

Ингибиторы рецепторов лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы у детей

Д.Ш.Мачарадзе

Детская городская поликлиника №102, Москва

Ингибиторы рецепторов лейкотриенов – относительно новый класс антиастматических средств нестероидного ряда, оказывающих выраженное противовоспалительное действие за счет подавления активности медиаторов аллергии – цистеиновых лейкотриенов. Опыт применения зафирлукаста и монтелукаста в педиатрической практике за рубежом и по данным отечественной научной литературы свидетельствует о высокой терапевтической эффективности и безопасности этих средств при лечении бронхиальной астмы у детей. Согласно результатам собственных исследований, антилейкотриеновые препараты способствуют улучшению клинического течения заболевания, толерантности физической нагрузки и значительному снижению потребности в бронходилататорах у детей со среднетяжелой формой бронхиальной астмы.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, антилейкотриеновая терапия, зафирлукаст, монтелукаст, астма физического напряжения

Leukotriene receptor inhibitors in therapy of bronchial asthma in children

D.Sh.Macharadze

Children's Municipal Polyclinic N102, Moscow

Leukotriene receptor inhibitors are known to be a relatively new class of nonsteroidal-series anti-asthmatic drugs possessing a pronounced anti-inflammatory action at the expense of inhibiting the activity of allergy mediators – cysteinic leukotrienes. The experience with zafirlukast and montelukast in paediatric practice abroad and according to data of the national scientific literature is indicative of high therapeutic efficiency and safety of these drugs in treatment of bronchial asthma in children. According to the findings of own studies, antileukotrienic drugs promote improvement of the clinical course of the disease, tolerance to physical load, and considerably decreased needs in bronchodilators in children with moderate-severity form of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, children, antileukotrienic therapy, zafirlukast, montelukast, asthma of effort

Известно, что при лечении бронхиальной астмы кроме слабоеффективных, а ингаляционные и системные глюкокортикоиды имеют немало побочных явлений. Разработка нового класса антиастматических препаратов – модификаторов лейкотриенов стала наиболее значимым достижением в фармакотерапии бронхиальной астмы за последние 30 лет.

Об основной биологической роли цистеиновых лейкотриенов и их клиническом эффекте свидетельствует тот факт, что у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой провокационный тест лейкотриенов C4 и D4 приводит к бронхоспазму и селективному повышению уровня эозинофилов и нейтрофилов, инфильтрирующих дыхательные пути [1, 2]. Обострение бронхиальной астмы, а также бронхопровокационные тесты аллергеном, физической нагрузкой, холодным воздухом и аспирином также сопровождаются значительным повышением уровня экскреции лейкотриенов с мочой [3].

На сегодня получены 3 группы препаратов, способных влиять на синтез лейкотриенов, среди которых наиболее широкое клиническое применение нашли антагонисты лейкотриеновых рецепторов – зафирлукаст, монтелукаст, а также ингибитор биосинтеза лейкотриенов – zileuton. В клинических исследованиях продемонстрировано улучшение функциональных показателей легких (повышение объема форсированного выдоха за 1 с – ОФВ₁) и симптоматики бронхиальной астмы, снижение потребности в β₂-агонистах и системных и ингаляционных глюкокортикоидах у больных, принимавших антилейкотриеновую терапию [3–6]. Считается, что модификаторы лейкотриенов способны, в отличие от глюкокортикоидов, приостанавливать нарастающую гипертрофию гладких мышц бронхов [3].

Таблетированная форма препаратов способствует поддержанию высокого уровня комплаенса, по сравнению с ингаляционными средствами терапии бронхиальной астмы; системная биоактивность модификаторов лейкотриенов способствует проявлениям их эффекта в коже (хроническая крапивница), слизистой оболочке глаз и носа (риноконъюнктивальный синдром); помогает в контроле сопутствующих atopических заболеваний, особенно в сочетании с H1-блокаторами [7].

Для корреспонденции:

Мачарадзе Дали Шотаевна, доктор медицинских наук, врач-аллерголог детской городской поликлиники №102,

Адрес: 127549, Москва, ул. Мурановская, 12 «В»

Телефон: (095) 407-7088

Статья поступила 17.12.2002 г., принята к печати 28.03.2003 г.

В новом проекте GINA (2002) уже определено место модификаторов лейкотриенов в лечении бронхиальной астмы у детей и взрослых: они могут представлять альтернативу малым дозам ингаляционных глюкокортикоидов, а также быть полезными при средней и тяжелой формах заболевания [8]. Генетически обусловленный полиморфизм в системе 5-липоксигеназы, лейкотриен C4-синтазы или рецепторов лейкотриенов типа 1 может предопределять отсутствие чувствительности к этому ряду лекарственных средств у некоторых пациентов с бронхиальной астмой [7].

