

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНТЕЛУКАСТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) являются наиболее часто встречающимися в клинической практике заболеваниями дыхательных путей. По данным разных авторов, у 21–58 % больных АР диагностируется БА, а практически 85–95 % больных БА страдают сопутствующим АР (Greisner W. A. et al., 1998; Togias A., 2003). Эти два заболевания объединены не только общностью анатомического строения, но и сходными патологическими процессами, лежащими в основе их возникновения. БА — это хроническое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей. Воспаление приводит к развитию гиперреактивности, спазму гладкой мускулатуры и отеку слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи. Клинически это проявляется появлением приступов затрудненного дыхания, чувства стеснения в груди и кашля (GINA, 2006). АР — хроническое воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, клинически проявляющееся заложенностью носа, ринореей, приступами чиханья и зудом в полости носа.

В основе воспалительной реакции, развивающейся в разных отделах дыхательной системы, лежат сходные патофизиологические процессы (Holgate S. T., Brodie D., 2005). Среди множества медиаторов, определяющих развитие воспалительной реакции, ключевую роль играют цистеин-лейкотриены (цисЛТ), являющиеся модуляторами системного аллергического ответа.

В 1938 г. Feldberg C. H. и Kelleway E. R., исследуя воздействие яда кобры на легкие морских свинок, обнаружили в легочном перфузате неизвестное ранее вещество, оказывающее бронхоспастическое действие. Бронхоспазм, развивавшийся под воздействием этого вещества, отличался от вызванной гистамином бронхоспастической реакции медленным развитием и большей продолжительностью. В связи с этим Felberg C. H. и Kelleway E. R. назвали это вещество медленно реагирующей субстанцией анафилаксии (МРС-А).

В 1960 г. Brocklehurst W. выделил МРС-А из легочной ткани больного БА после проведения ингаляционной провокации с аллергеном. Эти исследования подтвердили, что МРС-А обладает выраженным бронхоконстрикторным действием и является важным медиатором в развитии аллергического воспаления у больных астмой. Однако лишь в конце 1970-х годов была расшифрована структура молекулы МРС-А. В исследованиях Samuelsson B. и соавт. было показано, что МРС-А представляет собой неоднородную химическую структуру, относящуюся к семейству липидных медиаторов. Впервые эти медиаторы были выделены из лейкоцитов и характеризовались наличием конъюгированной триеновой структуры. В связи с этим выделенные вещества были названы «лейкотриенами» (ЛТ).

В настоящее время идентифицированы ЛТА4, ЛТВ4, ЛТС4, ЛТФ4, ЛТД4, ЛТЕ4. ЛТ подразделяются на 2 класса: цисЛТ, к которым относят ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4, ЛТФ4 (в

молекуле этих медиаторов обнаружены пептиды, содержащие аминокислоту цистеин), и ЛТВ4, имеющий иное химическое строение. ЛТВ4 выделяется преимущественно нейтрофилами, а также моноцитами и макрофагами; цисЛТ синтезируются эозинофилами, тучными клетками и макрофагами.

Процесс формирования и высвобождения ЛТ является одним из фрагментов катализа арахидоновой кислоты, которая является продуктом превращения фосфолипидов клеточных мембран под воздействием фермента фосфолипазы А2. Превращение арахидоновой кислоты может идти двумя путями: по циклооксигеназному пути с образованием простагландинов, тромбоксанов и простаглицина или по липооксигеназному пути с образованием ЛТ. Липооксигеназная ферментная система относится к растворимым цитозольным ферментам, они обнаружены в альвеолярных макрофагах, тромбоцитах, тучных клетках и лейкоцитах (Nicosia S. et al., 2001). Наиболее важным среди ферментов этой системы является 5-липооксигеназа (5-ЛОГ). Активация перечисленных клеточных популяций приводит к перемещению 5-ЛОГ к мембране ядерного аппарата и связыванию со специфическим белком — 5-ЛОГ-активирующим протеином (5-ЛОАП). 5-ЛОАП является кофактором при взаимодействии арахидоновой кислоты и 5-ЛОГ. Таким образом, арахидоновая кислота под воздействием комплекса 5-ЛО + 5-ЛОАП превращается в нестабильное соединение — 5-гидроксипероксиэйкозатетраеновую кислоту (5-HPETE), из которой в свою очередь образуется ЛТА4. Обе эти реакции катализируются активированной 5-ЛОГ, расположенной на перинуклеарной мембране.

