

• Дайджест

Оценка перехода от ИГКС к монтеукасту (ster-down therapy) при лечении БА у детей

Руководства по бронхиальной астме (БА) позволяют применять антилейкотриеновые препараты в качестве альтернативы ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) на второй ступени терапии. Цель данного исследования: определить, будет ли контроль над астмой таким же эффективным после перехода от низких доз ИГКС к монтеукасту.

Методы. В проспективном 12-недельном исследовании, проводимом в условиях обычной жизни, принимали участие 84 пациента в возрасте от 7 до 18 лет с БА, контролируемой низкими дозами ИГКС. В рамках исследования в схеме лечения больных ИГКС заменили монтеукастом. Ежедневно контролировали симптомы и пиковую скорость выдоха (ПСВ); каждые четыре недели определяли уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO₂) и проводили спирометрию; в начале и в конце исследования оценивали количество эозинофилов в мокроте и гиперреактивность бронхов. Первичной конечной точкой исследования считали количество участников, исключенных из исследования из-за обострения БА.

Результаты. Из-за обострения астмы 11 (13,1%) пациентов прекратили участие в исследовании. В начале исследования больные с высоким количеством эозинофилов в мокроте имели повышенный риск обострения БА (относительный риск 6,6; 95% доверительный интервал 1,2-5,6), как и исследуемые с гиперреактивностью бронхов (ОР 4,24; 95% ДИ 1,1-16,2), по сравнению с пациентами, которые завершили исследование. Во время последнего визита, до исключения из исследования, больные отмечали усиление выраженности симптомов и частое использование бета-адренергических препаратов, однако результаты спирометрии, ПСВ и количество эозинофилов в мокроте оставались на прежнем уровне. У пациентов, оставшихся в исследовании, не было отмечено никаких изменений клинических параметров, уровня маркеров воспаления и гиперреактивности бронхов.

Выводы. После перехода от низких доз ИГКС к монтеукасту контроль БА поддерживался у большинства больных в течение 12-недельного периода наблюдения. Эозинофилия мокроты и гиперреактивность бронхов до изменения лечения были факторами риска обострения БА.

J. Ciolkowski, H. Mazurek, B. Stasiowska.
The Regional Public Hospital in Lesko, Poland.
Allergol Immunopathol (Madr). 2013 May 16

Эффективность монтеукаста в лечении бронхиальной астмы у курильщиков

Многие пациенты с БА не могут отказаться от курения, поэтому необходима информация о возможных вариантах терапии БА у курильщиков. Целью данного исследования было оценить эффективность монтеукаста (10 мг в сутки) и флютиказона пропионата (по 250 мкг 2 раза в сутки) в отдаленности по сравнению с плацебо у активно курящих пациентов с БА.

Методы. Участники в возрасте 18-55 лет, страдающие БА ≥1 года, с объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) от 60 до 90% от должного значения, обратимостью обструкции дыхательных путей ≥12%, самостоятельно сообщающие об активном курении от 0,5 до 2 пачек в день, были рандомизированы (после 3-недельного слепого плацебо-контролируемого вводного периода) в одну из трех параллельных групп, участвующих в 6-месячном двойном слепом исследовании. Первичной конечной точкой эффективности считали количество дней (в %) с контролируемой БА за все время лечения. Также оценивали побочные действия.

Результаты. 347, 336 и 336 пациентов были рандомизированы в группы терапии монтеукастом, флютиказоном и плацебо соответственно. Средний процент дней с контролируемой БА за 6 мес лечения составил 45% для группы, принимающей монтеукаст (p<0,05 по сравнению с плацебо), 49% – для группы флютиказона (p<0,001 по сравнению с плацебо) и 39% – для группы, принимающей плацебо. Разница между эффективностью монтеукаста и флютиказона не была значимой (p=0,14). Для участников со стажем курения ≤11 пачко-лет (медианное значение) более эффективным было применение флютиказона, в то время как для пациентов с анамнезом курения >11 пачко-лет – монтеукаста. Побочные эффекты развивались с одинаковой частотой в каждой из групп.

