менее пяти градусов. Среди участников, завершивших исследование, были отмечены пять случаев незначительных побочных эффектов. Были отмечены пять нежелательных явлений. У трех пациентов во время лечения албутеролом проявилось повышение частоты сердечных сокращений. Кардиолог, участвовавший в исследовании, пришел к выводу, что частота сердечных сокращений у них была в диапазоне нормы, и они продолжили участие в исследовании. У одного участника наблюдалось затруднение при дыхании; он был осмотрен местным педиатром. У него были диагностированы симптомы простуды, назначено лечение безрецептурными деконгестантами. У пятого пациента развилась кожная сыпь во время лечения в первой группе, вскоре после начала приема плацебо. Подозреваемой причиной сыпи был синий краситель, содержащийся в капсуле; этот ребенок был выведен из участия в исследовании.

Семеро из 14 участников продолжили открытый прием албутерола после завершения лечения и вернулись для обследования последующего наблюдения через 3 месяца. Четверо из этих субъектов исследования вернулись также на осмотр через 6 месяцев. У этих пациентов оценки ММТ за период последующего наблюдения слегка снизились (на 1% через 3 месяца и на 2% через 6 месяцев), уменьшилась подвижность в коленном суставе (на 7% через 3 месяца и на 6% через 6 месяцев), а время прохождения функциональных тестов замедлилось (на 18% через 3 месяца и на 23% через 6 месяцев). Несмотря на снижение указанных показателей силы и функции, родители отметили улучшение общей функции (на 3% через 3 месяца; на 9% через 6 месяцев) по вопроснику PODCI за время открытого исследования. Информация о составе тела для данных последующего наблюдения недоступна, поскольку сканирование DEXA во время этих визитов не выполнялось.

ОБСУЖДЕНИЕ Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что 12 недель ежедневного лечения албутеролом могут принести пользу в отношении сохранения мышечной массы у пациентов с мышечными дистрофиями. У участников данного исследования наблюдалась более высокая тощая масса тела и сниженная масса жира во время лечения албутеролом по сравнению с плацебо. Поскольку МДД – прогрессирующее дегенеративное заболевание, ожидалось, что количество времени, необходимое для прохождения проб функциональной активности будет повышаться по мере прогрессирования заболевания. Однако, результаты теста на время со временем изменялись очень мало, пока субъекты исследования принимали албутерол, по сравнению с увеличением времени, пока они принимали плацебо. Это позволяет сделать вывод, что лечение албутеролом замедляет естественное снижение функции, связанное с МДД.

Напротив, улучшение силы в специфических мышечных группах с помощью ММТ или изменений момента сустава после лечения албутеролом доступно измерению не было. Такое явное противоречие может быть обусловлено неспособностью оценок ММТ или KIN-COM выявлять небольшие изменения силы в отдельных мышечных группах. Такие показатели, как DEXA или функциональное тестирование могут быть более чувствительными в отношении выявления изменений общей мышечной массы и силы.

Возможные объяснения различия данных для мышечной силы и тестами состава тела включают надежность и чувствительность этих измерений. Утомляемость субъектов исследования, а также вариабельность производительности во время тестирования отмечалась в литературе о детях с МДД.^{23,24} Протоколы клинических оценок, таких как ММТ или показатели момента суставов требуют, чтобы пациент прикладывал волевое максимальное усилие, тогда как для сканирования DEXA единственное требование – неподвижность пациента. Хотя все участники текущего исследования соответствовали критерию включения в виде способности выполнять простые указания, отдельным субъектам было трудно поддерживать уровень напряжения, требовавшийся для приложения максимального усилия в каждом тесте. Хотя при использовании в качестве показателя исхода ММТ может возникать сомнение в отношении межэкспертной надежности, была продемонстрирована хорошая интраэкспертная надежность этого теста у детей с МДД.²⁵⁻²⁷

В представляемом исследовании межэкспертная надежность не являлась сколько-нибудь важным фактором, поскольку все тесты проводил только один специалист, прошедший солидное обучение, имеющий опыт и также придерживавшийся стандартизованного протокола.

