

Г.А. Новик, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

Роль и место антилейкотриеновых препаратов в лечении аллергических заболеваний

Сегодня аллергические болезни входят в число самых распространенных хронических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 1 млрд людей, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями органов дыхания (в т. ч. 300 млн больных бронхиальной астмой (БА) и 400 млн – аллергическим ринитом). В 2008 г. под эгидой ВОЗ Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases – GARD) определил приоритетные направления, включающие сердечно-сосудистые, хронические респираторные заболевания, онкологическую патологию и сахарный диабет. Были сформулированы 6 задач, одной из которых являются повышение значения и создание интегрированной системы профилактики и контроля заболеваний. Отдельно было подчеркнуто, что аллергия – один из известных факторов риска развития хронических респираторных заболеваний.

Создание и широкое использование в первую очередь ингаляционных кортикостероидов (ИКС) существенно повлияли на возможности достижения контроля течения БА. ИКС, обладая мощным противовоспалительным эффектом, воздействуют на основные механизмы развития БА. В связи с высокой эффективностью ИКС вполне правомочен вопрос, нужны ли другие препараты, способные подавить хроническое аллергическое воспаление у больных БА?

Несмотря на широкое использование ИКС, у части больных не удается достигнуть контроля течения заболевания. Во многих странах Европы больше половины пациентов с БА имеют неконтролируемое течение заболевания.

Причинами последнего являются отсутствие приверженности пациентов к проводимой базисной терапии, нежелание выполнять все предписания врача, отсутствие элиминации из окружения больного всех причинных аллергенов, поздняя диагностика и неадекватная терапия на ранних этапах заболевания, наличие различных фено- и эндотипов БА, избирательная чувствительность к различным средствам базисной терапии данного заболевания.

Согласно основным международным документам, регламентирующим тактику лечения детей с БА, к средствам базисной терапии, влияющим на хроническое воспаление дыхательных путей, относятся кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, пролонгированные β_2 -агонисты в комбинации с ИКС, кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия), пролонгированные теофиллины и антитела к IgE. Пролонгированные β_2 -агонисты могут лишь усиливать противовоспалительный эффект ИКС и никогда не используются в качестве монотерапии БА, кромоны (по данным ряда исследований) оказывают эффект, близкий к плацебо, а пролонгированные теофиллины редко используются у детей в связи с наличием выраженных побочных эффектов (Международный консенсус по астме у детей (International Consensus on Pediatric Asthma – ICON), 2012).

В области лечения БА в последнем десятилетии успешно прошли испытания две группы лекарственных средств – антилейкотриеновые (АЛТП) и анти-IgE-препараты.

К АЛТП относятся:

- ✓ ингибиторы 5-липоксигеназы (5-LO, биосинтез лейкотриенов): zileuton (используется главным образом в США);

- ✓ цистеиниловые лейкотриеновые (CysLT₁) антагонисты: монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст.

Показания к назначению антагонистов лейкотриеновых рецепторов:

- профилактика и длительное лечение БА, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания у взрослых и детей с 2 лет;
- лечение аспириночувствительных пациентов с БА;
- предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой;
- возможность использования препаратов из группы ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в комбинации с любым базисным препаратом, а также возможность использования их в качестве монотерапии при легкой персистирующей форме БА у детей;
- купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2-летнего возраста).

Согласно международным согласительным документам, антагонисты лейкотриеновых рецепторов используются начиная с 1-й степени терапии в качестве монотерапии или со 2-й степени в комбинации с ИКС.

Лейкотриены являются одними из основных медиаторов формирования хронического воспаления дыхательных путей у больных БА. Бронхоспазм, который вызывают эти препараты, в 1000 раз более выражен, чем гистамин. Лейкотриены обуславливают повышение проницаемости сосудов, увеличение продукции и секреции слизистыми железами дыхательных путей, увеличение клеточной инфильтрации слизистой оболочки дыхательных путей, ремоделирование бронхов. Ремоделирование бронхов характеризуется массовой гибелью эпителиальных клеток, большим количеством слизистых пробок в бронхах, утолщением базальной мембраны, гипертрофией и гиперплазией бокаловидных клеток и серозных желез, гипертрофией гладких мышц стенки бронхов (более чем на 200%), активным ангиоогенезом.

