

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в достижении длительного контроля бронхиальной астмы (обзор эффективности монтелукаста)

Актуальность проблемы

Болезни органов дыхания включают разрозненную группу заболеваний, характеризующихся широкой распространенностью среди разных слоев населения и высоким уровнем инвалидизации. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире такими заболеваниями, как бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) страдают около 300 и 400 млн человек соответственно, хронической обструктивной болезнью легких — 210 млн. На все остальные заболевания респираторной системы приходится немногим более 50 млн случаев. По количеству времени нетрудоспособного состояния ввиду болезни хроническая обструктивная болезнь легких и БА находятся на 10-м и 22-м местах среди всех заболеваний соответственно. В связи с этим разработка эффективных стратегий лечения пациентов с патологией органов дыхания является одной из приоритетных задач современной медицины.

Контроль эффективности терапии БА

На сегодняшний день основным методом контроля БА как у взрослых, так и у детей является фармакологическая терапия. Для этого рекомендованы препараты с доказанной эффективностью при длительном применении: ингаляционные глюкокортикоиды (ИГ), кромоны, иммуномодуляторы, модификаторы активности лейкотриенов, агонисты β_2 -адренорецепторов, метилксантины. Проводимая терапия должна иметь высокий профиль безопасности.

Согласно данным современных руководств, оценку эффективности контроля БА проводят на основании клинических показателей (отсутствие дневных и ночных приступов, необходимости экстренного применения препаратов, тяжелых обострений заболевания, ограничений в различных видах активности (включая возникновение симптомов после физической нагрузки), а также таких функциональных параметров, как объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и пиковая объемная скорость выдоха (ПОС_{выд}) (табл. 1) (Kraft M. et al., 2001; British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008).

Модификаторы активности лейкотриенов. Монтелукаст

Особый интерес в настоящее время представляет группа модификаторов активности лейкотриенов, применяемых главным образом в терапии при БА и АР. Лейкотриены, включая цистеиниловые (LTC₄, LTD₄, LTE₄) и LTB₄, являются провоспалительными медиаторами, синтезируемыми из арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути. Лейкотриены относят к медиаторам ранней фазы аллергической реакции немедленного типа, участвующим в сокращении гладких мышц дыхательных путей, повышении сосудистой проницаемости, секреции слизи и плазматической экссудации (Hammarström S., 1983). Фармакологические исследования показали, что цистеиниловые лейкотриены активируют рецепторы по меньшей мере двух типов — CysLT₁ и CysLT₂ (Lynch K.R. et al., 1999).

Будучи мощными эндогенными бронхоконстрикторами, LTC₄, LTD₄ и LTE₄ имеют схожую активность в плане сокращения гладких мышц, что подтверждается исследованиями с проведением бронхопровокации у здоровых добровольцев (Dahlén S.E., 2006). Первые же клинические испытания препаратов, блокирующих лейкотриеновые рецепторы, продемонстрировали протекторный эффект в отношении бронхоконстрикции (Smith L.J. et al., 1990; De Lepeleire I. et al., 1997).

Модификаторы активности лейкотриенов представлены двумя классами препаратов — ингибиторами 5-липоксигеназы и антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР) (табл. 2). Механизм действия последних связан с селективным ингибированием CysLT₁. В отличие от ингибито-

ров 5-липоксигеназы, эта группа препаратов не оказывает влияния на LTB₄.

Наиболее часто назначаемым АЛР в США и странах Европы является монтелукаст, одобренный к применению при БА и АР (Montuschi P. et al., 2007). В отличие от другого антагониста CysLT₁ — зафирлукаста — данный препарат не проявляет лекарственного и пищевого взаимодействия. Для достижения оптимального эффекта достаточно его приема с частотой 1 раз в сутки (Dahlén S.E., 2006). У взрослых лиц биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 64%, пик концентрации в плазме крови достигается в течение 3–4 ч (Diamant Z. et al., 2009; Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012).