У детей с МДД процент жира в организме, как было показано, увеличивается с возрастом, в то время как процент тощей массы тела и функциональные способности, как было показано, снижаются.²⁸ Предыдущие исследования позволяют сделать вывод, что имеется значимая положительная корреляция между процентом ТМТ и мышечной функцией.^{3,28} У пациентов в текущем исследовании продемонстрировано снижение ТМТ на исходном уровне по сравнению с данными соответствующей возрастной нормы,²⁹⁻³¹ которое колеблется от 11% до 18%, что согласуется с другими исследованиями детей с МДД.^{28,32,33} Несмотря на то, что ТМТ во время данного 36-недельного исследования повышалась, как вследствие лечения албутеролом, так и из-за нормальных процессов роста, она оставалась ниже опубликованных норм.

МДД и МДБ расцениваются как континуум одной и той же болезни, а различие между ними является лишь клиническим.³⁴ Поскольку патогенетические механизмы, вовлеченные в оба заболевания, основываются на общем молекулярном дефекте, терапевтические вмешательства, как ожидается, должны быть одинаковыми. В данном исследовании у 2 из 14 детей был выставлен диагноз МДБ.

При удалении этих детей из статистического анализа, положительный эффект албутерола сохранялся в отношении тощей массы тела ($p = 0,045$), жировой массы ($p = 0,100$) и теста ходьбы/бега на время ($p = 0,010$). Хотя трудно сделать окончательные выводы на основании выборки небольшого размера в текущем исследовании, эти данные указывают, что ответ на лечение албутеролом был аналогичным в отношении детей с МДД и МДБ.

Механизм действия албутерола состоит в связывании с $\beta 2$ рецепторами на сарколеммальной мембране, приводящем к повышению содержания АМФ в цитозоле. Эти рецепторы расположены преимущественно, в гладких мышцах бронхов, однако выявляются также и в скелетных мышцах. Хотя конкретный механизм, из-за которого достигается нарастание массы скелетных мышц после лечения, остается неизвестным, имеются данные, позволяющие предположить, что он опосредован как усилением синтеза мышечного белка,^{35,36} так и снижением деградации белка мышц.^{35,37} Подавление распада белка, вероятнее всего, достигается путем ингибирования калпаинов, которые являются кальций-зависимыми протеазами, и, как было продемонстрировано, играют роль в патогенетическом процессе mdx дистрофии.^{16,38} Подавления протеолиза калпаина $\beta 2A$ возникает путем стимулирующего регулирующего воздействия на калпаистатин, ингибитор калпаина 1 и 2.^{15,35,39} Поскольку калпаины – широко распространенные белки, обнаруживаемые во всех тканях, в том числе в тромбоцитах, трудно достичь специфического ингибирования мышечного калпаина, не нанося ущерба другим системам органов. Албутерол и другие бета-агонисты – единственный известный класс лекарственных препаратов, которые могут специфически стимулировать мышечный калпаистатин; следовательно, этот класс препаратов предоставляет многообещающие возможности лечения в плане специфического подавления активности калпаина мышц. $\beta 2A$ могут влиять также на другие протеолитические системы мышц (такие как лизосомальные протеазы или протеосомы); однако, действие этих препаратов на другие протеолитические системы не проходило специального изучения.

Представляется, что кинетика лекарственного препарата является важным фактором эффективности лечения албутеролом. Результаты текущего исследования могли отличаться от результатов пилотного исследования, поскольку вместо албутерола Repetabs использовали либо Vol-max, либо VoSpire. Эти лекарственные формы обладают иными механизмами высвобождения лекарственного препарата, которые могут влиять на концентрацию лекарственного препарата в крови. Proventil Repetabs содержит албутерол как в оболочке таблетки, так и в ядре, и обладает механизмом повторного высвобождения препарата. Доза, содержащаяся в оболочке, высвобождается немедленно, а доза в ядре высвобождается несколькими часами позже. Напротив, Volmax или VoSpire содержат системы осмотической доставки лекарственного препарата при пероральном приеме, высвобождая албутерол с постоянной скоростью через проделанное лазером отверстие.

