

*Н.А.Колганова, Г.Л.Осипова, Л.А.Горячкина, А.С.Демборинская, Е.П.Терехова,
Б.М.Блохин, В.В.Алдонина*

АКОЛАТ — АНТАГОНИСТ ЛЕЙКОТРИЕНОВ, НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

"AKOLAT" IS LEUCOTRIENE RECEPTOR ANTAGONIST, NEW DRUG FOR BASIC THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

N.A.Kolganova, G.L.Osipova, L.A.Goryachkina, A.S.Demborinskaya, E.P.Terekhova, B.M.Blokhin, V.V.Aldonina

S u m m a r y

The open investigation of 60 mild to moderate bronchial asthma patients was carried out to test the efficacy and safety of "Akolat". Non-smoking adult males and females who received short-acting inhaled beta-agonists as monotherapy or combined with inhaled corticosteroids in dose up to 1000 mcg daily were involved in this investigation. The efficacy was evaluated according to the asthmatic symptoms score, dynamics of pulmonary function parameters and to changes in frequency of taking beta-agonists.

The significant improvement in daytime asthma symptoms evaluation (score number decreased by 56%), reduction of frequency of nighttime awakenings because of asthma (by 53%) and reduction of mean number of mornings with asthma in a week (from 4.5 to 2.5) were registered after 6-week treatment with "Akolat" in 20 mg 2 times daily. Also the improvement of lung function (FEV₁ and REF values increased accordingly by 16.8% and 22.6%) and reduction of beta-agonists necessity were noted. All the changes were statistically reliable. Side effects were basically mild to moderate and as a rule they did not require to abolish the drug. Two patients only had given up taking the drug because of unfavourable phenomena which were solved for two days.

Conclusion: "Akolat" is effective and well-tolerable drug for basic therapy of mild to moderate asthma.

Р е з ю м е

Для изучения эффективности и безопасности "Аколата" было проведено открытое исследование на 60 пациентах, страдающих бронхиальной астмой легкой/средней степени тяжести.

В исследование включались некурящие взрослые мужчины и женщины, получающие по поводу астмы терапию только короткодействующими ингаляционными β_2 -агонистами или в сочетании с ингаляционными кортикостероидами в суточной дозе не более 1000 мкг.

Эффективность оценивали по шкале симптомов астмы, динамике показателей функции внешнего дыхания и изменениям в частоте приема β_2 -агонистов.

После 6 недель терапии "Аколатом" в дозе 20 мг 2 раза в сутки отмечалось значительное улучшение в оценке дневных симптомов астмы (снижение по баллам на 56%), уменьшение частоты ночных пробуждений из-за астмы (на 53%), уменьшение среднего числа дней в неделю с наличием утренних проявлений астмы (с 4,5 до 2,5). Также отмечалось улучшение функции дыхания (показатели FEV₁ и PEF возросли на 16,8% и 22,6% соответственно) и снижение потребности в приеме β_2 -агонистов. Все изменения были статистически достоверными.

Побочные явления были в основном легкие и умеренные и, как правило, не требовали отмены препарата. Только два пациента прекратили прием препарата из-за неблагоприятных явлений, которые разрешились в течение двух дней.

Заключение: "Аколат" является эффективным и хорошо переносимым препаратом для базисной терапии астмы легкой и средней тяжести течения.

В в е д е н и е

Лечение бронхиальной астмы предусматривает ступенчатое усиление интенсивности терапии. Пациенты, чья астма не поддается адекватному контролю бронходилататорами, должны подключать к базисной терапии астмы ингаляционные кортикостероиды [1].

Возможность неправильного выполнения пациентами техники ингалирования препаратов, недостаточное следование режиму лечения могут приводить к тому, что доза, необходимая для контроля симптомов астмы, не всегда соответствует реальной дозе, которую получает пациент [2]. Для того, чтобы предотвратить развитие кандидоза полости рта и возникновение дисфонии при

назначении ингаляционных кортикостероидов, рекомендуется применять специальные приспособления — спейсеры, а также полоскать рот после ингаляции.

