

Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы*

LUCYNA MASTALERZ, JAGODA KUMIK

/Медицинский колледж при Ягеллонском университете, Краков, Польша/

Резюме

Антилейкотриенові препарати в лікуванні бронхіальної астми

Антилейкотриенові препарати, введені у клінічну практику для лікування бронхіальної астми та алергічного риніту, є специфічними антагоністами рецепторів лейкотриєнів (монтелукаст, зафірлукаст, пранлукаст) та інгібіторами біосинтезу лейкотриєнів (зілеутон). Чинне керівництво від організації «Глобальна ініціатива з бронхіальної астми» (GINA), звіт про лікування астми у дітей від проекту «PRACTALL» (Practising Allergology) та рекомендації від проекту ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma) класифікують антилейкотриенові агенти як групу препаратів, що дозволяють контролювати перебіг захворювання. При цьому інгаляційні глюкокортикостероїди продовжують залишатися терапією першої лінії при хронічній астмі. Згідно з чинними керівництвами антилейкотриенові препарати рекомендовані як альтернатива низькодозовим інгаляційним глюкокортикостероїдам у разі астми другого рівня тяжкості, а також як допоміжна терапія в додаток до інгаляційних та/або пероральних глюкокортикостероїдів, починаючи з третього рівня тяжкості захворювання. Нещодавно з'явилися повідомлення про можливу клінічну ефективність антилейкотриєнових препаратів при лікуванні ізольованого алергічного риніту, хронічного кашлю при астмі як єдиного симптому захворювання, а також для лікування епізодів задишки та важкого дихання, викликаних вірусними інфекціями.

Ключові слова: алергічний риніт, інгібітори лейкотриєнових рецепторів, астма, лейкотриєни

Summary

Antileukotriene Drugs in the Treatment of Asthma

Lucyna Mastalerz, Jagoda Kumik

Antileukotriene medications that have been implemented into clinical practice of bronchial asthma and allergic rhinitis include specific leukotriene receptor antagonists (montelukast, zafirlukast, pranlukast) and leukotriene biosynthesis inhibitors (zileuton). The current GINA (Global Initiative for Asthma) guidelines, the PRACTALL (Practising Allergology) report on asthma treatment in children, and ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) recommendations classify antileukotriene therapeutic agents as a group of drugs controlling the course of the disease. However, inhaled glucocorticosteroids still remain the first-line treatment in chronic asthma. According to current guidelines, antileukotriene drugs are recommended as alternative treatment to low-dose inhaled glucocorticosteroids in the second level of asthma severity and as complementary treatment to inhaled and/or oral glucocorticosteroids, starting from the third level of asthma severity. Recently, clinical efficacy of antileukotriene drugs has been suggested in the treatment of isolated allergic rhinitis, chronic cough in the course of asthma, as a sole symptom of the disease, and as the therapy for episodes of wheezing caused by viral infections.

Key words: allergic rhinitis, leukotriene receptor antagonists, asthma, leukotrienes

Лейкотриены как медиаторы астмы

Лейкотриены – биологически активные липидные медиаторы из группы липоксигеназных ферментов (5-липоксигеназа, 5-ЛО) арахидоновой кислоты (рисунк). Выделяют два класса лейкотриенов: нестабильный лейкотриен A_4 ($LT A_4$), который далее преобразовывается в B_4 ($LT B_4$), а также отдельная категория лейкотриенов, содержащих цистен, которые собирательно именуются цис-ЛТ: лейкотриен C_4 ($LT C_4$), D_4 ($LT D_4$) и E_4 ($LT E_4$). Посредством 5-ЛО цис-ЛТ могут образовываться самыми разными

ми воспалительными клетками, такими как эозинофилы, базофилы, альвеолярные макрофаги, моноциты, а также тучными клетками. Эндотелиальные клетки не экспрессируют 5-ЛО, но содержат синтазу $LT A_4$, а значит могут участвовать в выработке лейкотриена посредством трансцеллюлярного механизма. Эозинофилы и тучные клетки продуцируют по преимуществу $LT A_4$, а нейтрофилы – $LT B_4$. Цис-ЛТ, которые вызывают бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой (БА), являются мощными хемоаттрактантами для лейкоцитов ($LT B_4$), выявляют свое биологический эффект через взаимодействие со специфическими

* Статья впервые опубликована в журнале Polish Archives of Internal Medicine: Mastalerz L., Kumik J. Antileukotriene drugs in the treatment of asthma // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 2010. – Vol. 120, №3. – P. 103–107.

