

EFEKAT TERAPIJE INHALACIONIM GLUKOKORTIKOSTEROIDIMA NA KLINIČKE PARAMETRE I PARAMETRE EOZINOFILNE INFLAMACIJE KOD BOLESNIKA SA BRONHIJALNOM ASTMOM

Saša Jovanović¹, Vidosava Đorđević² i Vladan Ćosić²

Inhalacioni glukokortikosteroidi (IGKS) su najefikasniji antiinflamatorni lekovi koji se koriste u terapiji astme, dovodeći do popravljivanja kliničkih simptoma i poboljšanja plućne funkcije. Eozinofili su ključne efektorne ćelije u astmatičnoj inflamaciji. Određivanje njihovog broja i koncentracija medijatora, koji dovode do aktivacije eozinofila, kao što je interleukin-5 (IL-5), doprinelo bi praćenju efekata antiinflamatorne terapije u bronhijalnoj astmi.

Cilj ove studije bio je upoređivanje kliničkih parametara i parametara eozinofilne inflamacije kod bolesnika sa bronhijalnom astmom pre i posle četiri nedelje terapije flutikazon propionatom (FP) u dozi od 500 µg dnevno.

Studijom je obuhvaćeno 39 bolesnika obolelih od bronhijalne astme i 17 zdravih ispitanika. Kod svih bolesnika je određivan simptom skor, FEV₁, FEV₁/FVC, ukupan broj Eo u krvi i koncentracija IL-5 u serumu, pre i posle terapije FP od 500 µg dnevno (FP 500).

Nakon terapije FP 500, dolazi do statistički značajnog smanjenja simptom skora ($p < 0,001$) i povećanja FEV₁ i FEV₁/FVC ($p < 0,05$). Statistički značajna negativna korelacija je postojala između simptom skora i FEV₁, pre i posle terapije ($r = -0,415$, $p < 0,01$; $r = -0,346$, $p < 0,05$). Koncentracija parametara eozinofilne inflamacije (Eo i IL-5) se smanjuje nakon terapije, uz statistički značajno smanjenje broja eozinofila ($p < 0,05$) u grupama bolesnika koji su i pre terapije imali značajno veći broj eozinofila.

I pored normalizovanja plućne funkcije i popravljivanja simptoma bolesti, povišene koncentracije parametara eozinofilne inflamacije i nakon terapije ukazuju da inflamacija disajnih puteva perzistira i tokom dobro kontrolisane astme. U cilju procene terapijskog efekta inhalacionih glukokortikosteroida neophodno je stalno vršiti poređenje simptoma bolesti, plućne funkcije, stepena težine bolesti i nivoa parametara inflamacije. *Acta Medica Medianae 2010;49(1):43-47.*

Ključne reči: bronhijalna astma, glukokortikosteroidi, inflamacija, flutikazon propionat

Zavod za plućne bolesti i tuberkulozu Niš¹
Centar za medicinsku biohemiju Klinički centar Niš²

Kontakt: Saša Jovanović
Ul.Vrežinska br.6, n.N.Tesla
e-mail: sasajbanja@yahoo.com

Uvod

Danas je dobro poznato da je inflamacija ključni faktor u patofiziologiji astme i da dovodi do bronhospazma, hipersekrecije mukusa, edema i oštećenja zida disajnih puteva sa posledičnim remodelovanjem (1). Astmatična inflamacija se razvija kao rezultat kompleksnih interakcija inflamatornih ćelija (eozinofila, T limfocita, mastocita, makrofaga, epitelnih ćelija) i medijatora. Eozinofili su ključne efektorne ćelije u astmatičnoj inflamaciji. Određivanje njihovog broja i koncentracija medijatora, koji dovode do aktivacije eozinofila, kao što je interleukin-5(IL-5), doprinelo bi praćenju efekata antiinflamatorne terapije u bronhijalnoj astmi (2-4).

