

Н. Е. Моногарова

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое заболевание, проявляющееся повторными эпизодами свистящих хрипов (визинга), кашля, затрудненного дыхания, ощущения сдавливания в грудной клетке, обычно ассоциированных с вариабельной обструкцией дыхательных путей и гиперреактивностью бронхов. Хроническое воспаление дыхательных путей признано основой патогенеза БА. Хронический воспалительный процесс характеризуется интенсивной инфильтрацией слизистой дыхательных путей возрастающим количеством активированных эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов. Иммуные клетки привлекаются воспалительными медиаторами, включая гистамин, простагландины и лейкотриены. Эти медиаторы играют наибольшую роль в инициации воспаления и бронхоконстрикции. Имея представление, что воспалительные клетки и медиаторы циркулируют в системном кровотоке, БА можно рассматривать как системное заболевание, требующее более широкого подхода к лечению с точки зрения воспаления, включая периферические мелкие дыхательные пути [13].

За последние несколько десятилетий распространенность бронхиальной астмы выросла, и на сегодня около 300 миллионов людей во всем мире страдают этим заболеванием, особенно в индустриальных странах, каковой является и Украина. БА ассоциируется с более высокой смертностью, инвалидностью и экономическими затратами.

БА у 80 % пациентов сочетается с аллергическим ринитом (АР), который известен как независимый фактор риска развития БА и ассоциируется с более тяжелым течением. По данным исследования Eric P de Groot и соавторов (2012), наличие АР приводит к ухудшению контроля БА в 2 раза, к тому же уровень эозинофильного воспаления также значительно выше [1]. Соответственно, это необходимо учитывать при подборе пациенту адекватного индивидуального лечения [17].

Стандарты лечения

В настоящее время основной целью лечения БА признано достижение оптимального контроля заболевания. Также важно предупредить будущие риски, включая обострения и побочные эффекты от применяемой терапии. Существует немалый интерес в контроле не только клинических проявлений БА, но также воспаления и основных звеньев патогенеза процесса при БА. На текущий момент установлено, что уменьшение воспаления позволяет добиться хорошего клинического контроля и уменьшить риск обострений. Тем не менее, из-за стоимости и/или недоступности тестов на определение эозинофилов мокроты и оксида азота в выдыхаемом воздухе, инвазивности эндобронхиальной биопсии, по существующим рекомендациям целью является контроль симптомов.

Международные и Украинские рекомендации отмечают, что важность обучения пациентов и контроль окружающей среды являются основой ведения пациентов с БА (GINA 2006-2011, приказ №128 МЗ Украины).

Учитывая, что БА является воспалительным заболеванием, то основой базисной терапии являются препараты, имею-

щие противовоспалительную активность. Наиболее универсальными противовоспалительными эффектами обладают ингаляционные кортикостероиды (ИГКС).

Короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) пациент должен использовать по требованию, как препараты скорой помощи. Контролирующая терапия ИГКС должна быть назначена, если необходимо 3 и более раз в неделю использование КДБА. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (ЛТРА) рекомендуются как вторая линия монотерапии у пациентов с плохой приверженностью к ИГКС на низких дозах или у пациентов, страдающих сопутствующим АР. Сохраняющиеся симптомы и недостаточный ответ на ИГКС, как монотерапию, может потребовать добавление других групп препаратов. Необходимо выбрать из существующих нескольких вариантов: добавление блокаторов лейкотриеновых рецепторов (ЛТРА), комбинация с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА), повышение дозы ИГКС. У части пациентов при отсутствии эффекта на предыдущих ступенях, можно использовать анти IgE терапию и пероральные стероиды (GINA 2006-2011, приказ № 128 МЗ Украины).