Публикується з дозволення редакційної колегії в рамках українсько-польського проекту последипломного образования врачей. Polish Archives of Internal Medicine является международным ревьюированным изданием, индексированным в MEDLINE/Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica Database, Index Copernicus (IC), KBN/MNiSzW, Polish Medical Library (GBL), EBSCO, ISI Science Citation Index Expanded, Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

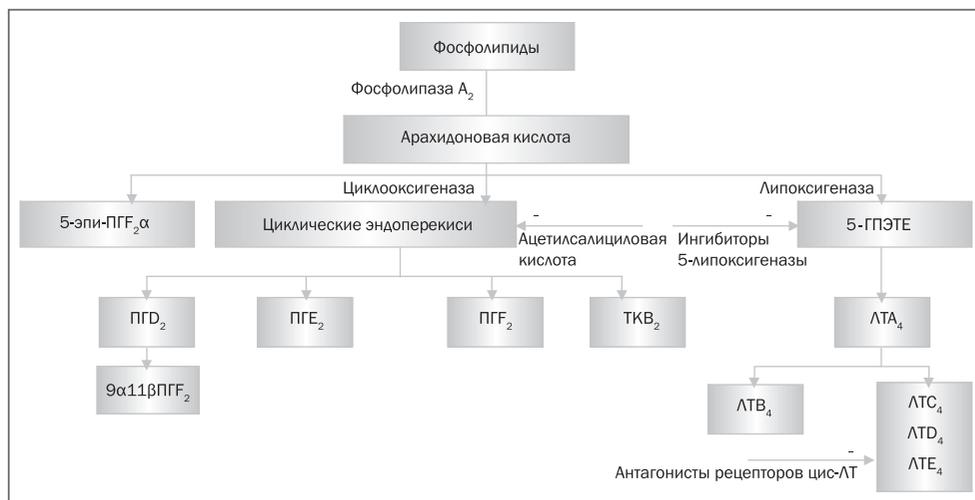


Рисунок. Схема метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназным и липоксигеназным путем (Mastalerz L., Kania A. // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2010. – Vol. 78. – P. 474–478)

Примечания: ЛТА₄ – лейкотриен ЛТА₄, ЛТВ₄ – лейкотриен ЛТВ₄, ЛТС₄ – лейкотриен ЛТС₄, ЛТD₄ – лейкотриен ЛТD₄, ЛТЕ₄ – лейкотриен ЛТЕ₄, ПГD₂ – простагландин D₂, ПГE₂ – простагландин E₂, ПГF₂ – простагландин F₂, ТКВ₂ – тромбоксан B₂, 5-ГПЭТЕ – 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота, 5-эпи-ПГF₂α – 5-эпи-простагландинF₂α, 9α11βПГF₂ – 9α11β-простагландинF₂.

рецепторами. Для цис-ЛТ существует два различных вида рецепторов: цис-ЛТ₁ и цис-ЛТ₂. Бронхоспазм, индуцированный цис-ЛТ, по-видимому, провоцируется селективной активацией рецепторов цис-ЛТ₁.