Лейкотриены образуются при взаимодействии фермента 5-липоксигеназы и 5-липоксигеназаактивирующего белка. В результате этого взаимодействия арахидоновая кислота, высвобождающаяся в ответ на различные стимулы, превращается в 5-гидроперокси-экозатетраеновую кислоту, затем в лейкотриен A₄ (LTA₄), отличающийся крайней нестабильностью. В дальнейшем под действием LTA₄ гидролазы нейтрофилов, моноцитов периферической крови и альвеолярных макрофагов он превращается в лейкотриен B₄ (LTB₄) или происходит его конъюгация с образованием лейкотриена C₄ (LTC₄). Дальнейшее превращение LTC₄ в лейкотриен D₄ (LTD₄), а затем LTD₄ в лейкотриен E₄ (LTE₄) катализируется широко распространенными в тканях и циркулирующими в крови ферментами – соответственно γ -глутамилтранспептидазой и дипептидазой. LTC₄, LTD₄ и LTE₄ называют цистеиниловыми лейкотриенами (старое название этой группы лейкотриенов – медленно реагирующая субстанция анафилаксии), так как в их состав входит цистеин. Цистеиниловые лейкотриены, являясь ключевыми медиаторами в патогенезе БА, повышают продукцию слизи, обуславливают развитие отека, эозинофилию и бронхоспазм. LTB₄ играет менее важную роль в патогенезе БА. К основным биологическим эффектам LTB₄ относятся влияние на хемотаксис и иммуномодуляция. Лейкотриены синтезируются в активированных эозинофилах, нейтрофилах, мастоцитах, моноцитах и макрофагах. В активированных эозинофилах и мастоцитах преимущественно образуется LTC₄, в то время как моноциты и макрофаги синтезируют как LTB₄, так и LTC₄. Цистеиниловые лейкотриены LTC₄, LTD₄ и LTE₄ вырабатываются у чувствительных лиц в ответ на различные стимулы, в т. ч. аллергены, физическую нагрузку и ацетилсалициловую кислоту. LTA₄ образуется и высвобождается многими клетками, а в дальнейшем при участии других клеток он превращается в LTB₄ и/или цистеиниловые лейкотриены. Как для ранней, так и для поздней фазы аллергического ответа характерно индуцированное аллергеном высвобождение цистеиниловых лейкотриенов из клеток воспаления, в т. ч. мастоцитов, эозинофилов, базофилов, макрофагов и моноцитов.

Хорошо известен факт нарастания частоты обращений для оказания экстренной медицинской помощи детям с БА в осенне-зимний период в связи с повышением частоты острых респираторных инфекций. Изучение эффективности монтелукаста для профилактики обострений БА, индуцированной вирусной

инфекцией (исследование PREVIA), было проведено, чтобы оценить влияние терапии монтелукастом в течение 12 мес по сравнению с плацебо на симптомы БА, связанные с простудными заболеваниями, у детей в возрасте 2-5 лет, страдающих БА.

PREVIA – это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование в параллельных группах продолжительностью 12 мес. После 2-недельного вводного периода (пациенты принимали плацебо, не зная, какой препарат принимают) соответствующие критериям включения пациенты были рандомизированы двойным слепым методом в группы терапии монтелукастом или плацебо на протяжении 12 мес. Монтелукаст назначали в виде жевательных таблеток в дозе 4 мг 1 раз в сутки перед сном. Критериями включения в исследование были возраст (от 2 до 5 лет), наличие в анамнезе не менее трех обострений на фоне острых респираторных инфекций, требовавших применения β -агониста, длительностью ≥ 3 дней, развившихся за последние 12 мес, и если хотя бы один из этих эпизодов развивался в течение 6 мес перед включением. Кроме того, у пациентов должна быть легкая форма БА. По сравнению с плацебо монтелукаст статистически значимо снижал частоту обострений (32%; $p < 0,001$). Рассчитанная частота обострений составила 1,60 эпизода в год в группе монтелукаста по сравнению с 2,34 эпизода в год в группе плацебо. В результате исследования был сделан вывод, что у детей с БА в возрасте 2-5 лет монтелукаст в дозе 4 мг является эффективным, удобным и хорошо переносимым средством достижения контроля БА, обеспечивая уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов БА и снижение частоты обострений.

Продукты метаболизма арахидоновой кислоты имеют существенное значение в развитии БА, индуцированной физической нагрузкой. Использование АЛТП предупреждает развитие бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. В исследовании, проведенном J.P. Kemp и соавт. (1998), монтелукаст предупреждал бронхоконстрикцию, вызванную физической нагрузкой, у детей в возрасте 6-14 лет. Целью данного двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого перекрестного исследования с двумя периодами с участием 27 детей с БА в возрасте 6-14 лет являлась оценка влияния монтелукаста по сравнению с плацебо на бронхоконстрикцию, обусловленную физической нагрузкой. У детей, включенных в исследование, отмечалось снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $\geq 20\%$ после стандартизированной нагрузки на тредмиле до начала терапии. Во время каждого периода исследования дети получали монтелукаст в дозе 5 мг или плацебо 1 раз в сутки вечером в течение 2 дней. Провокационный тест со стандартизированной нагрузкой проводили вечером примерно через 20-24 ч после приема второй дозы исследуемого препарата. Длительность периода вымывания между периодами исследования составляла ≤ 4 дней. По сравнению с плацебо монтелукаст обуславливал статистически значимое уменьшение выраженности снижения ОФВ₁ (-18% по сравнению с -26%, $p=0,009$). Кроме того, время восстановления ОФВ₁ к значению до нагрузки на фоне терапии монтелукастом было меньше, чем на фоне применения плацебо (18 и 28 мин соответственно).

