

И.И.Балаболкин, О.Ф.Лукина, Н.В.Гончарова, С.А.Кривцова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АКОЛАТОМ
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

НИИ педиатрии РАМН, Москва

AKOLAT TREATMENT EFFICACY IN CHILDHOOD ASTHMA

I.I.Balabolkin, O.F.Lukina, N.V.Goncharova, S.A.Krivtsova

Summary

Therapeutic efficacy of Akolat was studied in 41 atopic asthma children. Their age was from 9 to 14 years. Mild to moderate asthma course was in 34 patients, severe asthma course — in 7 children. Duration of Akolat treatment varied from 2 weeks to 6 months. Inhaled beta-agonists were used for resolution of asthmatic symptoms, if it was necessary. Akolat therapy was effective in 38 asthmatic patients (99.8%). The reduction of bronchial attacks frequency, relief of their course and nighttime cough stopping were recorded during the Akolat treatment. Akolat treatment assisted either standardization of lung ventilatory function or reduction of its disorders in 45.5% of patients. This medicine was more useful for children with mild to moderate bronchial asthma.

Резюме

Изучена терапевтическая эффективность аколата у 41 ребенка с atopической бронхиальной астмой. Возраст больных был от 9 до 14 лет. Легкое и среднетяжелое течение болезни имело место у 34, тяжелое — у 7 детей. Продолжительность лечения аколатором колебалась от 2 недель до 6 месяцев. В случае необходимости для купирования симптомов бронхиальной астмы использовались ингаляционные β_2 -агонисты. Терапия аколатором оказалась эффективной у 38 (99,8%) детей с бронхиальной астмой. На фоне лечения им отмечено снижение частоты приступов астмы и более легкое их течение, прекращение ночного кашля. У 45,5% больных лечение аколатором способствовало либо нормализации, либо уменьшению выраженности нарушений вентиляционной функции легких. Более эффективным лечение аколатором оказалось у детей с легким либо со среднетяжелым течением бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма — одно из наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей. По данным эпидемиологических исследований она выявляется у 5—7% детского населения. Аллергическое воспаление слизистой дыхательных путей составляет патогенетическую основу бронхиальной астмы. Возникнув, аллергическое воспаление дыхательных путей в свою очередь индуцирует развитие бронхиальной гиперреактивности — феномена, который и обуславливает рецидивирующее и хроническое течение болезни.

В период обострения бронхиальной астмы в слизистой оболочке бронхов обнаруживается увеличение количества участвующих в развитии воспаления эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и лимфоцитов (Djukanovic R. et al., 1990; Holgate S., 1993). Эти клетки продуцируют ряд медиаторов, участвующих в развитии аллергического воспаления (гистамин, лейкотриены — ЛТ, простагландины, активирующий тромбоциты фактор, цитокины, реактивные формы кислорода, главный основной белок, нейропептиды). Взаимодействие воспалительных клеток друг с другом и выделение ими медиаторов приводит к вовлечению в патологический процесс невоспалительных клеток ды-

хательных путей, выделяющих в свою очередь цитокины и адгезивные молекулы.

В развитии обструкции бронхов и бронхиальной гиперреактивности при бронхиальной астме существенная роль принадлежит ЛТ. В химической структуре ЛТ содержатся три конъюгированные двойные связи при общем числе двойных связей равном 4. На рис.1 представлена структура ЛТ D4.

Исходным субстратом для образования ЛТ является арахидоновая кислота, при этом синтез ЛТ происходит в результате воздействия фермента 5-липоксигеназы и активирующего 5-липоксигеназу белка (FLAP). На рис.2 представлен липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

ЛТ B4 образуется преимущественно в нейтрофилах, моноцитах периферической крови и альвеолярных макрофагах. Образование ЛТ C4 происходит преимущественно в тучных клетках и эозинофилах. В связи с тем, что ЛТ C4, ЛТ D4 и ЛТ E4 в своей структуре содержат цистеин, их называют цитениловыми ЛТ. Биологическое действие ЛТ проявляется при взаимодействии их со специфическими рецепторами в тканях, при этом в легких человека существуют рецепторы,

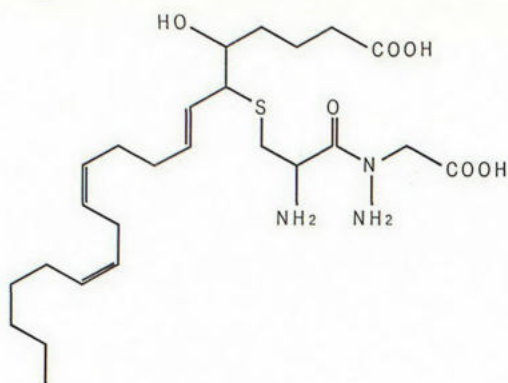


Рис.1. Лейкотриен D4.