Накапливающиеся данные показывают, что лейкотриены играют важную роль в патогенезе БА и аллергического ринита. Они вызывают спазм гладких мышц, нарушают мукоцилиарный клиренс, повышают секрецию слизи, притягивают в воздушные пути эозинофилы и улучшают проницаемость сосудов, что приводит к формированию отеков. Более того, у пациентов с БА воздушные пути в 100–1000 раз чувствительнее к вдыхаемым ЛТD₄ и ЛТЕ₄, чем у здоровых людей. Кроме того, вдыхаемые ЛТD₄ и ЛТЕ₄ повышают бронхиальную реактивность к метахолину и гистамину. Подобный ответ на экзогенные лейкотриены говорит о той биологической роли, которую играют эти вещества в развитии БА. Лейкотриены обнаружены также в моче, плазме, назальном секрете, индуцированной мокроте и жидкой среде, которую получают при бронхоальвеолярном лавже у пациентов с БА. Показатель концентрации ЛТЕ₄ в моче можно использовать для мониторинга системной выработки цис-ЛТ. Во время спонтанных приступов БА, возникающих после физической нагрузки, в результате провокации аллергеном или аспирином, экскреция ЛТЕ₄ с мочой растет.

Эффект, который наблюдается у пациентов с БА после введения ингибиторов биосинтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-ЛО) или специфических антагонистов рецепторов к лейкотриенам, наводит на мысль о том, что вмешательство в путь синтеза и функционирования 5-ЛО может иметь терапевтическое применение и эффективность в лечении БА и ринита. Эти препараты блокируют не только раннюю, но и позднюю фазы развития аллергического ответа, что, вероятно, указывает на эффективность противовоспалительного компонента такого лечения.

Клиническая классификация антилейкотриеновых препаратов, которые применяются в лечении бронхиальной астмы и ринита

К антилейкотриеновым препаратам, которые применяют для лечения астмы и ринита, относят:

- прямые ингибиторы 5-ЛО, которые блокируют биосинтез лейкотриенов: zileuton (Зифло), применяется преимущественно в США;
- антагонисты цис-ЛТ₁: монтелукаст (Сингуляр), зарифлукаст (Акколат) и пранлукаст (Оно), который применяется в основном в Японии.

Пока еще только исследуются (в клинической практике не применяются) так называемые FLAP-ингибиторы, которые ингибируют белки, активирующие 5-ЛО.

Длительное лечение бронхиальной астмы и ринита vs. антилейкотриеновые препараты

Текущие руководство от организации «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (GINA), отчет о лечении астмы у детей от проекта «PRACTALL» (Practising Allergology) и рекомендации от проекта ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma) классифицируют антилейкотриеновые агенты как группу препаратов, которые позволяют контролировать течение заболевания.

Выбор медикамента для длительного лечения БА зависит от уровня контроля заболевания. С клинической точки зрения самую серьезную проблему представляет вопрос о возможности применять антилейкотриеновые препараты для длительного лечения БА. В зависимости от объема вынужденных ограничений в повседневной активности, дневных и ночных симптомов, необходимости прибегать к β₂-агонистам короткого действия, функции легких (пиковая скорость выдоха/скорость форсированного выдоха через 1 секунду [ПСВ/ФСВ₁]), а также количества приступов, которые требуют усиления лечения, БА классифицируют как:

- контролируемую;
- частично контролируемую;
- неконтролируемую, что может усугубить тяжесть течения заболевания.

Схожие критерии применяют для оценки эффективности лечения (включая антилейкотриеновые препараты) при длительной терапии БА. Согласно руководству GINA можно выделить 5 шагов (этапов) в рамках интенсивности ведения БА в зависимости от тяжести протекания болезни и лечебного контроля над ней.

На всех этапах, при необходимости, можно применять β_2 -агонисты короткого действия.

Шаг 1

- β_2 -агонист короткого действия по необходимости.

Шаг 2

- ингаляционный глюкокортикостероид в низкой дозе или
- антилейкотриеновый препарат.

Шаг 3

- ингаляционный глюкокортикостероид в низкой дозе + β_2 -агонист длительного действия или
- ингаляционный глюкокортикостероид в средней или высокой дозе или
- ингаляционный глюкокортикостероид в низкой дозе + антилейкотриеновый препарат или
- ингаляционный глюкокортикостероид в низкой дозе + теофиллин (с замедленным высвобождением).

