

Э.М. Ходош, Харьковская медицинская академия последипломного образования, городская клиническая больница № 13, г. Харьков

# Лейкотриены и эффективность их антагонистов при лечении бронхиальной астмы

**Нет никакого сомнения в том, что бронхиальная астма (БА) является одной из ведущих проблем здравоохранения любой страны и характеризуется, прежде всего, хроническим аллергическим воспалением дыхательных путей, глобальной распространенностью, а также значительными экономическими затратами и расходами. Центральное место в противовоспалительной терапии занимают ингаляционные кортикостероиды (ИКС). К альтернативной группе препаратов противовоспалительного действия относятся антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), к которым принадлежит монтелукаст, применяемый как в моно-, так и в комбинированной терапии при неконтролируемой БА. Более того, к значительным преимуществам этого препарата относят его эффективность при лечении больных с сочетанием БА и аллергического ринита. Клинико-функциональная эффективность монтелукаста в виде монотерапии или в различных режимах демонстрируется во многих международных исследованиях и в практической деятельности. Лечение БА этим препаратом позволило добиться эффективного контроля заболевания и улучшения качества жизни как у взрослых, так и у детей.**

Эта точка зрения уже не вызывает возражения у врачей, которые лечат около 300 млн человек в мире, страдающих БА, хотя в различных странах частота распространенности варьирует от 1 до 18%. Согласно международной статистике в одной из 250 смертей повинна БА, причем большую их часть можно было предотвратить. Подобные утверждения основаны на анализе причин смерти, которые свидетельствуют о недостаточной базисной (противовоспалительной) терапии, низкой обращаемости, а также не оказанной своевременно неотложной помощи при обострении, что порой оканчивается фатально. Почти 2 млн человек в мире ежегодно умирают от БА, при этом отмечается снижение госпитальной летальности, а смертность не коррелирует с частотой заболевания.

Экономические последствия астмы включают как прямые затраты на лечение (медикаменты, госпитализацию и др.), так и непрямые расходы, например связанные с отсутствием больного на работе. Затраты на лечение значительно возрастают из-за неправильного базисного ведения, что приводит к дополнительным прямым и непрямым расходам во время обострения. В свою очередь правильная терапевтическая помощь и улучшение контроля астмы не только снижают тяжесть заболевания, но и уменьшают негативное экономическое воздействие на общество и семью.

Последовательная четкость противовоспалительной терапии придает особый вес международным документам, посвященным БА, и привлекает к ним особое внимание. В соответствии с рекомендациями Global Initiative for Asthma (GINA) ИКС являются препаратами первого выбора, предназначенными для контроля заболевания. Однако во многих случаях, несмотря на использование высоких доз ИКС, симптомы БА не проходят. Это требует дополнения и модификации применения существующих препаратов и схем с целью достижения оптимального контроля заболевания. В этой связи часто используются ИКС в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА).

**Несмотря на добавление к ИКС ДДБА, в ряде случаев симптоматика не уменьшается и частота обострений не снижается. И эти отдельные клинические наблюдения доказаны многочисленными исследованиями, в которых показано, что неконтролируемая астма остается значительной клинической проблемой, несмотря на применение максимальных доз ИКС + ДДБА. Этот клинический факт обуславливает поиск других лекарственных средств, которые необходимо добавлять к базисной терапии БА, и одной из таких возможностей являются АЛТР.**

Свое название лейкотриены (ЛТ) получили из-за происхождения из лейкоцитарных клеток (один из главных источников), а также наличия в их структуре триеновой структуры. Известно, что ЛТ представляют собой группу высокоактивных веществ, образующихся из арахидоновой кислоты, содержащей 20-членную углеродную цепь, под воздействием липоксигеназной ферментной системы. Липоксигеназная ферментная система обнаружена в цитоплазме

