

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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. Повышенные уровни ЦЛТ были обнаружены при бронхиальной астме (БА), а также при аллергическом рините. 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, монтелукаст натрия и пранлукаст.

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. 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.

Противодействуя эффектам ЦЛТ в дыхательных путях, АЛР обладают противовоспалительной и бронхолитической активностью при БА.

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). Важно отметить, что глюкокортикостероиды (ГКС) полностью не блокируют провоспалительные эффекты, обусловленные ЦЛТ.

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 %. Кроме того, поскольку АЛР применяются перорально, они способны уменьшать эозинофилию не только в дыхательных путях, но и в крови. У больных среднетяжелой БА ($n = 408$), часть которых исходно получала ИГКС, лечение монтелукастом в течение 12 нед сопровождалось достоверным уменьшением числа эозинофилов в крови.

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. 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.

Клиническая эффективность АЛР Монотерапия АЛР

Согласно современным руководствам, 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. 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 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 недостоверно — 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 было показано, что прибавка роста за год у детей, получавших ФП, была на 0,41 см меньше, чем при приеме монтелукаста.

Другое многоцентровое рандомизированное 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. 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 комплайенса. Иллюстрацией могут служить данные открытого рандомизированного исследования, 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 комплайенса 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. Такая рекомендация основана на доказанном аддитивном эффекте АЛР у больных БА, получающих ИГКС.

В рандомизированном двойном слепом исследовании оценивали клинико-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 плацебо-контролируемое исследование CASIOPEA).

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).

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 исходит из различий в механизмах действия, β_2 -агонисты ДД приводили к большему приросту функциональных показателей, чем АЛР, особенно у больных с выраженной обратимой обструкцией. Однако в двух других исследованиях 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. 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.

Некоторые эксперты 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).

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 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.). 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 теофиллином замедленного высвобождения), а при тяжелой БА (4–5-я ступень терапии) АЛР входят в состав многокомпонентного комбинированного лечения, обеспечивая дополнительный противовоспалительный эффект.

По материалам статьи Н. А. Вознесенского "Роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы" // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2006. — №4. — С. 22–25.