Прием таблеток Repetabs приводит к большему немедленному повышению концентраций в плазме крови, тогда как Voltax или VoSpige демонстрируют более контролируемое высвобождение, с меньшим числом пиков и впадин.⁴⁰ Поскольку β_2 рецепторы подвергаются подавлению после связывания с лигандом, более высокая равновесная концентрация албутерола может привести к уменьшению количества β_2 рецепторов, которые могли бы быть доступны, если бы албутерол вводили в «пульсирующем» режиме. Кроме того, дозировка албутерола в настоящем исследовании была повышена в сравнении с пилотным исследованием. Эти два изменения протокола могли привести к более высокому уровню албутерола в крови с меньшим количеством флуктуаций концентрации во времени, с потенциально нежелательными последствиями в отношении концентрации β_2 рецепторов на поверхности клетки.

β_2 А обладают потенциалом терапевтической альтернативы преднизону, либо, возможно, могут стать частью арсенала препаратов, принимаемых в сочетании с преднизолом, которые действуют на другие патогенетические пути дистрофинопатий. Клинические исследования, предполагающие лечение албутеролом пациентов с плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофией, а также текущее исследование при МДД и МДБ, дали положительные результаты, однако необходимо проведение дальнейших исследований для определения оптимальных режимов дозирования в этих популяциях пациентов. Хотя патогенетические механизмы этих заболеваний различны, они могут вовлекать конечный путь, связанный с повышением внутриклеточного содержания кальция и активацией калпаина.

Получено 11.02.07 Принято в заключительном виде 26 июня 2007 года.

ССЫЛКИ

- Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, Kelly AM, Sweeney HL. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3710-3714.
- Griggs RC, Moxley RT3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol* 1991;48:383-388.
- Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2003;14:761-767.
- Ames WA, Hayes JA, Crawford MW. The role of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a review for the anesthetist. *Paediatr Anaesth* 2005;15:3-8.
- Martineau L, Horan MA, Rothwell NJ, Little RA. Sal-butamol, a beta 2-adrenoceptor agonist, increases skeletal muscle strength in young men. *Clin Sci (Colch)* 1992;83:615-621.
- Martineau L, Little RA, Rothwell NJ, Fisher MI. Clen-butanol, a beta 2-adrenergic agonist, reverses muscle wasting due to scald injury in the rat. *Burns* 1993;19: 26-34.
- Maltin CA, Delday MI, Watson JS, et al. Clenbuterol, a beta-adrenoceptor agonist, increases relative muscle strength in orthopaedic patients. *Clin Sci (Colch)* 1993; 84:651-654.
- Maltin CA, Jones P, Mantle D. Effect of protease inhibitors and clenbuterol on the in vitro degradation of dystrophin by endogenous proteases in human skeletal muscle. *Biosci Rep* 1993;13:159-167.
- Rothwell NJ, Stock MJ. Modification of body composition by clenbuterol in normal and dystrophic (mdx) mice. *Biosci Rep* 1985;5:755-760.
- Hayes A, Williams DA. Long-term clenbuterol administration alters the isometric contractile properties of skeletal muscle from normal and dystrophin-deficient mdx mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:757-765.
- Zeman RJ, Zhang Y, Etlinger JD. Clenbuterol, a beta 2-agonist, retards wasting and loss of contractility in irradiated dystrophic mdx muscle. *Am J Physiol* 1994; 267(3 Pt 1):C865-C868.
- Dupont-Versteegden EE, Katz MS, McCarter RJ. Beneficial versus adverse effects of long-term use of clenbuterol in mdx mice. *Muscle Nerve* 1995;18:1447-1459.
- Dupont-Versteegden EE. Exercise and clenbuterol as strategies to decrease the progression of muscular dystrophy in mdx mice. *J Appl Physiol* 1996;80:734-741.
- Hayes A, Williams DA. Contractile properties of clenbuterol-treated mdx muscle are enhanced by low-intensity swimming. *J Appl Physiol* 1997;82:435-439.
- Bardsley RG, Allcock SM, Dawson JM, et al. Effect of beta-agonists on expression of calpain and calpastatin activity in skeletal muscle. *Biochimie* 1992;74:267-273.
- Spencer MJ, Mellgren RL. Overexpression of a cal-pastatin transgene in mdx muscle reduces dystrophic pathology. *Hum Mol Genet* 2002;11:2645-2655.
- Kissel JT, McDermott MP, Natarajan R, et al. Pilot trial of albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1998;50:1402-1406.
- Kissel JT, McDermott MP, Mendell JR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of al-butanol in facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology* 2001;57:1434-1440.
- van der Kooij EL, Vogels OJ, van Asseldonk RJ, et al. Strength training and albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2004;63:702-708.
- Fowler EG, Graves MC, Wetzel GT, Spencer MJ. Pilot trial of albuterol in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2004;62:1006-1008.
- Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981;4:186-197.
- Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. *Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. J Pediatr Orthop* 1998;18:561-571.
- de Lateur BJ, Giaconii RM. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med* 1979;58:26-36.
- Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: II. Determina-

