Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – базисные противовоспалительные препараты для лечения бронхиальной астмы

Н.П.Княжеская
Кафедра пульмонологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Известно, что бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в котором участвуют многие клетки и клеточные элементы [1]. Эти клетки, среди которых основными являются тучные, эозинофильные лейкоциты, Th2-хелперы, вырабатывают различные медиаторы, которые оказывают непосредственное воздействие на гладкие мышцы бронхов, сосуды и секретирующие слизь клетки, а также посылают сигналы другим клеткам, привлекая их в зону воспаления и активируя их. Среди различных медиаторов, вызывающих сокращение гладких мышц бронхов, особое значение имеют цистеиновые лейкотриены (ЛТ). Эти вещества могут также вызывать отек, изменять секрецию слизи, влиять на гиперреактивность бронхов [1].

История вопроса

В 1938 г. W.Fedberg и C.Kellaway открыли медленнореагирующую субстанцию анафилаксии (МРС-А) в яде кобры. При его введении в легкие морских свинок наблюдается спазм бронхов, не связанный с действием гистамина, который возникал медленнее и продолжался более длительно [2]. С этого времени ученые продолжали изучение полученной субстанции. В 1960-х годах W.Brockehurst и соавт. сделали вывод о том, что вещество МРС-А является исключительно важным медиатором аллергии. B.Samuelsson и соавт. с помощью качественных аналитических методов расшифровали структуру МРС-А. Выяснилось, что на самом деле МРС-А является ЛТ, которые синтезируются из арахидоновой кислоты (АК) [3]. ЛТ – очень сильные медиаторы, оказывающие действие уже в наномолярных концентрациях. В последние десятилетия были предприняты значительные исследовательские усилия для понимания биологических свойств ЛТ, их роли в патогенезе БА и разработки лекарственных препаратов, являющихся их антагонистами или ингибиторами синтеза.

Биохимия ЛТ

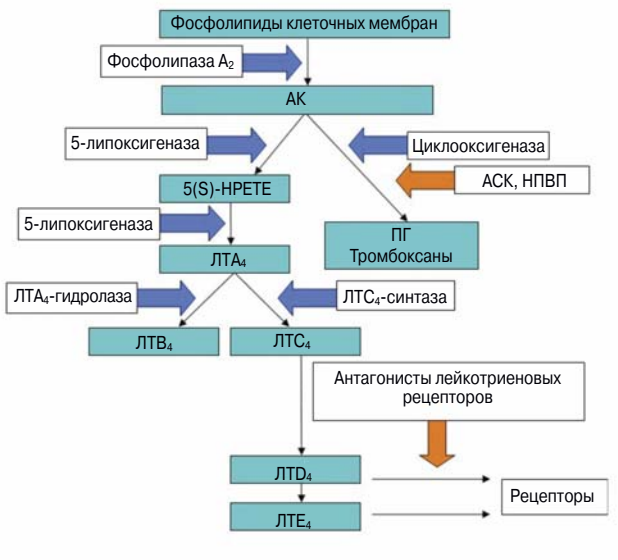
АК находится в фосфолипидах клеточных мембран и составляет около 1% свободных жирных кислот плазмы, циркулируя в виде комплекса с альбумином. АК подвергается дальнейшим метаболическим превращениям как с помощью циклооксигеназной системы с образованием простагландинов (ПГ) и тромбоксанов, так и с помощью системы ферментов 5-липоксигеназы с образованием ЛТ. Для функционирования 5-липоксигеназы требуется связанный с мембраной белок, называемый 5-липоксигеназактивирующим белком. Как только 5-липоксигеназа превратит АК в ЛТ, она разрушается и инактивируется. Естественным промежуточным продуктом в ходе функционирования ферментной системы 5-липоксигеназы является $ЛТА_4$ – нестабильный эпоксид, который затем, соединяясь с водой, может превращаться неэнзиматическим путем в дигидроксикислый $ЛТВ_4$ или, соединяясь с глутатионом, в цистеиновый $ЛТС_4$. Последний с помощью γ-глютамилтрансферазы далее превращается в $ЛТD_4$ и затем с помощью дипептидаз – в ЛТ, который подвергается дальнейшему метаболизму (см. рисунок). Цистеиновые ЛТ (C_4, D_4, E_4) являются медиаторами аллергических процессов, в частности медленной фазы бронхоспазма при БА.