Монтелукаст при БА

Z. Diamant и соавторы (1999) изучили протекторный эффект монтелукаста в отношении раннего и позднего аллерген-индуцированного астматического ответа. Исследуемая выборка состояла из 12 больных БА мужского пола в возрасте 20–34 лет. Все испытуемые приняли три дозы монтелукаста (10 мг) или плацебо за 36 и 12 ч до и 12 ч — после экспозиции аллергена. Ответ на аллерген оценивали путем измерения ОФВ₁. На протяжении каждого исследовательского периода проводили исследование мокроты, выделение которой индуцировали 4,5% раствором хлорида натрия за 24 ч до и после экспозиции аллергена. Как показали результаты, применение монтелукаста ассоциировано со значимым угнетением раннего и позднего аллерген-индуцированного астматического ответа (снижение области под кривой в течение 0–3 ч на 75,4% и в течение 3–8 ч — на 56,9%). Достоверных из-

Таблица 1 Уровни контроля БА (модифицировано по: FitzGerald M. et al., 2012)

Показатель	Контролируемая	Частично контролируемая (наличие хотя бы 1-й характеристики)	
		Контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	≤2 раза в неделю	>2 раза в неделю	≥3 из указанных характеристик
Ограничения в активности	Отсутствуют	Любые ограничения	для частично контролируемой БА
Ночные симптомы/пробуждения	Отсутствуют	Любые симптомы	
Применение препаратов неотложной помощи/облегчающих симптомы	≤2 раза в неделю	>2 раза в неделю	
Функция легких (ОФВ ₁ , ПОС _{выд})	Норма	<80% ожидаемой	
Обострения	Отсутствуют	≥1 в год	1 на протяжении любой недели*

*При обострении БА, согласно определению, переходит в разряд неконтролируемой в течение данной недели.

Таблиця 2

Основные фармакологические характеристики АЛР (модифицировано по: Montuschi P. et al., 2007)

Препарат	Механизм действия	Показания	Область применения	Побочные эффекты	Комментарии
Монтелукаст	Антагонист рецепторов CysLT ₁	БА	В качестве монотерапии у детей с умеренной персистирующей БА БА физического напряжения БА-АСК* Аллергическая БА В качестве дополнения к терапии ИГ	Головная боль Абдоминальная боль Возможна связь с синдромом Чарга – Стросса	Наиболее часто применяемый препарат данной группы
Зафирлукаст	Антагонист рецепторов CysLT ₁	БА	БА физического напряжения БА-АСК В качестве дополнения к терапии ИГ	Головная боль Абдоминальная боль Повышение уровня печеночных ферментов Возможна связь с синдромом Чарга – Стросса	Первый одобренный антагонист рецепторов CysLT ₁ Наличие лекарственного и пищевого взаимодействия Часто плохой комплаенс
Зилеутон	Ингибитор 5-липоксигеназы	БА	БА физического напряжения БА-АСК	Головная боль Абдоминальная боль Повышение уровня печеночных ферментов	Часто плохой комплаенс Гепатотоксичность

*Здесь и далее: БА, ассоциированная с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК).

менений количества эозинофилов в мокроте в группе монтелукаста и плацебо не отмечено, что, по мнению авторов, связано с недостаточной продолжительностью терапии.

В двойном слепом рандомизированном исследовании T.F. Reiss и соавторов (1998) также продемонстрированы преимущества монтелукаста в терапии у больных хронической стабильной БА (n=681). Участников распределили на группы для применения монтелукаста или плацебо в течение 12 нед. Согласно полученным данным, монтелукаст способствовал значимому уменьшению выраженности обструкции дыхательных путей, что подтверждено увеличением ОФВ₁ на 13,1% (в группе плацебо — 4,2%), утренней и вечерней ПОС_{выд} — на 24,0 и 15,9 л/мин соответственно (в группе плацебо — 4,6 и 4,2 л/мин соответственно). По мнению авторов, полученные результаты, в частности улучшение показателей вечерней ПОС_{выд}, свидетельствуют о том, что однократное применение монтелукаста обеспечивает протекторный эффект на протяжении суток. Кроме того, значимые отличия зарегистрированы в отношении дневных симптомов БА, необходимости применения агонистов β₂-адренорецепторов и частоты ночных пробуждений.

