

АСТМА: ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Johan Kips

За матеріалами конференції “Удосконалене лікування астми”. Берлін, 20—21 травня 1999 року

Останніми роками доведено, що при астмі в дихальних шляхах розрізняють ознаки гострого та хронічного запалення, яке пізніше призводить до численних структурних змін у стінках бронхів, так званого процесу ремоделювання дихальних шляхів*.

Однак нині ще не можна повністю пояснити, як такі різні компоненти процесу запалення співвідносяться з клінічними проявами захворювання, хоча доведено, що такі симптоми, як кашель, “свистяче” дихання чи задишка головним чином зумовлені гострим запаленням, яке спричинює генералізоване звуження дихальних шляхів, тоді як гіперреактивність бронхів (ГРБ) пов’язана переважно з ремоделюванням дихальних шляхів. А власне загострення астми розцінюють як нашарування гострого запалення на структурні зміни дихальних шляхів, зумовлюючи таким чином надмірне їх звуження (рис. 1).

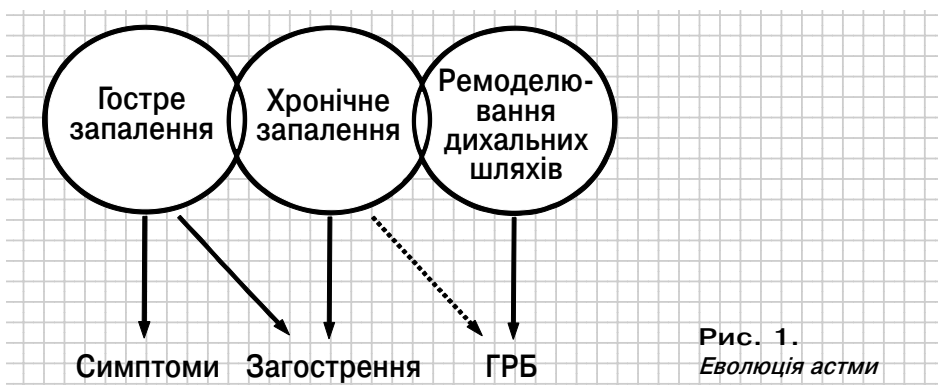


Рис. 1.
Еволюція астми

Цей дуже складний, запутаний взаємозв'язок між різними компонентами процесу запалення і клінічними проявами захворювання необхідно пам'ятати та враховувати при визначенні та порівнянні ефективності різних методів лікування астми. Ця оцінка повинна спиратися на безпосередні дані аналізу варіантів запалення в дихальних шляхах хворих на астму, проте, очевидно, як доповнення до клінічного підходу. При проведенні такого аналізу рекомендують використовувати не один простий клінічний вимір, а цілу низку показників, включаючи симптоми захворювання, значення базального рівня об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), ГРБ у її різних аспектах, число загострень та вимушених госпіталізацій, а якщо можливо, то й показники смертності, оскільки кожен з цих вимірів може фактично відобразити різні компоненти, що лежать в основі процесу запалення, і, відповідно, по-різному реагують на лікування.

З огляду на таку докладну оцінку нині немає підстав для сумніву, що лікування астми з застосуванням протизапальних препаратів, прототипом яких вважають

*Ремоделювання дихальних шляхів — це процес морфологічної перебудови, який полягає у вираженій десквамації епітеліальних клітин, оголенні потовщеної базальної мембрани, фіброзних змінах ретикулярної її частини, гіпертрофії гладкої мускулатури та ангиогенезі. (Прим. ред.).

стероїди, є суттєво ефективнішим, ніж лікування лише інгаляційними β_2 -агоністами. Проте доцільно порівняти лікування з застосуванням інших протизапальних препаратів, зокрема кромонів, теофілінів** та антилейкотрієнів, з терапією стероїдами.

Для більшості цих протизапальних засобів, на відміну від стероїдів, відсутня така ж велика кількість досліджень, що перешкоджає проведенню належного порівняння. Проте все ж отримано деякі результати, зокрема щодо показників легеневої функції, ГРБ та загострень, які відтворюють реальну картину. І перше порівняння стосується кромонів.