$ЛТС_4$ синтезируется как тучными клетками, так и полиморфноядерными лейкоцитами. Он превалирует среди продуктов легочных тучных клеток, активированных комплексом «аллерген–IgE». $ЛТС_4$ является мощным бронхоконстриктором, влияя преимущественно на мелкие воздухоносные пути, снижает в 600–9500 раз по сравнению с гистамином максимальную скорость выдоха. $ЛТС_4$ присутствует в среде 3–5 мин, в течение которых превращается в $ЛТD_4$; последний преобладает в последующие 15 мин, медленно превращаясь в $ЛТЕ_4$. Он повышает проницаемость капилляров и посткапиллярных венул, снижает растяжимость легких, вызывает преходящую легочную и системную гипертензию с последующим длительным периодом гипотензии, снижением сердечного выброса, гемоконцентрацией и лейкопенией.

$ЛТD_4$ также вызывает сильное сокращение гладких мышц бронхов, особенно мелких. Максимальный эффект наблюдается в период от 2 до 7 мин после образования ЛТ. Он в 5900 раз сильнее гистамина в отношении способности сужать воздухоносные пути. $ЛТD_4$ вызывает также сужение сосудов легких, снижение растяжимости легких, повышение микроваскулярной проницаемости и сужение коронарных сосудов.

$ЛТЕ_4$ оказывают хемотаксическое действие, но более слабое, чем $ЛТD_4$. У человека небольшая, но постоянная часть $ЛТЕ_4$ экскретируется в неизмененном виде с мочой, благодаря чему возможно контролировать выработку ЛТ при БА и других заболеваниях.

Метаболизм АК.



Клинико-патогенетические варианты течения БА с повышенным метаболизмом ЛТ

Продукты липоксигеназного метаболизма АК играют роль при всех клинико-патогенетических вариантах БА. Но есть особые варианты заболевания, при которых резко возрастает синтез цистенил-лейкотриенов. Особое место занимает аспириновая БА. Повышенный синтез ЛТ также характерен для астмы физического напряжения (exercise-induced asthma; постнагрузочной бронхоконстрикции), «холодовой» и атопической астмы [4]. В последние годы подчеркивается роль цистенил-лейкотриенов в патогенезе астмы у тучных [5] и курильщиков [6].

Аспириновая астма

Термин «аспириновая астма» используется для обозначения клинической ситуации, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе и ацетилсалициловая кислота (АСК). Аспириновая астма, как правило, складывается из триады симптомов: полипозный риносинусит, приступы затрудненного дыхания и непереносимость НПВП. Нередко аспириновая астма сочетается с атопической, однако может наблюдаться и как изолированная форма заболевания. Для многих пациентов с аспириновой астмой характерно тяжелое течение. Больные аспириновой астмой довольно часто попадают в реанимационные отделения – по данным ряда авторов, чаще, чем больные с другими клинико-патологическими вариантами БА. Больные аспириновой астмой не переносят НПВП, и эта непереносимость проявляется приступами удушья, покраснением лица, потерей сознания, кашлем, ринитом и конъюнктивитом, уртикарными высыпаниями, отеком Квинке, подъемом температуры, диареей, болью в животе, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелыми проявлениями реакции на АСК являются астматический статус, остановка дыхания и шок. Подчеркивая роль в патогенезе аспириновой БА, следует отметить значительное повышение в бронхиальном лаваже содержания $ЛТС_4$ и $ЛТD_4$, (приблизительно в 3–6 раз), в моче $ЛТЕ_4$, а также $ЛТС_4$ в назальном секрете в сравнении с другими вариантами БА. Провокация лизин-аспирином резко повышает количество $ЛТЕ_4$, C_4 и D_4 в моче, назальном секрете и бронхиальном лаваже [7–10].

