

# Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы

**Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) наряду с анти-IgE моноклональными антителами являются новым классом противоастматических препаратов, которые появились на фармацевтическом рынке за последние 10 лет. До конца 1990-х гг. лечение астмы было ограничено назначением  $\beta_2$ -агонистов и кортикостероидов при минимальной роли кромонов и теофиллина. Новизной АЛР была их точка приложения, а именно препятствование связыванию лейкотриенов с их рецепторами. Отдельно от ингибиторов 5-липоксигеназы и других энзимов, которые принимают участие в продукции лейкотриенов, были синтезированы и представлены на фармацевтическом рынке такие конкурирующие антагонисты цистеиновых лейкотриенов, как зафирлукаст, пранлукаст и монтелукаст. Отметим, что монтелукаст продемонстрировал самые высокие эффективность и профиль безопасности и стал наиболее широко изучаемым антилейкотриеновым соединением.**

## Роль лейкотриенов в патогенезе астмы

Лейкотриены (LT) синтезируются большим количеством клеток организма и принимают участие в воспалительном ответе. В легких лейкотриеновый каскад запускается следующим образом.

1. При активации клеток воспаления (тучные клетки, эозинофилы, макрофаги) происходит связывание внутриклеточной 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) с 5-ЛОГ-активирующим протеином (АП).

2. Далее под воздействием комплекса 5-ЛОГ+5-ЛОГ-АП арахидоновая кислота превращается в нестабильное соединение 5-гидроксипероксиэйкозатетраеновую кислоту (5-ГПЭТК), из которой в последующем образуется LT A<sub>4</sub>.

3. При участии фермента LT A<sub>4</sub>-гидролазы LT A<sub>4</sub> превращается в LT B<sub>4</sub>, а при воздействии LT C<sub>4</sub>-синтазы – в LT C<sub>4</sub>.

4. LT C<sub>4</sub> выходит во внеклеточное пространство и далее превращается в LT D<sub>4</sub>, из которого под влиянием дипептидазы образуется LT E<sub>4</sub>, являющийся субстратом для образования LT F<sub>4</sub>.

Итак, на сегодняшний день известно шесть типов LT – A, B, C, D, E и F.

LT C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, F<sub>4</sub> содержат в своей структуре пептидные (цистеиновые группы) и называются цистеиновыми (Cys-LTs). LT A<sub>4</sub> и B<sub>4</sub> являются беспептидными.

Установлено, что при связывании Cys-LTs с их рецепторами возникает бронхоспазм, повышаются проницаемость сосудистой стенки и секреция желез слизистой оболочки, что приводит к бронхоконстрикции. Также Cys-LTs стимулируют хемотаксис клеток воспаления, преимущественно эозинофилов.

В дополнение к участию в манифестации острой фазы воспаления дыхательных путей Cys-LTs способствуют ремоделированию бронхов, что приводит к снижению функции легких. В некоторых экспериментальных исследованиях была продемонстрирована роль Cys-LTs в индуцировании пролиферации и активации фибробластов, а также секреции и накоплении некоторых компонентов экстрацеллюлярного матрикса (Altraja S. et al., 2008).

## Влияние АЛР на аллергическое воспаление дыхательных путей

В предварительных исследованиях АЛР было показано уменьшение количества эозинофилов в дыхательных путях, а также их активации (Laitinen A. et al., 2005). Также в некоторых исследованиях *in vitro* наблюдалось снижение высвобождения провоспалительных цитокинов из клеток дыхательных путей, но при применении относительно высоких доз препарата (Maeba S. et al., 2005).

Противовоспалительный эффект монтелукаста также был продемонстрирован

*in vivo*: отмечалось уменьшение количества эозинофилов в мокроте, снижение концентрации выдыхаемого оксида азота, а также снижение гиперреактивности бронхов – непрямого маркера воспаления и ремоделирования бронхов у пациентов с бронхиальной астмой (БА).

Ранее сообщалось, что назначение кортикостероидов не может предотвратить аллерген-индуцированное увеличение экскреции LT E<sub>4</sub> с мочой, но в недавнем исследовании был получен противоположный результат: применение ингаляций беклометазона в течение одной недели после провокации с аллергеном способствовало предотвращению раннего повышения экскреции LT E<sub>4</sub> с мочой (Bartoli M.L. et al., 2010). В такой же экспериментальной модели провокации с аллергеном одновременное введение монтелукаста и ингаляционного кортикостероида (ИКС) обеспечивало более эффективную бронхопротекцию по сравнению с монотерапией ИКС (Leigh R. et al., 2002). Таким образом, нет сомнений в том, что АЛР оказывают противовоспалительное воздействие, дополняя эффект ИКС, и могут использоваться с целью профилактики ремоделирования бронхов.

## Клинические исследования применения монтелукаста при бронхиальной астме

Эффективность монтелукаста при астме впервые была продемонстрирована в середине 1990-х гг. Были опубликованы результаты сравнительных исследований монтелукаста и плацебо, а также исследований, в которых был показан протекторный эффект монтелукаста в отношении бронхоконстрикции, индуцированной физическим напряжением или неспецифическими стимулами (Leff J.A. et al., 1998; Reiss T.F. et al., 1998). Было продемонстрировано, что при приеме монтелукаста улучшаются симптомы БА, функция легких, снижается частота обострений, а также количество эозинофилов в крови у больных БА средней тяжести, которые ранее не принимали ИКС. Также было показано, что монтелукаст более эффективен в отношении предотвращения бронхоконстрикции, обусловленной физическим напряжением, чем  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (Villaran C. et al., 1999).