Согласно исследованию R.A. McIvor и соавторов (2009), монтелукаст с учетом его лучшей (по сравнению с ИГ) переносимости представляет альтернативу последним в лечении у больных БА легкой степени тяжести, недостаточно хорошо контролируемой низкими дозами ИГ. После 6-недельной терапии монтелукастом достигнуто статистически значимое (p<0,001) улучшение у пациентов с недостаточно контролируемой до этого БА на фоне приема ИГ. При этом удалось достичь повышения комплаенса с 41 до 88% (при терапии ИГ и монтелукастом соответственно). Удовлетворенность терапией с точки зрения врача и пациента увеличилась с 43 и 45% до 85 и 94% соответственно.

Кокрановский обзор, в котором сравнивали эффективность монотерапии АЛР и ИГ при БА позволяют говорить о преимуществах последних при большем количестве серьезных побочных эффектов (задержка роста у детей, остеопения и супрессия функции надпочечников). Преимущества ИГ имеют место, главным

образом, у больных БА умеренной (но не легкой) степени тяжести (Chanhan V.F., Ducharme F.M., 2012).

Подтверждена клиническая эффективность комбинированной терапии монтелукастом и ИГ, а также ИГ и агонистами β₂-адренорецепторов длительного действия. Так, в исследовании J.C. Virchow и соавторов (2010) с участием 1681 больного БА легкой и умеренной степени тяжести после 6 мес терапии указанными сочетаниями препаратов доля пациентов с неконтролируемой (57,5%) или недостаточно контролируемой (25,0%) БА достоверно уменьшилась до 17,6 и 21,7% соответственно. Схожие улучшения наблюдали и в отношении качества жизни пациентов и показателей ОФВ₁.

В систематическом обзоре S. Joos и соавторы (2008) оценивали эффективность комбинированной терапии монтелукастом и ИГ по сравнению с монотерапией ИГ при БА легкой и умеренной степени тяжести. Проанализировав результаты 13 исследований, авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия обладает более высокой эффективностью, нежели монотерапия ИГ. Добавление к ИГ салметерола позволяет достичь схожей эффективности, однако монтелукаст характеризуется лучшим профилем безопасности, что особенно важно с учетом длительности терапии БА.

В исследовании C.F. Ramsay и соавторов (2011) 37 пациентов с обострением БА принимали монтелукаст (ежедневно перед сном в дозе 10 мг в течение 4 нед) и 36 — плацебо. Помимо этого, все испытуемые получали преднизолон (40 мг), а в случае необходимости — магния сульфат и/или аминофиллин внутривенно, а также применяли небулайзер с сальбутамолом. ПОС_{выд} у пациентов группы монтелукаста на следующее утро после приема препарата и при выписке была достоверно выше, чем в группе плацебо (рисунк). Средняя межгрупповая разница по этому показателю составила 57,4 л/мин (95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–113,6 л/мин).

В ряде работ оценена эффективность монтелукаста при БА-АСК (в большинстве случаев с этой целью используют провокационную пробу с лизин-АСК, которая представляется более безопасной).

Эффективность монтелукаста у данной категории пациентов изучена как при его

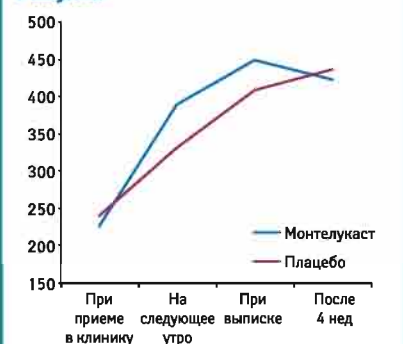
однократном, так и длительном приеме. D.K. Lee и соавторы (2004) оценили влияние монтелукаста в дозе 10 или 40 мг на функцию верхних отделов дыхательных путей после пробы с лизин-АСК. Выборка состояла из 12 добровольцев с БА-АСК, принявших монтелукаст или плацебо за 12 ч до провокационного теста. Оценка показателей спирометрии спустя 120 мин показала достоверные отличия в группе монтелукаста в виде снижения показателей назальной пиковой объемной скорости вдоха (ПОС_{вд}) и назальной блокады по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В то же время значимых межгрупповых различий в показателях ОФВ₁ не отмечено. В целом в данном исследовании подтвержден протекторный эффект монтелукаста в дозе 10 мг и отсутствие необходимости повышения его дозы до 40 мг.

