ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МОНТЕЛУКАСТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ВЫРАЖЕННОЙ ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАТИВНОСТЬЮ БРОНХОВ

© Ильина Э.А.^{*}, Трапезникова Б.В.[♦],
Пачганова Е.В.[♥], Учакаева М.И.[♠]

Медицинский институт Сургутского государственного университета,
г. Сургут

Обследовано 200 больных бронхиальной астмой различной степени тяжести с выраженной холодовой гиперреактивностью. Целью работы явилось изучение эффективности применения препарата монтелукаст на фоне базового лечения больных бронхиальной астмой различной степени тяжести в условиях высоких широт. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении клинических проявлений болезни в результате 6-х месячной терапии монтелукастом. Однако, у больных всех исследуемых групп на протяжении 1,5 месяцев потребность в максимальной дозе ИГКС сохранялась. А уже на 2-м месяце исследования отмечались значительные улучшения клинических проявлений заболевания в 3-й группе, достоверно улучшились ($p < 0,05$) у больных 1-й и 2-й групп и в дальнейшем оставались стабильными даже на фоне снижения общей суточной дозы ИГКС.

Актуальность проблемы северной пульмонологии высоких широт определяется значительной долей северных территорий в Российской Федерации (64 %), широкомасштабным индустриальным освоением их, возросшей миграцией населения из южных регионов, высоким уровнем трудопотерь по ХНЗЛ, инвалидизации, летальности в связи с быстро формирующейся легочно-сердечной недостаточностью у больных бронхиальной астмой (В.А. Башкатов, 1999; В.А. Труфакин, В.Т. Марчук, 1997).

Число заболеваний, сопровождающихся бронхобструктивным синдромом у северян превышает в 2-3 раза их частоту в центральных районах страны [8, 9]. Паренхиму легких у жителей высоких широт можно рассматривать органом-мишенью в отношении воздействия на них холода. Бронхолегочная система, слизистая оболочка дыхательных путей в условиях Крайнего Севера подвергаются прямому повреждающему действию переохлаждения (А.Г. Чучалин и др., 2000). Установлено, что при дыха-

^{*} Врач-пульмонолог, старший преподаватель кафедры Госпитальной терапии, кандидат медицинских наук.

[♦] Клинический фармаколог Сургутской окружной клинической больницы.

[♥] Студент Лечебного факультета.

[♠] Студент Лечебного факультета.

нии низкотемпературного воздуха организм неадаптированного человека отвечает срочной реакцией. В литературе есть сведения, подтверждающие прямое повреждение органов дыхания при воздействии холода. Охлаждение кожи лица, особенно тригеминальной зоны, вызывает рефлекторный бронхоспазм, повышение бронхиального сопротивления как у людей, так и у животных. Воздействие сурового климата, резко холодного воздуха на органы дыхания человека представлено сложным и далеко не полностью изученным процессом. Прямое и косвенное влияние холодного воздуха вызывает значительные морфофункциональные изменения, бронхоспазм, нарушение дренажной функции бронхов, особенно у больных с обструктивными заболеваниями.

При дыхании человека в условиях холода именно охлаждение слизистой носоглотки и бронхов запускает рефлекторные механизмы поверхностного и частого дыхания, а также ларингоспазма. При длительной физической активности на холоде защитный рефлекс бронхоспазма не выполняет свою функцию и развивается прямое холодовое повреждение ткани легких.

Можно выявить особенности течения бронхиальной астмы у северян (в отличие от таковых у больных средних широт) в относительно быстром формировании хронической дыхательной недостаточности. Морфологической основой этих клинических особенностей считают значительные нарушения реснитчатого эпителия с альтерацией реснитчатых клеток, большую степень фиброзных изменений в легких, связь развития бронхообструктивного синдрома с рефрактерным к лечению бронхомукостазом. Это обусловлено преобладанием у них (в отличие от больных южан) активации продуктов ПОЛ, бронхообструктивного синдрома с механической закупоркой бронхов метаболического генеза у 43-55 %. Все приведенные морфофункциональные признаки позволяют характеризовать бронхиальную астму у жителей Севера нестабильным клиническим состоянием и персистирующими обострениями [10, 11].

На основании полученных нами данных при динамическом наблюдении больных бронхиальной астмой можно сказать, что обострение заболевания типично для северных регионов в холодное время года. Холодный воздух в данном случае выполняет роль ведущего триггера, что проявляется выраженной гиперреактивностью бронхов.

В данный период времени большим бронхиальной астмой назначают большие дозы ИГКС (1800-2000 мгм/сут). Эффект ИГКС имеет дозозависимый характер, и контроль БА может быть достигнут быстрее при применении более высоких доз, однако с повышением дозы ИГКС увеличивается риск развития нежелательных эффектов. Известно, что длительный прием высоких доз ИГКС (более 3-х мес.) приводит к системному воздействию на организм человека. Поэтому, как показали многочисленные клинические исследования, при недостаточном контроле БА добавление к ИГКС препаратов другого класса предпочтительно по сравнению с

увеличением дозы ИГКС. Необходимо адаптировать базовую терапию у больных бронхиальной астмой с учетом особенностей климата и наличием выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов.

