

Оценка эффективности применения монтелукаста в лечении больных бронхиальной астмой с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов

Ильина Э. А. – к.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии Медицинского института Сургутского государственного университета, врач - пульмонолог консультативно-диагностической поликлиники Сургутской Окружной больницы, г. Сургут, ХМАО-Югра

Estimation of efficiency of application of montelukast for the treatment of patients with asthma with expressed bronchial hyperresponsiveness on a cold

Ilyina E.A.

Резюме

Целью работы явилось изучение эффективности применения монтелукаста на фоне базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) больных БА различной степени тяжести в условиях высоких широт. Обследовано 200 больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести с выраженной холодовой гиперреактивностью. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении клинических проявлений болезни в результате 6-ти месячной терапии монтелукастом. У больных всех исследуемых групп на протяжении 1,5 месяцев потребность в максимальной дозе ИГКС сохранялась. 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.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность, монтелукаст

Summary

The work purpose was studying of efficiency of application of Montelukast in common base treatment inhaled corticosteroids in asthma patients with various severity level in the north conditions. It is surveyed by 200 patients with various severity level of bronchial asthma with expressed hyperreactance on a cold. The received results testify to improvement of clinical parameters in patients as a result of 6 monthly therapies Montelukast. However, the patients of all investigated groups throughout 1,5 months the requirement for the maximum dose of inhaled corticosteroids remained. And already on 2nd month of research considerable improvements of clinical displays of disease in 3rd group were marked, have authentically improved ($p < 0,05$) at sick 1st and 2nd groups and further remained stable even against decrease in general daily dose of inhaled corticosteroids.

Keywords: the bronchial asthma, cold hyperreactance, Montelukast

Введение

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. В связи с этим, отмечается достаточно высокий уровень трудопотерь, инвалидизации, летальности, быстро формирующаяся сердечно-легочная недостаточность у больных БА [1].

Число заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, у северян превышает в 2-3 раза их частоту в центральных районах страны [2,3]. Легкие у жителей высоких широт можно рассматривать органоминшено в отношении воздействия на них холода. Бронхолегочная система, слизистая оболочка дыхательных путей в условиях Крайнего Севера подвергаются прямому повреждающему действию переохлаждения [4]. Установлено, что при вдыхании 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 бронхального сопротивления как у людей, так и у животных. Воздействие сурового климата, резко хо-

Ответственный за ведение переписки -
Ильина Э.А. Андреевна,
628400, Тюменская область, ХМАО,
г. Сургут, ул. Федорова 69-270.
isa1@mail.ru

лодного 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 бронхообструктивными заболеваниями.

Можно выявить особенности течения БА у северян (в отличие от таковых у больных средних широт) в относительно быстром формировании хронической дыхательной недостаточности. Все приведенные морфофункциональные признаки позволяют характеризовать БА у жителей Севера нестабильным клиническим состоянием и персистирующими обострениями [5, 6].

На основании полученных нами данных при динамическом наблюдении больных БА 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 больным БА назначают большие дозы ИГКС до 1600-1280 мгм/сут. Эффект ИГКС имеет дозозависимый характер, и контроль над бронхиальной астмой 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 БА 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 БА по сравнению с таковыми по всей РФ (на 51%). Согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по профилактике БА, при всех формах этого заболевания, за исключением легкой с периодически возникающими симптомами, показана регулярная базисная терапия. В настоящее время с этой целью используют ингаляции кортикостероидных препаратов в качестве монотерапии или в сочетании с длительно-действующими β_2 -агонистами (ДДБА) [4, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения монтелукаста в составе базисной терапии ИГКС у больных БА различной степени тяжести с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное исследование эффективности препарата монтелукаст у взрослых пациентов БА различной степени тяжести на базе консультативно-диагностической поликлиники Сургутской окружной клинической больницы. Препарат назна-