В связи с этим уже давно возникла потребность в новом виде препаратов для поддерживающей терапии астмы, которые были бы удобны для приема, эффективны и безопасны у пациентов с астмой, плохо контролируемой бронходилататорами, и позволяли бы избежать терапии ингаляционными кортикостероидами.

Одними из самых перспективных и многообещающих в лечении бронхиальной астмы в настоящее время являются препараты, ингибирующие эффекты лейкотриенов.

Известно, что цистеиниловые лейкотриены (ЛТ) являются продуктами липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты и играют значительную роль в патогенезе астмы. ЛТ синтезируются тучными клетками, эозинофилами, базофилами, макрофагами и моноцитами, они вызывают сокращение гладкой мускулатуры, усиливают секрецию слизи бронхов, усиливают проницаемость сосудов, что приводит к отеку слизистой. Многочисленными исследованиями было доказано наличие лейкотриенов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных астмой.

В связи с этим учеными разрабатывалось новое направление в лечении бронхиальной астмы. В настоящее время известно несколько селективных ЛТ-антагонистов с разной степенью активности [3].

Аколат — синтетический препарат нового класса антагонистов к ЛТ-рецепторам. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что Аколат один из наиболее сильных селективных антагонистов ЛТ-рецепторов, известных на сегодняшний день. Аколат, являясь антагонистом ЛТ-рецепторов, препятствует действию цистеиниловых лейкотриенов, приводящих к развитию астматических приступов.

Аколат исследовался в клиниках и назначался в дозах от 4 до 80 мг дважды в сутки. Во всех этих дозах Аколат продемонстрировал безопасность и хорошую переносимость.

Наибольший опыт применения препарата Аколат у больных с легкой и умеренной астмой накоплен в Европе и США, где он назначался в дозе 20 мг дважды в сутки. В этой дозе Аколат продемонстрировал значительный эффект, связанный с улучшением функции легких, уменьшением субъективных симптомов астмы и уменьшением потребности в бронходилататорах.

Данное исследование было проведено в клиниках России для получения дополнительных данных по безопасности и эффективности Аколата в дозе 20 мг два раза в сутки у больных с бронхиальной астмой легкой и средней тяжестью течения, получающих терапию только β_2 -агонистами или в сочетании с низкими дозами ингаляционных кортикостероидов, а также для изучения возможного раннего начала действия препарата Аколат.

Метод исследования

Было проведено открытое несравнительное исследование. Всего в исследование было включено 60

больных (10 мужчин и 50 женщин). Средний возраст пациентов — 59 лет (от 18 до 65 лет), средняя продолжительность заболевания — 8,1 года (от 7 до 27 лет).

В исследование включались больные астмой легкой и средней степени тяжести, отвечающие следующим критериям:

мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет включительно; не курящие или бросившие курить по крайней мере за 6 месяцев до начала исследования; использующие один из следующих режимов терапии астмы: ингаляции только β_2 -агонистов короткого действия; или ингаляции β_2 -агонистов и ингаляции кортикостероидов (беклометазон или будезонид до 1000 мкг в день или флутиказон до 500 мкг в день). Доза ингаляции кортикостероидов не должна была меняться в течение 4 недель до включения в исследование. Для включения в исследование пациенты должны были иметь показатель FEV_1 — 60—80% от должного и минимальный прирост FEV_1 или PEF на 15% после однократной ингаляционной дозы до 400 мкг сальбутамола. По шкале дневных симптомов астмы у пациента должно было быть суммарно не менее 10 баллов за последние 7 дней до начала лечения.