Glukokortikosteroidi (GKS) su najefikasniji antiinflamatorni lekovi koji se koriste u terapiji astme, dovodeći do popravljivanja kliničkih simptoma i poboljšanja plućne funkcije. Inhalacioni gluko-

kortikosteroidi (IGKS) su značajno promenili terapiju astme i predstavljaju glavno sredstvo u lečenju perzistentnog oblika astme. Dosadašnja ispitivanja su potvrdila da IGKS popravljaju simptome bolesti, plućnu funkciju i redukuju inflamaciju nakon nekoliko nedelja tretmana (5-7). Efikasnost IGKS u lečenju bronhijalne astme objašnjava se povećanjem ekspresije beta receptora na površini ćelija, inhibicijom sinteze medijatora, smanjenjem celularnog priliva i stabilizacijom ćelijske membrane (8). Iako eozinofili sadrže glukokortikosteroidne receptore (GR), oni su relativno neosetljivi na efekte glukokortikoida, već je efekat indirektan inhi-bicijom stimulišućih faktora poput interleukina-5 (IL-5) i faktora stimulacije kolonija granulocita i monocita(GM-CSF) koji imaju uticaja na preživljavanje eozinofila (9). Na taj način, GKS indirektno dovode do redukcije eozinofila u disajnim putevima i cirkulaciji jer indukuju eozinofilnu apoptozu i programiranu smrt eozinofila (10). Dosta je dokaza da IGKS inhibiraju povećanje broja cirkulišućih eozinofila i redukuju koncentraciju markera inflamacije u serumu (11-13). Iako postoje dokazi o povezanosti inflamacije disajnih puteva, astme i anti-inflamatorne terapije, ispostavlja se da je koncept

„astma je inflamacija“ isuviše jednostavan i zato je neophodno, pored parametara inflamacije, dodatno određivati i kliničke parametre u praćenju terapijskog efekta IGKS u bronhijalnoj astmi.

Cilj ove studije bio je upoređivanje kliničkih parametara (simptomi bolesti i parametri plućne funkcije) i parametara eozinofilne inflamacije (ukupan broj eozinofila u krvi i koncentracija IL-5 u serumu) između zdravih ispitanika i bolesnika sa bronhijalnom astmom pre i posle četiri nedelje terapije flutikazon propionatom (FP) u dozi od 500µg dnevno.

Bolesnici i metodologija

Ispitivanjem je obuhvaćeno 39 bolesnika sa bronhijalnom astmom (20 žena i 19 muškaraca) starosti od 15 do 39 godina, prosečne starosti 28,95 godina. Kontrolnu grupu je činilo 18 zdravih ispitanika (9 žena i 9 muškaraca), starosti od 21 do 35 godina, prosečne starosti 27,56 godina, bez bronhijalne astme i atopijskih bolesti. Ispitivanje je obavljeno u Zavodu za plućne bolesti i tuberkulozu Niš.

Dijagnoza i klasifikacija bolesnika obavljena je po kriterijumima Globalne inicijative za astmu (14). Novootkriveni bolesnici oboleli od bronhijalne astme klasifikovani su u dve osnovne grupe u zavisnosti od kliničke slike, imunološkog statusa bolesnika (vrednosti IgG, IgA, IgM, IgE, imunih kompleksa) i alergološkog testiranja: ekstrinzičnu bronhijalnu astmu (EBA) (n = 24) i intrinzičnu bronhijalnu astmu (InBA) (n = 15).

Simptom skor

Bolesnici sa bronhijalnom astmom su popunjavali upitnik o najčešćim tegobama od strane disajnog sistema (noćni simptomi, kašalj, zviždanje u grudima, gušenje) i stepenu težine tih tegoba (1 - bez simptoma; 2 - laki simptomi; 3 - umereni simptomi; 4 - teški simptomi), u protekle 4 nedelje.

Parametri plućne funkcije

Određivani su parametri plućne funkcije: FVC, FEV₁, Tiffenau index (FEV₁/FVC), korišćenjem American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATC/ERS) standarda, na aparatu MasterScope PC Jaeger Viasys, Germany.