Аллергический ринит – частое сопутствующее заболевание у больных БА. Наличие изолированного аллергического ринита повышало риск развития БА. Клинические исследования монтелукаста продемонстрировали его эффективность при монотерапии сезонного аллергического ринита, сопоставимую с эффективностью применения антигистаминных препаратов нового поколения. В случае комбинации препаратов этих групп эффективность терапии сопоставима с эффективностью лечения интраназальными стероидами. В случае легкого течения аллергического ринита монтелукаст может быть препаратом выбора. Отмечается улучшение качества жизни и у больных с симптомами риноконъюнктивита. Также обосновано применение данной группы препаратов при БА, сопровождающейся аллергическим ринитом.

Аспириновая астма диагностируется у детей очень редко. Это связано с тем, что классическая триада симптомов (астма, полипозные образования в придаточных

Продолжение на стр. 38.

Роль и место антилейкотриеновых препаратов в лечении аллергических заболеваний

Продолжение. Начало на стр. 37.

пазухах носа и непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов) возникает в более старшем возрасте. Однако у детей с неатопической астмой следует всегда исключать аспириновую астму, даже если нет всей классической симптоматики, характеризующей данную форму заболевания у взрослых. Кроме того, не следует забывать, что возможно сочетание как аллергической, так и аспириновой астмы у одного больного. У пациентов с аспириновой астмой отмечается повышенный синтез цистеиниловых лейкотриенов. В качестве базисной терапии следует использовать ИКС в сочетании с АЛТП. Назначение АЛТП уменьшает рост назальных полипов. К лучшему ответу на АЛТП предрасположены больные БА, имеющие мутации в промоторной зоне гена, кодирующего LTC₄-синтазу.

Другой редко диагностируемой формой БА является кашлевая астма. Длительно кашляющие дети представляют собой достаточно большую группу больных, имеющих различные заболевания. Диагностировать данную форму БА следует согласно имеющимся критериям, опубликованным в международных согласительных документах Всемирной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma – GINA). Подбор терапии таким детям не всегда прост, и к диагнозу аллергического поражения бронхов врач подходит, как правило, исключив другие заболевания.

По данным Т. Кита и соавт. (2010), обследовавшего 75 больных с кашлевым вариантом БА, монтелукаст может эффективно использоваться для лечения в качестве монотерапии. У больных кашлевой астмой 2-недельное лечение монтелукастом, кленбутеролом и комбинацией монтелукаст + кленбутерол оказалось эффективным. В группе больных, получающих монтелукаст в комбинации с кленбутеролом, значения пиковой скорости выдоха в утренние и вечерние часы значительно увеличились после 2 нед лечения по сравнению с соответствующими параметрами до лечения. У пациентов с аллергическим трахеобронхитом 2-недельное лечение монтелукастом, кленбутеролом и комбинацией монтелукаст + кленбутерол оказалось неэффективным, достоверных различий получено не было.

У больных с легкой персистирующей формой БА или на 1-й ступени терапии в качестве базисного препарата можно использовать либо низкие дозы ИКС, либо АЛТП. Исследование MOSAIC ставило перед собой цель сравнить уровень контроля БА, достигнутый на фоне терапии пероральным монтелукастом и низкими дозами ингаляционного флутиказона, по проценту дней без применения препаратов по экстренным показаниям через 1 год лечения у детей в возрасте 6-14 лет при легкой персистирующей форме БА. Исследование MOSAIC являлось рандомизированным однолетним двойным слепым исследованием в двух параллельных группах. После 4 нед простого слепого вводного периода, в течение которого пациенты получали плацебо, их рандомизировали в соотношении 1:1 в группы терапии: применение монтелукаста в дозе 5 мг в виде жевательной таблетки 1 раз в сутки перед сном или флутиказона 2 ингаляции 50 мкг 2 раза в сутки. Длительность лечения составляла 1 год. Все пациенты могли использовать β₂-агонисты короткого действия по требованию или пероральные стероиды. Интервалы между визитами в клинику составляли 4 мес. Оценка контроля БА проводилась с помощью Педиатрического опросника для оценки терапии астмы – PATAQ (Control domain of the Paediatric Asthma Therapy Assessment Questionnaire). Доля пациентов без приступов БА составила 67,8% в группе монтелукаста и 74,4% в группе флутиказона; отношение рисков – 1,38 в пользу флутиказона. В двух группах отмечены сопоставимые изменения ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем: ОФВ₁ увеличился после лечения как в группе монтелукаста, так и в группе флутиказона. В среднем использование β₂-агониста уменьшилось с 7,0 (исходно) до 2,6 ингаляции в неделю после терапии монтелукастом и с 7,2 до 2,3 ингаляции на фоне использования флутиказона (без статистически достоверной разницы). Средняя доля дней использования β₂-агониста уменьшилась с 38,0 (исходно) до 15,4% (после лечения) в группе монтелукаста и с 38,5 до 12,8% в группе флутиказона. После терапии количество эозинофилов периферической крови снизилось как в группе монтелукаста, так и в группе флутиказона (без статистически достоверной разницы).