Что делать, если ИГКС недостаточно контролируют симптомы даже в комбинации с ДДБА? Такие ситуации бывают, даже если ИГКС назначаются в высокой дозе. Это не удивительно, так как кортикостероиды не уменьшают синтез лейкотриенов клетками (моноцитами, Т-лимфоцитами, эозинофилами), не уменьшают количество и активность CysLT1 рецепторов и могут только опосредованно уменьшать количество РНК, необходимой для синтеза лейкотриенов [14]. Mondino и др. показали, что прием 200 мкг флутиказона пропионата в течение 4-х недель вызывает снижение LTE4 в выдыхаемом воздухе только на 18 % [15]. Gylfors P. и др. в исследовании у 13 пациентов с легкой БА за несколько дней до лечения и ч/з 2 недели после лечения измеряли уровень LTD4 в моче, как маркер биосинтеза лейкотриенов. Также проводился провокационный тест с метахолином и измерялся уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, как маркер ответа на кортикостероиды. Пациенты получали 1000 мкг флутиказона пропионата. Это было двойное слепое плацебо-контролируемое с перекрестным дизайном по 2 недели в каждом периоде и трехнедельным периодом вымывания между периодами. Результаты показали, что флутиказона пропионат достоверно снижал метахолиновую гиперреактивность и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, но уровень LTD4 в моче у тех же пациентов не снижался [16]. Эти данные говорят о том, что ИГКС не предотвращают бронхоспазм, отек и гиперсекрецию, вызванную лейкотриенами. Таким образом, к факторам, которые вызывают недостаточную эффективность ИГКС у взрослых и детей старше 12 лет, относят наряду с плохой техникой ингаляций, продолжающимся воздействием аллергенов, курением, низкой приверженностью к терапии и недостаточное подавление лейкотриен-зависимых механизмов воспалительного ответа. Плохой комплаенс может быть обусловлен наличием побочных эффектов, таких как орофарингеальный кандидоз, дисфония, кашель, ассоциированный с приемом стероидов

из-за постоянного раздражения верхних дыхательных путей. И наконец, не все астматики отвечают на кортикостероидную терапию. Таким образом, возрастает роль ЛТРА, как необходимого компонента базисной терапии.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

В Украине разрешен к использованию единственный препарат из группы ЛТРА — Монтелукаст натрия. У оригинального Монтелукаста (Сингуляра®) большая доказательная база, клиницисты же имеют большой опыт его использования. Это первый медиатор-специфичный препарат, способный оказывать влияние на воспаление в нижних дыхательных путях и улучшать функцию дыхания. Монтелукаст впервые в мире был зарегистрирован в 1998 году для взрослых и немного позже, в 2001 году для детей 2–5 лет. Оригинальный Монтелукаст показан как дополнительное лечение БА у пациентов с персистирующей БА легкой и средней степени тяжести, которая недостаточно контролируется ингаляционными кортикостероидными препаратами, а также при недостаточном клиническом контроле БА β_2 -агонистами короткого действия, которые используются «по требованию»; Монтелукаст показан как профилактика БА, при которой доминируют бронхоспазмы, вызванные физической нагрузкой. Также Монтелукаст показан для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита [1, 3, 5].

Биохимия и механизм действия

Монтелукаст — это комплекс органических молекул, который весит 585,18 г/моль. Эта химическая формула $C_{23}H_{35}ClNNaO_3S$ требует 23 синтетических последовательных процесса до того момента, как появится таблетированная форма.

Лейкотриены — химические медиаторы воспаления дыхательных путей. Они являются линейными метаболитами арахидоновой кислоты и синтезируются эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами, тучными клетками и базофилами. Свободная арахидоновая кислота может превращаться как в простаноиды (простагландин, простаглицлин и тромбосан), так и в лейкотриены посредством липооксигеназного пути. В результате образуются 2 вида лейкотриенов 1) не цистеиниловые LTA₄ и LTB₄; и 2) цистеиниловые лейкотриены LTC₄, LTD₄ и LTE₄.

Цистеиниловые лейкотриены (CysLT) играют важную роль в патогенезе БА. Эти субстанции активизируют 1-й и 2-й типы лейкотриеновых рецепторов (CysLT1 и CysLT2) на клеточных мембранах клеток мишеней. CysLT1 рецепторы расположены на макрофагах, эозинофилах, базофилах, тучных клетках, CD4 Т лимфоцитах, дендритных клетках, гемопоэтических стволовых клетках, гладкомышечных клетках дыхательной мускулатуры бронхов, эпителиальных клетках бронхов, в меньшей степени на нейтрофилах. Активация этих рецепторов лейкотриенами уменьшает активность ресничек мукоциллиарного аппарата, увеличивают количество бокаловидных клеток, что ведет к увеличению бронхиальной секреции. Лейкотриены, воздействуя на дендритные, усиливают активацию и привлечение других клеток воспаления. Лейкотриены повышают продукцию тучными клетками IL-5, IL-8, TNF- α , MIP-1b. MCP-1 — наиболее мощный фактор хемотаксиса моноцитов; MMP-9 — участвует в ремоделинге структур внеклеточного матрикса; MIP-1b макрофагальный воспалительный протеин, активирующий нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, а также индуцирующий

