

Аспекты применения антилейкотриеновых препаратов при бронхиальной астме

В настоящее время аллергические заболевания диагностируются у 30-40% населения различных стран. Высокая частота встречаемости, а также хронический характер аллергопатологии требуют постоянного совершенствования стратегии ведения данного контингента больных с целью увеличения длительности ремиссий, уменьшения тяжести обострений и повышения качества жизни.

Одно из центральных мест в структуре аллергологической заболеваемости занимают бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР). В основе БА лежит хроническое аллергическое воспаление в нижних дыхательных путях, проявляющееся эпизодами затрудненного дыхания, чувства тяжести в груди и кашля. При АР хроническая аллергическая воспалительная реакция реализуется в верхних отделах респираторного тракта, вызывая появление заложенности носа, ринореи, приступов чихания и зуда в полости носа.

По данным зарубежной литературы, около 5% населения земного шара страдают от БА; в Украине количество больных БА достигает 7%, пациентов с АР — 15%. В большинстве случаев эти состояния сопутствуют одно другому, что может быть объяснено общностью патогенеза и морфофункциональными особенностями респираторной системы, в рамках которой они реализуются. В частности, проведенные наблюдения указывают на то, что у 85-95% пациентов с БА имеют место симптомы АР, а у 30-70% людей с АР диагностируется БА; при этом в детском возрасте частота сочетанной патологии превышает таковую у взрослых и составляет 57,8-70,2 против 44,1-50,6% соответственно. Результаты исследования R.G. Settipan и соавт. (1994) указывают на то, что на фоне АР риск развития БА увеличивается приблизительно в 3 раза.

В соответствии с современной концепцией аллергическое воспаление служит неотъемлемым атрибутом патогенеза БА вне зависимости от тяжести ее течения. Хроническое воспаление приводит к спазму гладкой мускулатуры и отеку слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи, а также к формированию повышенной чувствительности дыхательных путей к различным триггерам (аллергенам, поллютантам, холодному воздуху, физической нагрузке). В воспалительном процессе при БА принимают участие эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, продуцирующие целый ряд биологически активных веществ, таких как гистамин, простагландины, лейкотриены, тромбоксан, основные белки, эозинофильный катионный белок. Рост концентрации этих медиаторов сопровождается сокращением гладкой мускулатуры бронхиального дерева, повышением сосудистой проницаемости, усилением секреции слизи в дыхательных путях.

Важнейшее значение в патогенезе бронхоконстрикции играют цистеин-лейкотриены (цЛТ), синтезируемые из арахидоновой кислоты под действием 5-липоксигеназы и являющиеся модуляторами системного аллергического ответа. Открытие и последующая идентификация новых метаболитов арахидоновой кислоты были проведены в культуре лейкоцитов Б. Самуэльсоном и соавт. в 1979 г. Позже L. Laitinen и соавт. (1993) и Z. Diamant и соавт. (1997) было установлено, что активация рецепторов цЛТ в дыхательных путях и клетках воспаления приводит к развитию бронхоконстрикции, отеку тканей и стимулирует секрецию слизи в респираторном тракте.

Наиболее интенсивно продукция лейкотриенов осуществляется альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами легких, аорты и тонкого кишечника. Индуцируют выработку цЛТ IgE, эндотоксины, факторы фагоцитоза.

В ходе экспериментальных и клинических исследований было обнаружено, что изменения в бронхолегочной системе, развивающиеся под действием лейкотриенов, играют ключевую роль в патогенезе БА. В частности, лейкотриен H_4 обладает способностью активировать процессы хемотаксиса лейкоцитами, адгезии нейтрофилов к эндотелию, высвобождения протеаз и образования супероксида нейтрофилами, что выражается в усилении проницаемости капилляров. В свою очередь, лейкотриены C_4 , D_4 и E_4 вызывают спазм гладкой мускулатуры и отек слизистой оболочки бронхов, миграцию эозинофилов в очаг воспаления, гиперсекрецию слизи и замедление ее эвакуации, пролиферацию гладкомышечных элементов стенки бронхов (V. Capra, 2004; G.P. Currie et al., 2005). Установлено также, что после экспозиции с аллергеном цЛТ высвобождается из слизистой оболочки носа, приводя к появлению симптомов АР.