чался в дозе 10 мг 1 раз в сутки в сочетании с ИГКС в точных дозах, соответствующих тяжести бронхиальной астмы [5, 6]. Общее количество больных составило 200 человек. Из них больные БА тяжелой степени 45 человек, средней степени тяжести – 85 человек и легкой степени тяжести – 70 человек. На первоначальном этапе у больных оценивались анамнестические данные, клинические симптомы БА и проводимая ранее противоастматическая базовая терапия. Изучали исходные данные следующих спирометрических показателей: объем форсированного выдоха за 1-ю сек. (ОФВ1), максимальная объемная скорость от 25 до 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС 25-75%ФЖЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ). Анамнестически холодный воздух у всех включенных больных БА являлся триггером, способный вызывать ухудшение течения заболевания. Монтелукаст назначался с октября 2008 года только в холодный период (с ноября по апрель 2010 года включительно). В остальное время монтелукаст больным не назначался. Динамическое наблюдение проводилось ежемесячно и включало в себя спирометрию методом компьютерной флоуметрии (пневмотахометрии) на спироанализаторе «Flowscan» фирмы «Erich Jaeger» (Германия) и общий клинический осмотр больных.

Уровень общего Ig E в сыворотке крови определяли при помощи аппарата «ImmLite 2000» (США) по методике производителя. Нормой считали повышение Ig E до 100 U/ml.

Критерии включения:

- мужчины и женщины 18 лет и старше;
- пациенты, у которых диагноз БА был установлен в соответствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2007);
- недостаточно контролируемая БА приемом ИГКС и β_2 -агонистов;
- пациенты, принимающие ИГКС в постоянной дозе не менее 500 мкг по бекламетазону в течение 1 месяца;
- пациенты с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов.

Критерии исключения:

- повышенная чувствительность к антилейкотриновым блокаторам;
- жизнеугрожающее течение БА;
- ухудшение БА;
- пациенты, имеющие признаки инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- пациенты с нестабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний;
- пациенты, у которых отсутствуют признаки гиперреактивности бронхов.

Проводилась оценка контроля над заболеванием согласно рекомендациям GINA, 2007.

Общее количество больных при ретроспективном анализе составило 650 человек. Из них с учетом критериев включения и исключения в проспективное исследование включено было 200 человек (124 женщины и 76 мужчин). Нами сопоставлялись данные, полученные путем анализа амбулаторных карт больных уже вошедших в ис-

Таблица 1. Общая характеристика группы больных БА включенных в исследование, M±m

Показатели	Начало исследования, n=200	Конец исследования, n=115
Пол. Жен., n Муж., n	124 76	75 40
Возраст (годы)	53,8±1,28	63,6±1,04
Продолжительность заболевания (годы)	20,6±1,8	18,4±1,36
Продолжительность приема ИГКС (годы)	10,46±0,20	9,24±1,20

Статистически достоверной разницы показателей у больных не отмечается.

Таблица 2. Общая характеристика обращаемости больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов различной степени тяжести за период 2008 – 2010 гг., (M±G)

Группы больных	Больные БА до лечения монтелукастом, n=200				Больные БА после лечения монтелукастом, n=115			
	вызова СМП, n	число госпитализаций	продолжительность госпитализации, дни	число обострений/обращений к врачу	вызова СМП, n	число госпитализаций	продолжительность госпитализации, дни	число обострений/обращений к врачу
1-я группа	0,6 ± 0,7	0,1 ± 0,3	1,5 ± 4,7	1,8 ± 1,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,4
2-я группа	5,0 ± 1,2	2,6 ± 1,0	38,0 ± 13,8	6,3 ± 1,3	0,9 ± 0,8	0,4 ± 0,4	24,0 ± 6,7	2,8 ± 0,6

В процессе исследования различия оказались не достоверными.

следование (2006-2008 гг.) до начала исследования (количество больных составило 200 чел) и показатели на фоне приема препарата монтелукаст (2008-2010гг.) количество больных при этом составило 115 человек. В процессе исследования были выделены 3 группы больных в зависимости от степени тяжести БА – 1-я группа больные БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов легкой степени тяжести (55 чел.), 2-я группа – средней степени тяжести (40 чел.) и 3-я группа – тяжелой степени тяжести (20 чел.)

Общая характеристика групп больных включенных в исследование представлена в табл. 1.