В исследование не включались следующие больные: госпитализированные по поводу астмы в течение последних 3 месяцев до начала исследования; получавшие оральные кортикостероиды в течение 3 месяцев до начала исследования; кромогликат натрия или недокромил в течение 2 недель до начала исследования; β_2 -агонисты длительного действия в течение 1 недели до начала исследования; теофиллин в течение 1 недели до начала исследования, больные с сезонной бронхиальной астмой.

Больные, включенные в исследование, наблюдались в течение двухнедельного скринингового периода, который мог продляться на дополнительную неделю, чтобы пациенты могли отвечать критериям по интенсивности симптомов, и/или обратимости, и/или рассчитанному показателю FEV_1 . Пациенты, которые отвечали критериям включения по окончании скринингового периода начинали терапию Аколатом.

Аколат назначался больным ежедневно утром и вечером приблизительно с 12-часовым интервалом, за 1 час до еды или через 2 часа после еды.

Продолжительность лечения составляла 6 недель. Клинические визиты для оценки эффективности и безопасности проводились после 3 и 6 недель терапии. При необходимости исследователь мог продолжить терапию Аколатом сверх 6 недель, при этом оценивалась только безопасность препарата. Вся сопутствующая терапия отмечалась в регистрационных картах. Терапия астмы не должна была меняться в ходе исследования, кроме как в случаях обострения астмы.

В ходе исследования пациенты могли свободно изменять частоту приема β_2 -агонистов для облегчения симптомов астмы.

При включении в скрининговый период пациентам выдавались дневники, индивидуальные пикфлоуметры (Mini-Wright фирмы "Clement Clarke") и проводился

инструктаж по правильному заполнению дневников и использованию пикфлоуметров.

В дневниках пациенты отмечали число ночных пробуждений, количество дней с наличием утренних симптомов астмы, значения PEF, измеряемого дважды в день, частоту применения β_2 -агонистов в течение дня, а также оценку дневных симптомов астмы в баллах по следующей шкале:

0 = отсутствие симптомов — у пациента нет никаких симптомов астмы;

1 = легкие симптомы — симптомы не мешают нормальной активности (например, легкое затруднение дыхания);

2 = умеренные симптомы — симптомы мешают некоторым видам деятельности (например, не позволяют заниматься спортом, но не другими видами деятельности);

3 = сильные симптомы — симптомы, препятствуют большинству видов деятельности (например, вынуждающие больного находиться дома);

Всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания (FEV₁ и PEF) до лечения, через 3 часа после первой дозы Аколата, а также после 3 и 6 недель лечения Аколатам.

FEV₁ определялся при трехкратных выдохах согласно стандартной процедуре с помощью спирометра, отвечающего требованиям Американского Торакального Общества 1987 года [5]. FEV₁ рассчитывался из полной кривой объем/время. За 4 часа до исследования больной не принимал β_2 -агонистов. PEF также определялся с помощью индивидуальных пикфлоуметров во время визитов под контролем исследователя. Записывался лучший показатель из трех попыток. β_2 -агонисты также не применялись за 4 часа до исследования функции дыхания.

Эффективность Аколата оценивалась на основании изменений в симптомах астмы, динамики функции внешнего дыхания и частоты применения β_2 -агонистов.

Безопасность препарата определялась при каждом визите путем оценки общего состояния, опроса с целью выяснения жалоб, оценки рутинных лабораторных исследований, оценки дневников и сообщений о неблагоприятных явлениях.

В ходе исследования любые изменения в лабораторных показателях, рассматриваемые исследователями как клинически значимые, отмечались как неблагоприятные явления.

Методы статистического анализа

Описательная статистика для количественных показателей представлена средним значением, стандартным отклонением, медианой, минимальным и максимальным значениями; числом наблюдений, для качественных (дискретных) показателей — частотами и процентами.

Изменения и процентные изменения от исходной величины (визит 2) оцениваемых параметров рассчитывались следующим образом. Для каждого пациента вычислялась разница между конечным и исходным значениями и процентное изменение (конечное значе-



Рис. 1. Динамика дневных симптомов астмы.