У більш ніж 200 пацієнтів з астмою проведено порівняльне дослідження лікування тривалістю 8 тижнів із застосуванням або недокромілу в дозі 4 мг 4 рази на день, або флютиказону в дозі 250 мкг двічі на день. Результати цього дослідження свідчать, що ранкові і вечірні показники пікової швидкості видиху (ПШВ) були суттєво вищими у групі пацієнтів, лікованих флютиказоном, порівняно з групою недокромілу.

На останньому засіданні Американської торакальної спілки (АТС) оприлюднено результати дуже вдалого дослідження під керівництвом Peter Howarth щодо порівняння впливу лікування плацебо, недокромілом у дозі 4 мг двічі на день чи будесонідом у дозі 400 мкг двічі на день, проведеного протягом 16 тижнів, з врахуванням гістологічних даних та клінічних показників. За цей 16-тижневий період лікування у групі, лікованій будесонідом, порівняно з групою плацебо і групою недокромілу, досягнуто суттєвого поліпшення, яке полягало у зменшенні ступеня ГРБ, який оцінювали за рівнем ПК20*** до гістаміну.

На сторінках журналу *JAMA* Donahue та співавт. у 1997 році опублікували статистичні показники системи охорони здоров'я, які переконливо свідчать, що застосування інгаляційних стероїдів у терапії астми зменшує число загострень захворювання, які оцінювали в цьому дослідженні за ризиком госпіталізацій. Лікування кромонами теж дещо зменшує число госпіталізацій, проте цей вплив є менш виразним порівняно з терапією стероїдами.

Наступне порівняння стосується терапії астми з застосуванням теофілінів. Подвійно-сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження проведено у понад 300 пацієнтів і полягало в порівнянні теофіліну з флютиказону пропіонатом, який застосовували в дозі або 50 мкг двічі на день, або 100 мкг двічі на день. Як і в попередніх дослідженнях, терапія інгаляційними стероїдами мала суттєво більший вплив на зростання ОФВ₁, ніж терапія теофілінами. Остання не дуже відрізнялася від впливу плацебо. Частково це зумовлено критеріями залучення і вилучення з дослідження, оскільки було дозволено продовжити дослідження тим хворим, у кого підтримувалися критерії стабільності астми. Число пацієнтів, вилучених з дослідження, було суттєво нижчим у групі флютиказону порівняно з двома іншими.

Яскраве дослідження проведено в 1987 році під керівництвом Dutoit. Відомо, що лікування інгаляційними стероїдами зменшує ГРБ (це засвідчено в дослідженні під керівництвом Peter Howarth). І знову ж 8-, 10-, 12-тижневий період лікування беклометазоном у дозі 400 мкг двічі на день зменшив ГРБ, тоді як лікування теофіліном неефективне щодо ГРБ. Велике багаточентрове дослідження щодо порівняння інгаляційних стероїдів з теофілінами проведено в США під керівництвом Reed, де застосовували терапію беклометазоном у дозі 200 мкг двічі на день або теофіліни. Результати дослідження свідчать, що число загострень астми було нижчим у групі пацієнтів, лікованих беклометазоном, порівняно з групою пацієнтів, лікованих теофілінами.

**Останніми роками отримано докази протизапальної дії таких бронхолітичних засобів, як теофіліни. (Прим. ред.).

***Провокаційна концентрація гістаміну, яка необхідна для зменшення ОФВ₁ на 20%. (Прим. ред.).

Нині серед протизапальних препаратів з'явилася нова група — антилейкотрієнові препарати. За останні роки проведено чимало досліджень, результати яких демонструють клінічну користь лікування антилейкотрієнами в пацієнтів з астмою легкого перебігу та перебігу середньої важкості, попередньо лікованих лише β_2 -агоністами короткої дії. Проте кількість порівняльних досліджень зі стероїдами є доволі обмеженою. Одне з досліджень опубліковано в повному об'ємі, воно присвячено порівнянню терапії або плацебо, або монтелукастом у дозі 10 мг один раз на день, або беклометазоном у дозі 200 мкг двічі на день, який застосовувався через спейсер великого об'єму. Дослідження охопило понад 800 пацієнтів, у яких середній базальний показник ОФВ_1 складав приблизно 65% від належного значення. Терапія монтелукастом до деякої міри поліпшує показник ОФВ_1 , проте вплив навіть низьких доз беклометазону є суттєво виразнішим (рис. 2).

