

# Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: перспективы терапевтического применения

И.А. Крылов\*, О.В. Буюклинская\*, Д.Б. Утешев\*\*

\* Северный государственный медицинский университет Росздрава, г. Архангельск

\*\* Кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ

Воспаление как универсальная реакция организма на воздействие разнообразных факторов является неотъемлемой составляющей патогенеза многих заболеваний. Существует несколько классов лекарств для фармакологического контроля воспаления, в том числе аллергического: глюкокортикостероиды (ГКС), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), блокаторы гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, стабилизаторы мембран тучных клеток. Однако не всегда благоприятное соотношение между их эффективностью и безопасностью создает плацдарм для разработки новых стратегий медикаментозной коррекции воспалительной патологии.

Одним из относительно новых направлений в решении этого вопроса является создание и изучение средств, влияющих на лейкотриеновое звено патогенеза воспаления, которое является неотъемлемой частью воспалительной реакции независимо от ее локализации в тканях организма. Хорошо изучена биологическая роль фермента **5-липоксигеназы** как одного из ключевых провоспалительных энзимов. Возможные способы фармакологической коррекции воспаления направлены на блокирование данного фермента либо на противодействие уже синтезированным **лейкотриенам** (ЛТ) посредством ингибирования лейкотриеновых рецепторов. Не менее привлекательны для фармакологов и другие мишени — изоэнзимы 12-липоксигеназы и 15-липоксигеназы, играющие важную роль

в патогенезе таких распространенных заболеваний, как рак, атеросклероз, псориаз.

Предполагается, что новые препараты — **антагонисты лейкотриеновых рецепторов** (АЛР), к которым относятся монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст, смогут эффективно устранять воспалительные изменения, связанные с активацией 5-липоксигеназы, при этом не вызывая нежелательных явлений, характерных для традиционных противовоспалительных средств. С учетом же современной концепции атерогенеза как модифицированной воспалительной реакции появился интерес к изучению действия АЛР при патологии, ассоциированной с атеросклерозом: ишемической болезни сердца, аневризмах сосудов, нарушениях мозгового кровообращения.

## Бронхиальная астма

Несмотря на широкое применение при бронхиальной астме (БА) в качестве средств базисной терапии ингаляционных ГКС (ИГКС), течение заболевания не всегда удается контролировать адекватно. Это может быть обусловлено ограниченным действием ИГКС в отношении биосинтеза группы цистеиниловых ЛТ ( $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ ), играющих важную роль в аллергическом воспалении. В таких случаях, как показали клинические исследования, добавление длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов оказывается более эффективным по сравнению с удвоением дозы ИГКС. Возможность применения АЛР как альтернативы

длительнодействующим  $\beta_2$ -агонистам представляется теоретически обоснованной. Подключение к традиционной базисной терапии монтелукаста (10 мг/сут в течение 4 нед) позволяет существенно снизить концентрацию ЛТ В<sub>4</sub> в выдыхаемом воздухе и улучшить качество жизни пациентов с БА.

Механизмы противовоспалительного эффекта монтелукаста при БА не до конца изучены. Доказанным является его ингибирующее действие на трансэндотелиальную миграцию эозинофилов, опосредованную фактором активации тромбоцитов. Регулярное применение монтелукаста у пациентов со среднетяжелой БА (10 мг/сут, 4 нед) позволяет умеренно снизить выделение цистеиниловых ЛТ базофилами, при этом подавления высвобождения базофилами гистамина не отмечается.

Изучена клиническая эффективность при БА нового АЛР – пранлукаста. Применение пранлукаста в дозе 450 мг/сут при среднетяжелом течении БА на фоне ИГКС (беклометазона дипропионат 800 мкг/сут) не оказало влияния на симптомы БА, но позволило существенно повысить показатели функции внешнего дыхания, что было сопоставимо с применением препарата сравнения – теофиллина (200 мг/сут).