альвеолярных макрофагов, тромбоцитов, тучных клетках и лейкоцитах. Наиболее важным среди ферментов этой системы является 5-липоксигеназа (5-ЛОГ). Схематически этот процесс можно представить следующим образом. При активации альвеолярных макрофагов, тромбоцитов, тучных клеток и лейкоцитов 5-ЛОГ перемещается к мембране ядерного аппарата и связывается со специфическим белком – 5-ЛОГ-активирующим протеином (АП), который является кофактором при взаимодействии арахидоновой кислоты и 5-ЛОГ. Таким образом, под воздействием комплекса 5-ЛОГ + 5-ЛОГ-АП арахидоновая кислота превращается в нестабильное соединение – 5-гидроксипероксиэйкозатетраеновую кислоту (5-ГПЭТК), из которой, в свою очередь, образуется ЛТ А4. Обе эти реакции катализируются активированной 5-ЛОГ, расположенной на перинуклеарной мембране. Далее ЛТ А4 может превращаться двумя путями: либо при участии цитозольного фермента ЛТ А4-гидролазы в ЛТ В4, либо под воздействием ЛТ С4-синтазы с образованием цистеин-ЛТ С4. ЛТ С4 выходит во внеклеточное пространство и далее с помощью гамма-глутамилтрансферазы превращается в ЛТ Д4, который затем под влиянием дипептидазы образует ЛТ Е4, являющийся субстратом для образования ЛТ F4.

Подкласс ЛТ вместе с простаноидами входит в класс эйкозаноидов. Один из основных эффектов ЛТ – бронхоспазм. Итак, ЛТ, тромбоксаны и простагландины выделены из арахидоновой кислоты при участии липоксигеназы, что было открыто в 1982 г. шведским биохимиком В.И. Samuelson, который исследовал метаболит холестерина и продукты трансформации арахидоновой кислоты. Но в действительности открытие ЛТ связано не только с именем Samuelson, так как еще в 1938 г. Фелдберг и Килльвер открыли медленно реагирующую субстанцию анафилаксии (МРСА) путем введения яда кобры в легкие морской свинки, что вызвало «гистаминнесвязанную» аллергию с замедленным началом и более продолжительным действием. В 1960 г. Броклхерст удалось выделить МРСА (липидный медиатор) из легочной ткани больного БА после ингаляционной провокации с аллергеном, подтвердив таким образом, что МРСА обладает выраженным бронхоконстрикторным действием и является важным медиатором в развитии аллергического воспаления у больных БА. И, наконец, Б. Самуэльсон совместно с С. Бергстром и Дж. Вейном охарактеризовали и описали структуру МРСА, назвав ее ЛТ.

На сегодняшний день известно шесть типов ЛТ – А, В, С, D, E и F. В химической формуле у всех шести типов есть карбоксильная группа, одинаковое количество атомов углерода в основной цепочке и наличие четырех двойных связей. Однако есть и различия – ЛТ С, D, E и F содержат в своей структуре пептидные (цистеиниловые) группы, а ЛТ А и В – их не содержат. Цистеиниловые ЛТ – мощные провоспалительные медиаторы, приводящие к развитию бронхоконстрикции.

По химическому строению выделяют две группы ЛТ: пептидные (цистеиниловые) – ЛТ С4, D4, E4, F4 (1) и безпептидные – А4 и В4 (2). Пептидные ЛТ модулируют два рецептора ЛТ (CysLT-R): ЛТ + CysLT1,

вызывающие бронхоспазм, и ЛТ + CysT2, изменяющие сосудистый тонус и проницаемость, что приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов в дозах в 100-1000 раз меньших, чем гистамин. Также ЛТ являются не только мощными бронхоконстрикторами, но и повышают гиперсекрецию слизи, высвобождают нейротрипсиназы, влияют на активацию эозинофилов, гипертрофию гладкой мускулатуры бронхов и депозицию коллагена. О биологической роли ЛТ и их клиническом эффекте свидетельствует тот факт, что у здоровых лиц и больных БА провокационный тест ЛТ С4 и D4 приводит к бронхоспазму и селективному повышению уровня эозинофилов и нейтрофилов, инфильтрирующих слизистую дыхательных путей.

**У больных БА в период обострения в несколько раз повышается содержание ЛТ С4 в назальном секрете и бронхоальвеолярной лаважной жидкости, а также экскреция ЛТ Е4 с мочой [1, 2]. При проведении бронхопровокационных тестов с аллергеном, физической нагрузкой, холодным воздухом и аспирином также наблюдается резкое повышение уровня ЛТ [3, 4].**

Представление о ЛТ как о медиаторах воспаления позволило разработать концепцию создания нового класса лекарственных препаратов, получивших название «антилейкотриеновые субстанции/антагонисты лейкотриеновых рецепторов». Создание лекарственных препаратов, влияющих на синтез ЛТ, стало осуществляться в следующих направлениях. Первое – создание АЛТР, к которым относятся зафирлукаст, пранлукаст, побилукаст и, наконец, монтелукаст. И второе направление – поиск ингибиторов 5-ЛОГ, представителем которых является zileuton.