Результаты исследования MOSAIC показали, что у детей в возрасте 6-14 лет с легкой персистирующей

формой БА монтелукаст был сопоставим с флутиказоном по увеличению доли дней без терапии БА по экстренным показаниям. Оба препарата в целом хорошо переносились.

Достаточно интересные результаты были получены при сравнении использования таблетированной формы монтелукаста и ИКС беклометазона в виде дозированного ингалятора. Целью исследования было оценить предпочтения / приверженность к терапии при сравнении монтелукаста и ИКС. Были обследованы 124 ребенка с БА в возрасте 6-14 лет. Фаза наблюдения составила 6 мес. Дети, участвовавшие в исследовании, чаще выполняли назначения по применению монтелукаста, чем беклометазона. Средняя доля дней, в течение которых пациенты полностью выполняли назначения, составила 98% в группе монтелукаста и 83% в группе беклометазона. Различия между группами достигали 15% и были статистически значимыми (p<0,001).

Выводы

1. АЛТП облегчают симптомы БА и являются препаратами для базисной терапии этого заболевания.
2. Монтелукаст рекомендован пациентам, страдающим БА, с сопутствующим аллергическим ринитом.
3. С позиции доказательной медицины антагонисты лейкотриеновых рецепторов включаются в качестве монотерапии у детей с легкой персистирующей формой БА.
4. Монтелукаст способствует значительному улучшению контроля БА у детей (в т. ч. у детей в возрасте 2-5 лет).
5. Препарат снижает частоту обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией, у детей в возрасте 2-5 лет с интермиттирующей формой заболевания.
6. Монтелукаст предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой или холодным воздухом.
7. Препарат обладает противовоспалительным эффектом, комплементарным действию кортикостероидов.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции

Лечащий врач, 2014, № 3.

Науково-практична конференція з міжнародною участю
**«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
 ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»**
 25-26 вересня 2014 року



Національний медичний університет
 імені О.О. Богомольця,
 кафедра неврології



ГО «Академія
 практикуючих неврологів»

Media.med

Компанія «МЕДІАМЕД»

Місце проведення: Великий конференц-зал НАН України
Адреса: Київ, вул. Володимирська, 55
Реєстрація на конференцію: 09:00-10:00

Відвідування безкоштовне за попередньою реєстрацією.

**Інформаційні
 партнери:**

Здоров'я України

Український безкоштовний журнал

Український медичний часопис

Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2014 році МОЗ і НАМН України» за № 152

Тематика конференції:

- цереброваскулярна патологія
- демієлінізуючі захворювання
- захворювання периферичної нервової системи
- епілепсія
- нейрогенеративні захворювання
- нейроінфекції
- актуальні питання лікування та реабілітації неврологічних хворих
- міждисциплінарні питання в неврології

Оргкомітет:

☎ (093) 645-52-20

☎ (066) 453-76-65

@ info@mediamed.com.ua

Докладніше про участь, наукову програму та основні напрямки роботи конференції — на сайті конференції <http://mediamed.com.ua>.

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
 Національна академія медичних наук України
 Асоціація ендокринологів України
 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
 ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

VIII З'їзд Асоціації ендокринологів України

20-22 жовтня, м. Київ

Питання до обговорення

- Фундаментальні аспекти сучасної ендокринології
- Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень
- Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування захворювань щитоподібної залози, гіпофізу, надниркових залоз та інших залоз внутрішньої секреції, порушення репродуктивної системи
- Хірургічне лікування захворювань залоз внутрішньої секреції
- Актуальні питання дитячої та підліткової ендокринології

Оргкомітет

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
 ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114,
 Україна
 Тел.: (044) 430-36-94 (приймальня)
 (044) 430-02-61, (044) 430-02-04 (секретаріат з'їзду: О.І. Ковзун,
 Н.Д. Носенко, А.Д. Чернобров)
 (050) 311-92-61 (технічний організатор з'їзду Д.С. Білоус)
 Факс: (044) 430-36-94
 E-mail: endo.org@ukr.net, head@b-bright.com.ua