Известно, что глюкокортикоиды слабо влияют на синтез цистеиновых лейкотриенов, а также на некоторые процессы ремоделинга как у больных БА, так и здоровых лиц [7, 9, 10]. Важен тот факт, что противовоспалительный эффект модификаторов лейкотриенов усиливается при их сочетании с глюкокортикоидами [4, 5].

Проведенное нами ранее исследование показало значительное улучшение переносимости физической нагрузки у больных с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой после дополнительного назначения монтелукаста в дозе 5 мг на ночь (см. рисунок) [11].

Целью настоящей работы была оценка терапевтической эффективности зафирлукаста у детей со средней степенью тяжести бронхиальной астмы, принимавших и не принимавших ингаляционные глюкокортикоиды [12].

Пациенты и методы

Всем больным, включенным в исследования, функциональные показатели легких изучали с помощью компьютерной флоуметрии по программе «Спиротест». Показатели кривой поток – объем включали: ОФВ₁ и объемные скорости выдоха – МОС_{25%}, 50%, 75%. Статистическую обработку полученных данных проводили по *t*-критерию Стьюдента.

В открытом рандомизированном исследовании пациенты были разделены на две параллельные группы:

1. Больные (*n* = 8) с исходным ОФВ₁ 69–79% от должного, имевшие плохо контролируемое течение заболевания на фоне приема Кропоза, Теопэка, Вентолина и ранее не принимавшие ингаляционные глюкокортикоиды. В течение

3–4 нед наблюдения до лечения зафирлукастом у детей сохранялись суточное колебание пикфлоуметрии более 15% и потребность в Вентолине чаще 2 раз в нед.

2. Пациенты (*n* = 9), оканчивающие прием ингаляционных глюкокортикоидов в связи с достигнутым контролем над симптомами астмы. Эти дети имели стабильное течение средней формы заболевания, ОФВ₁ > 80%, суточное колебание пикфлоуметрии менее 10%. Они получали 200–400 мкг беклометазона или флутиказона в течение 3–4 мес на фоне кромонов.

Всем больным был назначен зафирлукаст 40 мг в сутки на срок 3 мес, Вентолин – по потребности. У больных 2-й группы через 2 нед после приема зафирлукаста дозу ингаляционных глюкокортикоидов снизили вдвое, а затем полностью их отменили. Два ребенка из 1-й группы в течение 3 нед продолжали принимать Теопэк, остальные – Кропоз 3 раза в сутки.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты показали, что в процессе приема зафирлукаста у больных 1-й группы, не получавших ингаляционные глюкокортикоиды, прирост ОФВ₁ составил 6% через 1 мес и достиг статистически достоверных различий к концу 2–3-го мес (*p* < 0,05) (табл. 1). Среднее значение ОФВ₁ у больных 2-й группы, которым на фоне зафирлукаста отменили ингаляционные глюкокортикоиды, практически не изменилось в течение всего срока наблюдения. Отмечалась положительная динамика показателей МОС (см. табл. 1).

Изменился также характер дневных и ночных проявлений бронхиальной астмы. Так, пациенты 1-й группы, имевшие до лечения зафирлукастом большую частоту симптомов по сравнению с больными 2-й группы, к концу наблюдения в дневниках самоконтроля отметили трехкратное уменьшение потребности в Вентолине (27 ингаляций в мес в начале терапии и 7 ингаляций через 3 мес лечения зафирлукастом). Через 2–3 мес после окончания приема зафирлукаста у 2 больных 1-й группы и 5 больных из 2-й группы возникло обострение болезни, что явилось показанием к назначению ингаляционных глюкокортикоидов или повторного курса зафирлукаста.

Полученные данные позволили предположить, что эффект препарата у больных 1-й группы, имевших плохо контролируемое течение бронхиальной астмы, сопоставим с действием низких и средних доз ингаляционных глюкокорти-

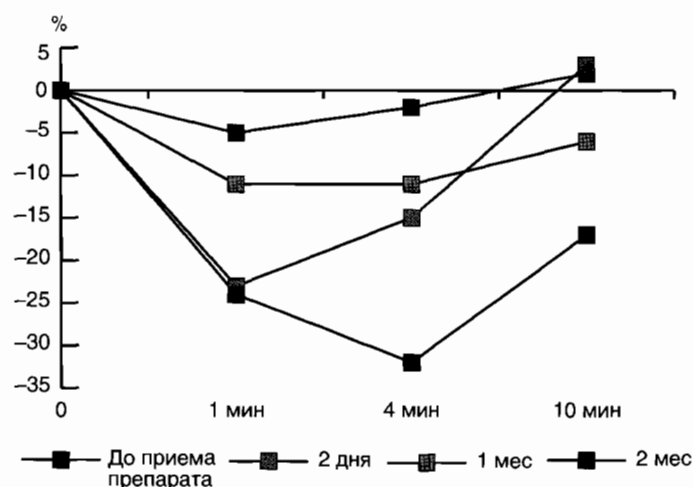


Рисунок. Динамика показателей теста с физической нагрузкой до применения монтелукаста, через 2 дня, 1 и 2 мес на фоне его приема.