Выводы. В популяции активно курящих участников с БА как монтеукаст (10 мг в сутки), так и флютиказона пропионат (по 250 мкг 2 раза в сутки) значительно увеличили средний процент дней контроля над БА по сравнению с плацебо.

D. Price, T.A. Popov et al. Philip Centre of Academic Primary Care,
University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom.
J Allergy Clin Immunol. 2013 Mar; 131 (3): 763-71

Рандомизированное контролируемое испытание азитромицина у курильщиков с астмой

У курящих больных с БА отмечают плохой контроль симптомов, ускоренное ухудшение функции легких и сниженная реакция на кортикостероиды по сравнению с некурящими пациентами с астмой. Поэтому остается насущной необходимостью в альтернативных или дополнительных лекарствах для курящих больных с астмой, которые не могут бросить курение. Макролидные антибиотики оказывают противовоспалительное действие, и в клинических исследованиях получены хорошие доказательства эффективности терапии диффузного панбронхиолита и кистозного фиброза, так же как и предотвращения хронического отторжения после пересадки легких. При астме длительное лечение направлено на редукцию гиперреактивности бронхов при легкой или умеренной форме астмы и снижение частоты обострений при тяжелой неэозинофильной астме. На сегодняшний день отсутствуют исследования, которые оценивали бы эффективность макролидных антибиотиков непосредственно у курящих больных с БА.

Методы. В рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании сравнивался прием азитромицина в дозе 250 мг в день с плацебо в течение 12 нед. Все участники в возрасте от 18 до 70 лет на момент исследования были курильщиками с хронической астмой, без обострения и инфекции дыхательных путей как минимум 6 нед до начала исследования. Визит исходного уровня был проведен после 4 нед терапии ингаляционным кортикостероидом в дозе, эквивалентной 400 мкг беклометазона ± β₂-агонист длительного действия. В исследовании приняли участие 77 больных, закончил испытание 71 пациент. Основным критерием эффективности служила максимальная скорость выдоха после 12 нед. Также в ходе исследования проводились измерения восприимчивости дыхательных путей (PC₂₀-метахолин), воспаления (фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) при 50 мл/с, индуцированной мокроты, биомаркеров супернатанта мокроты), контроль симптомов (опросник по контролю над астмой, анкета кашля Лестера) и качества жизни (опросник оценки качества жизни у больных БА). Все они после 12-недельного применения азитромицина не продемонстрировали значительного улучшения.

Результаты. Несмотря на то что комплаенс в каждой группе был выше 90%, никаких значительных результатов по окончании 12 нед не было получено.

E.J. Cameron, R. Chaudhuri, F. Mair M.D. et al. Eur Respir J 2013

Польза цветной трехмерной визуализации дыхательного сопротивления при астме

В последнее время клиническое применение метода вызванных осцилляций (МВО) продвинулось вперед благодаря распространению коммерчески доступных МВО-устройств. Авторы изучают полезность цветной 3D-визуализации дыхательного сопротивления при астме, используя прибор MostGraph.

Методы. У 78 пациентов с астмой измерены суммарное сопротивление вдоху (Rrs) и реактивное сопротивление (Xrs). Участники исследования прошли контроль астмы, тестирование дыхательного сопротивления, FeNO и функций легких. β₂-Агонисты быстрого действия не использовались за 12 ч до тестов. Цветную трехмерную визуализацию классифицировали тремя паттернами: «хроническое obstructивное заболевание легких», ХОЗЛ (высокие показатели Rrs и Xrs с отчетливо выраженным дыхательным циклом и частотной зависимостью), «астма» (умеренно увеличенные показатели Rrs по всей частоте и дыхательный цикл с незначительными изменениями Xrs) и «норма» (низкие показатели Rrs и Xrs с небольшими изменениями внутри дыхательного цикла). Классификация проводилась тремя исследователями, которые были не знакомы с клинической информацией, при этом проводилось сравнение клинических характеристик среди трех групп.

