

УДК: 616.1/4–08

**Т. В. Бездетко, С. Л. Польщикова, О. Н. Хохуда, Г. В. Еременко, А. В. Шмидт**  
КЗОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи  
и медицины катастроф», г. Харьков

# Современные направления лечения при сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, системные кортикостероиды, антигистамин, Сингуляр®.

Интенсивные исследования последних десятилетий показали, что к числу важных медиаторов воспаления дыхательных путей при аллергическом рините (АР) и бронхиальной астме (БА) относятся лейкотриены (ЛТ). Показано, что действие ЛТС<sub>4</sub>, ЛТD<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub> полностью соответствует биологической активности «медленно реагирующей субстанции анафилаксии» [3]. Они вызывают бронхоконстрикторный эффект, развитие отека, гиперреактивности дыхательных путей и ремоделирование стенок бронхов, повышают секрецию слизи и тормозят мукоцилиарный клиренс [2]. ЛТС<sub>4</sub>, ЛТD<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub>, обладая хемотаксической активностью, привлекают в зону воспалительной реакции нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. Сделано предположение, что эти изменения обусловлены активацией адгезивных молекул, за счет которых осуществляется прилипание лейкоцитов к эндотелию сосудистой стенки. ЛТ<sub>4</sub> стимулирует продукцию Т-лимфоцитами интерлейкина 5 (ИЛ-5), который является хемоаттрактантом и активатором эозинофилов, а также усиливает влияние ИЛ-4 на синтез IgE В-клетками. Показано, что ЛТ продуцируются тучными клетками, эозинофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами и нейтрофилами, принимающими участие в развитии воспаления дыхательных путей при АР и БА [4]. Синтез ЛТ активируется в результате контакта клеток с аллергенами и поллютантами, а также после охлаждения дыхательных путей и повышения осмолярности содержимого дыхательных путей при выполнении физической нагрузки [7]. Эти соединения имеют большое значение при аспириновой астме. Известно, что нестероидные противовоспалительные препараты блокируют циклооксигеназу, катализирующую образование простагландинов и тромбоксанов. В результате происходит изменение метаболизма арахидоновой кислоты в сторону липооксигеназного пути

с усиленным синтезом ЛТ [13]. Результаты исследований, показавших важную роль эйкозаноидов в развитии воспаления при АР и БА, стали предпосылкой для разработки относительно нового класса лекарственных средств. В настоящее время известно 4 действующих вещества, относящихся к антилейкотриеновым препаратам: Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, Zileuton.

Антилейкотриеновые препараты являются высокоселективными конкурентными и обратимыми блокаторами рецепторов ЛТD<sub>4</sub>. Монтелукаст, наиболее изученный препарат данной группы, обладает бронхорасширяющей активностью (начало в течение 2 часов, продолжительность – 2 часа), обеспечивает прирост объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в среднем на 8 % [11], предупреждает развитие ранней и поздней обструкции дыхательных путей при ингаляции аллергена. Монтелукаст обладает аддитивным эффектом к бронхолитической активности β<sub>2</sub>-адреномиметиков. Причина этого влияния, с одной стороны, связана с противоотечным действием лейкотриеновых средств и их отличным от β<sub>2</sub>-агонистов механизмом действия на тонус бронхов, с другой – с тем, что монтелукаст не снижает чувствительность β<sub>2</sub>-адренорецепторов к β<sub>2</sub>-агонистам короткого действия, в отличие от β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия [12].

Крупные, хорошо спланированные исследования (COMPACT, CASIOPEA, IMPACT) свидетельствуют о том, что Singular® (монтелукаст натрия, MSD) снижает риск обострений астмы, улучшает показатели функции легких, уменьшает потребность в кортикостероидах. Исследование COMPACT показало, что добавление монтелукаста к ингаляционному будесониду улучшает утреннюю пиковую скорость выдоха так же эффективно, как удвоение дозы будесонида [10]. А в исследовании CASIOPEA добавление монтелукаста к будесониду

Количество проведенных обследований у больных на догоспитальном этапе

Таблица 1

Клинические и лабораторные исследования	Число больных	Процент от всей группы обследованных, %
Прик-тесты	40	11
Клинический анализ крови	365	100
Цитология носового секрета	237	64,5
Консультация отоларинголога	365	100
Рентгенография придаточных пазух носа	101	27,6
Определение уровня общего IgE	96	26,3
Определение уровня специфического IgE	5	1,36

на 35 % снижало количество дней с обострением астмы, и это не зависело от дозы будесонида [9]. Целью исследования IMPACT было изучение различных терапевтических подходов к персистирующей астме, а именно – добавление к флутиказону (200 мг) салметерола (100 мг) или монтелукаста (10 мг). В ходе исследования оказалось, что процент пациентов с обострениями астмы был одинаков в обеих группах, но комбинация с монтелукастом значительно больше снижала уровень эозинофилов, которые являются маркером воспаления [8].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном и бронхорасширяющем свойствах антилейкотриеновых препаратов.

### Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 365 историй болезни больных БА легкой степени тяжести, частично контролируемой, в сочетании с АР. Средний возраст больных составил 36,5 года. Среди пациентов 46,7 % были мужчины, 53,6 % – женщины. Изучение анамнестических данных показало, что среднее время от первых признаков АР у больных БА до установления диагноза составило  $6,3 \pm 5,8$  года, при этом в течение первого года болезни диагноз АР был поставлен лишь 12 % больным, в течение 5 лет – 65 %.

Только у 9 % больных БА диагноз АР поставлен при первичном обращении к врачу. Если тема диагностики и лечения БА постоянна на страницах печати, то вопросы сочетанной патологии обсуждаются реже, поэтому нуждаются в более тщательном анализе.

Классическими диагностическими приемами в аллергологии являются сбор аллергологического и семейного анамнеза, анализ ранее проведенной терапии, постановка прик-тестов, лабораторная диагностика (определение IgE-специфических антител), проведение компьютерной спирографии легких. Как вспомогательные методы используются: клинический анализ крови, цитология носового секрета, рентгенография придаточных пазух носа, консультация отоларинголога. Анализ анамнестических данных по обследованию наших пациентов представлен в таблице 1.

Проведенное лечение

Таблица 2

Метод лечения	Число больных	Процент от общего числа пациентов, %
Ингаляционные кортикостероиды	315	86
Топические кортикостероиды	282	77
Кромогликат натрия	40	11
Антигистаминные препараты	249	68
Модификатор лейкотриеновых рецепторов Сингуляр®	51	14
Деконгестанты	310	85

Объем клинических и лабораторных исследований, проведенных у больных в прошлом с целью диагностики АР, свидетельствует о недостаточном уровне диагностики аллергических заболеваний, а следовательно – пациенты не получают адекватной помощи, что утяжеляет общее их состояние и приводит к формированию осложнений.

На современном этапе развития аллергологии существует широкий арсенал средств для лечения больных как БА, так и АР. Прежде всего, средствами базисной терапии БА являются: ингаляционные кортикостероиды, ЛТРА, комбинированные ингаляторы (кортикостероиды +  $\beta_2$ -агонисты длительного действия), а также на 4-й ступени можно включать в терапию продленный теофиллин, на 5-й ступени – пероральные глюкокортикостероиды и анти-IgE препараты (GINA). Для терапии АР используются деконгестанты, антигистаминные препараты, топические кортикостероиды, кромоны, антилейкотриеновые препараты (ARIA). Антилейкотриеновые препараты особенно предпочтительны при сочетании БА с АР [7].

Из всего спектра препаратов, рекомендованных для терапии БА и АР, наши пациенты получали лекарственные средства, представленные в таблице 2.

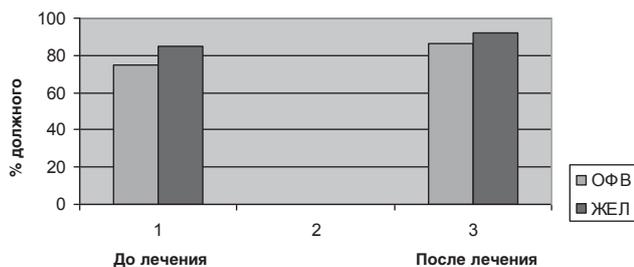


Рис. 1. Влияние комбинированного лечения на показатели ФВД

Причиной госпитализации больных было отсутствие контроля над симптомами БА: учащение приступов удушья до 2–3 раз в сутки, учащение числа ночных пробуждений, появление или усиление одышки при выполнении привычной физической нагрузки. Согласно результатам астма-контроль-теста (АСТ) отсутствие контроля БА –  $16,1 \pm 0,5$  балла.