Таблица 1. Динамика (в %) показателей кривой поток – объем у детей со средней степенью бронхиальной астмы в процессе лечения зафирлукастом

Параметры	Исходно	1 мес	Срок лечения 2 мес	3 мес
ОФВ ₁				
1-я группа	79,8 ± 3,7	85,9 ± 4,6	92,9 ± 3,2*	97,6 ± 7,1*
2-я группа	90,1 ± 4,4	84,5 ± 6,3	95,3 ± 4,9	92,8 ± 2,3
МОС _{25%}				
1-я группа	66,0 ± 7,0	78,2 ± 6,2	84,0 ± 7,1	70,6 ± 9,3*
2-я группа	74,1 ± 4,1	69,5 ± 7,2	79,7 ± 6,7	79,8 ± 5,3
МОС _{50%}				
1-я группа	51,4 ± 4,6	61,1 ± 3,9	66,2 ± 5,1*	58,6 ± 7,6
2-я группа	59,2 ± 4,9	59,0 ± 7,8	65,3 ± 5,9	65,0 ± 4,2
МОС _{75%}				
1-я группа	44,0 ± 3,8	50,2 ± 2,1	59,1 ± 2,5*	54,2 ± 3,4
2-я группа	55,1 ± 5,2	53,7 ± 8,6	55,7 ± 5,9	62,3 ± 5,7*

* *p* < 0,05 по сравнению с исходным уровнем

коидов. Этот вывод подтверждается результатами наблюдения за пациентами 2-й группы, принимавших глюкокортикоиды до лечения зафирлукастом не менее 3 мес и остававшихся стабильными после отмены топических стероидов на фоне приема зафирлукаста.

В литературе высказываются мнения о комплементарном (аддитивном) действии, возникающем при сочетанном применении антилейкотриеновых и глюкокортикоидных препаратов у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести.

Для доказательства этого мы исследовали эффективность комбинации зафирлукаста и будесонида в ингаляциях у детей со среднетяжелой формой бронхиальной астмы, ранее принимавших ингаляционные глюкокортикоиды. Клиническое состояние больных оценивали по симптомам заболевания, потребности в β_2 -агонистах и динамике показателей спирометрии в начале исследования, через 1 и 2 мес терапии зафирлукастом.

Мы наблюдали 15 больных в возрасте 10–14 лет, из которых 8, помимо зафирлукаста, получали ингаляционные глюкокортикоиды (1-я группа), а 7 – только зафирлукаст (2-я группа).

Полученные результаты свидетельствуют о более благоприятном влиянии на функцию легких сочетанного применения зафирлукаста и будесонида в ингаляциях. Так, у больных 1-й группы при более низком исходном уровне ОФВ₁ выраженный прирост всех показателей кривой поток – объем был достигнут к концу 1-го месяца терапии и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,001$, $p < 0,05$; табл. 2).

У больных 2-й группы лечение зафирлукастом также способствовало повышению функциональных показателей легких, с достоверным улучшением МОС50% и МОС75% через 2 мес от начала терапии. Максимальный прирост ОФВ₁ к концу 2-го месяца наблюдения составил 20% в 1-й группе больных, и 13% – у детей 2-й группы. Отмечено также значительное снижение количества ингаляций Вентолина к концу лечения (суточная потребность в β_2 -агонисте снизилась в 5–6 раз по сравнению с исходом; $p < 0,05$). В процессе терапии выявлены следующие побочные эффекты зафирлукаста: боль в животе у 1 ребенка, прибавка в массе у девочки с конституциональным ожирением.

Таким образом, во всех случаях у детей с бронхиальной астмой лечение зафирлукастом способствовало повыше-

нию функциональных показателей легких, наиболее выраженному при использовании комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами.

Мы исследовали также влияние проводимой терапии на содержание в крови интерлейкина-2 у детей с бронхиальной астмой [13].