связывающие только ЛТ В4, и рецепторы, связывающие цистениловые лейкотриены. Одни из рецепторов, осуществляющих связывание цистениловых ЛТ, более чувствительны к ЛТ С4, другие — как к ЛТ С4, так и к ЛТ D.

Цистениловые ЛТ обладают мощным бронхоконстрикторным действием, повышают реактивность бронхов к воздействию неспецифических триггерных факторов, увеличивают сосудистую проницаемость, отек слизистой оболочки и продукцию эпителиальных и гладкомышечных клеток. ЛТ В4 является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов и эозинофилов, увеличивает адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов и высвобождение лизосомальных ферментов. При бронхиальной астме ЛТ индуцируют развитие бронхоспазма, аллергического воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности. В связи с важной ролью ЛТ в патогенезе бронхиальной астмы с середины 1980-х годов начато изучение возможности использования в лечении бронхиальной астмы химических соединений антилейкотриеновой направленности. Одни из них (*Tomelukast*, *Pobilucast edamine*, *Verlukast*, *Zafirlast*-аколат, *Pranlukast*, *Singular*, *Cinulukast*) являются

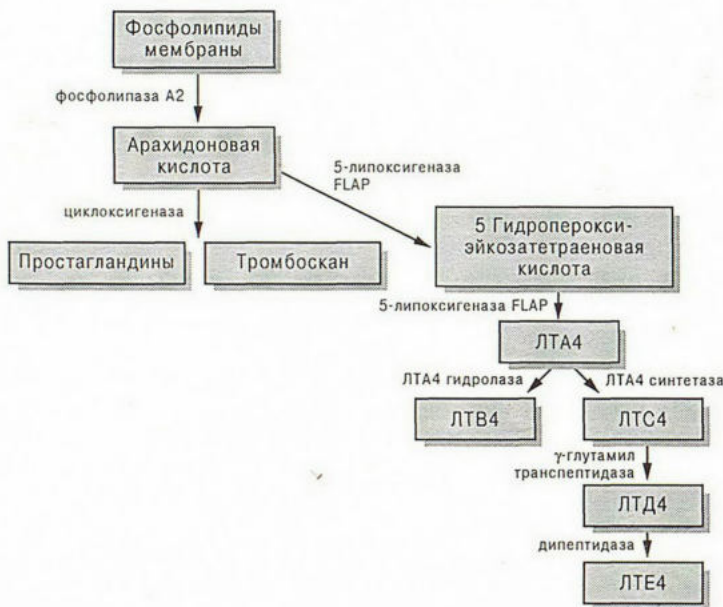


Рис.2. Липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

антагонистами ЛТ-рецепторов, другие (*Piripost*, *Zileuton*) тормозят синтез ЛТ через ингибирование 5-липоксигеназы или активирующего 5-липоксигеназу белка (FLAP).

Аколат — конкурентный антагонист цистениловых ЛТ (ЛТ С4, D4, E4). Аколат избирательно связывает рецепторы для ЛТ D4, чем и объясняется его антилейкотриеновое действие. Аколат обладает мощной антилейкотриеновой активностью. Этот препарат ингибирует вызываемое ЛТ D4, причиннозначимым аллергеном, и физической нагрузкой обструкцию бронхов, снижает бронхиальную гиперреактивность (*Romain Pauwels*, 1996).