В то же время в других исследованиях изучали применение АЛР при рините. Были подтверждены высокая эффективность и хорошая переносимость монтелукаста, а также показано его преимущество в сравнении с антигистаминными препаратами. Однако АЛР уступают по эффективности интраназальным кортикостероидам (Nayak A., Langdon R.B., 2007).

В дальнейшем проводили исследования с целью определить место монтелукаста в терапии БА. Поскольку ИКС являются золотым стандартом в лечении указанного заболевания, то в первую очередь было выполнено сравнение эффективности монтелукаста с таковой низких доз ИКС. Одним из актуальных вопросов является выбор стартового препарата для терапии пациентов с легким течением БА. Согласно результатам многих исследований применение низких доз ИКС более эффективно, чем назначение монтелукаста (Busse W. et al., 2001), что отражено в международных руководствах по лечению БА. Таким образом, в качестве монотерапии у пациентов с легкой БА следует применять низкие дозы ИКС, а монтелукаст в данном случае является препаратом второго выбора (Global Initiative for Asthma, 2011). Вместе с тем в недавнем исследовании с участием 534 больных с легкой БА, контролируемой низкими дозами ИКС, замена ИКС на монтелукаст ассоциировалась с хорошим контролем астмы более чем у 75% пациентов спустя 6 недель. Также при назначении монтелукаста вместо ИКС было отмечено повышение приверженности больных к терапии. Еще одним аргументом в пользу выбора монтелукаста могут служить данные об отдаленных побочных эффектах при применении ИКС, особенно у детей. Несмотря на то что во многих исследованиях не было выявлено значительного влияния низких доз ИКС на рост детей (за исключением небольшого отставания в течение первого года терапии ИКС), назначение монтелукаста рассматривается как альтернатива ИКС.

В последующем усилия исследователей были направлены на изучение монтелукаста как препарата для дополнительной терапии. M.J. Vaquerizo и соавт. (2003) продемонстрировали, что при одновременном назначении монтелукаста и ИКС наблюдается уменьшение выраженности симптомов заболевания и улучшается функция легких, в частности у пациентов с ранее недостаточно контролируемой астмой, несмотря на прием ИКС. Согласно данным A. Deukin et al. (2007) применение комбинации ИКС +  $\beta_2$ -агонист длительного действия (БАДД) более эффективно, чем ИКС + АЛР. Но в другом годичном исследовании было показано, что частота серьезных обострений при лечении комбинациями флутиказон + монтелукаст и флутиказон + салметерол была сопоставимой (Vjermer L. et al., 2003). Спорным вопросом является также эффективность монтелукаста при тяжелой астме и лечении высокими дозами ИКС + БАДД. В некоторых исследованиях была показана возможность снижения

дозы ИКС или пероральных кортикостероидов у пациентов с тяжелой и средней тяжести БА при добавлении монтелукаста без снижения контроля над заболеванием.

В Великобритании было проведено исследование с участием 1300 больных БА из 56 центров, согласно результатам которого у 66% пациентов отмечалось улучшение контроля над астмой после добавления к схеме терапии монтелукаста, а у 8,2% из них улучшение было оценено как значительное (Barnes N. et al., 2005). В другом исследовании, проведенном в Бельгии (n=5769), у 89% больных наблюдалось существенное улучшение контроля над астмой, а также снижение выраженности проявлений ринита (Korn D. et al., 2009). Еще в одном обсервационном исследовании с участием 1681 пациента с БА, неконтролируемой назначением ИКС или комбинации ИКС + БАДД, добавление монтелукаста обеспечивало повышение контроля над заболеванием и качество жизни (Virchow J.C. et al., 2010).

## Профиль безопасности монтелукаста

Согласно результатам многих исследований с участием как взрослых, так и детей, на фоне лечения монтелукастом не наблюдалось никаких значительных побочных эффектов (Virchow J.C. et al., 2010; Joos S. et al., 2008; Nayak A., Langdon R.B., 2007; Ducharme F.M., 2002). H. Bisgaard и соавт. (2009) осуществили анализ данных более 2700 детей и взрослых, страдающих БА, и установили, что клинический и лабораторный профиль безопасности монтелукаста сопоставим с таковым стандартной терапии и не меняется при длительном приеме препарата.

С внедрением в клиническую практику монтелукаста было получено несколько сообщений о развитии синдрома Чарджа-Стросса. Однако это связывают не с влиянием монтелукаста, а со снижением дозы ИКС. Считают, что при снижении дозы ИКС после добавления монтелукаста нивелируется «маскирующий» эффект высоких доз кортикостероидов с последующей манифестацией системного васкулита. Также существует предположение, что прием монтелукаста ассоциируется с повышением риска суицида, но согласно анализу данных 116 клинических исследований этот показатель сопоставим с таковым в группе контроля (Philip G. et al., 2009).

Таким образом, АЛР являются новым классом противоастматических препаратов с доказанной эффективностью, применение которых в клинической практике позволяет предотвращать как острую фазу, так и отдаленные последствия аллергического воспаления при астме. Монтелукаст – альтернатива ИКС при монотерапии, а назначение этого препарата в комбинации с ИКС позволяет достичь и поддерживать контроль над БА с использованием более низких доз ИКС.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Елена Молчанова