При анализе данных за 2005-2009 гг. департамента здравоохранения ХМАО-Югра отмечено повышение показателя заболеваемости бронхиальной астмой по сравнению с таковыми по всей РФ (на 51 %). Согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по профилактике бронхиальной астмы, при всех формах этого заболевания, за исключением легкой с периодически возникающими симптомами, показано постоянное лечение. В настоящее время с этой целью используют ингаляции кортикостероидных препаратов [1].

Одними из ключевых медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе БА, служат цистеиновые лейкотриены [2]. Недавние клинические исследования, посвященные антагонистам лейкотриеновых рецепторов [3] показали, что эти препараты эффективны при БА. Согласно современным клиническим рекомендациям, они могут использоваться в качестве альтернативных препаратов первого ряда для постоянного лечения БА.

Также было доказано, что монтелукаст – мощный избирательный антагонист лейкотриеновых рецепторов, эффективен у взрослых (при 12-недельном курсе лечения) и детей (при 8-недельном курсе лечения), страдающих БА, и переносится не хуже плацебо [4].

Монтелукаст ингибирует цистеинил лейкотриеновых рецепторов эпителия дыхательных путей, обладая тем самым одновременно способностью ингибировать бронхоспазм, обусловленный вдыханием цистеинил лейкотриена LTD4 у пациентов с бронхиальной астмой. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхоспазма, индуцированного LTD4. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь; и может дополнять бронходилатацию, вызванную β_2 -адреномиметиками. До настоящего времени опубликованы единичные сообщения о результатах сравнения эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов и ингаляционных кортикостероидных препаратов (иГКС) при БА.

Цель работы – Изучить эффективность применения препарата монтелукаст на фоне базового лечения больных бронхиальной астмой различной степени тяжести в условиях высоких широт.

Материалы и методы.

При открытом рандомизированном исследовании изучалось влияние монтелукаста на течение бронхиальной астмы на фоне базового лечения ИГКС у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести в течение 6 мес. В исследование включались больные с типичными приступами удушья в анамнезе, выраженную холодовую гиперреактивностью бронхов. Диагноз пациентам установлен в соответствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA).

Не включались в исследование пациенты с сопутствующей ХОБЛ; с жизнеугрожающим течением БА (тяжелые обострения БА, требующие интубации в связи с остановкой дыхания); пациенты с нестабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень контроля над БА оценивался согласно рекомендациям GINA 2006. Динамическое наблюдение клинико-функциональных показателей проводилось ежемесячно, что включало в себя спирометрию которую проводили у всех пациентов в течение 6 месяцев методом компьютерной флоуметрии (пневмотахометрии) на спироанализаторе «Flowscreen» фирмы «Erich Jaeger» (Германия). Нами был включен в базовое лечение препарат монтелукаст. Данный препарат назначался больным БА различной степени тяжести 10 мг 1 раз в сутки. Общее количество больных составило 200 человек. Из них с БА тяжелой степени тяжести 45 человек (1-я группа), БА средней степени тяжести – 85 человек (2-я группа) и БА легкой степени тяжести – 70 человек (3 группа). На первоначальном этапе у больных оценивались анамнестические данные, клинические симптомы БА и проводимая ранее противоастматическая базовая терапия. Изучали исходные данные спирометрических показателей, таких как ОФВ1, МОС25-70, ЖЕЛ.

Холодный воздух у больных БА выступал как триггер, способный вызвать ухудшение течения заболевания.

Таблица 1

**Общая характеристика групп больных
включенных в исследование (n = 200), M ± m**

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	45 чел.	85 чел.	70 чел.
Пол, Ж, n	28	24	30
М, n	17	11	10
Возраст (годы)	53,8 ± 1,28	63,6 ± 1,04	66,5 ± 1,73
Продолжительность заболевания (годы)	20,6 ± 1,8	13,4 ± 1,36	25,1 ± 1,35
Продолжительность приема иГКС (годы)	7,46 ± 0,20	6,24 ± 1,2	2,01 ± 0,18
Средняя доза иГКС, мкг/сутки	1800,2 ± 1,3	1600,3 ± 1,2	660,1 ± 1,4

Статистическая обработка материала.

Материалы исследования были статистически обработаны с использованием программы Statistica for Windows 7.0 (StatSoft, Inc.). Достоверность различий показателей внутри одной группы определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между показателями использовали метод Спирмена.