Терапевтическая активность аколата была впервые изучена в 1994 году в 6-недельном, проводимом двойным слепым методом, плацебоконтролируемом мультицентровом, дезоранжированном испытании его при назначении внутрь 70 больным с легким и среднетяжелым течением бронхиальной астмы, разделенным на четыре группы. Первая группа больных получала 5 мг аколата 2 раза в день, вторая — 10 мг, третья — 20 мг 2 раза в день и четвертая группа больных бронхиальной астмой получала плацебо (*Spector L.S. et al.*, 1994). Средний возраст больных составлял 36 лет при продолжительности болезни 20 лет. У всех больных имела место атопическая форма бронхиальной астмы. У 72% больных бронхиальной астмой, получивших аколат в дозе 20 мг, был достигнут продолжительный терапевтический эффект, что проявилось в уменьшении частоты ночных приступов астмы, уменьшении симптомов астмы в утренние и дневные часы, снижалось потребление ингаляционных β_2 -агонистов, на 11 % возрос показатель ОФВ₁, было также отмечено возрастание ПСВ в утренние часы по сравнению с больными, получавшими плацебо. Не было выявлено различия в состоянии больных бронхиальной астмой, получавших аколат в дозе 5 мг и 10 мг и плацебо.

Терапевтическая эффективность аколата была подтверждена при большом, проводимом двойным слепым методом плацебоконтролируемом 13-недельном испытании его у 762 больных бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения (*Lockey R. et al.*, 1995). Препарат назначался больным в дозе 20 мг 2 раза в день. Было подтверждено благоприятное влияние аколата на состояние больных бронхиальной астмой, проявившееся урежением ее обострений.

Последующее изучение эффективности аколата при бронхиальной астме показало его способность уменьшать тяжесть вызываемого физической нагрузкой бронхоспазма (*Hofstra W.B. et al.*, 1997), улучшать контроль за течением астмы у больных, резистентных к противовоспалительной терапии (*Virchow I. Chr. et al.*, 1997). Присоединение аколата больным бронхиальной астмой, получающим лечение ингаляционными глюкокортикостероидами, снижает бронхоконстрикторный ответ на ингалируемую провокационную дозу ЛТ D4 (*Smith L. I. et al.*, 1997). Лечение аколатом обеспечивает клинически значимое улучшение качества жизни больных бронхиальной астмой (*Nathan R.A. et al.*, 1997).

Таблица 1

Динамика показателей ФВД у ребенка Д-на Димы, 14 лет, на фоне лечения Аколлатом. Диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое течение

Показатели (в % Д)	Исходные значения (03.06.97)	Через 2 недели (17.06.97)
ФЖЕЛ	81	88
ОФВ ₁	64	75
ИТ	78	84
ПСВ	65	79
МОС ₂₅	43	62
МОС ₅₀	32	41
МОС ₇₅	30	29

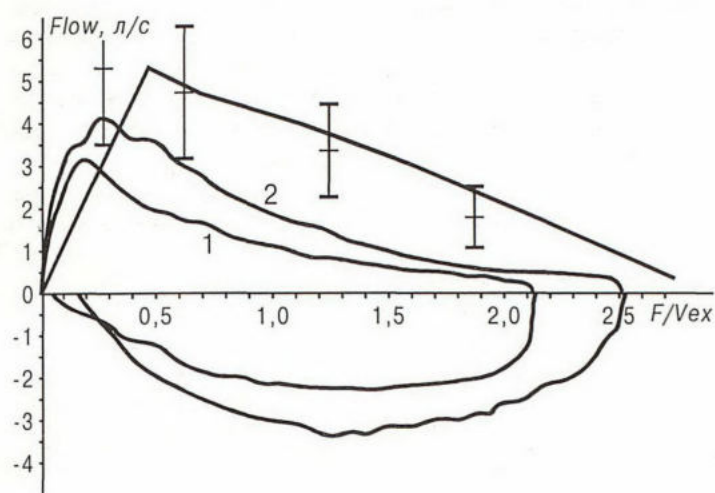


Рис.3. Динамика показателей ФВД у ребенка Д-на Димы, 14 лет, на фоне лечения Аколлатом. Диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое течение.

1 — исходные значения, 2 — через 2 недели лечения Аколлатом.

Аколлат в дозе 40 мг в сутки у взрослых больных с легкими и средней степени тяжести стероидозависимыми формами бронхиальной астмы обеспечивает достижения субъективного и объективного положительного эффекта, проявляемого уменьшением дневных симптомов астмы (снижение по баллам на 56%), частоты ночных пробуждений в связи с возникновением симптомов астмы (на 53%), среднего количества дней в неделю с наличием утренних проявлений астмы (с 4,5 до 2,5), возрастанием у больных показателей ОФВ₁ и ПСВ на 16,8% в сравнении с исходными данными (Чучалин А.Г., 1997).

