

Роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы

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) [2], а также при аллергическом рините [3]. Этот патогенетический механизм аллергического воспаления активно исследовался, что привело к созданию в 1990-х годах нового класса лекарственных препаратов – **антагонистов лейкотриеновых рецепторов** (АЛР), включающего три препарата: зафирлукаст (Аколат), монтелукаст натрия (Сингуляр) и пранлукаст (в РФ не зарегистрирован) [4].

Механизмы действия и эффекты АЛР

Механизм действия АЛР заключается в блокировании ЦЛТ-рецепторов подтипа 1, причем аффинность к рецептору у монтелукаста и зафирлукаста одинакова, превышая таковую у пранлукаста [5]. **Провоспалительные эффекты ЦЛТ при БА** включают:

- стимуляцию хемотаксиса и активацию эозинофилов;
- увеличение проницаемости сосудов с развитием отека;
- усиление секреции слизи;
- торможение мукоцилиарного клиренса;
- кроме того, ЦЛТ вызывают сокращение и пролиферацию миоцитов бронхов [6].

Николай Арнольдович Вознесенский – канд. мед. наук, зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики НИИ пульмонологии Росздрава.

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 противовоспалительные эффекты АЛР усиливаются при сочетанном применении с другими противоастматическими 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 торможением **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]. Кроме того, поскольку АЛР применяются перорально, они способны уменьшать эозинофилию не только в дыхательных путях, но и в крови. У больных средней тяжести БА ($n = 408$), часть которых исходно получала 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 аллергического ринита.

Высказывается также предположение о возможном влиянии АЛР на

процессы **ремоделирования дыхательных путей** при БА [4]. Эти предположения получили подтверждение в недавнем исследовании, в котором монтелукаст тормозил активацию миофибробластов (по данным эндобронхиальной биопсии) у больных легкой БА после провокационного теста с аллергеном [12].

Клиническая эффективность АЛР Монотерапия АЛР

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

Одно из таких исследований – **MOSAIC** (Montelukast Study of Asthma in Children) – проведено у детей в возрасте 6–14 лет с легкой персистирующей БА [14]. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании сравнивалась эффективность монотерапии **монтелукастом натрия** (в дозе 5 мг перорально 1 раз в сутки, $n = 495$) и **флутиказона пропионатом** (ФП, 100 мкг 2 раза в сутки, $n = 499$) на протяжении 12 мес. Основной конечной точкой было число дней, “свободных от лечения” (ДСЛ), т.е. дней без потребности в препаратах для купирования симптомов и обращений за медицинской помощью; при этом пороговым различием был выбран уровень 7% (различие приблизительно на 2 дня в месяц). Исходно у пациентов доля ДСЛ составляла 64%. В группе монтелукаста за время терапии наблюдалось 84,0% ДСЛ, а в группе ФП – 86,7%. Различие между группами по

доле ДСЛ, таким образом, оказалось ниже обозначенного порогового уровня – 2,7% (т.е. менее 1 дня за месяц). По другим оценивавшимся параметрам также была достигнута положительная динамика в обеих группах, но более выраженная в группе ФП. Переносимость обоих режимов терапии была хорошей. Авторы исследования MOSAIC делают заключение о **сопоставимом эффекте монтелукаста и флутиказона** (200 мкг/сут) при монотерапии легкой персистирующей БА у детей: в частности, по влиянию на потребность в препаратах для снятия приступов.

В сходном по дизайну исследовании у взрослых пациентов ($n = 400$) с легкой персистирующей БА [15] были получены аналогичные результаты. Различия в методологии состояли в том, что период исследования был разделен на двойную слепую (12 нед) и последующую открытую фазу (36 нед), а доза монтелукаста у взрослых – 10 мг. Количество ДСЛ во время первой фазы в группе ФП составило 74,9%, в группе монтелукаста – 73,1% (различие незначительно – 1,8%), а во время открытой фазы – 77,3 и 71,1% (различие достоверно – 6,2%). При последующем анализе выяснилось, что преимущества ФП обусловлены его большим эффектом у пациентов с исходно более выраженными функциональными нарушениями, а у остальных больных препараты оказались эквивалентными по достигаемому уровню контроля БА (таким образом, можно говорить о существенной неоднородности группы больных с легкой персистирующей БА).