До поступления в стационар пациенты получали противовоспалительную терапию в виде ингаляционных кортикостероидов (беклометазон в дозе 200–500 мкг, флутиказона пропионат 125–250 мкг), топические кортикостероиды (мометазона фураат 100 мкг или флутиказона фураат 55 мкг). Оценивалась динамика клинических симптомов, показатели пикфлоуметрии, степень контроля БА за последние 7 дней по результатам АСТ, назальные симптомы (по визуально-аналоговой шкале назальных симптомов), показатели функции внешнего дыхания (ФВД), уровень общего IgE в сыворотке крови.

В стационаре больные в течение 7 дней дополнительно к проводимой базисной противовоспалительной терапии получали комбинированную небулайзерную терапию флутиказоном пропионатом в дозе 1000 мг и сальбутамолом в дозе 2,5 мг в сутки.

У 52 (14 %) пациентов после 7 дней проведенного в стационаре лечения сохранялись жалобы на заложенность носа ( $4,7 \pm 0,1$  балла по шкале назальных симптомов), приступы удушья. Результаты АСТ составили  $16,5 \pm 0,5$  балла, что соответствует отсутствию контроля БА. У больных сохранялась сниженная ФВД. Этим пациентам был добавлен к базисной терапии модификатор лейкотриеновых рецепторов препарат Сингуляр® в дозе 10 мг один раз в сутки перед сном. Отмечено достоверное улучшение показателей ФВД (рис. 1). До комбинированного лечения колебания ОФВ<sub>1</sub> составили от 72 до 80 % ( $76,2 \pm 3,65$ ), после лечения показатель ОФВ<sub>1</sub> составил от 83 до 95 % ( $89,5 \pm 4,15$ ;  $p < 0,05$ ). Через 5 дней комбинированного лечения у 100 % пациентов наблюдалось улучшение симптомов БА, средний счет по результатам АСТ увеличился (в среднем составил  $22,3 \pm 2,4$  балла), уменьшились назальные симптомы (заложенность носа, ринорея, чиханье) и по шкале назальных симптомов составили  $1,9 \pm 0,2$  балла.

Проведено исследование IgE у этих пациентов в начале и в конце лечения. Под влиянием терапии отмечено снижение уровня общего IgE в сыворотке крови с  $195 \pm 2,95$  до  $125 \pm 2,14$  МЕ/мл;  $p < 0,05$  (рис. 2).

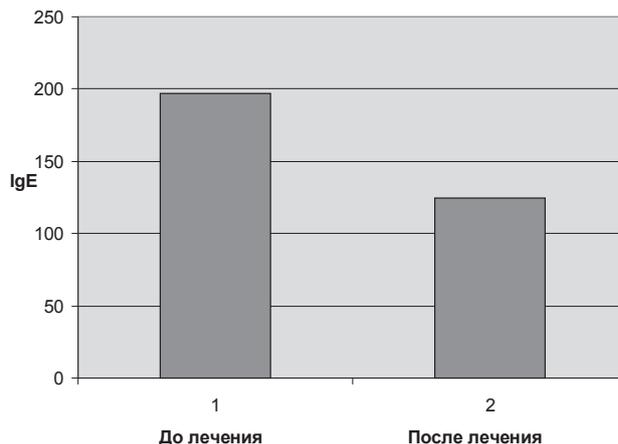


Рис. 2. Влияние комбинированного лечения на показатели общего IgE, МЕ/мл

Полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют об эффективности препарата Сингуляр® при сочетании БА и АР. Дополнительным преимуществом терапии антилейкотриеновыми препаратами считается наличие таблетированных форм для перорального приема 1 раз в сутки. Кроме того, энтеральный путь приема препарата всегда повышает правильность выполнения пациентами врачебных назначений. Поэтому Сингуляр® можно рассматривать в качестве препарата для базисной терапии больных БА в сочетании с АР совместно с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), при недостаточной их эффективности и как альтернативу ингаляционным средствам у больных с низкой дисциплиной и плохой техникой ингаляций.