Расчет нормальности распределения вычислялся путем подсчета коэффициента асимметрии и критерия χ^2 . Для групп с ненормальным распределением средние показатели вычисляли путем определения медианы и первого и третьего квартиля. Каждый показатель оценивался самостоятельно с использованием U критерия Mann-Whitney (для парного сравнения групп с ненормальным распределением). Подсчет и статистическая обработка данных производились в программе Biostat, Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного исследования включение в базовую терапию препарата монтелукаст демонстрирует высокую эффективность данного препарата. На

фоне лечения больных БА различной степени тяжести монтелукастом существенно снизилась частота обострений заболевания в холодный период года. Общая характеристика обращаемости больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов различной степени тяжести за период 2008-2010 гг. отражена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2 количество вызовов скорой медицинской помощи у больных БА различной степени тяжести снизилось в 4,8 раза по сравнению с показателями до включения в исследование. Количество госпитализаций также уменьшилось в 1,8 раза и количество дней в стационаре в 2,2 раза. При изучении амбулаторных карт больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов мы отметили достаточно большое количество обращений за медицинской помощью в связи с обострением заболевания именно в холодный период времени. За период лечения, в которое включен монтелукаст, количество обращений больных БА уменьшилось в 1,2 раза. Результаты спирометрического обследования больных БА различной степени тяжести в начале и конце исследования отражены в табл. 3.

Как видно из таблицы 3 в начале исследования показатели спирометрии значительно ниже по сравнению с показателями в конце исследования в 1-й и 2-й группах, что нельзя отметить в 3-й группе. Так, отмечается повышение ОФВ1 (в1,7 раза в 1-й группе и в 1,2 раза во 2-й группе), МОС 75% (в 1.6раза в 1-й группе и в 1,1 раза во

Таблица 3. Результаты спирометрического обследования больных бронхиальной астмой различной степени тяжести в начале и конце исследования (M±G)

Показатель	Больные БА до лечения монтелукастом, n=200			Больные БА после лечения монтелукастом, n=115		
	группы больных			группы больных		
	1-я, n=70	2-я, n=85	3-я, n=45	1-я, n=55	2-я, n=40	3-я, n=20
ОФВ ₁ , % от должной	68,6 ± 4,6	54,2 ± 3,8*	35,4 ± 3,9*	84,6 ± 4,2	65,2 ± 4,7*	39,5 ± 7,5
МОС _{25%} (ФЖЛ)	41,7 ± 5,5	26,9 ± 4,2	11,1 ± 2,3*	60,7 ± 7,9	40,2 ± 5,2	13,1 ± 2,1*
МОС _{50%} (ФЖЛ)	42,1 ± 5,8	26,2 ± 4,1	11,2 ± 2,1*	60,5 ± 4,9*	37,1 ± 4,2	13,7 ± 3,9*
МОС _{75%} (ФЖЛ)	41,9 ± 5,7	27,9 ± 4,3	11,0 ± 1,7*	59,3 ± 6,9	37,9 ± 4,9*	12,1 ± 2,7*

* - $p < 0,001$

Таблица 4. Уровень Ig E (общ.) и числа эозинофилов в бронхиальном секрете у больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов различной степени тяжести за период 2008-2010 гг., (M±G)

Показатель	Больные БА до лечения монтелукастом, n=200			Больные БА после лечения монтелукастом, n=115		
	группы больных			группы больных		
	1-я, n=70	2-я, n=85	3-я, n=45	1-я, n=55	2-я, n=40	3-я, n=20
Ig E (общ.) U/ml	446,7 ± 33,3	637,2 ± 38,8	614,8 ± 83,2	236,1 ± 19,1	419,9 ± 31,5	622,8 ± 95,6
Число эозинофилов ед. в п/зр.	13,04 ± 0,46*	16,1 ± 0,48*	21,05 ± 0,7	4,72* ± 0,27	12,72* ± 0,57	19,8 ± 0,67

* - $p < 0,001$



Рис. 1. Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте в лечении больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов при включении в базовую схему лечения препарата Монтелукаст.