ние минус исходное значение, деленное на исходное значение) $\times 100\%$, затем рассчитывалось среднее значение процентного изменения.

Для определения уровня статистической значимости (p) изменения от исходного значения использовался t -тест Стьюдента.

Результаты

Всего закончили исследование и были включены в анализ эффективности 58 больных. Не отмечалось случаев прекращения терапии Аколатам из-за недостаточной эффективности или необходимости применения дополнительной поддерживающей терапии.

Эффективность

Оценка дневных симптомов астмы

Среднее количество баллов по шкале оценки дневных симптомов астмы уменьшилось с $13,5 \pm 2,4$ до $5,8 \pm 3,3$ после 6 недель терапии Аколатам ($p=0,001$), что составило снижение в среднем на 56%. Динамика дневных симптомов астмы в ходе 6-недельного лечения Аколатам представлена на рис. 1

Наличие симптомов астмы при утреннем пробуждении

Наблюдалось существенное уменьшение среднего числа дней в неделю с наличием симптомов астмы при



Рис. 2. Число дней с наличием утренних симптомов астмы.

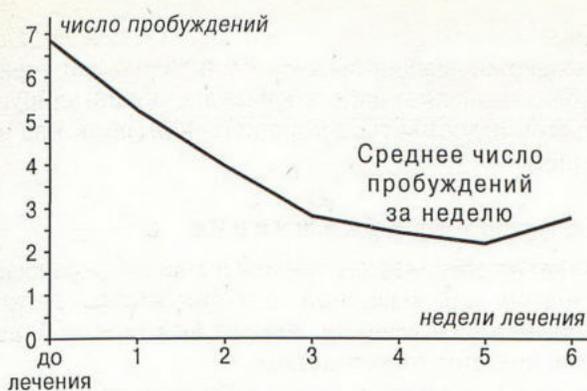


Рис.3. Динамика ночных пробуждений из-за приступов астмы.

пробуждения с $4,5 \pm 2,0$ до лечения, до $2,5 \pm 2,6$ после 6 недель терапии Аколлатом ($p < 0,001$) — рис.2.

Ночные пробуждения из-за приступов астмы

Среднее за неделю число ночных пробуждений из-за приступов астмы снизилось с $6,8 \pm 5,3$ до лечения до $2,7 \pm 3,7$ после 6 недель лечения ($p < 0,001$), что составило снижение в среднем на 53% (рис.3).

Применение β_2 -агонистов

В среднем применение β_2 -агонистов снизилось с $30,7 \pm 15,2$ раза в неделю до лечения до $14,9 \pm 9,7$ раза в неделю после 6 недель лечения ($p < 0,001$) — рис.4.

Оценка функции внешнего дыхания

В ходе 6-недельной терапии Аколлатом отмечался существенный прирост объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1) с $1,97 \pm 0,47$ л до $2,24 \pm 0,55$ л, что составило прирост на 16,8% ($p < 0,001$). Кроме этого, показано что Аколлат начинает действовать достаточно быстро, уже через 3 часа после первой дозы отмечается достоверное ($p < 0,001$) увеличение FEV_1 , который продолжает расти в ходе терапии (рис.5).

Максимальный объем выдоха (PEF), измеряемый во время визитов под контролем врача, вырос с $285,08 \pm 75,95$ л/мин до лечения до $340,96 \pm 88,35$ л после 6 недель лечения, что составило процентный прирост на 22,6% ($p = 0,001$).

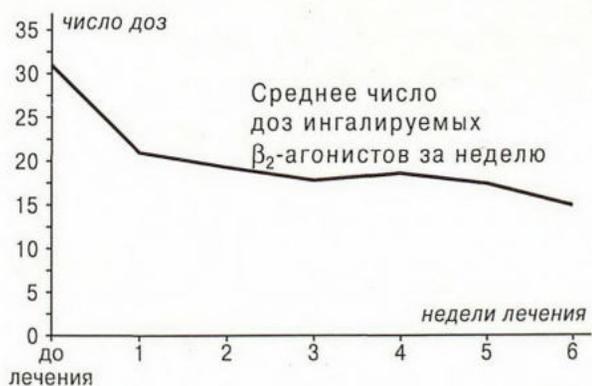


Рис.4. Динамика потребности в приеме β_2 -агонистов.



