

Модификаторы лейкотриенов в монотерапии и в комплексном лечении бронхиальной астмы

По материалам VI Национального астма-конгресса

Известно, что в патогенезе аллергического ринита (АР), бронхиальной астмы (БА) и других аллергических заболеваний принимает участие целый ряд провоспалительных медиаторов, среди которых важное место занимают цистеиновые лейкотриены. Модификаторы лейкотриенов прерывают определенные этапы метаболизма арахидоновой кислоты, ингибируя тем самым образование лейкотриенов, или же блокируют их рецепторы, не позволяя проявляться эффектам этих провоспалительных медиаторов. О том, какое место занимают эти препараты в лечении БА, участникам VI Национального астма-конгресса рассказала заведующая отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Яшина.



С лейкотриенами в той или иной степени связано развитие основных патофизиологических эффектов, характерных для патологии дыхательных путей: спазм гладкой мускулатуры, снижение мукоцилиарного клиренса, усиление секреции слизи, привлечение лейкоцитов в дыхательные пути, увеличение сосудистой проницаемости и отек, бронхиальная гиперреактивность на гистамин и метахолин.

Такие модификаторы лейкотриенов, как монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст, селективно ингибируют в дыхательных путях CysLT₁-рецепторы цистеиновых лейкотриенов (LTC₄, LTD₄ и LTE₄) – наиболее мощных медиаторов хронического персистирующего воспаления, поддерживающего гиперреактивность бронхов. Еще один представитель класса zileuton является ингибитором 5-липоксигеназы, уменьшающим образование лейкотриенов.

В настоящее время модификаторы лейкотриенов широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии аллергических заболеваний, в том числе БА. Согласно современным международным и отечественным клиническим рекомендациям их применяют как препараты базисной терапии БА, начиная со второй ступени – в качестве альтернативы низким дозам ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Также они могут применяться на третьей, четвертой и даже пятой ступенях, преимущественно в комбинации с ИКС и β₂-агонистами длительного действия, потенцируя действие этих препаратов.

Необходимо подчеркнуть, что в качестве монотерапии модификаторы лейкотриенов могут применяться только на второй ступени, являясь альтернативой ИКС. При более тяжелом течении заболевания они показаны к применению только в составе комбинированной терапии.

В последнее время появилось также немало работ, которые свидетельствуют об эффективности модификаторов лейкотриенов на первой ступени, т.е. когда согласно современным рекомендациям пациенту показаны только бронхолитики по требованию. Было показано, что модификаторы лейкотриенов при их использовании по требованию могут эффективно уменьшать выраженность острых симптомов БА.

Получены доказательства высокой эффективности модификаторов лейкотриенов при кашлевом варианте БА. В данном случае кашель следует рассматривать как менее выраженный эквивалент приступов удушья, что требует применения соответствующей противовоспалительной терапии. Как правило, при кашлевом варианте БА применяют низкие дозы ИКС или модификаторы лейкотриенов.

Модификаторы лейкотриенов продемонстрировали также хорошую эффективность в терапии БА физического напряжения. Применение препарата накануне физической нагрузки дает возможность предупредить развитие индуцированных ею приступов удушья.

Патогенетически обоснованным является назначение модификаторов лейкотриенов при аспириновой астме, в основе развития которой лежат нарушения метаболизма арахидоновой кислоты. Следует подчеркнуть, что монотерапия модификаторами лейкотриенов обычно не позволяет достичь контроля тяжелой аспириновой БА. В таких клинических ситуациях рекомендуется применять комбинированную терапию с использованием ИКС и даже системных кортикостероидов. При этом включение в схему лечения модификаторов лейкотриенов позволяет снизить дозу кортикостероидов.

Отдельно выделяют вариант клинического течения БА, при котором происходит обструкция периферических дыхательных путей. В таком случае применение ингаляционных препаратов не всегда позволяет доставить лекарственное средство в очаг воспаления в необходимом количестве, что проявляется недостаточной эффективностью терапии. Использование таблетированных препаратов, включая модификаторы лейкотриенов, дает возможность усилить противовоспалительную терапию за счет поступления лекарственного средства через системный кровоток.