синтез других провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF- α фибробластами и макрофагами; IL-5 у пациентов с БА важен для дифференциации, пролиферации, активации и длительности жизни эозинофилов. В результате сложного воспалительного оркестра, который составляют лейкотриены, у пациентов с БА, развивается отек, гиперсекреция, бронхоспазм. Кроме того, лейкотриены индуцируют пролиферацию гладкой мускулатуры бронхов и могут играть роль в ремоделировании бронхов при БА. Кроме того, цистеиниловые лейкотриены на сегодня, одни из самых мощных бронхоконстрикторов из всех открытых веществ, которые превышают активность гистамина в 100–1000 раз. Они важны как в раннем, так и в позднем аллергическом ответе и играют также роль при развитии приступа бронхоконстрикции в частности при БА физического напряжения [12].

Монтелукаст селективно связывается с CysLT1 рецепторами, предупреждает их взаимодействие с лейкотриенами и предотвращает лейкотриеновые эффекты. Монтелукаст известен антиэозинофильными свойствами и вызывает достоверное снижение количества эозинофилов в периферической крови и индуцированной мокроте, а также ингибирует созревание эозинофилов в красном костном мозге.

Эффективность монтелукаста в клинических исследованиях

Монтелукаст в сочетании с ингаляционными стероидами

Пытаясь найти способ улучшить контроль БА, был проведен ряд плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований, в которых оценивалась клиническая эффективность Монтелукаста при добавлении к ИГКС при БА. В ходе исследований были использованы различные конечные точки, включая ОФВ₁ и ПСВ, а также клинические параметры, такие как количество обострений, госпитализаций, качество жизни, которые можно рассматривать как более «пациент-ориентированные» параметры.

В 2012 году были опубликованы данные метаанализа, в который вошли исследования, выполненные до августа 2011 года. Из потенциально релевантных исследований для включения в мета-анализ ($n = 2774$), соответствовали критериям включения 13 исследований. В общей сложности в мета-анализ вошли 1217 пациентов. Исследователями был сделан вывод, что низкая доза ИГКС в сочетании с Сингуляром® так же эффективно улучшает ОФВ₁ и уменьшает выраженность эозинофильного воспаления, как высокая доза ИГКС. ИГКС в сочетании с Сингуляром более эффективно уменьшает кратность использования β_2 -агонистов короткого действия, в сравнении с высокой дозой ИГКС [12].

Монтелукаст в сравнении с ДДБА при добавлении к ИГКС

Когда не достигается клинический контроль на низкой дозе ИГКС, добавляют ДДБА. Был выполнен ряд исследований, в которых сравнивалась эффективность ДДБА и ЛТРА при добавлении к ИГКС. В 2011 году Ducharme F. M. и соавторами был опубликован мета-анализ, в который вошли 17 исследований, выполненных до 2010 года. Исследователи сделали вывод, что разница в эффективности добавления ЛТРА и ДДБА к низкой дозе ИГКС является статистически достоверной в пользу ДДБА, но очень небольшой, при этом добавление ДДБА ассоциируется с риском серьезных нежелательных явлений в 1,3 раза выше [3].

Безопасность ДДБА остается под вопросом, особенно при использовании без ИГКС. В 2010 году комитет FDA (американс-

кий комітет по безпеці їжі та лікарських препаратів), ухвалюючи дані досліджень, зробив висновок, що перевага ДДБА продовжує переважувати ризики, при належному використанні. При цьому, ухвалюючи серйозні ризики, FDA рекомендує призначати ДДБА пацієнтам, у яких контроль не може бути досягнутий за допомогою препаратів астма-контролерів. Деякі дослідження показали, що використання ДДБА разом з ІГКС зменшує ризики, інші дослідження не підтвердили ці дані, тому FDA наголошує на тому, що тривале використання ДДБА повинно бути обмежено тими випадками, коли пацієнти дійсно в них потребують [2].