Результаты и обсуждения. При сравнении основных клинических и инструментальных показателей у больных всех 3-х групп изучаемые показатели уже через 1 месяц исследования отличались достоверно от аналогичных исходных параметров ($p < 0,05$). Полученные результаты свиде-

тельствуют об улучшении клинических проявлений болезни в результате 6-хмесячной терапии монтелукастом. Однако, у больных всех исследуемых групп на протяжении 1,5 месяцев потребность в максимальной дозе ИГКС сохранялась. А уже на 2-м месяце исследования отмечались значительные улучшения клинических проявлений заболевания в 3-й группе, достоверно улучшились ($p < 0,05$) у больных 1-й и 2-й групп и в дальнейшем оставались стабильными даже на фоне снижения общей суточной дозы ИГКС.

Таблица 2

Динамика изменения показателей спирометрии у больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью на фоне лечения монтелукастом в течение 6 месяцев (n = 200)

Показатель	До лечения	После лечения
ОФВ1	55,9±1,0 P<0,01	68,6±1,0 P<0,01
МОС50	16,545±1,0 P<0,01	51,125±1,0 P<0,01
МОС75	18,295±1,0 P<0,01	51,84±1,0 P<0,01

Прирост ОФВ1 с момента начала лечения монтелукастом и в течение 6-х месяцев составил 22,8 % ($p < 0,01$), МОС25 18,3 % ($p < 0,01$), МОС50 17,8 % ($p < 0,01$) и МОС 75 18,9 % ($p < 0,05$), что значительно выше по сравнению с данными исследования, в котором после добавления к терапии монтелукаста ОФВ1 увеличился на 12 % (M. Tonelli, 2003).

Выводы:

- Использование антилейкотриеновых препаратов в базовом лечении подобных больных позволяет значительно улучшить течение заболевания.
- Частота приема монтелукаста соответствует всем международным требованиям к лекарственным препаратам, а именно 1 раз в сутки.
- Больной не только не концентрируется на частоте и времени приема лекарственного препарата, но и отмечает улучшение самочувствия на фоне снижения дозировки ИГКС. Все это имеет яркое отражение на качестве жизни пациента.

Список литературы:

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: U.S. Dept of Health and Human Services, National Institutes of Health: February 1997.
2. Lewis R.A., Austen K.F., Soberman R.J. Leukotriene and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases // N Engl J Med. – 1990. – № 323. – P. 645-55.
3. Reiss T.F., Altman L.C., Chervinsky P., Bewtra A., Stricker W.E., Noonan G.P., Effects of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene

(LTD4) receptor antagonist, in patients with chronic asthma // *J Allergy Clin Immunol.* – 1996. – № 98. – P. 528-34.

4. Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J., Shingo S., Seidenberg B.C., Edwards T.B. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group // *Arch Intern Med.* – 1998. – № 158. – P. 1213-20.

5. Новикова Н.Д. Эффективность монтелукаста при 6-месячной терапии больных бронхиальной астмой / Н.Д. Новикова, И.В. Лещенко // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* – 2003. – № 4 (11). – С. 54-56.

6. Novikova N.D. Application Montelukast at patients with a mild persistent bronchial asthma / N.D. Novikova, I.V. Leshchenko // *Pulmonology.* – 2004. – Suppl. 777.

7. Novikova N.D. Application Montelukast at patients with moderate persistent bronchial asthma / N.D. Novikova, I.V. Leshchenko // *Pulmonology* – 2004. – Suppl. 778.

8. Протасов В.Ф., Экология, здоровье и охрана окружающей среды в России / В.Ф. Протасов. – М.: Финансы и статистика, 2000. – 672 с.

9. Чучалин А.Г. Стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы в России / А.Г. Чучалин // *International Journal on Immunorehabilitation.* – 1997. – № 7. – С. 51-56.

10. Лещенко И.В. Эпидемиология, дефиниции диагностические критерии бронхиальной астмы. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых / И.В. Лещенко, И.В. Смоленов, Р.С. Фассахов; под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2002. – 272 с.: ил.

11. Бронхопульмонология / Т.И. Лукомский, М.Л. Шулутко, В.Г. Винер и др. – М., 1982. – С. 144-270.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА «ГУСИНОЙ ЛАПКИ»

© Каралин А.Н.*, Кокуркин Г.В.♦,
Николаев С.А.♥, Кокуркин Г.Г.♠

Чувашский государственный университет, г. Чебоксары

При обследованных больных с синдромом «гусиной лапки» мы определяем определенные симптомокомплексы, которые позволяют пред-

* Заведующий кафедрой Экстремальной медицины, доктор медицинских наук, профессор.

♦ Заведующий кафедрой Фармакологии, доктор медицинских наук, профессор.

♥ Врач ортопед-травматолог МУЗ ГДБ № 3, аспирант кафедры Экстремальной медицины.

♠ Студент 6-го курса факультета «Лечебное дело».