

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита

Н.А. Вознесенский

Цистеиниловые лейкотриены (ЦЛТ) C_4 , D_4 и E_4 синтезируются клетками воспаления (эозинофилами, базофилами и тучными клетками, макрофагами) при метаболизме арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути [1]. Повышенные уровни ЦЛТ были обнаружены при **бронхиальной астме** (БА) и **аллергическом рините** (АР) [2, 3]. Исследования в этой области привели к созданию **антагонистов лейкотриеновых рецепторов** (АЛР), среди которых зафирлукаст (аколат), монтелукаст (Сингуляр) и пранлукаст (в РФ не зарегистрирован) [4].

Механизм действия АЛР заключается в блокировании ЦЛТ-рецепторов подтипа 1, благодаря чему АЛР:

- тормозят хемотаксис и активацию эозинофилов;
- уменьшают проницаемость сосудов и отек;
- снижают секрецию слизи;
- стимулируют мукоцилиарный клиренс;
- расслабляют гладкомышечные клетки бронхов [5, 6].

Противодействуя эффектам ЦЛТ в дыхательных путях, АЛР обладают **противовоспалительной и бронхолитической активностью** при БА [4, 7]. Бронходилатация при приеме АЛР относительно слабая и развивается вследствие их противовоспалительных свойств. Как бронхолитический, так и противовоспалительный эффекты АЛР усиливаются при сочетанном применении с другими противовоспалительными препаратами – β_2 -агонистами и **ингаляционными глюкокортикостероидами** (ИГКС) [8]. Важно отметить, что **глюкокортикостероиды** (ГКС) полностью не блокируют провоспалительные эффекты, обусловленные ЦЛТ [9].

ЦЛТ являются мощными хемоаттрактантами для эозинофилов, поэтому один из ключевых эффектов АЛР при БА связан с редукцией **эозинофильного воспаления**. Способность АЛР уменьшать эозинофилию в дыхательных путях продемонстрирована в ряде экспериментальных и клинических исследований. Так, монтелукаст при 4-недельной терапии у больных БА привел к уменьшению числа эозинофилов в мокроте на 48% [10]. Поскольку АЛР применяются перорально, они способны уменьшать эози-

нофилию не только в дыхательных путях, но и в крови. У больных среднетяжелой БА, часть из которых исходно получали ИГКС, лечение монтелукастом в течение 12 нед сопровождалось достоверным уменьшением числа эозинофилов в крови [11]. Таким образом, АЛР в отличие от ИГКС оказывают системное влияние на процессы аллергического воспаления, что особенно важно для больных с сочетанием БА и АР [12].

Клиническая эффективность АЛР при БА Монотерапия АЛР

Согласно современным руководствам АЛР в качестве монотерапии могут применяться при легкой персистирующей БА как один из альтернативных вариантов лечения [13]. Сравнение эффективности монотерапии АЛР и ИГКС было проведено в ряде исследований.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании **MOSAIC**, проведенном у детей в возрасте 6–14 лет с легкой персистирующей БА ($n = 994$), сравнивалась эффективность монотерапии монтелукастом (5 мг перорально 1 раз в сутки) и **флутиказона пропионатом** (ФП, 100 мкг 2 раза в сутки) на протяжении 12 мес [14]. Основной конечной точкой было число дней, “свободных от лечения” (ДСЛ) – без потребности в препаратах для купирования симптомов и обращений за медицинской помощью. Исходно у пациентов доля ДСЛ составляла 64%. В группе монтелукаста за время терапии наблюдалось 84,0% ДСЛ, а в группе ФП – 86,7%. Различия между группами по доле ДСЛ оказалось равным 2,7%, т.е. менее 1 дня за месяц. По другим параметрам также была достигнута положительная динамика в обеих группах, более выраженная в группе ФП. Переносимость обоих режимов терапии была хорошей. Несмотря на некоторые преимущества ФП, авторы делают заключение о сопоставимом эффекте монтелукаста и ФП при монотерапии легкой БА у детей.

В сходном по дизайну исследовании у взрослых пациентов ($n = 400$) с легкой персистирующей БА были получены аналогичные результаты [15]. Число ДСЛ во время первой двойной слепой фазы (12 нед) в группе ФП составило 74,9%, в группе монтелукаста – 73,1% (различия недостоверно – 1,8%), а во время открытой фазы (36 нед) – 77,3 и

Николай Арнольдович Вознесенский – канд. мед. наук, зав. лабораторией НИИ пульмонологии ФМБА России.

