

# Место антагонистов лейкотриеновых рецепторов в длительной терапии бронхиальной астмы

**Н.П. Княжеская**

Программа, получившая название “Глобальная инициатива по бронхиальной астме” (Global Initiative for Asthma – GINA), была разработана в 1995 г. и объединила результаты различных научных исследований в области диагностики и лечения **бронхиальной астмы** (БА). Документы программы GINA получили широкое распространение в различных странах, в том числе и в России; в рамках этой программы проводились рабочие встречи с врачами, семинары, симпозиумы и т.д.

Обновленная версия GINA появилась в 2002 г.: в ней появились указания на уровень доказательности того или иного положения, что очень важно для оценки значимости представленной информации. В этой же версии впервые прозвучало, что у большинства больных уровень контроля БА остается крайне низким. Почти каждый третий больной БА как минимум 1 раз в месяц просыпается ночью из-за симптомов БА, более половины больных имеют ограничения физической активности, более трети вынуждены пропускать занятия в школе или отсутствовать на работе из-за БА. Причины такой ситуации многочисленны, но не последнюю роль в этом играют недостаточная осведомленность врачей о патогенезе БА и выбор неправильной тактики лечения.

Чтобы сделать возможным достижение контроля БА, Исполнительный комитет GINA рекомендовал применять подход к лечению БА в зависимости от уровня ее контроля, а не степени тяжести. Согласно рекомендациям GINA-2006, основной задачей лечения БА является достижение и поддержание контроля БА, который предусматривает, что у пациентов отсутствуют симптомы болезни и потребность в препаратах неотложной помощи (или они минимально выражены), нет ограничений в повседневной деятельности и крайне низка частота обострений. Достижение контроля БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии (см. рисунок на с. 7 в настоящем выпуске журнала).

**Рекомендации по лечению** сконцентрированы вокруг четырех основных аспектов:

- использование показателей функции внешнего дыхания для объективного отражения состояния пациента и мониторингирования ответа на проводимую терапию;
- выявление и элиминация факторов, усугубляющих симптомы, провоцирующих обострения и поддерживающих воспаление дыхательных путей;
- адекватное фармакологическое лечение для купирования бронхоконстрикции и предотвращения/устранения воспаления дыхательных путей;
- достижение партнерских отношений между пациентом и врачом.

Итак, цель лечения БА – достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями БА. **Критерии хорошо контролируемой БА:**

- отсутствие дневных симптомов (не чаще 2 эпизодов в неделю);
- отсутствие ограничений повседневной активности, включая физические нагрузки;
- отсутствие ночных симптомов и пробуждений из-за БА;
- отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (не чаще 2 эпизодов в неделю);
- нормальные или близкие к нормальным показатели функции внешнего дыхания;
- отсутствие обострений.

В GINA-2006 подчеркивается, что увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля над БА и необходимость пересмотра терапии.

Итак, GINA-2006 поставила перед врачом важную задачу – добиться контролируемого течения БА. При этом **антилейкотриеновые препараты** рассматриваются в качестве средств, способствующих дополнительному противовоспалительному эффекту (см. рисунок на с. 7 в настоящем выпуске журнала). Надо заметить, что определенное место отводилось этой группе препаратов и в предыдущих версиях GINA, однако до последнего времени их роль была не вполне определена. Наиболее часто антилейкотриеновые препараты назначались при клинко-патогенетических вариантах БА с повышенной продукцией **лейкотриенов** (ЛТ) – аспириновой БА, постнагрузочном бронхоспазме и т.д. Исследования последних лет продемонстрировали, что антилейкотриеновые препараты оказывают

**Надежда Павловна Княжеская** – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

противовоспалительный эффект при БА, в том числе и дополнительный эффект при сочетании с ИГКС.

### Антилейкотриеновые препараты

ЛТ синтезируются из арахидоновой кислоты, которая высвобождается при иммунной или неиммунной стимуляции различных клеток воспаления (тучных клеток, эозинофилов, базофилов и др.). Арахидоновая кислота подвергается метаболизму под действием циклооксигеназы (с образованием простагландинов и тромбоксанов) и 5-липоксигеназы – с образованием ЛТ. ЛТ – очень сильные медиаторы, оказывающие действие уже в наномолярных концентрациях. Лейкотриены  $C_4$ ,  $D_4$  и  $E_4$  образуются в течение 5–10 мин после активации тучных клеток и базофилов. ЛТ участвуют в патогенезе многих проявлений БА, включая бронхоконстрикцию, гиперреактивность дыхательных путей, отек слизистой оболочки и гиперсекрецию слизи.

Антилейкотриеновые препараты включают в себя **антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР)** и препараты, ингибирующие синтез лейкотриенов. Ингибитором 5-липоксигеназы является zileuton, который не нашел широкого применения в клинической практике. К АЛР относятся зафирлукаст, **монтелукаст** (Сингуляр), побилукаст, пранлукаст. Наиболее часто в клинике применяются монтелукаст (Сингуляр) и зафирлукаст (Аколат).