Применение модификаторов лейкотриенов эффективно у пациентов с БА и сопутствующей назальной обструкцией, а также у курильщиков, страдающих БА, у которых за счет оксидантного стресса снижена чувствительность к ИКС.

Были проведены работы, продемонстрировавшие хорошую эффективность комбинированной терапии БА с применением модификаторов лейкотриенов у пациентов с ожирением, у которых преобладает нейтрофильное, а не эозинофильное воспаление, и, следовательно, могут быть недостаточно эффективны ИКС.

Одним из наиболее часто используемых в клинической практике и наиболее изученных на сегодняшний день антагонистов лейкотриеновых рецепторов является монтелукаст. Его эффективность и безопасность были продемонстрированы во многих клинических исследованиях. Было убедительно показано, что добавление монтелукаста к постоянной дозе ИКС обеспечивает достоверно лучший контроль симптомов БА, увеличение количества свободных от симптомов астмы дней и ночей, уменьшение частоты обострений и достоверное снижение выраженности дневных симптомов (Laviolette et al., 1999; Vaquerizo et al., 2003). В других исследованиях было установлено, что добавление монтелукаста позволяет достоверно снизить дозу ИКС без ущерба для состояния больного (Lofdahl et al., 1999; Kanniss et al., 2002). В исследовании L. Vjermer et al. (2003) было показано, что применение постоянной дозы ИКС в сочетании с монтелукастом достоверно снижает количество нежелательных явлений в сравнении с комбинацией ИКС + β₂-агонист длительного действия.

Монтелукаст улучшает проходимость дыхательных путей у пациентов с обострением БА, что было продемонстрировано в исследовании S. Samargo et al. (2010). Добавление этого препарата к стандартной схеме терапии больных с обострением БА (ОФВ₁ ≤50% от должного) позволило

достичь большего увеличения ОФВ₁ от исходного уровня по сравнению с добавленным плацебо. Через 120 мин после введения монтелукаста средний прирост ОФВ₁ составил 0,5 л.

Активно изучается возможность применения ингаляционных форм монтелукаста при обострении БА. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании первой фазы ингаляционное использование данного препарата у пациентов с обострением персистирующей БА позволило достичь достоверно большего прироста ОФВ₁ по сравнению с плацебо (G. Phillip et al., 2010).

Препарат продемонстрировал хорошую эффективность в терапии аспириноиндуцированной БА. Park et al. (2010) показали уменьшение гиперреактивности бронхов в пробе с метахолином на фоне применения монтелукаста у этой категории пациентов. Через 12 нед терапии монтелукастом в дозе 10 мг хороший эффект (индуцированное аспирином снижение ОФВ₁ менее 15%) был достигнут у 70% пациентов.

Монтелукаст обеспечивает уменьшение выраженности хронического непродуктивного кашля при кашлевом варианте БА. У пациентов с хроническим кашлем (48 с БА и 27 с атопическим кашлем) его выраженность через 3 нед терапии монтелукастом в дозе 10 мг/сут уменьшилась с 10 до 2,7 балла, что было сопоставимо со снижением в группе β₂-агониста кленбутерола – с 10 до 2,1 балла (T. Kita et al., 2010).

Одним из препаратов монтелукаста, представленных на отечественном рынке, является Лукаст. Показаниями для его применения являются:

- профилактика и длительное лечение БА, включая профилактику дневных и ночных симптомов;
- лечение БА у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте;
- профилактика бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой;
- купирование симптомов сезонного АР.

На базе Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины было проведено исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Лукаст, который применяли в течение 3 мес. В нем приняли участие 30 пациентов (21 женщина и 9 мужчин) в возрасте 27–75 лет (средний возраст 53,4±2,3 года) с частично контролируемой БА. Длительность заболевания варьировала от 1 до 25 лет (12±1,4 года). За последний год пациенты перенесли 1–5 (2,1±0,2) нежелательных обострений БА, не требовавших госпитализации.