Шаг 4

- ингаляционный глюкокортикостероид в средней или высокой дозе + β_2 -агонист длительного действия + антилейкотриеновый препарат;
- ингаляционный глюкокортикостероид в средней или высокой дозе + β_2 -агонист длительного действия + теофиллин (с замедленным высвобождением).

Шаг 5

- то же, что и в шаге 4, но с дополнительным пероральным глюкокортикостероидом (в наименьшей дозе) и/или антигистаминными препаратами.

Согласно действующим рекомендациям антилейкотриеновые агенты классифицируются как группа препаратов, которые позволяют контролировать течение БА. При этом ингаляционные глюкокортикостероиды продолжают оставаться терапией первой линии при хронической астме. Антилейкотриеновые препараты рекомендованы в качестве альтернативы низкодозовым ингаляционным глюкокортикостероидам при БА второго уровня тяжести, а также как вспомогательная терапия в дополнение к глюкокортикостероидам, начиная с третьего уровня тяжести заболевания.

Антагонисты рецепторов цистеиновых лейкотриенов при длительном лечении бронхиальной астмы

Опубликованы результаты многочисленных исследований, которые являют собой данные о положительном эффекте антилейкотриеновых препаратов при персистирующей БА. Работа Cloud и соавторов стала одной из первых, в которой был доказан благотворный эффект от применения антагонистов рецепторов цистеиновых лейкотриенов в лечении хронической БА. Это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось с участием 136 пациентов с БА, которые получали антилейкотриеновый препарат в течение 6 недель. По сравнению с плацебо в лечебной группе отмечено существенное снижение интенсивности дневных и ночных симптомов. Однако частота развития клинических симптомов не снизилась. При оценке

на 6-й неделе среднее значение ФСВ₁ увеличилось, но на суточных показателях ПСВ это не отразилось. Spectog и соавторы дополнили сведения об эффективности исследуемого препарата при использовании его в длительном лечении БА. По сравнению с плацебо, исследователи отметили снижение дневных и ночных симптомов астмы (72% исследованных пациентов), меньшую потребность пациента в применении β_2 -агонистов короткого действия и более высокие показатели легочной функции вечером (ФСВ₁ и ПСВ). Особенно интересным представляется многоцентровое исследование, которое проводили Barnes и соавторы. В нем оценивалась эффективность терапии ингибиторами рецепторов цистеиновых лейкотриенов относительно частоты развития приступов БА по сравнению с плацебо. При оценке на 13-й неделе лечения отмечено значительно меньше приступов БА, которые требовали медицинского вмешательства. В работе, опубликованной в 1990-х гг., Reiss и соавторы изучали эффективность монтелукаста в сравнении с плацебо, которые получали 681 пациент с БА в течение 3 месяцев. Исследователи отметили, что по сравнению с плацебо на фоне лечения наблюдается улучшение параметров легочной функции в вечернее время и снижение количества дней с приступами БА. Более того, возросло количество дней, во время которых симптомы БА не отмечались вообще.

Ингибиторы 5-липоксигеназы при длительном лечении бронхиальной астмы

Зилеутон, который принадлежит к этой группе препаратов, блокирует синтез лейкотриенов. Его эффективность при хронической БА под контролем плацебо изучалась в нескольких клинических исследованиях. В ходе лечения отмечен рост параметра ФСВ₁ и несколько меньший риск развития приступов БА, при которых требовалось бы применение глюкокортикостероидов.