Parametri eozinofilne inflamacije

Ukupna eozinofilija periferne krvi je određivana bojenjem po metodi May-Grünwald-Giemsa. Koncentracija interleukina-5 (IL-5) određivana je u serumu bolesnika heterogenim enzimskim imuno-vezujućim testom (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA). Za određivanje IL-5 korišćen je komercijalni test firme R&D Systems (Minneapolis, USA). Minimalna detektabilna koncentracija za IL-5 je bila 3,0 pg/mL.

Statistička analiza

Poređenje srednjih vrednosti numeričkih obeležja (x) između dve grupe ispitanika vršeno

je Student-ovim t testom, poređenje učestalosti atributivnih obeležja Mantel-Haenszel-ovim Hi kvadrat testom a korelacija ranga Spearman-ovim testom korelacije. Prag statističke značajnosti bila je verovatnoća od 0,05 do 0,001. Statistička izračunavanja obavljena su na računaru uz pomoć programa Microsoft office, Excel 2007 i SPSS programa u verziji 10.0.

Rezultati

Između kontrolne grupe i grupe bolesnika sa bronhijalnom astmom nije bilo statistički značajne razlike prema polu (H=0,008, p=0,928) i prema starosti ispitanika (t=-0,89, p=0,373), tako da je uticaj pola i starosti na dobijene rezultate isključen.

Nakon četiri nedelje terapije FP 500 dolazi do statistički značajnog smanjenja simptom skora (p<0,001) (Tabela1).

Tabela 1. Srednje vrednosti simptom skora kod bolesnika sa BA

Grupa	n	Pre terapije	Posle terapije
BA	39	9,82±1,47	5,36±1,48*
EBA	24	9,50±1,44	5,00±1,10*
InBA	15	10,33±1,39	5,93±1,83*

Rezultati su dati kao x±SD

* p< 0,001 u odnosu na istu grupu pre terapije

Analizom parametara plućne funkcije (FEV₁, FEV₁/FVC) pronađene su statistički značajno manje vrednosti u grupi bolesnika sa bronhijalnom astmom u odnosu na kontrolnu grupu (p<0,001). Nakon terapije FP 500 dolazi do statistički značajnog povećanja vrednosti FEV₁ i FEV₁/FVC kod svih podgrupa bolesnika (p<0,05) (Tabela 2 i Tabela 3).

Tabela 2. Srednje vrednosti parametra plućne funkcije Forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi

Grupa	n	FEV ₁ (%) Pre terapije	FEV ₁ (%) Posle terapije
Kontrola	18	107,64±13,93	
BA	39	86,64±18,33*	100,21±12,14#
EBA	24	87,21±18,78*	103,71±11,70#
InBA	15	85,73±18,19*	94,60±10,96 **, ##

Rezultati su dati kao x ±SD

* p<0,001 u odnosu na K

** p<0,05 u odnosu na K

p<0,001 u odnosu na istu grupu pre terapije

p<0,05 u odnosu na istu grupu pre terapije

Postojala je statistički značajna korelacija parametara plućne funkcije, kako međusobno tako i sa simptom skorom. Statistički značajna negativna korelacija je postojala između FEV₁ i simptom skora, pre i posle terapije (r=-0,415 p<0,01; r=-0,346 p<0,05).

Istraživanje je obuhvatalo i procenu eozinofilne inflamacije u bronhijalnoj astmi određivanjem ukupnog broja eozinofila u krvi i koncentracije interleukina-5 (IL-5) u serumu.