Рис.5. Динамика FEV_1 в ходе лечения Аколлатом.

Максимальный объем выдоха (PEF), измеряемый пациентами по утрам, вырос с $265,1 \pm 77$ до $323,9 \pm 87,3$ л/мин и PEF, измеряемый пациентами по вечерам, вырос с $303,6 \pm 88,3$ до $358,3 \pm 88,5$ л/мин (рис.6).

Переносимость

Аколлат показал хорошую переносимость. Во время исследования не отмечалось серьезных неблагоприятных явлений. Большинство неблагоприятных явлений были легкие и умеренные, перечень их представлен в табл.1.

Два пациента были удалены из исследования по причине неблагоприятных явлений (спастический колит и боль в животе).

Оценка результатов клинических лабораторных исследований не выявила клинически значимых изменений в лабораторных показателях во время приема Аколлат.

Обсуждение

Цистеиниловые лейкотриены — ЛТ (LTC4, LTD4, LTE4,) действуют как медиаторы астматического воспалительного процесса. ЛТ обладают мощным бронхоконстрикторным действием у людей [6,7], вызывают отек и воспаление в коже, высвобождаются в ответ на воздействие аллергенов и определяются в биологических жидкостях [8,9,10].

ЛТ определяются в бронхоальвеолярной жидкости астматических пациентов после аллергенной провокации [11]. После аллергенной провокации отмечается большая концентрация ЛТ в моче здоровых добровольцев и у

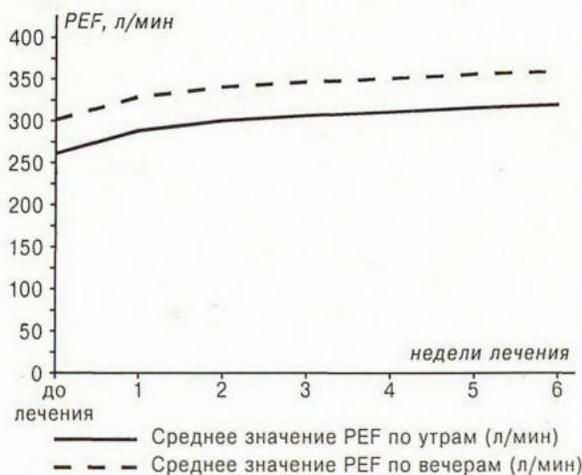


Рис.6. Динамика максимального объема выдоха (PEF).

Т а б л и ц а

Неблагоприятные явления	Число случаев	%
Явления ОРЗ или фарингита	13	36,1%
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (запор, диарея, тошнота, спастический колит, боль в животе, ощущение тяжести в животе, рвота желчью)	7	19,4%
Аллергические реакции (аллергический дерматит, аллергический ринит и конъюнктивит, кожный зуд, крапивница)	5	13,9%
Головная боль	5	13,9%
Другие (боль в спине, частое мочеиспускание и никтурия, сухость и першение в горле)	6	16,7%
Всего	36	100%

больных астмой [12]. Эти наблюдения послужили основой для разработки селективных антагонистов к лейкотриеновым рецепторам и изучения возможности их применения у больных с бронхиальной астмой.