J.S. Park и соавторы (2010) также изучали протекторный эффект монтелукаста (10 мг) у данной категории пациентов, но при длительном применении. До терапии уменьшение ОФВ₁ на фоне применения АСК составило 15–62%, после терапии этот показатель находился в пределах –9... 51% со статистически достоверным снижением.

Краткая информация об указанных исследованиях представлена в табл. 3.

Эффективность монтелукаста (Лукаст® компании «Pharma International», Иордания) изучали и в Украине: в исследовании Ю.И. Фещенко и соавторов (2011), проведенном на базе ГУ «Национальный ин-

Рисунок



ПОС_{выд} (л/мин) у пациентов с обострением БА, принимавших монтелукаст в сравнении с плацебо (модифицировано по: Ramsay C.F. et al., 2011)

Таблиця 3

Краткий обзор исследований эффективности монтелукаста при БА

Исследование	Выборка	Исследуемая группа	Длительность терапии	Конечные точки	Результаты
Diamant Z. et al., 1999	БА	Монтелукаст (n=6; М) Плацебо (n=6; П)	2 сут	Ранний астматический ответ Поздний астматический ответ Уровень эозинофилов в мокроте	М>П (достоверные (p<0,001) различия в пользу М) М>П (достоверные (p=0,003) различия в пользу М) Отсутствие достоверных различий
Reiss T.F. et al., 1998	Хроническая стабильная БА	Монтелукаст (n=408; М) Плацебо (n=273; П)	12 нед	ОФВ ₁ Симптомы БА Необходимость применения агонистов β ₂ -адренорецепторов Обострения БА Контроль БА (дни) Уровень эозинофилов в периферической крови	М>П (достоверные (p<0,001) различия в пользу М по всем изучаемым пунктам)
Ramsay C.F. et al., 2011	Обострение БА	Монтелукаст (n=37; М) Плацебо (n=36; П)	4 нед	ПОС _{выд.} ОФВ ₁ Количество дней, проведенных в стационаре	М>П на утро после приема препарата и при выписке М>П Отсутствие достоверных различий
Park J.S. et al., 2010	БА-АСК	Монтелукаст (n=46; М)	12 нед	ОФВ ₁	Значимое повышение после терапии
Lee D.K. et al., 2004	БА-АСК	Монтелукаст 10 мг (n=12; М ₁₀) Монтелукаст 40 мг (n=12; М ₄₀) Плацебо (n=12; П)	Однократный прием Кроссоверный дизайн со сменой терапии после периода вымывания	Снижение назальной ПОС _н (%) Назальная блокада по ВАШ ОФВ ₁	М ₁₀ = М ₄₀ > П М ₁₀ = М ₄₀ > П Отсутствие достоверных различий

ститут фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», его применяли у пациентов с БА (n=30), не получавших ИГ на протяжении последних 3 мес. Курс лечения составил 3 мес. Согласно полученным результатам, прием монтелукаста оказал положительное влияние на симптомы БА. Так, к концу 3-го месяца терапии отмечено достоверное уменьшение выраженности и количества ночных и дневных симптомов БА, а также необходимости в дневном применении сальбутамола почти в 3 раза. Также отмечено постепенное достоверное повышение утренней и вечерней ПОС_{выд.}. Контроль БА по истечении 2 мес терапии достигнут у 13%, 3 мес — у 80% пациентов, что нашло отражение в улучшении показателей Опросника контроля бронхиальной астмы (Asthma Screening Questionnaire). Кроме того, на фоне терапии отмечено снижение ОФВ₁ после бронхопровокационного теста. Кроме того, на фоне терапии среднее снижение ОФВ₁ после проведения бронхопровокационного теста уменьшилось с 9,3 до 11,5%.