Применение аколлат у больных с аспириновой бронхиальной астмой способствует уменьшению клинических симптомов болезни, улучшению показателей бронхиальной проходимости (Дидковский Н.А., 1997).

Терапия аколлатом позволяет снизить количество используемых больными бронхиальной астмой ингаляционных β_2 -агонистов и других фармакотерапевти-

Таблица 2

Динамика показателей ФВД у ребенка М-ва Омара, 9 лет, на фоне лечения Аколлатом. Диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое течение

Показатели (в % Д)	Исходные значения (18.03.98)	Через 1 недели (25.03.97)	Через 3 недели (09.04.97)
ФЖЕЛ	105	104	109
ОФВ ₁	97	97	107
ИТ	99	100	105
ПСВ	98	119	113
МОС ₂₅	101	109	113
МОС ₅₀	84	95	108
МОС ₇₅	82	81	110

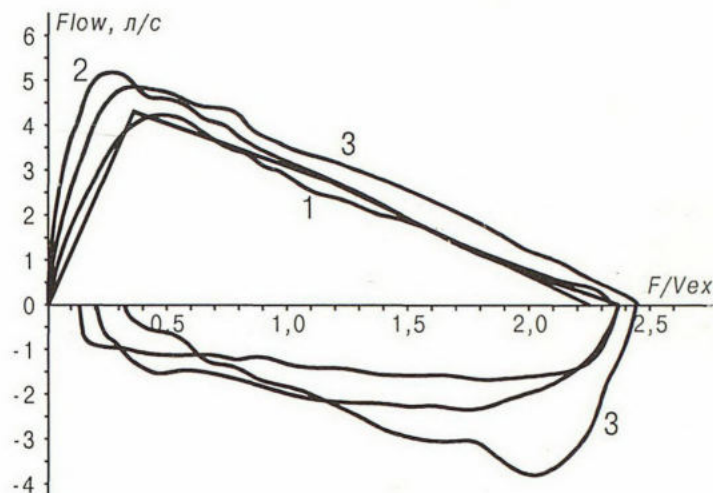


Рис.4. Динамика показателей ФВД у ребенка М-ва Омара, 9 лет, на фоне лечения Аколлатом. Диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое течение.

1 — исходные значения, 2 — через 1 неделю лечения Аколлатом, 3 — через 3 недели лечения Аколлатом.

ческих средств, уменьшить количество дней нетрудоспособности в году и пропусков занятий в школе, повышает качество жизни больных астмой (Белевский А.С., 1997 г.; Samy Suissa et al., 1997).

Нами изучена терапевтическая эффективность аколлат у 41 ребенка (23 мальчика и 18 девочек) с атопической бронхиальной астмой. Возраст наблюдаемых детей был от 9 до 14 лет. Легкое и среднетяжелое течение бронхиальной астмы имело место у 34, тяжелое течение болезни у 7 больных. Продолжительность лечения аколлатом колебалась от 2 недель до 6 месяцев. Детям до 12 лет аколлат назначали по 10 мг 2 раза в день, больные старше 12 лет получали аколлат по 20 мг 2 раза в день. В случае необходимости для купирования симптомов астмы использовались ингаляционные β_2 -агонисты. Эффективность лечения оценивалась на основе клинического наблюдения за больными, динамического исследования функции внешнего дыхания путем определения показателей кривой поток-

Таблица 3

Динамика изменений показателей ФВД на физическую нагрузку (бег на тредмиле в течение 5 минут со скоростью 7 км/ч) на фоне лечения Аколлатом ребенка ГГ-й Жени, 11 лет. Диагноз: бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое течение

Показатели (в % Д)	Исходные значения (18.03.98)	Через 1 недели (25.03.97)	Через 3 недели (09.04.97)
ФЖЕЛ	101	95	99
ОФВ ₁	90	74	90
ИТ	101	89	103
ПСВ	120	104	121
МОС ₂₅	100	73	99
МОС ₅₀	84	55	81
МОС ₇₅	76	49	85