71,1% (различие достоверно – 6,2%). При анализе выяснилось, что преимущества ФП обусловлены его бóльшим эффектом у пациентов с исходно более выраженными функциональными нарушениями, а у остальных больных препараты оказались эквивалентными по достигаемому уровню контроля БА.

Очевидно, что при сравнении АЛР с ИГКС необходимо учитывать и риск нежелательных явлений. Потенциальное влияние ИГКС на линейный рост тела у детей – один из наиболее острых вопросов по **безопасности** этих препаратов. В исследовании MOSAIC [14] было показано, что прибавка роста за год у детей, получавших ФП, была на 0,4 см меньше, чем при приеме монтелукаста. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании оценивалась скорость роста тела у детей ($n = 360$) при терапии **беклометазона дипропионатом** (БДП) или монтелукастом в сравнении с плацебо [16]. Дети в возрасте 6,4–9,4 года получали в течение 56 нед БДП (200 мкг 2 раза в сутки), монтелукаст (5 мг/сут) или только плацебо. Доля дней с потребностью в β_2 -агонистах была больше в группе монтелукаста (10,6%), чем в группе БДП (6,7%), по потребности в пероральных ГКС эти группы не различались. Скорость линейного роста тела при терапии монтелукастом и приеме плацебо была одинаковой, а при лечении БДП – на 0,8 см в год меньше ($p < 0,001$), что сопровождалось нарушениями со стороны маркеров костеобразования.

Важный фактор, особенно у больных легкой БА, – простота терапии монтелукастом (пероральный прием 1 раз в сутки) и связанный с ней **уровень комплайнса**. В открытом рандомизированном исследовании у детей с легкой персистирующей БА в возрасте 6–11 лет ($n = 124$) сравнивали эффективность, безопасность и комплайнс при терапии монтелукастом (5 мг на ночь) или БДП (по 100 мкг 3 раза в сутки) на протяжении 6 мес [17]. При равной эффективности (по частоте обострений, требующих приема пероральных ГКС, динамике функциональных показателей, числу пропущенных из-за БА учебных дней) комплайнс и субъективная удовлетворенность лечением (как у детей, так и у их родителей) в группе АЛР оказались значительно выше.

АЛР в комбинации с ИГКС

АЛР могут быть добавлены к терапии ИГКС при среднетяжелом и тяжелом течении БА в случае недостаточного контроля заболевания [13]. Такая рекомендация основана на доказанном аддитивном эффекте АЛР у больных БА, получающих ИГКС.

В рандомизированном двойном слепом исследовании [18] оценивали эффект от добавления к лечению монтелукаста (10 мг/сут) при БА, не полностью контролируемой терапией БДП (200 мкг 2 раза в сутки). Пациенты с **объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду** (ОФВ₁) 50–85% от должного и наличием симптомов, несмотря на прием БДП, после 4 нед вводного периода были разделе-

ны на 4 группы: монтелукаст + БДП; таблетки плацебо + БДП; монтелукаст + ингалятор плацебо; 2 препарата плацебо. Добавление монтелукаста к терапии БДП привело к достоверному увеличению ОФВ₁, уменьшению дневных и ночных симптомов. При терапии только монтелукастом контроль БА несколько ухудшился, но не до такой степени, как при приеме только плацебо. Таким образом, при сочетанном лечении ИГКС и АЛР их эффекты суммируются, позволяя достичь лучшего контроля БА.

Аддитивный эффект АЛР показан и при добавлении их к терапии будесонидом (многоцентровое рандомизированное двойное слепое **исследование CASIOPEA**) [19]. В исследование включались взрослые больные БА с ОФВ₁ >55% от должного и сохраняющимися симптомами на фоне лечения будесонидом в дозе 400–1600 мкг/сут. После вводного периода пациенты в течение 16 нед получали прежнюю дозу будесонида в сочетании с монтелукастом либо с плацебо. В группе монтелукаста наблюдалось на 35% меньше дней “с ухудшением” (хотя бы один из признаков: усиление симптомов более чем на 50%, неоднократные пробуждения ночью от БА, увеличение потребности в β_2 -агонистах более чем на 70%, снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 20% и более, внеплановое обращение за медицинской помощью), чем в группе плацебо. Также при лечении монтелукастом было в 1,5 раза больше дней, “свободных от астмы” (использование не более 2 доз β_2 -агониста и отсутствие ночных симптомов) – 66% (в группе плацебо – 42%, $p = 0,001$). Добавление к лечению монтелукаста сопровождалось улучшением и по другим показателям: частоте ночных пробуждений от симптомов БА, потребности в β_2 -агонистах и ПСВ.