Антилейкотриеновые препараты для лечения изолированного ринита и ринита на фоне бронхиальной астмы

Бронхиальную астму часто сопровождает ринит. Кроме того, изолированный аллергический ринит повышает риск развития БА. Отчет ARIA от 2007 года содержит рекомендации применять антилейкотриеновые препараты для лечения изолированного аллергического ринита, а также ринита, который сопровождает астму. При легком аллергическом рините эти препараты можно использовать в монорежиме. Например, монтелукаст (в дозе 10 мг в сутки в течение 4 недель) эффективно снижает частоту дневных и вечерних назальных симптомов и улучшает качество жизни, которое резко снижается в связи с развитием риноконъюнктивита у пациентов с аллергическим ринитом. Однако существуют клинические данные, которые показывают, что одновременное применение антагонистов рецепторов цистеиновых лейкотриенов и антагонистов H₁-рецепторов обеспечивало более эффективное лечение аллергического ринита, чем плацебо и каждый из препаратов по отдельности.

Аспириновая астма и антилейкотриеновые препараты

Бронхиальная астма с достоверной гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) – это особый вариант астмы, который характеризуется повышенной выработкой цистеиновых лейкотриенов. Более того, при спонтанном приеме аспирина (либо провокационном аспириновом тесте) или других НПВП у пациентов с таким видом БА отмечается рост системной выработки цис-ЛТ. Принцип фармакотерапии при таком варианте астмы основывается на применении глюкокортикостероидов, а антилейкотриеновые препараты считаются ценным дополнением. На данный момент отсутствуют исследования или клинические данные, которые указывали бы на благотворный эффект от препаратов из группы антагонистов цистеиновых рецепторов при аспириновой астме по сравнению с БА при нормальной переносимости аспирина. Однако при определенном генотипе с наличием полиморфизма на участке, который промоутирует синтазу лейкотриена C_4 (характеризуется «мутированным» аллелем S синтазы LT_4), считается, что пациент предрасположен к более высокому ответу на введение монтелукаста. Лечение ингибитором 5-ЛО демонстрировало умеренное клиническое улучшение статуса при аспириновой астме, особенно в том, что касалось смягчения назальных симптомов. Возможно, это связано с генетическим полиморфизмом гена, активирующего 5-ЛО.

Побочные эффекты антилейкотриеновых препаратов

Обычно антилейкотриеновые препараты хорошо переносятся пациентами. В 1990-х годах, вскоре после выхода на рынок антагонистов цистеиновых рецепторов появились сообщения о том, что они вызывают развитие синдрома Чарга–Стросса. Однако это может быть результатом снижения дозы системных глюкокортикостероидов во время лечения БА антилейкотриеновыми препаратами на фоне течения синдрома Чарга–Стросса, который до того не был достоверно диагностирован.

Зилеутон обладает гепатотоксичным эффектом. Прежде чем начинать лечение этим препаратом, следует определить концентрацию печеночных ферментов в сыворотке крови и в дальнейшем в ходе лечения отслеживать их активность. Имеются сообщения о реакциях взаимодействия зилеутона с несколькими препаратами (например, терфенадин, варфарин и теофиллин). Данные показывают, что совместное введение зилеутона и варфарина существенно увеличивает протромбиновое время, что связано со сниженным клиренсом варфарина и повышенной концентрацией варфарина в сыворотке крови.

Краткие выводы

Текущие руководства рекомендуют применять антилейкотриеновые препараты для длительного лечения БА. Антилейкотриеновые препараты снижают клинические симптомы БА, в том числе кашель, улучшают легочную функцию путем легкой бронхиальной дилатации, подавляют воспаление в слизистой оболочке бронхов и снижают, таким образом, частоту приступов БА. В комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами они позволяют снижать дозу стероидов и контролировать течение болезни у пациентов со средними и тяжелыми формами БА.

Тем не менее, применение антилейкотриеновых препаратов у взрослых пациентов с БА в качестве единственного препарата для контроля заболевания обычно бывает менее эффективным, чем ингаляционные глюкокортикостероиды; в то же время, они считаются альтернативой глюкокортикостероидам при переходе заболевания во вторую стадию. Кроме того, обычно они менее эффективны, чем β_2 -агонисты длительного действия при комбинированной терапии.