## Литература

1. Петровский, Ф. И. Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы [Текст] / Ф. И. Петровский, Л. М. Огородова // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 84–88.
2. Результаты исследования применения модификаторов лейкотриенов у больных бронхиальной астмой / Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Полякова М. А. и др. // Здоров'я України. – 2012. – Тематичний номер. – С. 34–36.
3. Priming effect of platelet activating factor on leukotriene C4 from stimulated eosinophils of asthmatic patients / Shindo K., Koide K., Hirai Y. et al. // Thorax. – 2006. – Vol. 51, № 2. – P. 155–158.
4. Shindo, K. Enhancement of leukotriene B<sub>4</sub> release in stimulated asthmatic neutrophils by platelet activating factor / K. Shindo, K. Koide, M. Fukumura // Thorax. – 1997. – Vol. 52, № 12. – P. 1024–1029.
5. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma / Wagerizo M., Casan P., Castillo J. [et al.] // Thorax. – 2003. – № 58. – P. 204–211.
6. Fal, A. M. Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma. Necessity for antileukotrienes treatment / A. M. Fal, A. Korec // Pneumologia, Alergologia Pol. – 2010. – Vol. 78 (1). – P. 68–73.
7. Management of Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) / Bousquet J. [et al.] // Update (in collaboration with the World Health Organization, GA<sup>2</sup> LEN\* and AllerGen\*\*). – 2008. – P. 302–310.
8. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: One year, double blind, randomized, comparative trial / Bjermer L., Bismaard H., Bousquet J. [et al.] // BMJ. – 2003. – P. 891–896.
9. O'Byrne, P. M. Efficacy of leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors in asthma / P. M. O'Byrne, G. M. Gauvreau, D. M. Murphy // Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124 (3). – P. 397–403.

# ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ **СИНГУЛЯР**

(монтелукаст натрия, компания MSD)

● **негормональная базисная терапия астмы<sup>1,2</sup>**

## Возьмите в свои руки управление болезнью!



СИНГУЛЯР® назначается для лечения астмы в качестве дополнительной терапии у пациентов с легкой и умеренной персистирующей астмой, которые не достигли адекватного контроля ингаляционными кортикостероидами и бета2-агонистами быстрого действия, используемыми при необходимости. Симптоматическое лечение сезонного аллергического ринита у пациентов с астмой. СИНГУЛЯР® также назначается для профилактики астмы, где основным составляющим является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Детский возраст младше 15 лет (для формы выпуска таблетки 10 мг).

Пациентам необходимо рекомендовать продолжать прием СИНГУЛЯРА даже в случае достижения контроля над астмой, а также в периоды ухудшения заболевания.

Дозировка для пациентов от 15 лет и старше, страдающих астмой или астмой и сопутствующим сезонным аллергическим насморком составляет: одна таблетка 10 мг, один раз в день в вечернее время.

**Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.**

1. Eric D. Bateman, Louis-Philippe Boulet, Alvaro A. Cru et. al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 (update); website [www.ginaasthma.com](http://www.ginaasthma.com)  
2. СИНГУЛЯР®, таблетки 10 мг. Инструкция для медицинского применения препарата Сингуляр № UA/10208/01/03

Зарегистрированная торговая марка MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «МСД Украина»: Бизнес-центр «Горизонт Парк», 03038, Украина, г. Киев, ул. Амосова, 12, 3-й этаж, корпус № 1. Тел.: (044) 393-74-80



\*\*\*

**СУЧАСНІ НАПРЯМИ ЛІКУВАННЯ ПРИ ПОЄДНАННІ  
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ**

*Т. В. Бездетко, С. Л. Польщикова, О. Н. Хохуда,  
Г. В. Єременко, А. В. Шмідт*

**Резюме.** Використання комбінації інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС) у поєднанні з модифікатором лейкотрієнових рецепторів препаратом Сингуляр® для базисної протизапальної терапії забезпечує поліпшення поточного контролю бронхіальної астми (за результатами астма-контроль-тесту), сприяє зменшенню назальних симптомів (за шкалою назальних симптомів). Препарат добре переноситься хворими, небажаних побічних ефектів відмічено не було.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, алергічний риніт, системні кортикостероїди, антигістамін, Сингуляр®.

**MODERN DIRECTIONS  
IN THE TREATMENT  
OF COMBINED PATHOLOGY**

*T. V. Bezdetko, S. L. Polshikova, O. N. Hohuda,  
G. V. Eremenko, A. V. Schmidt*

**Summary.** Using a combination of inhaled corticosteroids with leukotriene-receptor modifier for the preparation of singular basic anti-inflammatory therapy provides improved monitoring of asthma (based on ACT) helps to reduce nasal symptoms (nasal symptoms on a scale). The medication was well tolerated, adverse side effects were noted.

**Key words:** asthma, allergic rhinitis, topical corticosteroids, antihistamines, Singular.

\*\*\*