Важные результаты получены в масштабном **исследовании СОМРАСТ** [20]. Взрослые пациенты ($n = 889$) с неадекватным контролем БА при лечении будесонидом в дозе 800 мкг/сут были разделены на 2 группы, получавшие в течение 12 нед будесонид в дозе 1600 мкг/сут или будесонид 800 мкг/сут в сочетании с монтелукастом 10 мг/сут. Средняя ПСВ за последние 10 нед лечебного периода увеличилась в группах в равной степени, однако в первые 3 дня терапии прирост ПСВ происходил быстрее в группе комбинированной терапии (20,1 и 9,6 л/мин, $p < 0,001$). По улучшению остальных параметров контроля БА (потребность в β_2 -агонистах, дневные и ночные симптомы, обострения БА, “свободные от астмы” дни, качество жизни), а также по переносимости лечения группы не различались. Таким образом, у больных с недостаточным контролем БА добавление монтелукаста к терапии ИГКС обеспечивает такое же улучшение контроля, как удвоение дозы ИГКС.

АЛР при среднетяжелой/тяжелой БА в качестве терапии, дополнительной к ИГКС, служат определенной альтернативой **β_2 -агонистам длительного действия** (ДД), а также могут применяться совместно с ними. Эти два класса препаратов сравнивались между собой при добавлении к терапии ИГКС в ряде исследований. По сравнению

с АЛР β_2 -агонисты ДД приводили к большему приросту функциональных показателей, особенно у больных с выраженной обратимой обструкцией [21]. Однако в двух других исследованиях [22, 23] эффективность салметерола и монтелукаста при добавлении к терапии ИГКС оказалась равной. Улучшение симптомов и функциональных показателей у больных с легкой/среднетяжелой БА было одинаковым при сочетании ИГКС с салметеролом или монтелукастом, однако воспаление в дыхательных путях уменьшилось сильнее при использовании монтелукаста [22]. В масштабном (n = 1490) 48-недельном исследовании салметерол и монтелукаст в качестве препаратов второй линии обладали равной эффективностью в предотвращении обострений БА, но это достигалось за счет разных механизмов: салметерол в большей степени улучшал симптомы и функцию легких, а монтелукаст уменьшал активность воспаления [23].

При выборе между АЛР и β_2 -агонистами ДД предлагается ориентироваться на те параметры, которые необходимо улучшить у конкретного больного [8]. Если при терапии ИГКС сохраняются нарушения функции дыхания, то более показано присоединение β_2 -агонистов ДД, а при выраженной активности воспаления в бронхах (о чем свидетельствуют высокая степень бронхиальной гиперреактивности, эозинофилия мокроты или крови, повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе) и при сочетании БА с АР препаратами выбора могут служить АЛР. О высокой бронхиальной гиперреактивности можно судить не только по результатам инструментального обследования (тест с метахолином), но также по данным анамнеза (приступы при контакте с холодным воздухом, при физической нагрузке и т.д.) и пикфлоуметрии (выраженная вариабельность ПСВ).

Применение АЛР при аллергическом рините

Под эгидой Всемирной организации здравоохранения были разработаны рекомендации по диагностике и лечению АР в контексте его взаимосвязей с БА – “Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму” (“Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma” (ARIA)). Впервые программа ARIA, построенная на принципах доказательной медицины, опубликована в 2001 г., а в последующем она была кардинально переработана и дополнена в 2007 г. [24]. В этом документе нашли отражение многосторонние и тесные взаимовлияния АР и БА, которые описываются концепцией “единая дыхательная система, единое заболевание”.

АЛР занимают одну из ключевых позиций в ряду лекарственных препаратов, используемых для лечения АР у детей и взрослых (таблица). Монтелукаст доказал свою эффективность при сезонном АР, причем она оказалась эквивалентной H_1 -блокатору лоратадину [25, 26]. Монтелукаст способен уменьшать и предупреждать симптомы со стороны носа и глаз, в том числе положительно влиять на зало-

Уровень доказательности рекомендаций по применению лекарственных препаратов при АР [24]

Класс препаратов	Сезонный АР		Круглогодичный АР	
	взрослые	дети	взрослые	дети
Пероральные H_1 -блокаторы	A	A	A	A
Интраназальные H_1 -блокаторы	A	A	A	A
Интраназальные ГКС	A	A	A	A
Антагонисты лейкотриенов	A	A	B	–
Интраназальные кромоны	A*	A*	A*	A*
Моноклональные антитела к IgE	A	A	A	A

Примечания. Уровень доказательности A – рекомендации основаны на данных нескольких рандомизированных контролируемых исследований и/или метаанализов. Уровень доказательности B – рекомендации основаны на данных 1 рандомизированного контролируемого исследования или 1 метаанализа. * Большинство исследований включали небольшое число пациентов.