Указанные реакции реализуются за счет связывания лейкотриенов с LT_1 , LT_2 , и LTB_4 -рецепторами, расположенными на плазматических мембранах клеток. Исследования in vitro показали, что лейкотриены отличаются наиболее сильным констрикторным действием на гладкую мускулатуру бронхов, превосходящим таковое гистамина в 10 тыс. раз. Кроме того, в сравнении с гистамином цЛТ в 1 тыс. раз эффективнее увеличивают проницаемость капилляров.

Детализация роли цЛТ в развитии бронхиальной обструкции послужила основой для разработки нового класса антилейкотриеновых соединений. В настоящее время синтезированы 2 группы данных препаратов с различными механизмами действия — антагонисты цЛТ-рецепторов и ингибиторы 5-липоксигеназы. Сегодня модификаторы лейкотриенов находят применение в составе моно- и комбинированной терапии БА, АР и других аллергических заболеваний. Эти препараты продемонстрировали высокую эффективность в лечении кашлевой формы БА, предупреждении бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой, у пациентов с БА и сопутствующим АР, курильщиков, лиц с ожирением.

Как самостоятельное средство для базисной терапии БА антилейкотриеновые препараты могут использоваться только на второй ступени в качестве альтернативы низким дозам ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК). На более поздних стадиях модификаторы лейкотриенов применяются в составе комбинированного лечения на основе ИГК и β_2 -агонистов длительного действия, потенцируя влияние последних и позволяя снизить их эффективную дозировку.

Одним из современных высококачественных, эффективных и безопасных антилейкотриеновых средств является Монтел (монтелукаст) производства ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод». Механизм действия Монтела заключается в связывании его активного начала с цЛТ $_1$ -рецепторами, предупреждающем их активацию лейкотриенами. Это приводит к подавлению бронхоконстрикции, опосредованной лейкотриеном D_4 , уменьшению количества эозинофилов в периферической крови и дыхательных путях, а также к улучшению клинического контроля БА. После приема внутрь более 99% монтелукаста связывается с белками плазмы, создавая максимальную концентрацию препарата в крови через 2-3 ч.

Монтел выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой (10 мг), и жевательных таблеток (5 мг). Показаниями к применению первой формы служат комбинированная терапия персистирующей БА легкой и средней степени тяжести, которая недостаточно контролируется ИГК или β_2 -агонистами короткого действия, применяемыми по необходимости; симптоматическое лечение интермиттирующего АР у пациентов с БА, а также профилактика приступа бронхообструкции, спровоцированного физической нагрузкой. Таблетки для жевания назначаются детям 6-14 лет в аналогичных ситуациях как альтернатива низким дозам ИГК, применяемым у пациентов с персистирующей БА легкой степени без тяжелых приступов в последнее время, потребовавших перорального приема глюкокортикоидов, а также у лиц с переносимостью ИГК.

В пользу эффективности и безопасности монтелукаста свидетельствуют многочисленные клинические исследования. Установлено, что его комбинация с ИГК обеспечивает достоверно лучший контроль БА, более существенно снижает частоту обострений и выраженность дневных симптомов заболевания в сравнении с монотерапией ИГК (Laviolette et al., 1999; Vaquerizo et al., 2003). Помимо этого, за счет сочетанного использования ИГК и монтелукаста удается снизить дозу ингаляционных и системных стероидов: включение монтелукаста в состав терапии средними и высокими дозами ИГК улучшает функциональные показатели легких и позволяет более чем вдвое уменьшить дозу гормональных препаратов, необходимых для поддержания контроля над течением БА (N. Barnes, 2000).