2-й группе), МОС 50% (в 1,5раза в 1-й группе и в 1,2 раза во 2-й группе), МОС 25% (в 1,8 раза в 1-й группе и в 1,3 раза во 2-й группе). Стоит отметить, что столь ярких изменений спирометрических показателей не наблюдалось лишь у больных БА тяжелой степени тяжести, где прирост ОФВ₁ отмечался в 0,52 раза, а изменения МОС75-25

не отмечалось. Таким образом, можно сказать, что препарат монтелукаст эффективен в основном при легкой и средней степени тяжести БА.

На фоне применения монтелукаста у больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов так же улучшились показатели иммуноглобулина E (Ig E) (та-

блица 4). В 1-й группе мы видим прирост данного показателя в 2,2 раза, во 2-й группе в 1,4 раза. В 3-й группе положительной динамики на фоне применения препарата монтелукаст не отмечается.

На фоне применения монтелукаста, хотя и достоверных различий уровня общего Ig E не получено, нами установлено, что количество эозинофилов в 1-й группе достоверно уменьшилось в 3,5 раза ($p < 0,001$), во 2-й группе в 1,5 раз ($p < 0,001$). В 3-й группе положительной динамики не отмечалось.

Заслуживает внимания, что суточная доза ИГКС изменялась. Если до включения в базисную терапию больным БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов средняя доза ИГКС составляла 1264 мкг/сут, то в конце исследования 464 мкг/сут (при $p < 0,05$).

На протяжении всего исследования так же изучался уровень контроля над заболеванием. Изначально при изучении амбулаторных карт этот показатель был достаточно низким, что позволяет сделать вывод о неконтролируемом течении БА у пациентов амбулаторного звена. Уровень контроля оценивался в баллах. Если до начала исследования уровень контроля над БА составлял 2,75 баллов, то в конце исследования 1,4 балла (рис.1).

Заключение

1. Применение монтелукаста в составе базисной терапии ИГКС у больных бронхальной астмой с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов способствует снижению количества обострений заболевания в холодный период года.

2. В ходе использования препарата монтелукаст в составе базисной терапии больных БА наблюдается уменьшение выраженности обструктивных нарушений, проявляющихся увеличением ОФВ1, МОС 25-75%ФЖЕЛ, снижением уровня Ig E (общ.) в большей степени у больных БА легкой и средней степени тяжести. Это позволяет утверждать о высокой эффективности препарата монтелукаст у больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов легкой и средней степени тяжести.

3. Важным следствием терапии является снижение суточной ИГКС в холодное время года, что является важным в профилактике нежелательных лекарственных реакций, связанных с длительным применением ИГКС.

4. Включение в базисную терапию препарата монтелукаст в сочетании с ИГКС позволяет уменьшить клинические проявления и повысить уровень контроля над БА. ■

Литература:

1. Протасов В. Ф., Экология, здоровье и охрана окружающей среды в России/ В. Ф. Протасов.- М.: Финансы и статистика 2000; 672.
2. 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: 1213—20.
3. Новикова Н.Д., Лещенко И.В. Эффективность монтелукаста при 6-месячной терапии больных бронхиальной астмой. Атмосфера. Пульмонологи и аллергологи. 2003; 4 (11): 54-56.
4. Чучалин А. Г., Цой А. Н., Архипов В. В., Гаврошина Е. В. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. Пульмонологи 2006;6:94-102.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006. Пер. с англ./ под ред. Чучалина А. Г. М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007.- 104с., ил.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Workshop Report (updated 2007).
7. Partridge M. R., van der Molen T., Myrseth S. E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. Bmc Pulm. Med.2006; 6:13.
8. Ducharme F. M., Hicks G. C. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. (Cochrane Review). Cochrane Library 2004; Issue 1.
9. Chapman K. R., Boulet L. P., Rea R. M. et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. Eur Respir J. 2008; 31 (2): 320-325.
10. 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: 645—55.
11. Reiss T.F., Altman L.C., Chervinsky P., Bewtra A., Stricker W.E., Noonan G.P., et al. Effects of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene (LTD4) receptor antagonist, in patients with chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 528—34.