ДДБА мають ще один ефект, який не залежить від того, приймається ДДБА в одному інгаляторі або в різних інгаляційних пристроях. Відомо, що при регулярному використанні ДДБА при контролі симптомів та функції легких, не надає впливу на запалення в дихальних шляхах. McIvor і др. показали в своєму дослідженні, що доза кортикостероїдів може бути зменшена на 87 % при додаванні ДДБА, при цьому симптоми будуть відсутні, а рівень еозинофільного запалення буде вираженим. Таким чином, ДДБА можуть маскувати наростаюче запалення і призводити до важких обострень [10]. А метааналіз 2006 року показав, що регулярне використання ДДБА, незважаючи на прийом ІГКС, може викликати підвищення ризику важких обострень [14]. Ці дані не були підтверджені двома Cochrane оглядами, які оцінювали ризик важких обострень, що потребують госпіталізації пацієнтів, які отримували ДДБА з ІГКС. Були зроблені висновки, що ДДБА повинні розглядатися як додаткова терапія до стандартної терапії ІГКС. При необхідності додати ДДБА до ІГКС, необхідно переключити пацієнта на фіксовану комбінацію. В той час як переваги ДДБА сильно перебільшені, а потенціальні ризики, озвучені вище, існують, ЛТРА є порівнянним вибором, як додавання до ІГКС.

Ефективність Монтелукаста в реальній клінічній практиці

Важко враховувати, що дані про порівняльну ефективність монтелукаста з ІГКС як монотерапії та додавання до ІГКС в порівнянні з ДДБА, взяті з рандомізованих контрольованих досліджень, які мали суворі критерії включення та виключення. Ці обмеження зазвичай не дозволяють перенести дані з рандомізованих досліджень на реальну клінічну практику. Зазвичай виявляється різниця між результатами рандомізованих досліджень і реальною клінічною практикою. Це частково може пояснити неадекватне транслірування отриманих результатів на клінічну практику. Інтересно, що тільки 5,4 % пацієнтів з БА з загальної групи вибирається для включення в дослідження, внаслідок чого, основна частина пацієнтів не відповідає суворим критеріям включення в рандомізовані дослідження [7]. Для того, щоб використовувати результати ефективності Монтелукаста, дослідження були сфокусовані на спостережних дослідженнях з «реальної клінічної практики».

В 2005 році Dupont провели дослідження 313 пацієнтів в віці 15 років і старше з персистируючою БА, яка неадекватно контролювалась ІГКС і ДДБА [4]. Додавання Монтелукаста достовірно покращувало контроль БА і впливало

на покращення якості життя за даними ACQ тесту [4]. В 2009 році було опубліковано таке ж відкрите проспективне мультицентрове спостережне дослідження, яке оцінювало роль монтелукаста як другого контролера. Korn і інші автори оцінили додавання Монтелукаста 4,5 і 10 мг до ІГКС або ІГКС і ДДБА у 5700 пацієнтів, багато з яких були діти в віці 4-х років і старше. Було відзначено достовірне покращення якості життя, оціненого за ACQ тестом і зменшення симптомів БА [9]. В 2009 р. в дослідженні SAS, а в 2010 році в дослідженні STAR і в дослідженні MONICA було показано, що додавання Монтелукаста до поточної терапії ІГКС або ІГКС з ДДБА покращує контроль БА, якість життя пацієнтів з БА, покращує функцію легких [6, 15, 16]. Таким чином, дані з реальної клінічної практики підтверджують ефективність монтелукаста в контролі БА в реальної клінічній практиці, отримані в ході рандомізованих досліджень. Необхідність додавання монтелукаста для покращення контролю БА пояснюється здатністю контролювати лейкотриєновий механізм розвитку запалення при БА, який не можна повністю усунути кортикостероїдами.