Доказано, что монтелукаст обладает потенцирующим влиянием на β_2 -агонисты, уменьшая частоту их применения и улучшая показатели функции легких после их использования. В частности, через 15 мин после внутривенного введения 7 мг монтелукаста у пациентов с БА объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ $_1$) возрастал на 18% (N. Barnes, 2000). На фоне перорального приема препарата прирост ОФВ $_1$ составлял 9-12,9%; при этом в наблюдении L. Vjetmer и соавт. (2003) было показано, что терапия на основе ИГК и монтелукаста характеризуется меньшим количеством побочных явлений в сравнении с применением ИГК и β_2 -агонистов длительного действия.

Определенных успехов удалось достичь при использовании монтелукаста в отношении редукции хронического непродуктивного кашля у больных с кашлевым вариантом БА, а также при ее обострении. В 2010 г. T. Kita и соавт. продемонстрировали сопоставимую эффективность терапии монтелукастом в дозе 10 мг/сут в течение 3 нед и β_2 -агонистом кленбутеролом в отношении уменьшения выраженности кашля у 48 больных с БА и 27 пациентов с atopическим кашлем, имевших характерные жалобы. В свою очередь, результаты наблюдений С. Samargo и соавт. (2010) и G. Phillip и соавт. (2010) указывают на то, что монтелукаст оказывал положительное влияние на функцию дыхания при обострении БА, выражавшееся в объективном приросте ОФВ $_1$.

Модификаторы лейкотриенов оказываются эффективными в том числе при бронхообструкции на фоне вдыхания холодного воздуха, физической нагрузки (P. Ind, 1996). Кроме того, весьма перспективным представляется использование антилейкотриеновой терапии при аспирииндуцированной БА, поскольку основным звеном патогенеза данного заболевания является гиперпродукция лейкотриенов. Считается, что назначение модификаторов цЛТ не только устраняет аспириновый бронхоспазм, но и облегчает назальные, гастроинтестинальные и кожные симптомы заболевания (A. Szczeklik, D. Stevenson, 1999). Обнадеживающих результатов в этой области в 2010 г. удалось достичь Park и соавт., получившим хороший ответ (снижение ОФВ $_1$ менее 15%) в отношении редукции гиперреактивности бронхов у 70% пациентов с аспириновой БА на фоне лечения монтелукастом на протяжении 12 нед.

Интересные результаты были получены группой российских ученых, исследовавших эффективность и безопасность применения монтелукаста (10 мг/сут) в течение 8 нед в составе комплексной терапии больных БА среднетяжелого течения с сопутствующей патологией полости носа и околоносовых пазух (С.И. Овчаренко, Н.В. Чичкова, М.Н. Акулова, 2008). В наблюдение вошли 22 пациента со стабильным течением БА, переносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, ежедневно получавших ИГК в дозе 500-800 мг. После проведения ринологического обследования у 7 испытуемых была диагностирована отечная форма аллергического риносинусита, у 5 больных — АР и у 10 пациентов — назальный полипоз. После включения в схему терапии монтелукаста у пациентов значительно снизилась потребность в применении β_2 -агонистов короткого действия. Спустя 4 нед лечения показатели ОФВ $_1$ возросли с $82,5 \pm 9,2$ до $89,7 \pm 7,3\%$, а через 8 нед они составили $92,1 \pm 8,0\%$, что коррелировало со снижением интенсивности симптомов БА. Также улучшилось состояние верхних дыхательных путей: уменьшились количество выделений, заложенность носа, что позволило больным практически полностью отказаться от применения сосудосуживающих капель, а в некоторых случаях и интраназальных глюкокортикоидов. В целом наряду с достижением более полного контроля БА у всех пациентов удалось снизить изначальную дозировку ИГК на 100 мг/сут.

Таким образом, в качестве монотерапии Монтел может быть рекомендован как альтернатива низким дозам ИГК у пациентов с БА 2 ступени. В составе комбинированного лечения БА монтелукаст способствует усилению противовоспалительной активности ИГК и эффективности β_2 -агонистов длительного действия, позволяя снизить дозировки указанных средств и уменьшить вероятность развития побочных явлений терапии.

Особенно перспективным представляется назначение Монтела больным с аспириновой БА, сопутствующим АР, а также в качестве средства профилактики бронхоконстрикции, спровоцированной физической нагрузкой.

Подготовил **Антон Пройдак**