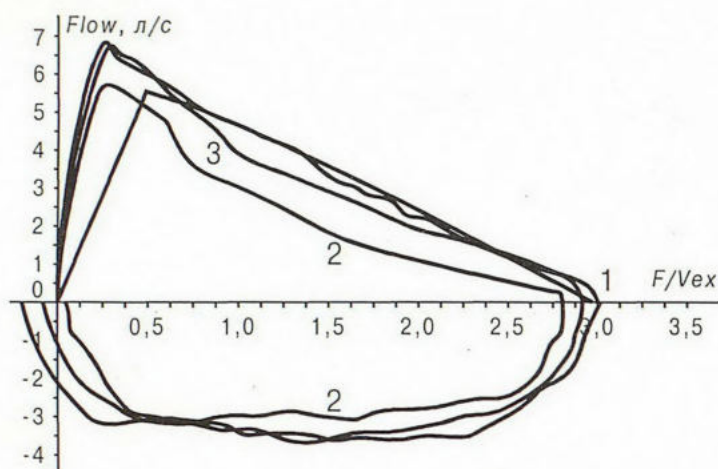


Рис.5. Динамика изменений показателей ФВД на физическую нагрузку (бег на тредмиле в течение 5 минут со скоростью 7 км/ч) на фоне лечения Аколлатом ребенка ГГ-й Жени, 11 лет. Диагноз: бронхиальная астма, atopическая форма, тяжелое течение.

1 — исходные значения ФВД, 2 — ответ на физическую нагрузку до лечения, 3 — ответ на физическую нагрузку после лечения.

объем на приборе "Мастерскрин ИОС", осуществления мониторинга состояния больных с помощью проведения пикфлоуметрии.

Терапия аколлатом оказалась эффективной у 38 (92,8%) детей с бронхиальной астмой. На фоне лечения им было отмечено улучшение самочувствия больных, снижение частоты приступов астмы и более легкое их течение, прекращение ночного кашля. По данным динамического исследования функции внешнего дыхания у 45,4 % больных бронхиальной астмой лечение аколлатом способствовало либо нормализации ОФВ₁, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, либо уменьшению выраженности нарушений вентилиционной функции легких. Нормализация показателей ФВД чаще всего отмечалась спустя 1—3 недели от начала терапии аколлатом. На рис.3, 4 и в табл.1, 2 представлена динамика функциональных показателей у одного из детей, леченных аколлатом.

У 10 больных бронхиальной астмой детей на протяжении всего периода лечения аколлатом осуществлялось мониторирование ПСВ с помощью индивидуальных пикфлоуметров. Анализ результатов мониторирования ПСВ показал, что уже с 3—4-го дня от начала лечения аколлатом у больных бронхиальной астмой отмечается увеличение значений ПСВ и уменьшение суточных колебаний этого показателя как при легком и среднетяжелом, так и при тяжелом течении бронхиальной астмы. Под влиянием терапии аколлатом у детей с бронхиальной астмой отмечалось снижение неспецифической бронхиальной реактивности, что проявлялось урежением частоты приступов астмы в связи с вдыханием холодного воздуха, эмоциональным и физическим перенапряжением. Назначение аколлата 3 детям с бронхиальной астмой, у которых возникновение приступов затрудненного дыхания было связано с физическим перенапряжением, что было подтверждено проведением теста с физической нагрузкой, способствовало снижению бронхиальной гиперреактивности. При повторной постановке данного теста у этих же больных через 3 недели от начала лечения аколлатом отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам (рис.5).

У детей с легким течением бронхиальной астмы положительная динамика в процессе лечения аколлатом проявлялась улучшением показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). У больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы, помимо улучшения показателей функции внешнего дыхания, отмечалось урежение и более легкое течение приступов астмы. Трое больных бронхиальной астмой детей, у которых лечение аколлатом оказалось неэффективным, имели тяжелое течение болезни.

Под влиянием терапии аколлатом у детей с бронхиальной астмой была отмечена тенденция к снижению исходно повышенного количества эозинофилов в периферической крови (рис.6), что указывает на наличие противовоспалительного действия у аколлата.

У 9 леченных аколлатом детей бронхиальной астме сопутствовал аллергический ринит, проявляемый затруднением носового дыхания. На 5—7-й день терапии у 7 (77,7%) было отмечено значительное улучшение назальной проходимости.



Рис.6. Содержание эозинофилов в периферической крови у детей на фоне лечения АКОЛЛАТОМ (ср. значение до лечения $9,82 \pm 2,36$, после лечения $4,09 \pm 1,59$).