### Противоастматическая активность АЛР

Данные литературы убедительно свидетельствуют о значительной противоастматической активности АЛР. Экспериментальными исследованиями показано, что АЛР препятствуют развитию бронхоспазма и снижают количество воспалительных клеток (лимфоцитов и эозинофилов) в бронхоальвеолярной жидкости. АЛР *in vitro* конкурируют с ЛТ  $D_4$  за связь с рецепторами, которые присутствуют на мембранах клеток легких у морских свинок и человека. Сродство АЛР с рецептором выше, чем у естественного лиганда, примерно в 2 раза. АЛР блокируют действие ЛТ  $D_4$  и  $E_4$  в отношении спазма гладкой мускулатуры изолированной трахеи морской свинки, но не блокируют спазм, вызванный ЛТ  $C_4$ . Под влиянием АЛР уменьшается концентрация медиаторов воспаления в зоне развития воспалительного процесса и тормозится заключительная фаза антиген-индуцированного бронхоспазма.

АЛР блокируют ранний и поздний ответ на воздействие антигена, оказывают бронхопротективное действие в отношении бронхоспазма, вызываемого холодом или ацетилсалициловой кислотой. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что АЛР предупреждают развитие симптомов БА, увеличивают объем форсированного выдоха за 1-ю секунду при легкой и среднетяжелой БА, уменьшают потребность в  $\beta_2$ -агонистах.

АЛР монтелукаст и зафирлукаст в настоящее время широко применяются в базисной терапии БА как препараты для длительного контроля заболевания. АЛР хотя и уступают по эффективности низким дозам ИГКС, улучшают течение

БА и уменьшают симптомы, воздействуя на бронхиальную гиперреактивность и воспаление в дыхательных путях, снижают частоту обострений БА. АЛР применяются перорально, что позволяет избежать возможных проблем с техникой ингаляции и служит выходом, если пациент не желает проводить ингаляционную терапию. АЛР эффективны также при аллергическом рините, что позволяет применять их у пациентов с сочетанием легкого аллергического ринита и легкой атопической БА.

Продукты липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты играют важную роль при всех клинко-патогенетических вариантах БА. Но есть особые варианты БА, при которых резко возрастает синтез ЛТ. Особое место среди них занимает аспириновая БА. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным препаратам наблюдается приблизительно у 2,5–10% пациентов с БА. Считается, что эта анафилактическая реакция возникает в результате ингибирования простагландинсинтетазы и сдвига метаболизма арахидоновой кислоты в сторону синтеза ЛТ. При аспириновой БА отмечается значительное повышение содержания ЛТ в бронхиальном лаваже, в моче и в назальном секрете в сравнении с другими вариантами БА, а провокация лизин-ацетилсалициловой кислотой дополнительно резко увеличивает количество ЛТ в этих средах. Помимо аспириновой БА, повышенный синтез ЛТ свойствен синдрому постнагрузочного бронхоспазма (астма физического усилия), “холодовой” и атопической БА. Эти клинко-патогенетические варианты БА объединяют термином “бронхиальная астма с повышенным метаболизмом лейкотриенов”. В ряде исследований убедительно продемонстрирована эффективность Сингуляра при аспириновой БА, постнагрузочном бронхоспазме, а также при сочетании БА и аллергического ринита.

### Безопасность АЛР

АЛР являются высокбезопасными препаратами. Ранее с приемом АЛР связывали некоторые случаи заболевания синдромом Черджа–Стросс. Однако анализ историй болезни этих немногочисленных пациентов показал, что во всех случаях к манифестации легочного васкулита, протекавшего под маской тяжелой БА, привела отмена терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС). Как полагают, синдром Черджа–Стросс маскировался приемом системных ГКС и проявлялся на фоне снижения их дозы после начала терапии АЛР.

Следует отметить высокую безопасность Сингуляра. При выборе эффективных доз препарата исследования проводились со следующими дозировками: 5, 10, 50, 100 и 200 мг. Было установлено, что эффективная доза Сингуляра составляет 5 мг у детей в возрасте от 6 до 14 лет и 10 мг у детей старше 14 лет и взрослых. При этом безопасность препарата оставалась одинаковой во всем исследованном диапазоне доз. В рамках проведенных клинических исследований количество нежелательных эффектов Сингуляра было минимальным и сопоставимым с плацебо. Клиничес-

кие и лабораторные данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности Сингуляра как у взрослых (в том числе пожилых людей), так и у детей.

У взрослых больных БА не было выявлено симптомов передозировки при приеме Сингуляра в дозе >200 мг/сут в течение 22 нед и в дозе 900 мг/сут в течение 1 нед. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием  $\geq 150$  мг/сут).