На момент включения в исследование пациенты либо никогда ранее не принимали ИКС, либо перерыв в их приеме к началу исследования составлял не менее 3 мес. Количество первично стероид-наивных пациентов составило 10, вторично стероид-наивных – 20. Согласно данным анамнеза у вторично стероид-наивных пациентов длительность терапии ИКС составляла: 0–3 мес (7 пациентов), 4–6 мес (6 пациентов), 7–12 мес (4 пациента) и более 12 мес (3 пациента). Больные ранее принимали флутиказона пропионат 250 мкг/сут (4 пациента), будесонид 400 мкг/сут (4 пациента), будесонид 200 мкг/сут (4 пациента), бекламетазона

дипропионат 200 мкг/сут (6 пациентов), сальметерол/флутиказон 50/250 мкг/сут (2 пациента). При выяснении причин отмены приема ИКС были названы следующие: закончился препарат (4 пациента), достигнуто улучшение состояния (6 пациентов), осиплость голоса (1 пациент), боязнь гормонов (6 пациентов), орофарингеальный кандидоз (4 пациента).

Проводилась как субъективная, так и объективная оценка влияния монтелукаста на контроль и течение БА. Так, контроль заболевания оценивали с помощью двух инструментов – теста по контролю астмы (ACT) и опросника контроля астмы (ACQ). Средний показатель ACT достоверно улучшился уже через месяц терапии и продолжал улучшаться в течение двух последующих месяцев лечения. Средний показатель ACQ прогрессивно снижался в течение всего периода исследования, причем достоверное улучшение было отмечено уже со второго месяца терапии. Таким образом, мы установили, что клиническая эффективность терапии монтелукастом повышается со временем, что в целом характерно для противовоспалительной терапии.

На протяжении всего периода исследования отмечалось постепенное снижение выраженности симптомов БА – ночных и дневных симптомов, кашля, утренней скованности, потребности в сальбутамоле (днем и ночью) и др. При этом уменьшение выраженности ночных симптомов, кашля, потребности в сальбутамоле в дневное время, а также снижение общего показателя выраженности симптомов астмы были статистически значимыми.

Через 3 мес терапии достоверно улучшились показатели утренней и вечерней пиковой объемной скорости выдоха по данным дневников самоконтроля.

С помощью спирометрии было показано статистически значимое улучшение на фоне терапии препаратом Лукаст пиковой объемной скорости выдоха и резервного объема выдоха, с помощью импульсной осциллометрии – уменьшение сопротивления периферических бронхов и улучшение эластичности. Следует отметить, что не всегда удается в краткосрочной перспективе достичь статистически значимой положительной динамики всех параметров спирометрии, поэтому в первые месяцы лечения следует прежде всего обращать внимание на динамику показателей контроля заболевания и выраженности симптомов БА.

Для выявления гиперреактивности бронхов у исследуемых пациентов были проведены тесты с физической нагрузкой (8-минутный тредмил-тест по Bruce). В общей когорте исследования разница в снижении ОФВ₁ после физической нагрузки в начале и в конце исследования была не очень выраженной. Однако в подгруппе пациентов с исходно выраженной гиперреактивностью бронхов (n=12) реактивность существенно снизилась в процессе лечения. Через три месяца терапии она практически не отличалась от нормы на 5-й, 15-й, 20-й и 30-й минуте теста (снижение ОФВ₁ не более чем на 8%) и превышала норму только на 10-й минуте теста. Такой результат закономерен, поскольку для устойчивого снижения гиперреактивности бронхов необходимы годы непрерывного лечения. Это касается не только монтелукаста, но также ИКС и комбинированных препаратов. В целом можно сделать вывод, что монтелукаст является эффективным препаратом для снижения гиперреактивности бронхов.

Пациенты и врачи отметили не только высокую эффективность, но и хорошую переносимость препарата Лукаст.

Необходимо отметить, что у участников исследования с сопутствующим АР значительно уменьшилась выраженность назальных симптомов.

И, наконец, следует подчеркнуть высокий комплаенс пациентов в ходе проведенного исследования. Это было ожидаемо, поскольку прием таблетированного препарата удобнее и привычнее для больных по сравнению с ингаляциями лекарственного средства.

Подготовил Вячеслав Килимчук

3