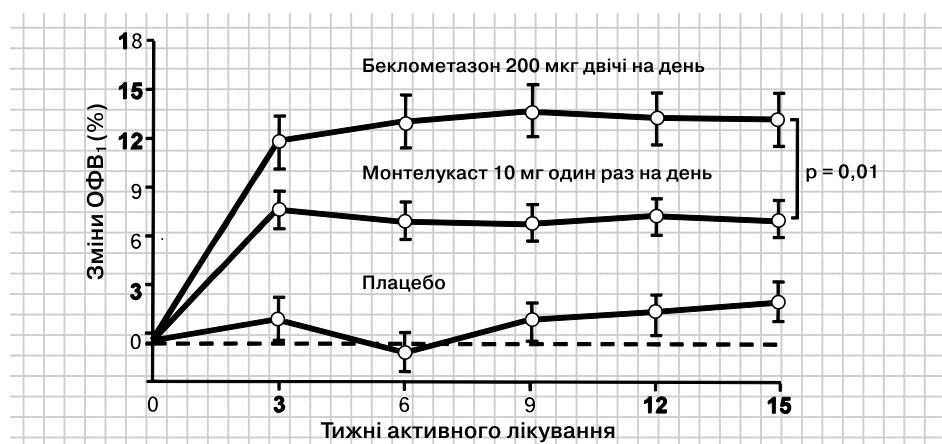


Рис. 2. Вплив інгаляційних стероїдів та антилейкотрієнів на легеневу функцію (Malmstrom та співавт., 1998)

На останньому засіданні АТС оприлюднено дуже схожі результати, отримані в дослідженні під керівництвом Bill Busse, в якому порівнювали терапію плацебо, зафірлукастом**** у дозі 20 мг двічі на день та флютиказоном у дозі 100 мкг двічі на день.

Як і в попередньому дослідженні, терапія інгаляційними стероїдами у низьких дозах набагато суттєвіше поліпшує ОФВ_1 , ніж терапія антилейкотрієнами. Інше дослідження, проведене під керівництвом Westbroek, виявило, що навіть 2-тижневий період лікування флютиказоном зменшує ГРБ, тоді як зміни, отримані при терапії зафірлукастом, виражені меншою мірою і були несуттєвими. У подальшому тривалість такого типу дослідження була продовжена до 12 тижнів; з'ясовано, що різні антагоністи лейкотрієнів справді не викликають суттєвого поліпшення чи загалом будь-якого поліпшення щодо метахоліно- або гістаміно-індукованої бронхоконстрикції.

Повернімось до дослідження під керівництвом Malmstrom, де проаналізовано загострення астми. Результати такого аналізу свідчать, що терапія монтелукастом певною мірою зменшує кількість приступів астми і тривалість загострень, проте знову ж таки терапія беклометазоном демонструє суттєво виразніше поліпшення.

****Монтелукаст випускає фірма MSD під назвою Сингуляр, зафірлукаст випускає фірма AstraZeneca під торговою назвою Аколлат.

Таблиця 1.
Вплив протизапальних препаратів при астмі (J. Kips, 1999)

Препарати	Симптоми	ОФВ1	ГРБ	Загострення	Смертність
Інгаляційні стероїди	++	++	+	++	+
Кромони	+/-	-	-	+/-	-
Теофіліни	+	+	-	+	?
Антилейкотрієни	+	+	-	+	?

Стероїди зменшують число загострень, а також смертність, спричинену астмою. У дослідженнях, проведених у Канаді та Великобританії, доведено тісний зв'язок між ширшим застосуванням інгаляційних стероїдів і зменшенням смертельних випадків від астми. Проте залишається невідомим, чи інші протизапальні препарати, такі як антилейкотрієни чи теофіліни, теж впливають на показники смертності.

Таким чином, аналізуючи цілу низку клінічних показників: симптоми, ОФВ₁, ГРБ, число загострень та смертність, слід визнати, що інгаляційні стероїди на нинішній час є препаратами першої лінії для лікування пацієнтів з персистентною формою бронхіальної астми (табл. 1).

Підготувала *Ольга Толох*