Далее ЛТА4 может превращаться двумя путями: либо при участии цитозольного фермента ЛТА4-гидролазы (конечным продуктом превращения является ЛТВ4), либо под воздействием ЛТС4-синтазы с образованием цисЛТС4. ЛТС4 выходит во внеклеточное пространство и далее с помощью g-глутамилтрансеписидазы превращается в ЛТД4, который затем под влиянием дипептидазы образует ЛТЕ4. ЛТЕ4 является субстратом для образования ЛТФ4 (Rang H. P. et al., 2007). ЛТЕ4 — наиболее стабильное из цисЛТ соединение, его уровень в моче обычно используют в качестве маркера синтеза всего цисЛТ-комплекса в организме (Horwitz R. J. et al., 1998). ЛТВ4 участвует в процессах хемотаксиса, активации полиморфно-ядерных лейкоцитов и их адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, стимулирует пролиферацию и продукцию цитокинов макрофагами и лимфоцитами.

Спектр эффектов цисЛТ чрезвычайно разнообразен, но наиболее значимыми из них являются спазмогенное действие на гладкомышечную мускулатуру бронхов, увеличение секреции клетками слизистой оболочки дыхательных путей (ДП), расширение большинства кровеносных сосудов и увеличение их проницаемости.

Особую роль играют цисЛТ в процессе ремоделирования ДП, активируя пролиферацию гладкомышечных элементов (Currie G.P. et al., 2005). Эффекты цисЛТ осуществляются при участии специфических рецепторов (P), сопряженных с G-белком. В настоящее время выделяют 2 типа цисЛТ-Р. Взаимодействие цисЛТ с рецепторами типа 1 (цисЛТ-Р1) определяет в основном спектр их основных эффектов. Связывание ЛТ с цисЛТ-Р2 изменяет тонус и проницаемость сосудов. Следует отметить, что оба типа цисЛТ-рецепторов обнаружены в клетках воспаления, сосудах и железах слизистой оболочки ДП (Busse W., Kraft M., 2005).

В настоящее время разработаны и успешно используются в клинической практике в качестве препаратов, контролирующих течение заболевания, антагонисты цисЛТ-Р1 (А-цисЛТ-Р1) монтелукаст натрия, зафирлукаст и пранлукаст. А-цисЛТ-Р1 могут использоваться в виде монотерапии у больных легкой персистирующей астмой, однако эффективность их меньше, чем при использовании низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). У больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания А-цисЛТ-Р1 используют в качестве дополнительной противовоспалительной терапии в комбинации с ИГКС с целью уменьшения дозы ИГКС и достижения полного контроля астмы. Отмечено также их положительное влияние на течение БА у больных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП; аспириновая астма), а также при астме физического усилия.

В литературе также обсуждается вопрос эффективного использования А-цисЛТ-Р1, в частности монтелукаста, для лечения больных БА с сопутствующим АР.

Проведенные ранее исследования эффективности зафирлукаста у больных БА с сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух также позволили сделать заключение об эффективности этой группы лекарственных средств у данной категории больных.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения монтелукаста (10 мг/сут однократно) в течение 8 нед в качестве дополнительного противовоспалительного средства у больных БА среднетяжелого течения с сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух.

Под наблюдением находились 22 больных (16 женщин и 6 мужчин в возрасте от 21 года до 67 лет). Все пациенты имели в анамнезе непереносимость аспирина или других НПВП. У всех больных отмечалось стабильное течение БА, доза получаемых ИГКС составляла от 500 до 800 мкг/сут, 7 пациентов постоянно использовали в качестве базисной терапии комбинированные лекарственные препараты — сальметерол+флутиказон или формотерол+будесонид. Доза указанных лекарственных средств была неизменной в течение не менее 6 нед до начала лечения. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на фоне проводимой терапии составлял 82,5±9,2 % от должных величин.