Tabela 3. Srednje vrednosti FEV1/FVC (% predviđenog)

Grupa	n	FEV1/FVC(%)	FEV1/FVC(%)
		Pre terapije	Posle terapije
Kontrola	18	84,20±6,84	
BA	39	73,42±9,64*	81,67±10,77#
EBA	24	71,99±9,04*	81,56±9,66#
InBA	15	75,70±10,43**	81,86±12,70##

Rezultati su dati kao $x \pm SD$

* $p < 0,001$ u odnosu na K

** $p < 0,05$ u odnosu na K

$p < 0,001$ u odnosu na istu grupu pre terapije

$p < 0,05$ u odnosu na istu grupu pre terapije

Postoji statistički značajna razlika srednjih vrednosti ukupnog broja eozinofila između kontrolne grupe i grupe bolesnika sa bronhijalnom astmom ($p < 0,05$). Između podgrupa EBA i InBA nije bilo statistički značajne razlike, ali je grupa EBA u odnosu na kontrolnu grupu imala značajno veće vrednosti ($p < 0,05$). Nakon terapije dolazi do smanjenja ukupnog broja eozinofila ali je statistički značajno smanjenje zabeleženo u grupi BA i podgrupi EBA ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4. Srednje vrednosti ukupnog broja eozinofila kod bolesnika sa BA

Grupa	n	Eo	Eo
		Pre terapije ($10^6/L$)	Posle terapije ($10^6/L$)
Kontrola	18	216,67±98,51	
BA	39	323±167,74*	282,05±150,21#
EBA	24	354,17±184,10*	300,00±169,39*.#
InBA	15	273,33±127,98	253,33±112,54

Rezultati su dati kao $x \pm SD$

* $p < 0,05$ u odnosu na K

$p < 0,05$ u odnosu na istu grupu pre terapije

Postoji statistički značajna razlika srednjih koncentracija IL-5 između kontrolne grupe i grupe BA ($p < 0,001$), kao i između svih podgrupa bolesnika sa bronhijalnom astmom i kontrolne grupe. Nakon terapije dolazi do smanjenja vrednosti IL-5 ali bez statističke signifikantnosti. Statistički značajna razlika u vrednostima IL-5 između svih podgrupa bolesnika sa bronhijalnom astmom i kontrolne grupe se zadržava i nakon terapije (Tabela 5).

Tabela 5. Srednje vrednosti koncentracija interleukina -5

Grupa	n	IL-5	IL-5
		Pre terapije (pg/mL)	Posle terapije (pg/mL)
Kontrola	18	7,51±7,85	
BA	39	51,55±35,40*	45,75±31,81*
EBA	24	53,47±38,26*	47,56±33,76*
InBA	15	48,46±31,31*	42,86±29,32*

Rezultati su dati kao $x \pm SD$

• $p < 0,001$ u odnosu na K

Korelacija broja eozinofila u krvi i koncentracije IL-5 u serumu pre terapije bila je na granici statističke značajnosti ($r=0,308$, $p=0,057$), uz signifikantnu korelaciju nakon terapije ($r=0,406$, $p < 0,05$).

Diskusija

Kontrola simptoma astme je veoma važna u tretmanu ove bolesti. Iako predstavljaju grubi indeksi opstrukcije disajnih puteva, simptomi ukazuju na bolesnikovu percepciju aktivnosti bolesti a samim tim i potrebu za medikacijom. Iz tog razloga je kod svih bolesnika obolelih od bronhijalne astme određivan simptom skor u odnosu na prisustvo dnevnih i noćnih tegoba i prosečnu težinu napada. Nakon terapije, dolazi do statistički značajnog smanjenja simptoma skora u svim ispitivanim podgrupama. I literaturni podaci pokazuju da nakon četiri nedelje tretmana visokim dozama FP bolesnika sa umerenom-teškom astmom dolazi do značajnog popravljavanja simptoma skora i FEV1 (12,15). Upoređujući terapijski efekat FP 2000 i FP 500, nakon dve nedelje tretmana ustanovljeno je da dolazi do značajnog popravljavanja simptoma skora uz izraženiji efekat FP2000 (16).