БА физического напряжения

БА физического напряжения наиболее часто встречается в детском возрасте, но ее проявления характерны и для взрослых. Наряду с термином «БА физического напряжения» для обозначения состояния, которое возникает у больных астмой в ответ на физическую нагрузку, используют термин «бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой» (exercise-induced bronchoconstriction). Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, – это острое преходящее сужение просвета дыхательных путей, возникающее во время или чаще после физической нагрузки. Астма физического усилия – одно из проявлений гиперчувствительности дыхательных путей. Она часто служит индикатором в целом плохого контроля БА. Для многих пациентов с БА физическая нагрузка – важный фактор обострения заболевания, а иногда единственный триггер возникновения бронхоспазма во время физической нагрузки или через несколько минут после ее окончания.

Особенностями патогенеза астмы физического усилия являются затраты энергии системы дыхательных путей на нагревание и увлажнение воздушного потока. При вдыхании сухого воздуха происходит подсушивание и охлаждение слизистой оболочки дыхательных путей за счет избыточного испарения с нее жидкости. Вдыхание холодного воздуха усиливает охлаждение слизистой оболочки, что вызывает высвобождение медиаторов воспаления из эффекторных клеток (в частности, тучных) слизистой оболочки бронхов – гистамина, ЛТ и других, обладающих бронхоконстрикторным эффектом. Эндотелин, продуцируемый клетками бронхиального эпителия и эндотелия, также может усиливать ответ дыхательных путей на физическую нагрузку за счет увеличения тонуса гладких мышц и повышения проницаемости микроциркуляторного русла. У большинства больных БА под влиянием физической нагрузки развивается типичная клиническая картина с ощущением тяжести в грудной клетке, появлением свистящего дыхания, одышки и кашля. Симптомы появляются, как правило, в конце физической нагрузки и могут прогрессировать после ее завершения. Максимум симптомов наблюдаются через 8–15 мин после завершения нагрузки и проходят самостоятельно в течение 1 ч [11–16].

Значение ЛТ у курящих пациентов

Альвеолярные макрофаги у тех, кто курит, выделяют значительно больше ЛТ, чем у некурящих. Тем самым создаются условия для развития спазма бронхов и других симптомов БА. Кроме того, курение снижает активность ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), основных противовоспалительных препаратов в лечении БА [17–20].

БА у людей с избыточной массой тела

В исследованиях было показано, что ЛТ являются важнейшими медиаторами воспаления при БА у тучных людей, что определяет тактику лечения у этой категории пациентов [21, 22].

ЛТ также играют значительную роль в патогенезе аллергического ринита. У пациентов с тяжелыми персистирующими и сезонными аллергическими ринитами обнаруживают высокое содержание цистенил-лейкотриенов в назальном секрете [23, 24].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в терапии БА и аллергического ринита

В конце 1990-х годов в нашей стране были зарегистрированы и широко внедрены в практику здравоохранения два препарата этого класса: зафирлукаст и монтелукаст. Эти препараты применяются перорально, что позволяет избежать возможных проблем с нежеланием пациентов проводить ингаляционную терапию, или с техникой ингаляций. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов является важным аспектом противовоспалительной терапии. Их применение в виде монотерапии позволяет достичь эффекта при легкой персистирующей БА.

Наиболее распространенным и безопасным препаратом является монтелукаст. В экспериментах было показано, что назначение ИГКС и даже системных ГКС достоверно не влияет на экскрецию ЛТ с мочой, поэтому была выдвинута гипотеза о необходимости сочетанной терапии ИГКС и антагонистов ЛТ у пациентов со значимыми формами БА [3].

Исследование CASIOPEA

Опубликованы результаты исследования CASIOPEA, целью которого было изучение влияния антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) на эффективность терапии БА в сочетании с ИГКС. В исследовании приняли участие более 700 пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой астмой, принимающих постоянную терапию будесонидом. Исследование проводилось согласно принятым критериям GCP (хорошая клиническая практика) и было плацебо-контролируемым. Получены следующие результаты:

1. Монтелукаст обладает противовоспалительным эффектом при БА.