Всем больным проводилось тщательное общеклиническое обследование, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), балльная оценка симптомов БА и

симптомов заболеваний полости носа и околоносовых пазух до начала лечения, через 4 и 8 нед терапии. Помимо того, больные вели дневник самонаблюдения, где учитывали симптомы БА и заболевания полости носа и околоносовых пазух, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, сосудосуживающих каплях. Всем больным до начала терапии, а также через 4 и 8 нед лечения монтелукастом проводили биохимическое исследование крови с оценкой уровня ферментов печени (АсАТ, АлАТ, g-ГТ, щелочная фосфатаза).

Все больные в плановом порядке были осмотрены оториноларингологом. Данные ринологического обследования выявили у 7 пациентов отечную форму аллергического риносинусита (АРС), у 5 больных — АР и у 10 пациентов — назальный полипоз (НП). Длительность заболевания полости носа и околоносовых пазух составила от 2 до 36 лет (в среднем 12,5 года), у 19 из 22 пациентов поражение полости носа и околоносовых пазух предшествовало возникновению БА. Практически всех пациентов беспокоила заложенность носа, которая носила практически постоянный характер у 12 больных и возникала периодически у 10 пациентов. На периодически возникающие приступы чиханья предъявляли жалобы 7 пациентов, 15 больных беспокоили выделения из носа. Данные симптомы встречались как изолированно, так и в сочетании. В качестве базисной терапии 8 пациентов постоянно использовали интраназальные глюкокортикостероиды — мометазон спрей в суточной дозе 200 мкг; 14 больных периодически применяли сосудосуживающие капли.

На фоне проводимого лечения отмечено улучшение течения БА: уменьшение как дневных, так и ночных симптомов заболевания уже через 4 нед терапии. Практически с первых дней добавления к базисной терапии монтелукаста у больных уменьшилась потребность в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия, а через 4 нед лечения отмечен практически полный отказ от их применения.

Клиническое улучшение течения БА было подтверждено результатами исследования ФВД. Так, через 4 нед терапии ОФВ₁ составил 89,7±7,3 %, а через 8 нед — 92,1±8,0 %.

Отчетливая положительная динамика клинических симптомов и показателей ФВД через 4 нед терапии позволила уменьшить дозу ИГКС в среднем на 100 мкг/сут, что не сопровождалось ухудшением контроля БА, положительный эффект лечения оставался стабильным, а показатели ФВД не претерпели статистически значимой динамики.

Оценивая динамику симптомов заболеваний полости носа и околоносовых пазух, следует отметить в целом положительный эффект лечения, однако сроки наступления улучшения клинического течения отличались в зависимости от тяжести поражения полости носа и околоносовых пазух. Так, у больных АР и отечной формой АРС через 2 нед лечения существенно улучшилось носовое дыхание, в особенности в ночной период, что улучшило сон больных. Больных перестали беспокоить выделения из носа, через 4 нед лечения практически полностью исчезла потребность в сосудосуживающих

каплях. Восстановление носового дыхания сделало возможным отмену ИГКС у 3 больных отежной формой АРС через 8 нед лечения монтелукастом.

Отчетливый положительный эффект выявлен в группе больных БА и НП, однако динамика симптомов заболевания отмечена не ранее чем через 4 нед лечения, когда больных перестали беспокоить выделения из носа. К 8-й неделе терапии существенно уменьшилась заложенность носа, что позволило уменьшить дозу ИГКС на 100 мкг/сут.

У всех пациентов отмечена хорошая переносимость терапии, отсутствие каких-либо побочных эффектов.

Таким образом, данные проведенного исследования позволили сделать вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости монтелукаста (10 мг/сут) в

качестве дополнительного противовоспалительного средства у больных БА среднетяжелого течения с сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, имеющих непереносимость НПВП. Отмечено клиническое улучшение в течении как бронхиальной астмы, так и заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Добавление к базисной терапии БА монтелукаста позволило уменьшить дозу применяемых ИГКС. Больным с аллергическим ринитом и отежной формой аллергического риносинусита монтелукаст может быть рекомендован в качестве монотерапии, а больным с назальным полипозом — в сочетании с ИГКС, доза которых может быть уменьшена на фоне лечения монтелукастом.

По материалам статьи С. И. Овчаренко, Н. В. Чичкова, М. Н. Акулова «Об эффективности монтелукаста у больных бронхиальной астмой с сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух» // Consilium Medicum. Болезни дыхательной системы. Бронхиальная астма. — 2008. — Том 10, № 3