Его концентрация в крови у детей со стабильной бронхиальной астмой средней степени тяжести, принимавших топические стероиды до начала терапии зафирлукастом (1-я группа), составляла $60,45 \pm 15,63$ нг/мл и достоверно не отличалась от показателя у здоровых детей, а также больных 2-й группы, не принимавших ингаляционные кортикостероиды. Однако через $\frac{1}{2}$ мес после отмены ингаляционных стероидов на фоне лечения зафирлукастом уровень интерлейкина-2 в крови детей 1-й группы возрос почти в 3 раза (статистически недостоверное различие).

Заключение

Таким образом, применение модификаторов лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы у детей позволяет уменьшить интенсивность симптомов болезни и улучшить у них переносимость физической нагрузки даже вскоре после начала приема препарата. В случае средней степени бронхиальной астмы зафирлукаст может представлять альтернативу низким и средним дозам топических стероидов. Показано, что зафирлукаст, назначенный в комбинации с низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов или без таковых, оказывает умеренное бронхолитическое действие и предотвращает ухудшение функции легких.

Известно, что глюкокортикоиды – мощные ингибиторы синтеза цитокинов: интерлейкинов-1, -3, -6, -8 [7]. Они тормозят также индукцию гена интерлейкина-2, повышенная экспрессия мРНК которого выявлена в Т-лимфоцитах у стероидорезистентных больных бронхиальной астмой [14]. Показано, что в присутствии высокой концентрации интерлейкина-2 снижается аффинность глюкокортикоидных рецепторов в Т-клетках, и это может быть одной из причин развития стероидной нечувствительности при бронхиальной астме [15].

In vivo глюкокортикоиды слабо влияют на синтез лейкотриенов. Доказано, что прием преднизолона 30 мг, дексаметазона 8 мг или ингалирование 1,6 мг будесонида не влияют на уровень экскреции лейкотриенов С4 с мочой у здоровых лиц [1]. Отсутствует тормозящее действие глюкокортикоидов на синтез лейкотриенов у больных бронхиальной астмой, принимавших перорально преднизон, или ингалирующих флутиказона пропионат [9, 10]. Между тем, несмотря на свой мощный противовоспалительный эффект, глюкокортикоиды не излечивают бронхиальную астму; вскоре после отмены или снижения дозы топических стероидов у 80% больных в бронхоальвеолярном пространстве выявляются почти все признаки ранее имевшегося аллергического воспаления. В связи с этим более рациональной следует считать терапию комбинацией антилейкотриеновых и глюкокортикоидных препаратов, что позволит уменьшить дозу стероидных средств и тем самым снизить риск их побочных явлений. Недавно проведенное исследование подтверждает целесообразность такой терапии: так, при добавлении беклометазона к приему монтелукаста

Таблица 2. Динамика (в %) параметров кривой поток–объем в процессе терапии детей с бронхиальной астмой

Параметр	0 мес	Срок лечения 1 мес	2 мес
ОФВ ₁ , %			
1-я группа	66,1 ± 7,9	89,2 ± 15,2**	86,4 ± 14,8**
2-я группа	79,8 ± 3,7	85,9 ± 4,6	92,9 ± 3,2
МОС25, %			
1-я группа	51,3 ± 6,0	72,1 ± 17,6**	69,3 ± 12,6**
2-я группа	66,0 ± 7,1	78,2 ± 6,2	84,0 ± 7,1
МОС50, %			
1-я группа	41,0 ± 6,9	64,3 ± 16,9**	64,7 ± 14,4**
2-я группа	51,4 ± 4,6	61,1 ± 3,8	66,2 ± 5,1*
МОС75, %			
1-я группа	37,8 ± 8,4	65,2 ± 21,4**	60,5 ± 17,6**
2-я группа	44,0 ± 3,8	50,2 ± 2,1	59,1 ± 2,5*

Звездочками отмечена достоверность различий по сравнению с исходными данными: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

у больных бронхиальной астмой отмечены еще большая супрессия количества эозинофилов периферической крови и достоверное повышение функциональных показателей легких по сравнению с группой пациентов, принимавших ингаляционные глюкокортикоиды или антагонист лейкотриенов по отдельности [5]. Уже через несколько минут после внутривенного введения Сингуляра подтверждено повышение ОФВ₁ в среднем на 18%, тем самым, можно говорить о бронходилатирующей способности антилейкотриеновых препаратов [3]. О стероидосберегающем свойстве модификаторов лейкотриенов свидетельствует возможность значительного снижения (вплоть до отмены) дозы системных глюкокортикоидов у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы [5, 6].