Висновки

БА — хронічне запальне захворювання, яке часто поєднується з АР. ІГКС є краеугольним каменем терапії БА. Додавання Монтелукаста (Сингуляра®) до поточної терапії ІГКС порівняно за ефективністю і є альтернативою підвищенню дози стероїда у пацієнтів з БА легкої і середньої тяжкості. Особливо ефективен Монтелукаст у пацієнтів, які відчувають симптоми на низькій і середній дозі ІГКС, навіть при нормальній техніці інгаляцій. А також у пацієнтів з супутнім АР. Дослідження з «реальної клінічної практики» у дітей і у дорослих показали, що використання Монтелукаста як терапії — додавання монотерапії до ІГКС або фіксованої комбінації ІГКС і ДДБА, веде до покращення контролю БА, і якості життя. Враховуючи відмінну переносимість, простий режим прийому і наявні дані доказової медицини, Монтелукаст є необхідним і обґрунтованим компонентом базисної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вознесенський, Н. А. Роль антагоністів лейкотриєнових рецепторів в ліценні бронхіальної астми [Текст] / Н. А. Вознесенський // Атмосфера. Пульмоналогія і алергологія. — 2006. — № 4(23). — С. 22–25.
2. Badrul, A. The FDA and safe use of long acting beta-agonists in the treatment asthma [Text] / Badrul, A. [et al.] // N Eng J Med. — 13 April 2010. — P. 362.
3. Ducharme, F. M. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta 2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma [Text] / Ducharme F.M. [et al.] // The Cochrane Library. — 2011. — Issue 8.
4. Dupont, L. Improving asthma control in patients suboptimally controlled on inhaled steroids and long acting beta agonists: the additions of montelukast in an open-label pilot study [Text] / L. Dupont [et al.] // Curr Med Res Opin. — 2005. — Vol. 21(6). — P. 863–942.
5. Eric, P de Groot. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma [Text] / Eric P de Groot // Thorax. — 2012. — Vol. 67. — P. 582–587.
6. FitzGerald, J. M. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the management of asthma (SAS trial) [Text] / J. M. FitzGerald, S. Foucart, S. Coyle [et al.] // Can Respir J. — 2009. — Vol. 16. — Suppl A. — P. 5A–14A.
7. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger «real life» population of patients with obstructive lung disease? / Respir Med. — 2005. — Vol. 99. — P. 11–19.

8. Gyllfors, P. Bronchial responsiveness to leukotriene D4 is resistant to inhaled fluticasone propionate [Text] / P. Gyllfors, S. E. Dahlén, M. Kumlin, K. Larsson, B. J. Dahlén // *Allergy Clin Immunol.* — 2006. — Vol. 118(1). — P. 78–80.
9. Korn, D. Efficacy of add-on montelukast in patients with non-controlled asthma: a Belgian open label study [Text] / D. Korn // *Curr Med Res Opin.* — 2009. — Vol. 25(2). — P. 489–497.
10. McIvor R. A. et al. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma [Text] / R. A. McIvor [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 1998. — Vol. 158(3). — P. 924–930.
11. Mondino, C. Effects of inhaled corticosteroids on exhaled leukotrienes and prostanoids in asthmatic children [Text] / C. Mondino, G. Ciabattani, P. Koch, R. Pistelli, A. Trové, P. J. Barnes // *Montuschi Allergy Clin Immunol.* — 2004. — Vol. 114(4). — P. 761–767.
12. Negri, J. Corticosteroids as inhibitors of Cysteinyl leukotriene metabolic and signaling pathways [Text] / J. Negri, S. B. Early, J. W. Steinke, L. J. Borish // *Allergy Clin Immunol.* — 2008. — Vol. 21(5). — P. 1232–1237.
13. Salima, Amlani Montelukast for the treatment of asthma in the adult population [Text] / Salima Amlani [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2011. — Vol. 12 (3). — P. 2119–2128.
14. Salpeter, S. R. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths [Text] / S. R. Salpeter [et al.] // *Ann Intern Med.* — 2006. — Vol. 144(12). — P. 904–912.
15. Schlick, W. Evaluation of 3-5 months add-on therapy with montelukast in patients with non-controlled asthma in Austria: the STAR open-label, real world, observational study [Text] / W. Schlick, W. Pohl, K. P. Pfeiffer [et al.] // *Curr Med Res Opin.* — 2010. — Vol. 26(3). — P. 561–570.
16. Virchow, J. C. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6 month open label study: The montelukast in chronic asthma (MONICA) study [Text] / J. C. Virchow, A. Mehta, L. Ljungblad, H. Mitfessel // *Respir Med.* — 2010. — Vol. 104(5). — P. 644–651.
17. Yong Cao, Comparison of leukotriene receptor antagonist in addition to inhaled corticosteroid and inhaled corticosteroid alone in the treatment of adolescents and adults with bronchial asthma: a meta-analysis [Text] / Yong Cao, Jianmiao Wang [et al.] // *Asian Pac J Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 30. — P. 130–138.