В патогенезе БА важную роль играют провоспалительные молекулы. Именно поэтому внимание фармакологов привлекает возможность избирательного ингибирования ядерного фактора  $\kappa\text{B}$ , ответственного за экспрессию провоспалительных молекул. Очень ценными представляются данные о подобной активности у АЛР. Так, в исследовании на тканевых культурах показано, что монтелукаст модулирует продукцию интерлейкина-6, фактора  $\alpha$  некроза опухолей и моноцитарного хемоаттрактанта МСР-1 посредством ингибирования ядерного фактора  $\kappa\text{B}$ . Это является важным аспектом в реализации противовоспалительного действия АЛР. Еще одним направ-

лением действия АЛР служит влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей, опосредованное блокадой синтеза ЛТ D<sub>4</sub>. Очевидно, совокупность указанных свойств позволяет АЛР вмешиваться в течение аллергического воспаления при БА.

#### Аспириновая БА

У 2–23% больных БА отмечается гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и другим НПВП. Это так называемая аспириновая БА, характеризующаяся развитием бронхоспазма, ринореи, конъюнктивита примерно через 3 ч после приема данных препаратов. В тяжелых случаях возможны потеря сознания и остановка дыхания. Высокая распространенность гиперчувствительности к НПВП и вероятность фатальных реакций диктуют необходимость поиска средств для лечения и профилактики данного состояния.

Известно, что применение АСК как неселективного ингибитора циклооксигеназы-1 (ЦОГ) и ЦОГ-2 сопровождается гиперпродукцией цистеиниловых ЛТ и снижением выработки естественного бронходилатирующего медиатора – простагландина E<sub>2</sub>. Эффективность использования АЛР при аспириновой БА была установлена, однако это не позволило решить проблему до конца: прием АЛР не предотвращает реакции на НПВП. Единственным выходом по-прежнему остается десенситизация АСК и прием при необходимости селективных ингибиторов ЦОГ-2.

#### БА у детей

В исследовании, сравнивавшем эффективность применения флутиказона пропионата (200 мкг/сут) и монтелукаста (5–10 мг на ночь) в течение 16 нед, показан более благоприятный терапевтический профиль ИГКС. В другом исследовании, продолжавшемся 12 нед, флутиказона пропионат (100 мкг/сут) также оказался более эффек-

тивным, чем монтелукаст в дозе 5 мг в день. Это выражалось в значительном улучшении показателей функции внешнего дыхания, полном контроле ночных симптомов и снижении потребности в  $\beta_2$ -агонистах по сравнению с монтелукастом.

Применение монтелукаста и  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в течение 2 нед у детей со среднетяжелым течением БА сопровождалось снижением уровня выдыхаемого оксида азота — одного из маркеров воспалительной реакции при БА.

Оценивая клиническую эффективность АЛР при БА в педиатрической практике, важно подчеркнуть, что превосходство ИГКС по терапевтической эффективности остается незыблемым. Недостаточная эффективность АЛР, по-видимому, объясняется особенностями их фармакокинетики у детей.

### Муковисцидоз

Муковисцидоз является генетически обусловленным заболеванием, при котором в легких на фоне нарушения ионного транспорта развивается инфекционное воспаление с прогрессирующим течением. Нейтрофилы как первичные эффекторные клетки данного процесса играют ведущую роль в деструкции паренхимы и ухудшении легочной функции. Применение наряду с антибактериальными препаратами фармакологических средств, лимитирующих воспалительные изменения в легких, может улучшить состояние пациентов. Эта гипотеза легла в основу исследования по применению АЛР в терапии муковисцидоза. Показано, что курсовое (8 нед) применение монтелукаста в дозе 5–10 мг/сут сопровождается снижением в плазме крови уровней эозинофильного катионного протеина, интерлейкина-8, миелопероксидазы и увеличением уровня интерлейкина-10. Отмечен также прирост пиковой скорости выдоха и уменьшение выраженности симптомов — кашля и хрипов в легких. Подобное дейст-

вие монтелукаста может послужить предпосылкой для его внедрения в практику при этом тяжелом заболевании.

