

Эффективность монтелукаста при 6-месячной терапии больных бронхиальной астмой

Н.Д. Новикова, И.В. Лещенко

В настоящее время, по данным организации по контролю над лекарственными средствами в США (FDA), отсутствуют точные указания, что является “золотым стандартом” противовоспалительной терапии при бронхиальной астме (БА) [1].

Среди противовоспалительных средств ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются препаратами выбора для больных с персистирующей БА любой степени тяжести [2]. Несмотря на эффективность и безопасность ИГКС, БА у многих пациентов по-прежнему плохо поддается контролю, низким остается качество жизни. Кроме того, известны тенденции к увеличению распространенности и тяжести БА, росту смертности. Сохраняется обеспокоенность в отношении безопасности длительного применения ИГКС. Во многих исследованиях отмечена нерегулярность выполнения пациентами врачебных назначений, особенно в отношении ингаляционных лекарственных средств (ЛС). Больные обычно плохо соблюдают режим медикаментозного лечения, и только около 15% пациентов правильно пользуются противоастматическими препаратами [3, 4]. Применение высоких доз ИГКС почти не улучшает контроль БА, но увеличивает риск побочных эффектов [4].

Назначение дополнительных ЛС в сочетании с ИГКС предпочтительнее, чем монотерапия высокими дозами

ИГКС [2]. Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов – одни из альтернативных дополнительных противовоспалительных препаратов при длительной терапии БА [2, 5–7]. Эффективность антилейкотриеновых препаратов менее выражена, чем ИГКС [8], но их дополнительное использование позволяет снизить дозы ИГКС у больных умеренной и тяжелой БА [9], в том числе аспириновой БА [10]. Преимуществами антилейкотриеновых препаратов является таблетированная форма выпуска и хорошая переносимость.

Характеристика исследования

Целью данной работы явилась оценка эффективности применения монтелукаста у больных персистирующей БА различной степени тяжести.

В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 110 пациентов с персистирующей БА различной степени тяжести. Наблюдение длилось 25 нед и состояло из двух этапов: вводного (1-я неделя) и основного (24 нед).

В зависимости от тяжести БА и характера течения заболевания пациенты разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 23 человека с контролируемым течением легкой персистирующей БА. Больные с неконтролируемым течением БА составили остальные группы:

2-я группа – легкая персистирующая БА (n = 32);

3-я группа – персистирующая БА средней тяжести (n = 38);

4-я группа – тяжелая персистирующая БА (аспириновая, n = 17).

Длительную базисную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) получали пациенты 1-й, 3-й и 4-й групп: па-

циенты 1-й и 3-й групп лечились только ИГКС, больные 4-й группы – комбинацией системных ГКС (СГКС) и ИГКС. В качестве средства доставки ИГКС пациенты применяли дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером. Пациенты 2-й группы базисных препаратов не принимали.

Во время вводного этапа объем терапии ГКС не менялся. На время основного этапа (24 нед) всем больным назначался ингибитор лейкотриеновых рецепторов монтелукаст в дозе 10 мг 1 раз в сутки на ночь.

У больных 1-й группы на фоне приема монтелукаста осуществлялась двухэтапная отмена ИГКС: в 1-й месяц лечения дозу ИГКС уменьшали в 2 раза, со 2-го месяца лечения монтелукастом ИГКС отменяли полностью.

У больных 3-й и 4-й групп суточная доза принимаемых СГКС и ИГКС оставалась неизменной в течение всего времени наблюдения.

Для оценки клинической эффективности проводимой терапии анализировались дневники ежедневного самонаблюдения, а также определявшиеся ежемесячно показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и цитологический состав индуцированной мокроты (ИМ) [11].

По дневникам самонаблюдений оценивалась суточная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, тяжесть и частота дневных и ночных симптомов БА, пиковая скорость выдоха (ПСВ) в утренние и вечерние часы [12]. На основании утренних и вечерних значений ПСВ рассчитывали суточную вариабельность бронхиальной проходимости (Δ ПСВ, %).

Среди параметров ФВД анализировались форсированная жизненная

Наталья Дмитриевна Новикова – врач-пульмонолог, МО Новая больница, г. Екатеринбург.

Игорь Викторович Лещенко – профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург.

емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Об обратимости бронхиальной обструкции судили на основании прироста ОФВ₁ более чем на 12% по отношению к должной величине в ответ на ингаляцию 400 мкг сальбутамола [13].