- tion of the “power” of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve* 1983;6:91–103.
25. Barr AE, Diamond BE, Wade CK, et al. Reliability of testing measures in Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:315–319.
 26. Florence JM, Pandya S, King WM, et al. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in Duchenne’s muscular dystrophy. *Phys Ther* 1992;72:115–122.
 27. Escolar DM, Henricson EK, Mayhew J, et al. Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle Nerve* 2001;24:787–793.
 28. Palmieri G, Bertorini TE, Griffin JW, Igarashi M, Karas JG. Assessment of whole body composition with dual energy x-ray absorptiometry in Duchenne muscular dystrophy: correlation of lean body mass with muscle function. *Muscle Nerve* 1996;19:777–779.
 29. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982;35(5 suppl):1169–1175.
 30. Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, Wilkinson AA, Houston CS, McKay HA. Regional and total body bone mineral content, bone mineral density, and total body tissue composition in children 8-16 years of age. *Calcif Tissue Int* 1993;53:7–12.
 31. Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML. Bone mass in children: normative values for the 2-20-year-old population. *Bone* 1995;16:393S–399S.
 32. Leroy-Willig A, Willig TN, Henry-Feugeas MC, et al. Body composition determined with MR in patients with Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and normal subjects. *Magn Reson Imaging* 1997;15:737–744.
 33. McDonald CM, Widman LM, Walsh DD, Walsh SA, Abresch RT. Use of step activity monitoring for continuous physical assessment in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:802–808.
 34. Hoffman EP, Kunkel LM. Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Neuron* 1989;2: 1019–1029.
 35. Bates PC, Pell JM. Action and interaction of growth hormone and the beta-agonist, clenbuterol, on growth, body composition and protein turnover in dwarf mice. *Br J Nutr* 1991;65:115–129.
 36. Maltin CA, Hay SM, McMillan DN, Delday MI. Tissue specific responses to clenbuterol; temporal changes in protein metabolism of striated muscle and visceral tissues from rats. *Growth Regul* 1992;2:161–166.
 37. Rogers KL, Fagan JM. Effect of beta agonists on protein turnover in isolated chick skeletal and atrial muscle. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991;197:482–485.
 38. Spencer MJ, Croall DE, Tidball JG. Calpains are activated in necrotic fibers from mdx dystrophic mice. *J Biol Chem* 1995;270:10909–10914.
 39. Geesink GH, Smulders FJ, van Laack HL, van der Kolk JH, Wensing T, Breukink HJ. Effects on meat quality of the use of clenbuterol in veal calves. *J Anim Sci* 1993; 71:1161–1170.
 40. Hussey EK, Donn KH, Powell JR. Albuterol extended-release products: a comparison of steady-state pharma-cokinetics. *Pharmacotherapy* 1991;11:131–135.

Авторские права © ААН Энтэрпрайз Инк. Запрещено воспроизведение данной статьи без специального разрешения.

Ссылка на оригинал статьи:

<http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/Skura.pdf?docID=2861>

Перевод осуществлён: www.mymio.org – мышечная дистрофия Дюшенна