Достигнутый при лечении аколата положительный терапевтический эффект сохранялся на протяжении последующих 2—4 недель после его завершения. Переносимость аколата была хорошей. Лишь у 3 детей на 10—14-й день лечения было отмечено возникновение побочных явлений в виде тошноты, болей в эпигастриальной области, головокружения, головной боли, потливости. При снижении разовой дозы препарата у этих больных с 20 до 10 мг эти проявления уменьшались на 3—4-й день и затем исчезали.

Таким образом, применение аколата достаточно эффективно при лечении бронхиальной астмы у детей. Назначение его позволяет контролировать симптомы этого заболевания, способствует урежению приступов астмы и более легкому ее течению, устранению ночных приступов астмы. Препарат снижает неспецифическую бронхиальную гиперреактивность. Отмечаемое при лечении аколатам снижение эозинофилии периферической крови и улучшение показателей пикфлоуметрического исследования свидетельствуют в пользу наличия у него противовоспалительного действия. Результаты наших исследований и наблюдений свидетельствуют о целесообразности использования аколата в целях противорецидивной терапии у детей с бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Djukanovic R., Roche W.R., Wilson I.W. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.434—457.
2. Holgate S. // Thorax.— 1993.— Vol.48.— P.103—109.
3. Kellaway C.H., Trethway E.R. // Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.— 1940.— Vol.30.— P.121—145.
4. Romain P. // SRS-A to Leukotrienes. The Dauning of a New Treatment / Ed. S.Holgate, S.E.Dahlen.— Toronto, 1966.— P.321—324.
5. Spector L.S., Smith L.J., Glass M. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.618—623.
6. Lockett R.F., Lavins B.I., Snader L., Tampa F.L., Wilmington D.E. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1995.— Vol.96.— P.A839.
7. Hofstra W.B., Sterk P.I., Neijens H.I. et al. // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10, Suppl.25, № 220s.— P.1433.
8. Virchow I. Chr., Hassall S.M., Summerton L. et al. // Ibid.— № 437s.— P.2804.
9. Smith L.J., Hanby L.A., Simonson M.S. et al. // Ibid.— № 437s.— P.2805.
10. Nathan R.A., Hanby L.A., Kylstra I.W. et al. // Ibid.— № 438s.— P.2811.
11. Чучалин А.Г. // Симпозиум «Новый подход к лечению бронхиальной астмы»: Тезисы докладов.— М., 1997.— С.6.
12. Дидковский Н.А. // Там же.— С.7.
13. Suissa S., Dennis R., Erast P. et al. // Ann. Intern. Med.— 1997.— Vol.126, № 3.— P.177—181.
14. Белевский А.С. // Симпозиум «Новый подход к лечению бронхиальной астмы»: Тезисы докладов.— М., 1997.— С.9.

Поступила 10.06.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-008.444-085

А.М.Белов, Д.Ю.Каллистов, Е.Р.Яшина, А.Г.Чучалин

ВЛИЯНИЕ СРАП-ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИКУ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CPAP-THERAPY CHANGES OF HEMODYNAMIC RESPONSE TO PHYSICAL LOAD IN OSAS PATIENTS

A.M.Belov, D.U.Kallistov, E.R.Yashina, A.G.Chuchalin

Summary

Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome are known to be one of the main causes of increased morbidity and mortality associated with this disease. Pathophysiological mechanisms underlying hemodynamic abnormalities in OSAS, the role of increased sympathetic tonus are being discussed. The CPAP efficiency for correction of OSAS hemodynamic consequences has not been established yet. The aim of the current study was to assess cardiovascular response to physical load and the short-term effects of CPAP-therapy on hemodynamics in OSAS patients. Ten severe OSAS patients were examined. A bicycle exercise test dynamic stress-echocardiography was performed to study cardiovascular response to physical load. Tests were performed before and 5 days after the starting of CPAP therapy. The results of study showed that hyperdynamic BP response to physical load was common for severe OSAS patients and associated with the initial decrease of left ventricular stroke volume. Short-term CPAP course improved the central hemodynamic pattern and the blood pressure response. One of the possible involved mechanisms could be the reduction of sympathetic nervous activity due to the CPAP effects on nocturnal hypoxemia and sleep fragmentation. Conclusion: short-term CPAP-therapy produces positive changes in hemodynamic response to physical load in OSAS patients.