2. Комбинация монтелукаста и ИГКС обеспечивает более выраженный противовоспалительный эффект, чем монотерапия ИГКС.
3. Комбинация монтелукаста и ИГКС значительно улучшает контроль астмы ($p \leqslant 0{,}05$) при сочетании как с высокими, так и с низкими дозами будесонида.
4. При комбинированном применении монтелукаста и ИГКС противовоспалительный эффект развивается быстрее, чем при монотерапии будесонидом.
5. Комбинация монтелукаста с будесонидом обладает хорошей переносимостью [25].

В настоящее время опубликованы данные популяционных и когортных исследований, в которых показана эффективность монтелукаста как в комбинации с ИГКС, так и ИГКС + длительно действующие β_2-агонисты (ДДБА) при более тяжелых формах заболевания, а также при сочетании БА и аллергического ринита [26–29].

Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность монтелукаста в лечении БА, сезонного и круглогодичного аллергического ринита, уменьшении основных симптомов ринита при аспириновой БА. Следует особо подчеркнуть, что монтелукаст хорошо сочетается с другими препаратами, применяемыми для лечения аллергического ринита (с антигистаминными и топическими стероидами).

Исследование COMPACT

COMPACT – рандомизированное клиническое исследование, в котором проводилось сравнение эффективности добавления блокатора рецептора ЛТ монтелукаста к ингаляционному будесониду (400 мкг 2 раза в день) по сравнению с удвоенной дозой будесонида (800 мкг 2 раза в день) у взрослых пациентов с БА. Как при применении монтелукаста в комбинации с будесонидом, так и при использовании только будесонида наблюдалось прогрессивное улучшение утренних значений пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение 12 нед исследования. При добавлении монтелукаста к будесониду терапия оказалась по крайней мере столь же эффективной, что и терапия удвоенной дозой будесонида в течение последних 10 нед из 12 нед терапии. Кроме того, в первые 3 дня терапии изменения утренних значений ПСВ свидетельствовали о более быстром развитии эффекта и значительно большей эффективности комбинации монтелукаста и будесонида ($p<0{,}001$). После завершения исследования был проведен вторичный анализ, в котором изучалось наличие дополнительного положительного эффекта терапии монтелукастом и будесонидом по сравнению с терапией только монтелукастом в подгруппе пациентов с БА и сопутствующим аллергическим ринитом, использующих лекарственные препараты (включая интраназальные кортикостероиды). Анализ в подгруппах в исследовании COMPACT показал, что у пациентов с БА и сопутствующим аллергическим ринитом добавление монтелукаста к будесониду позволяет значительно в большей степени улучшить функцию легких по сравнению с удвоенной дозой будесонида ($p<0{,}05$) [30].

Исследование COMPACT, а также ряд других исследований продемонстрировали высокую эффективность монтелукаста в лечении БА, сезонного и круглогодичного аллергического ринита, уменьшении основных симптомов ринита при аспириновой БА. Следует особо подчеркнуть, что монтелукаст хорошо сочетается с другими препаратами, применяемыми для лечения аллергического ринита (с антигистаминными и топическими стероидами) [31, 32].

Заключение

Монтелукаст – антагонист лейкотриеновых рецепторов – является эффективным противовоспалительным препаратом, позволяющим достичь контролируемого

течения БА при легком персистирующем течении в виде монотерапии, и в комбинации с ИГКС и комбинированной терапии (ИГКС+ДДБА). Особую эффективность препарат демонстрирует при аспириновой, «холодовой», аллергической астме и астме физического усилия, а также при сочетании БА и аллергического ринита. Все это позволило расширить показания к применению данной группы препаратов, что нашло свое отражение в рекомендациях новой версии GINA. В настоящее время в нашей стране зарегистрирован енерик монтелукаста под торговым названием Монтелар® («Сандоз»). Препарат прошел необходимые клинические исследования и подтвердил свою биологическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. Появление качественного генерика монтелукаста будет способствовать более широкому применению данного препарата у взрослых и детей, нуждающихся в длительной терапии антагонистами ЛТ.