Патофизиологические эффекты ЛТ невозможны без связывания их с рецепторами, которые локализованы на плазматических мембранах клеток, в связи с чем выделено три основных типа рецепторов ЛТ. Рецептор ЛТ1 опосредует бронхоконстрикторный эффект ЛТ; рецептору ЛТ2 принадлежит важная роль в контроле сосудистой проницаемости; рецептор ЛТ В4 опосредует хемотаксический эффект ЛТ. Таким образом, механизм действия антилейкотриеновых препаратов основывается на противодействии эффектам ЛТ на уровне их рецепторов.

Так, полная блокада рецепторов цистеиниловых ЛТ эпителия дыхательных путей монтелукастом проявляет способность ингибировать бронхоспазм. Примечательно, что длительность блокады ЛТD4-специфичных рецепторов составляет 24 часа, что позволяет назначать препарат один раз в сутки. Однако эффекты монтелукаста не ограничиваются влиянием на рецепторы цистеиниловых ЛТ, так как он опосредованно влияет на экспрессию интерлейкина-5 (эозинофильный колонистимулирующий фактор). Через контроль воспаления монтелукаст также опосредованно контролирует процессы ремоделирования дыхательных путей.

Клиническое применение АЛТР в соответствии с рекомендациями GINA показано

при втором шаге базисной терапии астмы (легкая персистирующая) у взрослых и детей старше пяти лет, являясь альтернативой низким дозам ИКС. На следующем уровне, то есть третьем шаге, в случаях неадекватно контролируемой БА монотерапией низкими дозами ИКС можно добавить АЛТР.

**Низкие дозы комбинации ИКС + АЛТР представляют альтернативу увеличению доз кортикостероида или добавления ДДБА. В то же время при лечении ИКС + ДДБА с неадекватным контролем астмы АЛТР могут быть присоединены к базисной терапии согласно 4-му шагу рекомендаций. Комбинированная терапия ИКС с АЛТР у больных с умеренной и тяжелой БА позволяет уменьшить дозу ИКС, хотя и не может их полностью заменить [5].**

Итак, одним из представителей АЛТР является монтелукаст, который благодаря высокому сродству (аффинности) и селективности связывается с рецепторами CysLT1 и ингибирует мощное физиологическое действие цистеиниловых ЛТ (С4, D4, E4), причем без агонистической активности.

Пациенты с БА, применяющие монтелукаст, испытывают сильное функциональное торможение цистеинил-лейкотриеновых рецепторов в дыхательных путях. Значительные блокады ЛТ D4-индуцированного бронхоспазма достигаются уже малыми дозами препарата в диапазоне от 5 мг. Также монтелукаст вызывает расширение бронхов в течение двух часов после приема внутрь. Эти эффекты являются дополнением к бронходилатации, связанной с приемом  $\beta_2$ -агонистов [6].

Эффективность монтелукаста в лечении БА оценена во многих рандомизированных клинических исследованиях. Одно из таких – CASIOPEIA – опубликовано Vaquez et al. в 2003 г. [7]. Это 16-месячное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценивало эффективность добавления монтелукаста к будесониду по сравнению с плацебо. В исследовании участвовали 639 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 55\%$  от должного и наличием минимального уровня клинической симптоматики в течение двух месяцев перед включением в исследование. Пациентов рандомизировали в группу (n=326), получившую монтелукаст по 10 мг один раз в сутки, и группу плацебо (n=313); обе группы больных ежедневно принимали ингаляционный будесонид (400-1600 мкг). Первичная конечная точка исследования (или цель) заключалась в определении количества дней обострения БА на фоне проводимого лечения. Результаты показали, что по сравнению с группой плацебо в группе монтелукаста количество дней с обострениями БА было на 35% ниже (3,1 против 4,8%; p=0,03), а количество дней без симптомов БА – на 56% выше (66,1 против 42,3%; p=0,01) в группах монтелукаста и плацебо соответственно. Больные, принимавшие монтелукаст, имели существенно меньше ночных удуший (p<0,05), значительно реже применяли короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты, утреннюю пиковую объемную скорость выдоха (ПОС) у них была в норме или близка к ней (p<0,05).