Очевидно, что при сравнении АЛР с ИГКС (особенно с флутиказоном – наиболее активным препаратом) необходимо учитывать и другие параметры терапии, в частности нежелательные явления. 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 0,41 см меньше, чем при приеме монтелукаста. Другое многоцентровое рандомизи-

рованное двойное слепое исследование было разработано с целью оценки скорости 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 – соответственно на 0,81 и 0,78 см в год меньше ($p < 0,001$), что сопровождалось нарушениями со стороны маркеров костеобразования.

Другой важный фактор, который следует принимать во внимание при выборе терапии, особенно у больных с легкой БА, – **необременительность и простота терапии монтелукастом** (пероральный прием 1 раз в сутки) и связанный с ней **уровень комплайнса**. Иллюстрацией могут служить данные открытого рандомизированного исследования [17], в котором 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. При равной эффективности (по частоте обострений, требующих приема пероральных ГКС, динамике функциональных показателей, числу пропущенных из-за БА учебных дней) уровень комплайнса 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 клинко-функциональные эффекты добавления к лечению монтелукаста (10 мг/сут) при БА, не полностью контролируемой терапией БДП (200 мкг 2 раза в сутки). Пациенты ($n = 642$) 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 разделены на 4 группы: монтелукаст + БДП; таблетки плацебо + БДП; монтелукаст + ингалятор плацебо; два 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. Таким образом, при сочетанном лечении ИГКС и АЛР их эффекты суммируются, позволяя достичь лучшего контроля БА.

Дополнительный эффект АЛР показан и при добавлении их к терапии будесонидом в широком диапазоне доз (многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое **исследование CASIOPEA**) [19]. В исследование включались взрослые больные БА ($n = 639$) 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 обострением астмы” (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 (3,1 и 4,8%, $p = 0,03$). Также при лечении монтелукастом было на 56% больше дней, “свободных от астмы” (использование максимум 2 доз β_2 -агониста и отсутствие ночных симптомов) – 66% (в группе плацебо – 42%, $p = 0,001$).

По большинству других параметров добавление к лечению монтелукаста также сопровождалось улучшением: в этой группе были достоверно меньше частота ночных пробуждений от симптомов БА и потребность в β_2 -агонистах, а также наблюдалась более высокая ПСВ. Комбинация монтелукаста с будесонидом хорошо переносилась (сопоставимо с переносимостью будесонида и плацебо). Таким образом, вне зависимости от исходной дозы будесонида **добавление монтелукаста к терапии достоверно улучшало контроль БА**, причем эффект развивался быстро – уже с 1-го дня терапии.

Не менее важные результаты получены в масштабном ($n = 889$) **исследовании COMPACT** (Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy) [20]. Взрослые пациенты с неадекватным контролем БА при лечении будесонидом в дозе 800 мкг/сут были разделены на две лечебные группы. Одна из них в течение 12 нед получала будесонид 800 мкг/сут + монтелукаст 10 мг/сут, а другая – будесонид 1600 мкг/сут. Средняя ПСВ за последние 10 нед лечебного периода увеличилась в равной степени в обеих группах (на 33,5 и 30,1 л/мин). При этом в первые 3 дня терапии прирост ПСВ происходил быстрее в группе комбинированной терапии (+20,1 л/мин), чем в группе с удвоенной дозой будесонида (+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 (будесонид 800 мкг) было по крайней мере так же эффективно, как удвоение дозы будесонида**, при этом действие монтелукаста начиналось быстрее. У пациентов с сочетанием БА и аллергического ринита комбинация монтелукаста и будесонида оказалась более эффективной по сравнению с удвоенной дозой будесонида.