Analizom parametara plućne funkcije (FEV1, FEV1/FVC) nađeno je statistički značajno smanjenje u grupi bolesnika sa bronhijalnom astmom u odnosu na kontrolnu grupu. Nakon inhalacione kortikosteroidne terapije dolazi do značajnog povećanja parametara plućne funkcije. Dobijeni podaci su saglasni literaturnim podacima o značajnom popravljavanju parametara plućne funkcije nakon dve nedelje terapije FP500 (16). Postoje podaci koji pokazuju da nakon četiri nedelje tretmana visokim dozama FP (od 1000 do 1500 μg dnevno) bolesnika sa umerenom-teškom astmom dolazi do značajnog popravljavanja FEV1 i simptoma skora (12,15).

Određivanje ukupnog broja eozinofila i medijatora koji dovode do aktivacije eozinofila kao što je IL-5, može koristiti u praćenju terapijskog efekta inhalacionih kortikosteroida (17).

Rezultati ove studije pokazuju da je broj eozinofila bio značajno veći u grupi bolesnika sa BA u odnosu na kontrolnu grupu. Nakon terapije FP500 broj eozinofila se značajno smanjuje u grupi bolesnika sa bronhijalnom astmom (BA) a naročito kod bolesnika sa atopijskom astmom (EBA), koji su i pre terapije imali značajno veći broj eozinofila. Postoje literaturni podaci koji su saglasni dobijenim rezultatima, da su bolesnici sa većim brojem eozinofila bolje reagovali na terapiju FP (13). Nakon četiri nedelje terapije visokim dozama FP (1000mcg dnevno) kod bolesnika sa umerenom-teškom astmom i većim brojem eozinofila u sputumu i krvi, dolazi do značajnog popravljavanja FEV1 i simptoma bolesti (12). Upoređujući terapijski efekat FP 2000 i FP 500, nakon dve nedelje tretmana dolazi do značajnog popravljavanja simptoma skora i FEV1, dok se broj eozinofila u krvi u serumu značajno smanjuje nakon FP 2000 ali ne i nakon FP 500. FP 2000 deluje na sistemske parametre inflamacije (Eo u krvi) direktno i indirektno. Direktnim dejstvom FP smanjuje nivo inflamacije u disajnim putevima i tako utiče na smanjenje nivoa hemokina, citokina i smanjeno privlačenje eozinofila iz krvi u pluća. Indirektno – nakon sistemske apsorpcije iz pluća dolazi do supresije progenitora eozinofila u krvi i kostnoj srži, što dovodi do smanjenja broja eozinofila u krvi (16). Upoređujući

terapijski efekat visokih doza inhalacionog FP i oralnih kortikosteroida ustanovljeno je da su podjednako uticali na popravljanje plućne funkcije i simptoma bolesti, da FP veoma brzo smanjuje broj eozinofila u sputumu uz izraženiji lokalni efekat u plućima, dok oralni kortikosteroidi efikasnije utiču na smanjenje broja eozinofila u krvi (18).

Rezultati ove teze pokazuju da nakon inhalacione kortikosteroidne terapije dolazi do smanjenja vrednosti IL-5 ali bez statističke signifikantnosti. Statistički značajna razlika u vrednostima IL-5 između svih podgrupa bolesnika sa bronhijalnom astmom i kontrolne grupe zadržava se i nakon terapije. Dobijeni podaci se uklapaju u literaturne podatke da nakon inhalacione kortikosteroidne terapije dolazi do smanjenja serumskog IL-5, ali bez statističke značajnosti (19). Upoređujući koncentracije IL-5 u sputumu bolesnika sa bronhijalnom astmom u odnosu na zdrave ispitanike, dobijene su značajno veće vrednosti. Nakon četiri nedelje terapije flutikazon-propionatom dolazi do značajnog smanjenja vrednosti IL-5 (3). U bronhoalveolarnom lavatu bolesnika sa bronhijalnom astmom koji nisu na terapiji IGKS zabeležene su veće koncentracije IL-5 u odnosu na bolesnike koji su primali niske doze inhalacionih kortikosteroida (20). Nakon kratkotrajne intenzivne terapije oralnim kortikosteroidima dolazi do značajnog smanjenja broja eozinofila i serumskog IL-5, ali su vrednosti bile i dalje veće nego kod zdravih ispitanika (11, 21, 22).

Nakon inhalacione kortikosteroidne terapije u grupi bolesnika sa bronhijalnom astmom i svim

ispitivanim podgrupama dolazi do statistički značajnog smanjenja simptoma skora i popravljanja plućne funkcije, bez pojave značajnijih neželjenih efekata, što je u skladu sa nalazima drugih autora u različitim populacionim grupama (23). Međutim, i pored subjektivnog osećaja bolesnika o znatno poboljšanom stanju nakon antiinflamatorne terapije, određivanjem parametara eozinofilne inflamacije (broj eozinofila u krvi i IL-5 u serumu) ustanovljeno je da inflamacija disajnih puteva i bronhijalna hiperreaktivnost perzistiraju i tokom dobro kontrolisane astme (22-25).

Zaključak

Nakon inhalacione kortikosteroidne terapije dolazi do statistički značajnog smanjenja simptoma skora i značajnog povećanja parametara plućne funkcije. Parametri eozinofilne inflamacije se smanjuju nakon inhalacione kortikosteroidne terapije uz statističku značajnost u grupama bolesnika koji su pre terapije imali značajno veći broj eozinofila. I pored normalizovanja plućne funkcije i popravljanja simptoma bolesti, povišene koncentracije parametara eozinofilne inflamacije i nakon terapije ukazuju da inflamacija disajnih puteva perzistira i tokom dobro kontrolisane astme.

U cilju procene terapijskog efekta inhalacionih glukokortikosteroida neophodno je stalno vršiti poređenje simptoma bolesti, plućne funkcije, stepena težine bolesti i nivoa parametara inflamacije.

Literatura

- Lemanske RF Jr. Inflammatory events in asthma: an expanding equation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105 (6 Pt 2):S633-6.
- Venge P. Monitoring the allergic inflammation. *Allergy* 2004;59(1):26-32.
- Tang YJ, Xu YJ, Xiong SD, Zhao JP, Zhang ZX. The effect of inhaled glucocorticosteroid on protein kinase C alpha expression and interleukin-5 production in induced sputum inflammatory cells of asthma patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2004; 43(11):849-52.
- Shi HZ, Li CQ, Qin SM, Xie ZF, Liu Y. Effect of inhaled interleukin-5 on number and activity of eosinophils in circulation from asthmatics. *Clin Immunol* 1999; 91(2):163-9.
- Jiang YW, Sun YC, Zhou QT, Gai XY, Cao WL, Yao WZ. The relationship between sputum eosinophils and responses to treatment of inhaled glucocorticoids in patients with persistent asthma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007; 30(6): 447-51.
- Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):997-1009;
- Ward C, Pais M, Bish R. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57: 309-16.
- Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 531-8.
- Jang AS, Choi IS, Koh YI, Jeong TK, Lee KY, Kim YS. Effects of prednisolone on eosinophils, IL-5, eosinophil cationic protein, EG2+ eosinophils and nitric oxide metabolites in the sputum of patients with exacerbated asthma. *J Korean Med Sci* 2000;15(5): 521-8.
- Walsh GM, Sexton DW, Blaylock MG. Corticosteroids, eosinophils and bronchial epithelial cells: new insights into the resolution of inflammation in asthma. *J Endocrinol* 2003; 178(1):37-43.
- Chu YT, Chiang W, Wang TN, Hung CH, Jong YJ, Wu JR. Changes in serum eotaxin and eosinophil cationic protein levels, and eosinophil count during treatment of childhood asthma. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40(2): 162-7.
- Jang AS, Lee JH, Park SW, Lee YM, Uh ST, Kim YH. Factors influencing the responsiveness to inhaled glucocorticoids of patients with moderate-to-severe asthma. *Chest* 2005; 128: 1140-45.
- Szeffler SJ, Philips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233-42.
- Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007. Available on www.ginasthma.org.
- Phillips K, Osborne J, Lewis S. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax* 2004; 59: 26-30.
- Meijer RJ, Kerstjens HAM, Arends LR. Effects of inhaled fluticasone and oral prednisolone on clinical and inflammatory parameters in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54: 894-899.
- Lieberman P. Objective measures of asthma control: Sputum eosinophils, nitric oxide, and other inflammatory mediators. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 510-513.
- Belda J, Margarit G, Martinez C, Bellido-Casado J, Casan P, Torrejon M. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2007; 30: 1143-49.

19. Hughes JM, Rimmer SJ, Salome CM, Hodge L, Liu-Brennan D, Woolcock AJ. Eosinophilia, interleukin-5, and tumour necrosis factor-alpha in asthmatic children. *Allergy* 2001; 56: 412-18.
20. Feltis BN, Reid DW, Ward C, Walters EH. BAL eotaxin and IL-5 in asthma, and the effects of inhaled corticosteroid and beta2 agonist. *Respirology* 2004; 9(4): 507-13.
21. Kocak AK, Bor O, Yildiz B, Erdogan L, Us T. T-lymphocyte activation and the levels of eosinophilic cationic protein and interleukin-5 in asthmatic children with acute exacerbation and effect of glucocorticoid treatment. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27(4): 371-7.
22. Sahid El-Radhi A, Hogg CL, Bungre JK, Bush A, Corrigan CJ. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma. *Arch Dis Child* 2000; 83(2): 158-62.
23. Hanxiang N, Jiong Y, Yanwei C, Dunshuang W, Xuhong D, Xiaojun W. Persistent airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in patients with totally controlled asthma. *Int J Clin Pract* 2008; 62(4): 599-605.
24. Martinovic M. The safety profile of inhaled corticosteroids (beclometasone dipropionate) applied in conventional and high doses in the prevention of childhood asthma. *Acta Medica Medianae* 2008; 46(4): 13-18.
25. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Đukanović R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 9-16.

EFFECTS OF INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS TREATMENT ON CLINICAL AND EOSINOPHILIC INFLAMMATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Saša Jovanović, Vidosava Đorđević and Vladan Ćosić

Inhaled glucocorticosteroids are the most efficient anti-inflammatory drugs used in asthma treatment that can bring the improvement of clinical symptoms as well as lung function. Eosinophils (Eo) are the key effector cells in asthmatic inflammation, and determination of their number and concentration of mediators which can bring about eosinophilic activation-interleukin-5 (IL-5) would contribute to the evaluation of anti-inflammatory treatment effects in asthma patients.

The aim of this study was to compare clinical parameters and eosinophilic inflammation parameters in patients with asthma, after 4-week treatment with fluticasone-propionate (FP) in a daily dose of 500 µg.

The study involved 39 patients with bronchial asthma as well as 17 healthy subjects (controls). Asthma symptom scores, FEV₁, FEV₁/FVC, total number of Eo in peripheral blood and IL-5 concentration in serum were measured in all subjects, before and after FP 500 treatment.

There was a significant decrease in asthma symptom scores ($p < 0.001$) and improvement of FEV₁ and FEV₁/FVC ($p < 0.05$) after FP 500 treatment. There was also a statistically significant negative correlation between asthma symptom score and FEV₁ before and after the treatment ($r = -0,415$, $p < 0,01$; $r = -0,346$, $p < 0,05$). The concentration of eosinophilic inflammatory parameters (Eo, IL-5) was significantly reduced after the treatment ($p < 0.05$) in groups of patients with larger number of eosinophiles prior to the therapy.

Besides lung function normalisation and improvement of disease symptoms after the treatment, there were higher concentrations of eosinophilic inflammatory parameters that point to persistent inflammation of airways during well-controlled asthma. It is necessary to constantly compare the symptoms of disease, lung function, severity of disease and level of inflammation parameters in order to assess the treatment effects of inhaled glucocorticosteroids. *Acta Medica Medianae* 2010; 49(1): 43-47.

Key words: bronchial asthma, glucocorticosteroids, inflammation, fluticasone-propionate