### Сочетание АЛР и ИГКС при БА

Довольно долгое время оставался открытым вопрос об эффективности сочетанной терапии ИГКС и АЛР при БА. В экспериментах было показано, что ИГКС и системные ГКС достоверно не влияют на экскрецию лейкотриенов с мочой. В связи с этим была выдвинута гипотеза о необходимости сочетанной терапии ИГКС и АЛР.

Целью плацебоконтролируемого **исследования CASIOPEA** (CApacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) было изучение влияния АЛР монтелукаста (Сингуляра) на эффективность терапии БА в сочетании с ИГКС. В исследовании приняли участие более 700 пациентов с легкой и среднетяжелой персистирующей БА, постоянно принимающих ИГКС будесонид. Получены следующие результаты:

- монтелукаст обладает противовоспалительным эффектом при БА;
- комбинация монтелукаста и ИГКС обеспечивает более выраженный противовоспалительный эффект, чем монотерапия ИГКС;
- комбинация монтелукаста и ИГКС достоверно улучшает контроль БА в сочетании как с низкими, так и с высокими дозами будесонида;
- при комбинированном применении монтелукаста и ИГКС противовоспалительный эффект развивается быстрее, чем при монотерапии будесонидом;
- комбинация монтелукаста с будесонидом обладает хорошей переносимостью.

Было проведено большое количество исследований, убедительно доказывающих, что назначение АЛР способствует снижению поддерживающей дозы ИГКС.

Об эффективности сочетанной терапии ИГКС и АЛР у больных БА можно также судить по результатам **исследования COMPACT** (Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy). В данном исследовании оценивалась эффективность сочетанной терапии ИГКС и Сингуляром в сравнении с удвоением дозы ИГКС. Пациентов с недостаточным контролем БА на фоне приема будесонида в дозе 800 мкг/сут рандомизировали на две группы, одна из которых получала будесонид 800 мкг/сут и монтелукаст, а другая – будесонид 1600 мкг/сут. Первичным критерием эффективности служила утренняя пиковая скорость выдоха, вторичными – дневные и ночные симптомы БА, частота использования  $\beta_2$ -агонистов, количество

обострений БА, показатели качества жизни и число эозинофилов в периферической крови.

Наибольший эффект был достигнут у пациентов в группе сочетанной терапии ИГКС и Сингуляром. Добавление к терапии монтелукаста (Сингуляра) уже в первые трое суток значительно улучшило показатели утренней пиковой скорости выдоха. В обеих группах наблюдалось уменьшение ночных и дневных симптомов БА, уменьшилась потребность в  $\beta_2$ -агонистах, увеличилось количество дней без симптомов БА, улучшилось качество жизни, а также уменьшилось содержание эозинофилов в периферической крови. Однако в группе сочетанной терапии улучшение развивалось быстрее.

Результаты исследования COMPACT были весьма убедительными и неоднократно анализировались. В 2006 г. были опубликованы данные такого дополнительного анализа. Оказалось, что сочетанная терапия будесонидом и монтелукастом была наиболее эффективной у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом. Это стало дополнительным аргументом при выборе терапии у пациентов с сочетанием БА и аллергического ринита.

### Заключение

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются противовоспалительными препаратами, позволяющими улучшить контроль БА. Новые данные об эффективности АЛР позволили расширить показания к их применению, что нашло свое отражение в рекомендациях GINA-2006. АЛР в виде монотерапии могут быть рекомендованы при легком течении БА (ступень 2), а в комбинации с ИГКС – при более тяжелых формах заболевания (начиная со ступени 3).

### Рекомендуемая литература

- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
- Drazen J.M. // Pharmacotherapy. 1997. V. 17. № 1. Pt. 2. P. S22.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006 // www.ginasthma.com.
- Gronke L. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2002. V. 32. P. 57.
- Holgate S., Dahlen S.-E. SRS-A to Leukotrienes. 1997.
- Holgate S.T. et al. // J. Allerg. Clin. Immunol. 1996. V. 98. № 1. P. 1.
- Kips J.C. et al. // Amer. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 996.
- Knorr B. et al. // JAMA. 1998. V. 279. № 15. P. 1181.
- Lepeleire I. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. 1997. V. 61. P. 83.
- O'Byrne P.M. // Pharmacotherapy. 1997. V. 17. № 1. Pt. 2. P. S31.
- O'Byrne P.M. // Chest. 1997. V. 111. P. S27.
- Okudaira H. // Chest. 1997. V. 111. P. S46.
- Price D.B. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 211.
- Price D.B. et al. // Allergy. 2006. V. 61. P. 737.
- Reiss T.F. // Thorax. 1997. V. 52. № 1. P. 45.
- Shleimer R.P. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. № 6. Pt. 2. P. S28. ●