Настоящим исследованием показано, что Алколат в дозе 40 мг/сут оказывает терапевтический эффект у больных астмой легкой и средней степени тяжести течения. Субъективное улучшение отмечалось при анализе дневников, заполняемых пациентами в виде улучшения оценки дневных симптомов астмы, уменьшения частоты ночных пробуждений, уменьшения числа дней с наличием утренних симптомов астмы. Кроме того, пациенты отмечали увеличение возможности объема физических нагрузок. Объективное улучшение отмечалось при анализе функции внешнего дыхания: увеличивались максимальная скорость выдоха (PEF), объем форсированного выдоха за 1 сек (FEV₁). При этом результаты исследования показали, что этот эффект наступает достаточно рано (начало эффекта через 3 часа после приема первой дозы Аколата и значительное улучшение после 1—2 недель лечения). Такое раннее проявление эффекта от терапии Аколлатом ощущается больными и побуждает их соблюдать режим приема препарата. Следует отметить, что улучшение субъективных и объективных показателей происходит на фоне снижения потребности в приеме больными β₂-агонистов.

Аколат хорошо переносился больными. Неблагоприятные явления были в основном легкими и умеренными, четкой связи неблагоприятных явлений с препаратом исследователи не отмечали.

Аколат рекомендуется для лечения больных бронхиальной астмой, не поддающейся удовлетворительному

контроля бронходилататорами и требующей подключения поддерживающей противовоспалительной терапии.

Аколат позволяет избегать назначения ингалируемых стероидов и добиваться хорошего контроля над заболеванием.

З а к л ю ч е н и е

Аколат является эффективным и хорошо переносимым препаратом для базисной терапии астмы легкой и средней тяжести течения. Акалат вызывает у больных облегчение симптомов астмы,

- снижает частоту ночных пробуждений из-за приступов удушья,
- улучшает показатели функции дыхания,
- снижает потребность в приеме β₂-агонистов,
- эффект от поддерживающей терапии Аколлатом наступает достаточно рано.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. International consensus report on the diagnosis and treatment of asthma // Eur. Respir. J.— 1992.— Vol. 5.— P.601—642.
2. *Haahntela T. et al.* Effects of reducing or discontinuing inhaled budisone in patients with mild asthma // N. Engl. J. Med.— 1994.— Vol.331, № 11.— P.700—705.
3. *Shaw A., Krell R.D.* Peptide leukotrienes: current status of research // J. Med. Chem.— 1991.— Vol.34, № 4.— P.1235—1242.
4. *Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.16.— P.5—40.
5. American thoracic society, standardization of spirometry — 1987 update // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.1285—1298.
6. *Smith L.J., Geller S., Ebright L. et al.* Inhibition of leukotriene D₄-induced bronchoconstriction in normal subject by the oral LTD₄ receptor antagonist ICI 204,219 // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141, № 4.— P.988—992.
7. *Taylor I.K., O'Shaughnessy K.M., Fuller R.W. et al.* Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204,219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects // Lancet.— 1991.— Vol.337.— P.690—694.
8. *Weiss J.W., Drazen J.M., McFadden E.R.Jr.* Airway constriction in normal humans produced by inhalation of leukotriene D₄: potency, Time course, and effect of aspirin therapy // J. Am. Med. Assoc.— 1983.— Vol.249.— P.2814—2817.
9. *Soter N.A., Lewis R.A., Corey E.J. et al.* Local effects of synthetic leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄ and LTB₄) in human skin // J. Invest. Dermatol.— 1983.— Vol.80.— P.115—119.
10. *Bernstein J.A., Greenberger P.A., Patterson R. et al.* The effect of the oral leukotriene antagonist, ICI 204,219 on leukotriene D₄ and histamine-induced cutaneous vascular reactions in man // J. Allergy Clin. Immunol.— 1991.— Vol.87.— P.93—99.
11. *Winzel S.E., Larson G.L., Johnston K. et al.* Elevated levels of leukotriene C₄ in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.112—119.
12. *Taylor G.W., Taylor I., Black P. et al.* Urinary leukotriene E₄ after allergen challenge and in acute asthma and allergic rhinitis // Lancet.— 1989.— Vol.1.— P.584—588.

Поступила 13.01.98.