Результаты. Цветная трехмерная визуализация предоставила следующие результаты: было выявлено 25 пациентов

с паттерном «ХОЗЛ», 39 больных – с паттерном «астма» и 14 – с паттерном «норма». Пациенты с «ХОЗЛ» преимущественно были женщинами с высоким индексом массы тела, сниженным ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), повышенными показателями Rrs и Xrs. У участников исследования с паттерном «норма» были повышены показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ и снижена кривая вымывания азота при одиночном дыхании. Среди групп не было различия в контроле астмы или уровнях выдыхаемого оксида азота. Эти результаты позволяют сделать предположение, что цветная трехмерная визуализация позволяет продемонстрировать фенотипы астмы.

Toshihiro Shirai, Kazutaka Mori, Masashi Mikamo et al.
Allergy Asthma Immunol Res 2013; 5 (5): 322-8

Роль лейкотриенов в возникновении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, до и после пилотного исследования реабилитационной тренировочной программы

Какими бы ни были первичные стимулы для бронхоспазма у больных с астмой после физической нагрузки, главный эффект – это выработка бронхоактивных медиаторов, в частности цистеиниловых лейкотриенов. Сообщается, что реабилитационные тренировочные программы оказывают положительное влияние при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой (ЕІВ). Точные механизмы еще не изучены. Однако этот защитный эффект может быть вызван адаптацией и лучшей координацией во время физической нагрузки, истощением цистеиниловых лейкотриенов и/или медленной реакцией цистеиниловых лейкотриенов на нагрузку. Цель работы – проверить гипотезу о том, что улучшения в отношении частоты возникновения и тяжести бронхоспазма, вызванного нагрузкой, после реабилитационной тренировочной программы связаны с изменением уровней лейкотриенов в ответ на нагрузку.

Методы. В тренировочную программу на 12 нед были включены 20 детей с астмой в возрасте от 6 до 12 лет, у которых после физической нагрузки возникает бронхоспазм. До и после программы были оценены тяжесть и частота возникновения ЕІВ, а также базовый и посленагрузочный уровни цистеиниловых лейкотриенов в мокроте.

Результаты. Тренировочная программа оказала значительное защитное действие против ЕІВ с сопутствующим снижением уровня цистеиниловых лейкотриенов в мокроте в ответ на физические нагрузки. Авторы рекомендуют применение реабилитационной тренировочной программы как дополнительное средство в лечении БА и особенно ЕІВ.

I.M. El-Akkary, Zel-K. Abdel-Fatah, M. El-Sayed El-Sewify et al.
Int J Gen Med 2013; 6: 631-6

Клиническое применение биомаркеров астмы

Астма – чрезвычайно гетерогенное заболевание в плане манифестации, течения болезни, ответа на лечение. Она объединяет большую группу гетерогенных подтипов болезни с различными патофизиологическими механизмами, лежащими в ее основе. Поэтому при астме сохраняется необходимость в легко интерпретируемых клинических биомаркерах для оценки природы и степени тяжести болезни. Доступные в данное время биомаркеры, например маркеры в бронхиальном лаваже, бронхиальной биопсии, мокроте или FeNO, ограничены вследствие инвазивности или недостаточной специфичности. Оценка маркеров в периферической крови может стать хорошей альтернативой в исследовании воспалений дыхательных путей, обладая большей специфичностью в сравнении с FeNO и меньшей инвазивностью в сравнении с бронхоальвеолярным лаважом, биопсией или анализом мокроты. Также новые многообещающие маркеры находятся в области метаболомики дыхания (например, летучие органические компоненты) и фармакогеномики, важен также анализ фракций лейкотриена E₄ в моче. Исследование биомаркеров астмы преобразуется из оценки единичных маркеров в комплексный подход, в котором изучается клиническая ценность комбинаций маркеров, что может повлечь за собой развитие клинически применимых алгоритмов, включающих определение различных маркеров, с целью классификации фенотипов астмы и улучшения диагностики и лечения заболевания.

S.J. Vijverberg, B. Hilvering, J.A. Raaijmakers et al.
Biologics 2013; 7: 199-210

Подготовил **Илья Сыропятов**