**Данные этого исследования убедительно показали, что добавление монтелукаста к лечению ингаляционным будесонидом обеспечивает значительное улучшение контроля астмы у больных с легкой бронхиальной обструкцией и стойкой симптоматикой [7].**

В исследовании COMPACT (Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy), опубликованном Price et al. [8], оценивалась эффективность монтелукаста с будесонидом по сравнению с удвоенной дозой будесонида у взрослых

больных с астмой. В это рандомизированное контролируемое клиническое исследование было включено 889 больных в возрасте от 15 до 75 лет с  $ОФВ_1 \geq 50\%$  от должных величин. После 4-недельного периода включения больные были распределены в группу монтелукаста 10 мг + будесонид 800 мкг (n=448) и группу будесонида 1600 мкг + плацебо (n=441) на 12-недельный период. Исследование ставило цель (первичная конечная точка) изучить значимость утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ПОС. В результате две терапевтические группы показали прогрессивное улучшение контроля БА. Среднее значение утренней ПСВ сопоставимо увеличивалось в течение последних 10 нед проводимого исследования (33,5 л/мин в группе монтелукаста + будесонида и 30,1 л/мин в группе, леченной двойной дозой будесонида). Более того, в течение первых трех дней лечения было показано, что изменения в утренней ПСВ были значительно выше в группе монтелукаста + будесонида по сравнению с двойной дозой будесонида (20,1 против 9,6 л/мин соответственно;  $p < 0,001$ ).

**!** Приведенные цифры убедительно показывают более быстрое достижение эффекта от комбинированной терапии монтелукастом и ИКС по сравнению с монотерапией ИКС. Также демонстрируется роль монтелукаста в качестве эффективной альтернативы удвоенной дозы ингаляционного будесонида у взрослых больных с недостаточным уровнем контроля БА.

В Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины (Киев) было проведено ограниченное клиническое исследование по определению эффективности и переносимости препарата Лукаст (монтелукаст) у стероиднаивных больных с неконтролируемым течением БА (по результатам теста контроля астмы, АКТ). В исследовании принимали участие 30 стероиднаивных (не получали стероиды на протяжении последних 3 мес перед включением в исследование) больных, согласно результатам АКТ – менее 20 баллов, с отсутствием контроля БА.

В исследование включались больные разных возрастных групп – от 25 до 75 лет, а длительность заболевания колебалась от 1 до 25 лет (в среднем  $12,0 \pm 1,4$  года). В анамнезе у 20 больных был опыт приема ИКС с разной степенью длительности – от нескольких дней до нескольких лет. Большинство (13 человек) принимали флутиказон, будесонид и беклометазон в низких/средних суточных дозах до 6 мес. Причины прекращения приема ИКС были разные: улучшение состояния – у 6 больных; из-за побочных явлений (осиплость голоса, орофарингеальный кандидоз) – у 5; закончился препарат и больные больше его не принимали – у 4. Прекратили прием из-за боязни привыкания к «гормонам» – 6 пациентов. Десять больных никогда не принимали ИКС.

Все обследуемые пациенты на протяжении 3 мес ежедневно получали Лукаст в таблетках по 10 мг 1 раз за сутки и салбутамол – по потребности.

Через 2 мес лечения хороший контроль БА был достигнут у четырех больных (13%), в конце курса лечения – у 24 пациентов (80%).

**!** Улучшение через 3 мес терапии было достоверным по отношению не только к исходу, но и относительно результатов после первого месяца лечения. Динамика счета по опроснику АСQ также подтверждает улучшение контроля астмы (пациент оценивал контроль на протяжении последних семи дней).

Уменьшение клинических симптомов и повышение контроля БА сопровождалось положительной динамикой показателей функции внешнего дыхания. Исходно у пациентов, участвующих в исследовании, отмечались достаточно высокие ее показатели –  $ОФВ_1$  составлял  $>80\%$  от должного. При проведении бодиплетизмографии и спирометрии была получена тенденция к улучшению большинства показателей, но статистически достоверно к концу

третьего месяца терапии улучшились только резервный объем выдоха и ПСВ. При проведении импульсной осцилометрии было отмечено достоверное снижение до нормы сопротивления на уровне центральных (R на 20 Гц) и периферических бронхов (R на 5 Гц).