Выводы

1. Полученные на сегодняшний день результаты исследований указывают на более высокую эффективность монтелукаста по сравнению с плацебо в отношении длительной терапии при хронической стабильной БА, атопической БА, БА-АСК и БА физического напряжения.
2. Получены доказательства эффективности монтелукаста в отношении обострений БА, что проявляется в виде улучшения показателей спирометрии (ОФВ₁, ПОС_{выд.}).
3. Существующая доказательная база сравнительной эффективности длительной монотерапии АЛР и ИГ не позволяет утверждать о превосходстве монтелукаста. Однако его добавление к ИГ при продолжительной терапии недостаточно контролируемой БА позволяет достичь лучших ре-

зультатов, чем при применении других вариантов лечения. Согласно данным современных руководств, АЛР представляются единственной альтернативой ИГ для длительного контроля БА (British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008; FitzGerald M. et al., 2012).

Список использованной литературы

Компендиум 2012 — лекарственные препараты (2012) Подред. В.Н. Коваленко. МОРИОН, Киев, 2320 с.

Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Полянская М.А. и др. (2011) Результаты исследования применения модификаторов лейкотриенов у больных бронхиальной астмой. Астма та алергія, 4: 5–12.

British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008) British Guideline of the Management of Asthma: a national clinical guideline (<http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Guidelines/AsthmaGuidelines/sign101%20Jan%202012.pdf>).

Chauhan B.F., Ducharme F.M. (2012) Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst. Rev., 5: CD002314.

Dahlén S.E. (2006) Treatment of asthma with antileukotrienes: first line or last resort therapy? Eur. J. Pharmacol., 533(1–3): 40–56.

De Lepeleire I., Reiss T.F., Rochette F. et al. (1997) Montelukast causes prolonged, potent leukotriene D₄-receptor antagonism in the airways of patients with asthma. Clin. Pharmacol. Ther., 61(1): 83–92.

Diamant Z., Grootendorst D.C., Veselic-Charvat M. et al. (1999) The effect of montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell counts in asthma. Clin. Exp. Allergy, 29(1): 42–51.

Diamant Z., Mantzouranis E., Bjermer L. (2009) Montelukast in the treatment of asthma and beyond. Expert Rev. Clin. Immunol., 5(6): 639–658.

FitzGerald M., Bateman E.D., Boulet L.-P. et al., GINA Assembly (2012) Pocket guide for asthma management and prevention (for Adults and Children Older than 5 Years). Global initiative for asthma, 26 p.

Hammarström S. (1983) Leukotrienes. Annu Rev. Biochem., 52: 355–377.

Joos S., Miksch A., Szecsenyi J. et al. (2008) Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. Thorax, 63(5): 453–462.

Kraft M., Pak J., Martin R.J. et al. (2001) Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 163(7): 1551–1556.

Lee D.K., Haggart K., Robb F.M., Lipworth B.J. (2004) Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. Eur. Respir. J., 24(2): 226–230.

Lynch K.R., O'Neill G.P., Liu Q. et al. (1999) Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT₂ receptor. Nature, 399(6738): 789–793.

McIvor R.A., Kaplan A., Koch C., Sampalis J.S. (2009) Montelukast as an alternative to low-dose inhaled corticosteroids in the management of mild asthma (the SIMPLE trial): an open-label effectiveness trial. Can. Respir. J., 16 Suppl. A: 11A–21A.

Montuschi P., Sala A., Dahlén S.E., Folco G. (2007) Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease. Drug Discov. Today, 12(9–10): 404–412.

Park J.S., Jang A.S., Park S.W. et al. (2010) Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics. Allergy Asthma Immunol. Res., 2(1): 48–54.

Ramsay C.F., Pearson D., Mildenhall S., Wilson A.M. (2011) Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Thorax, 66(1): 7–11.

Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J. et al. (1998) Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. Arch. Intern. Med., 158(11): 1213–1220.

Smith L.J., Geller S., Ebricht L. et al. (1990) Inhibition of leukotriene D₄-induced bronchoconstriction in normal subjects by the oral LTD₂ receptor antagonist ICI 204,219. Am. Rev. Respir. Dis., 141(4 Pt. 1): 988–992.

Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H.; MONICA study group (2010) Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTELUKAST In Chronic Asthma (MONICA) study. Respir. Med., 104(5): 644–651.