женность носа. При профилактическом применении до начала сезона поллинозиса монтелукаст в сочетании с цетиризинам предупреждал симптомы АР и уменьшал аллергическое воспаление в слизистой оболочке носа [27]. При круглогодичном АР данные исследований по монтелукасту оказались противоречивыми [24].

При сочетании сезонного АР с БА антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть препаратами выбора, так как они положительно влияют на симптомы обоих заболеваний (в отличие от H_1 -блокаторов, которые не показаны для лечения БА) [28, 29]. Как было показано в исследовании COMPACT, у больных БА с сопутствующим АР добавление монтелукаста к терапии будесонидом эффективнее купировало бронхиальную обструкцию, чем удвоение дозы будесонида [20]. Это особенно важно, поскольку наличие АР утяжеляет течение БА, приводя к большей частоте приступов и обращений за неотложной помощью [30].

Заключение

Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов, обладающих системным противовоспалительным эффектом, обосновано при бронхиальной астме и аллергическом рините. На основании доказательств, полученных в крупных рандомизированных клинических исследованиях, АЛР рекомендованы международными согласительными документами в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА и в комбинации с ИГКС при более тяжелых формах заболевания. Монтелукаст (Сингуляр) доказал свою эффективность и при сезонном АР. Особенно показан прием монтелукаста больным, у которых БА сочетается с сезонным АР. К достоинствам Сингуляра относятся его высокая безопасность и простота применения, обеспечивающая высокий комплайнс.

Список литературы

- Samuelsson B. // Science. 1983. V. 220. P. 568.
- Wenzel S.E. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1990. V. 142. P. 112.
- Howarth P.H. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 133.
- Diamant Z., Sampson A.P. // Clin. Exp. Allergy. 1999. V. 29. P. 1449.
- Ravasi S. et al. // Biochem. Pharmacol. 2002. V. 63. P. 1537.
- Hay D.W. // Chest. 1997. V. 111. P. 35.
- Sampson A.P. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. P. 49.
- Diamant Z., Molen T.V.D. // Respir. Med. 2005. V. 99. P. 655.
- Dworski R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 149. P. 953.
- Leff J.A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. A. 977.
- Reiss T.F. et al. // Arch. Intern. Med. 1998. V. 158. P. 1213.
- Bousquet J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 108. № 5. Pt. 2. P. 147.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006 // www.ginasthma.com
- Garcia M.L.G. et al. // Pediatrics. 2005. V. 116. P. 360.
- Zeiger R.S. et al. // Amer. J. Med. 2005. V. 118. P. 649.
- Becker A.B. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. V. 96. P. 1.
- Maspero J.F. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2001. V. 17. P. 96.
- Lavolette M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 1862.
- Vaquerizo M.J. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 204.
- Price D.B. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 211.
- Fish J.E. et al. // Chest. 2001. V. 120. P. 423.
- Wilson AM. et al. // Chest. 2001. V. 119. P. 1021.
- Bjerner L. et al. // Thorax. 2003. V. 327. P. 891.
- ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) Report 2007 // www.whiar.org
- van Adelsberg J. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003. V. 90. P. 214.
- Meltzer E.O. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 105. P. 917.
- Kurowski M. et al. // Allergy. 2004. V. 59. P. 280.
- Busse W.W. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. V. 96. P. 60.
- Philip G. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2004. V. 20. P. 1549.
- Bousquet J. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2005. V. 35. P. 723.

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"


**Клинические исследования. 2-е изд., испр. и доп.
(автор О.Г. Мелихов)**

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложены основные теоретические и практические аспекты клинических исследований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу специалистов – минимизировать риск, которому подвергаются участвующие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные данные о свойствах нового лекарственного средства. Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, вопросы планирования, проведения и контроля качества. Особое внимание уделено этическим вопросам.

Второе издание (первое издание выпущено в 2003 г.) дополнено сведениями о нормативных документах Российской Федерации и международных организаций, вышедших в свет в период с 2004 по 2007 г. 200 с.

Для специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей и всех тех, кто интересуется процессом разработки новых лекарственных средств.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru