

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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 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 последующих версий GINA, 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.

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

Итак, GINA поставила перед врачом важную задачу — добиться контролируемого течения БА. При этом антилейкотриеновые препараты рассматриваются в качестве средств, способствующих дополнительному противовоспалительному эффекту. Надо заметить, что определенное место отводилось этой группе препаратов и ранее, однако до последнего времени их роль была не вполне определена. Наиболее часто антилейкотриеновые препараты назначались при клинкопатогенетических вариантах БА с повышенной продукцией лейкотриенов (ЛТ) — аспириновой БА, постнагрузочном бронхоспазме и т.д. Исследования последних лет продемонстрировали, что антилейкотриеновые препараты оказывают 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 C₄, D₄ и E₄ 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, пибилукаст, пранлукаст. Наиболее часто в клинике применяются

монтелукаст и зафирлукаст.

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 D4 за связь с рецепторами, которые присутствуют на мембранах клеток легких у морских свинок и человека.

Сродство АЛР с рецептором выше, чем у естественно-го лиганда, примерно в 2 раза. АЛР блокируют действие ЛТ D4 и E4 в отношении спазма гладкой мускулатуры изолированной трахеи морской свинки, но не блокируют спазм, вызванный ЛТ C4. 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 β_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 постнагру-

зочного 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 монтелукаста при аспириновой БА, постнагрузочном бронхоспазме, а также при сочетании БА и аллергического ринита.

Безопасность АЛР

АЛР являются высокобезопасными 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 монтелукаста.

При выборе эффективных доз препарата исследования проводились со следующими дозировками: 5, 10, 50, 100 и 200 мг. Было установлено, что эффективная доза препарата 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 монтелукаста было минимальным и сопоставимым с плацебо. Клинические и лабораторные данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности препарата как у взрослых (в том числе пожилых людей), так и у детей.

У взрослых больных БА не было выявлено симптомов передозировки при приеме монтелукаста 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 ≥ 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 плацебо-контролируемого исследования CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) было изучение влияния АЛР монтелукаста 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 монтелукаста 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 β_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 монтелукастом.

Добавление к терапии монтелукаста 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 β_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. 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).

*По материалам статьи Н. П. Княжеской
"Место антагонистов лейкотриеновых рецепторов в
длительной терапии бронхиальной астмы // Атмосфера.
Пульмонология и аллергология. — 2007. — №3. — с.54–56*