В начале исследования назальные симптомы (ринит, заложенность носа, чихание) достаточно сильно беспокоили пациентов, а на визуальной аналоговой шкале отметки стояли ближе к максимально выраженным симптомам, в среднем – 7,8 см. Через 3 мес терапии с применением Лукаста у пациентов наблюдались минимальные симптомы (1,4 см), а четыре пациента вообще перестали отмечать какие-либо симптомы ринита [9].

**!** В заключение следует отметить, что применение монтелукаста (Лукаст) на протяжении 3 мес у стероиднаивных больных

с БА способствует уменьшению симптомов заболевания, снижению потребности в «скоромощном» бронхолитике, улучшает контроль БА (по результатам АКТ и опросника АСQ), улучшает бронхиальную проходимость, снижает бронхиальную гиперреактивность и значительно купирует симптомы ринита. Среди используемых сегодня АЛТР монтелукасту принадлежит несомненный приоритет как наиболее изученному и хорошо себя зарекомендовавшему препарату в клинической практике.

#### Литература

1. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. Под ред. И.С. Гушина. М., Фармарус Принт. 1998. 250 с.
2. Tuggey J., Hosker H. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy // Thorax. 55: 805-806, 2000.
3. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161: S73-S76, 2000J.

4. Szczeklik A., Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management // J. Allergy Clin. Immunol. 104: 5-13, 1999.
5. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>.
6. Vaguerizo M.J., Casan P., Castillo J., Perpina M., Sanchis J., Valencia A., Verec H., Viejo J.L., Villasante C., Gonzalez-Esteban J., Picado C. CASIOPEIA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. // Thorax. 2003 Mar; 58 (3): 204-10.
7. Price D.B., Hernandez D., Magyar P., Fiter J., Beeh K.M., James I.G., Konstantopoulos S., Rojas R., van Noord J.A., Pons M., Gilles L., Leff J.A. Clinical Outcomes Montelukast Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonid versus double dose inhaled budesonid in adult patients with asthma // Thorax. 2003; Mar; 58 (3): 211-6.
8. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Полянская М.А., Зволь И.В., Чумак И.В., Савельева Л.А., Ишук С.Г., Загребельный Р.М. Результаты исследования применения модификаторов лейкотриенов у больных бронхиальной астмой. // Астма та Аллергія. – № 4. – 2011. – С. 1-7.

# ЛУКАСТ®

## Дышите глубже!



- ЛУКАСТ улучшает долгосрочный контроль астмы.\*
- ЛУКАСТ – эффективный выбор для лечения обострений интермиттирующей бронхиальной астмы.\*
- ЛУКАСТ хорошо переносится и обладает высоким профилем безопасности.\*

\*Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина. Результаты исследования применения модификаторов лейкотриенов у больных астмой // Астма и аллергия. – 2011, №4, с. 46-52.

Фармацевтична група. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Код АТХ R03D C03. Показання: профілактика та тривале лікування бронхіальної астми, виключаючи загострення денних та нічних симптомів зазоровань, лікування бронхіальної астми у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилювання ісповітної кислоти; попередження бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням; зняття симптомів сезонного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 15 років призначають 1 таблетку 10 мг на добу. Побічні реакції. Побічні ефекти зазвичай незначні і, як правило, не потребують відміни лікування, при цьому частота побічних ефектів препарату порівнянна з такою для плацебо. Алергічні реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, кропивниця; рідко – еозинофілні інфільтрати печінки; з боку

центральної нервової системи: патологічні сновидіння, галюцинації, сонливість, дратівливість, збудження, агресивна поведінка, втомленість, безсоння, пререстезія; рідко – судинні напади, з боку травної системи: нудота, блювання, диспепсія, діарея, сухість у роті, підвищення АЛТ і АСТ і, дуже рідко, холестаатичний гепатит; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, м'язові судороги; інші: тенденція до посилення кровоточивості, утворення підшкірних крововиливів; прихоронення серцебиття; набряки. Передозування. Симптоми: біль в абдомінальній ділянці, сонливість, спрага, головний біль, блювання та гіперактивність. Лікування: симптоматична терапія.

Р.л.:NUA10555/01/01

**МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.