В процессе применения антилейкотриеновой терапии быстрое улучшение функциональных показателей легких наблюдалось у больных бронхиальной астмой любой степени тяжести [3]. Примечательно, что увеличение ОФВ₁ после приема зафирлукаста в большей степени выявлено в группе больных, имевших более низкий исходный уровень ОФВ₁ [6], а в группе детей, получавших монтелукаст, такой прирост не зависел от приема топических стероидов [5].

Сегодня использование антилейкотриеновых препаратов рассматривается, наряду с пролонгированными β_2 -агонистами и метилксантинами, как альтернативная возможность монотерапии средней и тяжелой формы бронхиальной астмы удвоенными (повышенными) дозами ингаляционных глюкокортикоидов [8]. Это особенно важно, если учесть доказанный противовоспалительный эффект модификаторов лейкотриенов по сравнению с пролонгированными бронхолитиками (салметерол, формотерол или теофиллин), которые *in vivo* не проявляют такой достоверно выраженной способности [16].

Очень важный аспект применения модификаторов лейкотриенов – аспириновая астма, поскольку основным звеном сложного патогенеза этого варианта заболевания сегодня признается именно гиперпродукция лейкотриенов [17]. Действительно, применение ингибиторов их активности позволяет не только блокировать аспириновый бронхоспазм, но и улучшить внелегочные (назальные, гастроинтестинальные, кожные) проявления у больных, почти вдвое снизить дозу ингаляционных и системных глюкокортикоидов [7, 17]. Своевременное и правильное диагностирование непереносимости аспирина (других анальгетиков) у детей с бронхиальной астмой имеет не менее важное клиническое значение, чем у взрослых больных. По результатам собственных исследований нами документирована гиподиагностика непереносимости аспирина при астме у детей; она встречается не так редко – у 3% детей с бронхиальной астмой, в то время как типичная аспириновая триада имеет место примерно в 1% случаев [18]. У взрослых такой феномен довольно широко распространен (10–25%) среди больных с тяжелой формой заболевания [17].

Сегодня зафирлукаст и монтелукаст получают миллионы больных бронхиальной астмой зарубежом. Монтелукаст разрешен в США и Европе к применению у детей в возрасте от 2 лет, зафирлукаст назначают детям старше 6–7 лет.

Препараты не имеют опасных побочных эффектов [7, 8], показана их эффективность при лечении других atopических заболеваний [7, 19].

Литература

1. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. Под ред. И.С.Гущина М.; Фармарус Принт 1998, 250.
2. Holgate S., Sampson A. Antileukotriene therapy. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 147–53.
3. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. Ibid 2000, 161: 73–76.
4. Drazen J., Israel E., O. Byrne P. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N Eng J Med 1999; 340: 197–206.
5. Laviolette M., Malmstrom K., Lu S., et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1862–6.
6. Korenblat Ph., Kemp J., Scherger J., et al. Effect of age on response to zafirlucast in patients with asthma in the Accolate clinical experience and pharmacoepidemiology trial (ACCEPT). An Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 217–25.
7. Barnes P. New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. J Allergy Clin Immunol 2000, 106: 5–16.
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.; 2002; 160.
9. Dworski R., Fitzgerald G., Oayr J., Sneller J. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 953–9.
10. O'Shaghnessy K., Wellings R., Gillies B., Fuller R. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E₄ excretion. Am Rev Respir Dis 1993, 147: 1472–6.
11. Мачарадзе Д.Ш., Конакова И.В., Резник И.Б. Опыт использования монтелукаста при астме физической нагрузки у детей. Педиатрия 1999, 2: 45–9.
12. Мачарадзе Д.Ш. Место зафирлукаста при лечении средней степени тяжести бронхиальной астмы у детей. Аллергология 1999, 1: 8–12.
13. Мачарадзе Д.Ш. Влияние Аколата на уровень ИЛ-2 крови у детей с бронхиальной астмой. Педиатрия 2000, 5: 61–4.
14. Barnes P. Antiinflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. Clin Science 1998, 94: 557–72.
15. Lee T., Brattsand R., Leung D.. Corticosteroid action and resistance in asthma. Am. J. Respir. Cell Mol Biol 1996; 154 (Suppl). 1–79.
16. Spoelstra F., Kauffman H., Hovenga H., et al. Effects of budesonide and formoterol on eosinophil activation, induced by human lung fibroblasts. Am J Respir Crit Care Med 2000, 162: 1229–34.
17. Szczeklik A., Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 5–13.
18. Мачарадзе Д.Ш., Сидоренко И.В. Распространенность непереносимости аспирина и аспириновой астмы у детей с бронхиальной астмой. Аллергия, астма и клиническая иммунология 2002, 6: 3–10.
19. ДеБуске Л. Использование антилейкотриеновых и антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний. Астма 2001; 2(1): 77–9.