Результаты

Легкая персистирующая БА

Анализ анамнестических данных и результатов обследования во время вводного периода показал, что у больных 1-й группы, длительно пользующихся ИГКС (более 3,5 лет), легкая персистирующая БА была хорошо контролируемой. Об этом свидетельствуют незначительная выраженность дневных (в среднем 0,9 приступа в неделю) и ночных симптомов заболевания (в среднем 0,8 приступа в месяц), небольшая суточная потребность в β_2 -агонистах, низкая вариабельность ПСВ, минимальные воспалительные изменения ИМ [14, 15].

У больных 1-й группы в течение первых 2 мес терапии монтелукастом на фоне отмены ИГКС все изучаемые показатели не изменялись. Через 3 мес увеличилось число эозинофилов в ИМ, не сопровождавшееся отрицательной динамикой клинических и функциональных параметров. ОФВ₁ хотя и претерпел некоторые изменения во время лечения монтелукастом, но оставался в пределах нормы. Сохранялась низкая суточная вариабельность ПСВ (Δ ПСВ через 6 мес лечения составила 16,1%), не отличавшаяся от исходной, что свидетельствовало об отсутствии выраженной гиперреактивности бронхов.

Клинико-функциональные и лабораторные показатели указывали на сохраняющееся контролируемое течение легкой персистирующей БА у больных на фоне лечения монтелукастом и постепенной отмены ИГКС. Клинические симптомы и показатели ФВД у больных 1-й группы через 6 мес терапии монтелукастом соответствовали интермиттирующей БА и подтверждали контролируемое течение заболевания [16]. Учитывая некоторые данные [17, 18] о том, что невозможно

заменить ИГКС антилейкотриеновыми препаратами без риска потерять контроль над течением БА, целесообразно дальнейшее наблюдение за больными с легкой персистирующей БА, принимающими антилейкотриеновые препараты после проведения длительного курса ИГКС.

У больных 2-й группы, не пользующихся ИГКС, по сравнению с пациентами 1-й группы во вводном периоде наблюдались более частые симптомы и большая суточная потребность в β_2 -агонистах, сопровождавшиеся воспалительными изменениями ИМ и суточной вариабельностью ПСВ более 25%. Эти показатели свидетельствовали о неконтролируемом течении легкой БА.

Со 2-го месяца монотерапии монтелукастом происходило уменьшение частоты дневных и ночных симптомов БА, снижение суточной потребности в β_2 -агонистах. Эта положительная динамика достигала максимума через 5–6 мес терапии. Полученные данные не противоречат результатам проведенных ранее исследований [4, 7]. Достоверное снижение числа эозинофилов в ИМ отмечалось через 5 мес лечения монтелукастом, что совпадает по времени с наилучшими клинико-лабораторными показателями. При анализе показателей ФВД у больных 2-й группы установлено, что суточная вариабельность ПСВ и обратимость бронхиальной обструкции имели тенденцию к снижению по сравнению с вводным периодом соответственно через 2 и 3 мес приема монтелукаста, оставаясь на том же уровне в последующие сроки.

Несмотря на клиническое улучшение и уменьшение воспалительных изменений в бронхах в результате 6-месячной монотерапии монтелукастом, у больных 2-й группы сохранялись клинические симптомы и суточная потребность в β_2 -агонистах, соответствующие по частоте легкой персистирующей БА: дневные симптомы возникали реже 1 раза в день, а ночные – реже 1 раза в неделю, суточная вариабельность ПСВ была умеренной (Δ ПСВ = 23,5%). Полученные резуль-

таты свидетельствовали о недостаточном контроле БА с помощью монтелукаста у больных с исходно неконтролируемой легкой персистирующей БА, что требовало повышения степени терапии, соответствующей тяжести БА, со 2-й на 3-ю с назначением соответствующего объема лечения [2, 16].

Все изучаемые показатели на протяжении почти всего срока наблюдения у пациентов 2-й группы достоверно отличались от аналогичных параметров у больных 1-й группы. Эти данные подтверждают недостаточно контролируемое течение БА у пациентов 2-й группы на фоне монотерапии монтелукастом.

Среднетяжелая БА

У больных 3-й группы, лечившихся ИГКС около 4 лет (средняя доза беклометазона дипропионата 989 мкг/сут), течение болезни контролировалось недостаточно, что проявлялось почти ежедневными дневными и еженедельными ночными симптомами. ОФВ₁ составлял менее 80% от должной величины при умеренной суточной вариабельности ПСВ (Δ ПСВ = 22,4%). Клинико-функциональные показатели у пациентов этой группы во время вводного периода соответствовали персистирующей БА средней тяжести, сопровождаясь воспалительными изменениями в анализе мокроты. В соответствии с рекомендациями GINA 2002 [2], при недостаточно контролируемом течении персистирующей БА средней тяжести (3-я степень терапии) на фоне монотерапии ИГКС необходимо увеличение объема базисной терапии, так как нестабильное течение БА средней тяжести может быть связано с недостаточной суточной дозой ИГКС или отсутствием дополнительного ЛС базисной терапии [2].

Через 2 мес комбинированного лечения ИГКС и антилейкотриеновым препаратом у больных 3-й группы достоверно уменьшилась частота дневных и ночных симптомов БА, снизилась суточная потребность в β_2 -агонистах, воспалительные изменения ИМ регрессировали более чем в 1,5 раза, уменьшилась обратимость бронхи-

альной обструкции, нормализовались показатели ОФВ₁ (>80% от должной величины) и суточная вариабельность ПСВ (ΔПСВ = 16,1%). Продолжение лечения ИГКС в сочетании с монтелукастом в течение последующих 4 мес позволило сохранить изучаемые показатели на стабильном уровне, соответствующем более низкой (2-й) ступени терапии БА, что могло указывать на контролируемое течение БА средней тяжести.

Тяжелая БА

У больных 4-й группы (тяжелая персистирующая БА), принимающих поддерживающие дозы СГКС и высокие дозы ИГКС, во время вводного периода течение болезни контролировалось недостаточно. Это проявлялось выраженными симптомами заболевания, частой потребностью в β₂-агонистах, значительными воспалительными изменениями в анализе мокроты, низким значением ОФВ₁ и умеренной суточной вариабельностью ПСВ (ΔПСВ = 27,5%).

На фоне сочетанного лечения СГКС, ИГКС и монтелукастом через 2 мес произошла достоверная положительная динамика клинических симптомов БА, уменьшилась суточная потребность в β₂-агонистах и достоверно увеличился ОФВ₁; через 3 мес лечения снизилась ΔПСВ. Позитивная динамика клинико-функциональных показателей сопровождалась достоверным уменьшением воспалительных изменений ИМ. В последующие 3 мес лечения все изучаемые показатели оставались стабильными. В результате комбинированного лечения частота клинических симптомов, величина ОФВ₁ и суточная вариабельность ПСВ у больных 4-й группы соответствовали БА средней тяжести и подтверждали положительный эффект сочетанной терапии. Побочных эффектов от приема монтелукаста за весь период наблюдения ни в одной группе не зарегистрировано.

Заключение

Таким образом, у больных легкой персистирующей БА после достижения стойкого контроля над течением болезни в результате длительной терапии ИГКС возможна их замена на антилейкотриеновые препараты для улучшения комплаентности и снижения риска побочных эффектов ИГКС. Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов поддерживают стабильное состояние у больных легкой персистирующей БА не менее 6 мес и могут быть рекомендованы в качестве ЛС второго ряда (после ИГКС).

Стартовая монотерапия антилейкотриеновыми препаратами у больных с легкой персистирующей БА не обеспечивает достаточного контроля над течением заболевания.

Комбинированную терапию антилейкотриеновыми препаратами в сочетании с ИГКС у больных среднетяжелой БА или с системными и ингаляционными ГКС при тяжелой (аспириновой) БА можно рассматривать как дополнительную альтернативную терапию, при этом доза ГКС не увеличивается.

Со списком литературы вы можете
ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru

Изабелла Фурман

Вот, кажется, и выдалась минутка.
Больничный двор унылый, как всегда.
Измучена, как выжатая губка,
Сейчас взгляну в себя и в никуда.

Халатик белый – самый верный спутник,
И трубка ожерельем золотым,
Свой желтый лик кидает солнце-лучник
На всё, что годы сделали родным.

Ведут крыльца разбитые ступени
В больничный корпус, коридор палат..
Здесь год от года – будто бы на сцене,
Где на тебя во все глаза глядят.

Где каждый взгляд твой, брошенное слово,
Улыбка, жест и даже внешний вид,
Кого-то к жизни возвращает снова,
Ну а кого-то, не дай Бог, казнит.

Удушье, кашель, жалобы и стоны –
Страдает каждый, ах как много их!
И надо выводить из мертвой зоны –
Сейчас не существует дел своих.

Сейчас ты – ангел, гений исцеленья,
Твоя душа отныне – не твоя.
Раздариваешь сердце во спасенье.
Все дочери твои, все сыновья.

Ты для людей надежда, ты – спасенье.
Ты с самым дорогим переплелась,
Тебе и гнев, тебе и преклоненье,
Коль от кровати жизнь оторвалась.

Когда старуха вдруг глаза раскрыла,
Тая улыбку в сморщенных губах,
Когда судьбу ты чью-нибудь смягчила,
Сверкает блик в понурых облаках.

И.Е. Фурман – канд. мед. наук, врач-аллерголог.