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

Некоторые эксперты [8] предлагают при выборе между АЛР и β_2 -агонистами ДД ориентироваться на те параметры, которые планируется улучшить у конкретного больного: если при терапии ИГКС сохраняются нарушения функции дыхания, то более показано присоединение β_2 -агонистов ДД. При выраженной активности воспаления в бронхах (о которой могут свидетельствовать высокая степень бронхиальной гиперреактивности, эозинофилия мокроты или крови, повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе), а также при сочетании БА с другими аллергическими заболеваниями (например, аллергическим ринитом) 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) [8].

Заключение

Применение АЛР, обладающих системным противовоспалительным эффектом, обосновано в рамках современной концепции БА как воспалительного заболевания. Особое значение имеет тот факт, что цистеиниловые лейкотриены и ГКС-чувствительные медиаторы представляют собой два механизма воспалительного процесса при БА, вследствие чего ГКС в любых дозах не способны блокировать эффекты ЦЛТ.

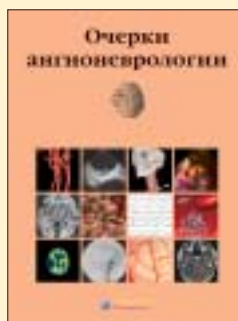
В клинических исследованиях подтверждена эффективность АЛР монтелукаста натрия (Сингуляра) в качестве монотерапии и в комбинации с ИГКС. АЛР уменьшают активность воспаления и улучшают контроль симптомов у пациентов с БА. **Накопленные данные по эффективности АЛР нашли отражение в последнем пересмотре GINA** (ноябрь 2006 г.) [24]. В этом руководстве АЛР рассматриваются наряду с низкими дозами ИГКС как один из двух альтернативных вариантов базисной терапии при легкой персистирующей БА (2-я ступень терапии). Следует отметить, что применение β_2 -агонистов ДД не рекомендуется на этой ступени (эти препараты показаны только начиная с 3-й ступени терапии и обязательно в сочетании с ИГКС). При среднетяжелой БА (3-я ступень терапии) АЛР могут использоваться в комбинации с ИГКС (альтернативные варианты – монотерапия ИГКС, их сочетание с β_2 -агонистами ДД или теофиллинами замедленного высвобождения), а при тяжелой БА (4–5-я ступень терапии) АЛР входят в состав многокомпонентного комбинированного лечения, обеспечивая дополнительный противовоспалительный эффект [24].

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.
- Kelly M.M. et al. // Chest. 2006. V. 130. P. 741.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
- 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.
- Laviolette 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 A.M. et al. // Chest. 2001. V. 119. P. 1021.
- Bjerner L. et al. // Thorax. 2003. V. 327. P. 891.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006 // www.ginasthma.org

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"

Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной



Настоящее руководство подготовлено коллективом сотрудников Института неврологии РАМН – ведущих специалистов страны в области цереброваскулярных заболеваний. Представлено современное состояние ангионеврологии как самостоятельного раздела клинической неврологии и нейронаук, дана исчерпывающая информация о фундаментальных (патофизиология, патоморфология, молекулярная генетика) и клинических аспектах нарушений мозгового кровообращения, а также обобщен собственный многолетний опыт авторов по наиболее актуальным проблемам эпидемиологии, диагностики, лечения, реабилитации и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Руководство подытоживает развитие ангионеврологии в XX столетии, представляет ее сегодняшний уровень и перспективы на ближайшие годы. Особое внимание уделено новейшим медицинским технологиям (нейро- и ангиовизуализация, гемореология, ангиохирургия и реабилитация, ДНК-диагностика и др.). 368 с., ил.

Для неврологов, кардиологов, нейрохирургов, реабилитологов, специалистов в области функциональной и лучевой диагностики, а также врачей других специальностей, интересующихся проблемами сосудистой патологии мозга.



Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина, проф. А.И. Синопальникова

В настоящих клинических рекомендациях освещены вопросы определения, классификации, эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у взрослых. Детально представлены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с данным заболеванием. 200 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

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