Литература
1. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2011. http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217
2. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. J Physiol 1938; 94 (2): 187–226.
3. Holgate S, Dahlen S-E. SRS-A to Leukotrienes, 1997.
4. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. Chest 1997; 111: 27S–34S.
5. Shore S. Obesity and asthma: lessons from animal models. J Appl Physiol 2007; 102: 516–28.
6. Hernandez-Alvidrez E, Alba-Reyes G, Munoz-Cedillo BC et al. Passive smoking induces leukotriene production in children: influence of asthma. J Asthma [Epub ahead of print], Feb. 12, 2013.
7. Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J Clin Immunol 1999; 104: 5–13.
8. Hedman J, Kaprio J, Poussa T et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nacal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in population-based study. Int J Epidemiol 1999; 717–22.
9. McMains, Christopher K, Kountakis, Stilianos E. Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad. OceanSide Publications, Inc. American J Rhinology 2006; 20 (6): 573–6.
10. Княжеская Н.П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов. РМЖ. 2000; 8 (12): 505–9.
11. Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. Curr Allergy Asthma Rep 2005; 5: 116–22.
12. Carlsen K-H. Paediatric exercise testing in respiratory illness. Study with the experts. Interactive Course on Basic principles of clinical exercise testing. Rome, Italy. March 2–4, 2006; ERS School Courses 2006.
13. McFadden ER, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. N Engl J Med 1994; 330: 1362.
14. Duranti R. Exercise-induced bronchoconstriction: protocols. Study with the experts. Interactive Course on Basic principles of clinical exercise testing. Rome, Italy. March 2–4, 2006; ERS School Courses 2006.
15. Teal S. Hallstrand. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. J Pediatr 2002; 141: 343–9.
16. Чучалин А.Г. Спорт и бронхиальная астма. Пульмонол. и аллергол. 2005; 2: 3–5.
17. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax 2002; 57 (3): 226–30.
18. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oralcorticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168 (11): 1308–11.
19. Tomlinson JEM, McMahon AD, Chaudhuri R et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. Thorax 2005; 60 (4): 282–7.
20. Livingston E, Chaudhuri R, McMahon AD et al. Systemic sensitivity to corticosteroids in smokers withasthma. Eur Respir J 2007; 29 (1): 64–71.
21. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incidentasthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 661–6.
22. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. Thorax 2003; 58: 1031–5.
23. Лопатин А.С., Гущин И.С., Емельянов А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Cons. Med. 2001; Прил.: 33–44.
24. Вылегжанина Т.Г. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы. Cons. Med. 2001; 3 (12): 579–81.
25. Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: S21–7.2.
26. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma Thorax 2003; 58: 3 204–210 doi:10.1136/thorax.583.204.
27. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. Thorax 2008; 63 (5): 453–62.
28. Keith PK, Koch C, Djandji M et al. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial). Can Respir J 2009; 16 (Suppl. A): 17A–31A.
29. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. Respir Med 2010; 104 (5): 644–51.
30. Price DB, Swern A, Tozzi CA et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. Allergy 2006; 61: 737–2.
31. Murai A, Abe M, Hayashi Y et al. Comparison study between the mechanisms of allergic asthma amelioration by a cysteinyl-leukotriene type 1 receptor antagonist, montelukast, and methylprednisolone. J Pharmacol Exp Ther Online Oct. 6, 2004.
32. Braunstahl G-J, Kleinjan A, Overbeek SE et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 2051–7.
33. Stirling RG, Chung KF. Leukotriene antagonists and Churg–Strauss syndrome: the smoking gun. Thorax 1999; 54: 865–6.

Индекс лекарственного препарата:
Монтелукаст: Монтелар® («Сандоз»)

*