### Вирусные бронхолиты

Известна роль цистеиниловых ЛТ в развитии и поддержании бронхиальной обструкции и воспаления при БА, однако мало изучено патофизиологическое значение ЛТ при бронхолите, обусловленном респираторным синцитиальным вирусом (РСВ).

На модели бронхолита у мышей, индуцированного человеческим РСВ, был исследован новый АЛР (лабораторный номер МК-571). Показано, что при РСВ-инфекции в бронхоальвеолярном лаваже и ткани легкого существенно увеличиваются уровни цистеиниловых ЛТ, интерферона- $\gamma$ , нейтрофилов и лимфоцитов. Применение МК-571 позволило значительно уменьшить гиперреактивность дыхательных путей, но не повлияло на эти клеточные и гуморальные маркеры. Использование беклометазона дипропионата на данной модели уменьшало как гиперреактивность дыхательных путей, так и количество клеток воспаления и уровень интерферона- $\gamma$ .

На модели бронхолита у мышей, вызванного пневмотропными вирусами, отмечено существенное повышение выживаемости животных при сочетанном применении монтелукаста и нуклеозидного аналога рибавирина по сравнению с использованием препаратов по отдельности: 50 и 10–20% соответственно.

### Полипозный риносинусит и аллергический ринит

В патогенезе полипоза носа ведущая роль принадлежит медиаторам воспаления: гистамину, серотонину, ЛТ ( $B_4$ ,  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ ) и, вероятно, простагландину  $D_2$ . В связи с общностью патогенетических механизмов аллергического воспаления при БА и полипозе носа было предположено, что АЛР мо-

гут быть эффективными и при полипозе. При сочетанном применении монтелукаста и беклометазона дипропионата по сравнению с контрольными группами (оперативное лечение + беклометазона дипропионат, только терапия ГКС) отмечалось значительное улучшение у больных с полипозом по данным цитологического исследования назальных смывов, аллергологических тестов и компьютерной томографии.

БА и аллергический ринит часто являются коморбидными состояниями, и в связи с общностью патогенеза (аллергическое воспаление) представляется обоснованной терапия АЛР. По данным клинического исследования применение монтелукаста в дозе 10 мг/сут по сравнению с интраназальным флутиказона пропионатом (200 мкг/сут) оказалось менее эффективным в плане контроля симптомов аллергического ринита. Однако в других широкомасштабных исследованиях была продемонстрирована не только высокая клиническая эффективность монтелукаста, сопоставимая с интраназальными ГКС и лоратадином, но и более низкая стоимость терапии АЛР.

### Системный мастоцитоз

Системный мастоцитоз характеризуется аномальной пролиферацией мастоцитов (тучных клеток) в различных органах и тканях (кожа, костная ткань, пищеварительный тракт, печень, селезенка, лимфатические узлы) с выделением ими биологически активных веществ. Целью фармакотерапии при мастоцитозе является предотвращение высвобождения медиаторов воспаления тучными клетками. В качестве эффективных средств могут использоваться антагонисты гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, кромоны, ГКС и АЛР.

### Заболевания кожи

Экспериментальными исследованиями показана роль цистеиниловых ЛТ в патогене-

neze **атопического дерматита**, что легло в основу изучения эффективности АЛР при данном заболевании. Продemonстрировано выраженное терапевтическое действие монтелукаста (10 мг/сут в течение 8 нед) у пациентов, которым было противопоказано назначение ГКС. Исследователи пришли к выводу, что АЛР могут служить альтернативой ГКС, позволяя при достаточно высокой терапевтической эффективности избежать развития нежелательных явлений, характерных для ГКС.

**Хроническая идиопатическая крапивница** — рецидивирующее заболевание, проявляющееся уртикарной сыпью длительностью более 6 нед, без идентификации причинно-значимого аллергена. У многих пациентов добиться контроля течения заболевания с помощью антагонистов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов не удается, что подтолкнуло к поиску новых эффективных средств. Применение монтелукаста в течение 6 нед у пациентов с хронической идиопатической крапивницей оказалось сопоставимым по клинической эффективности с дезлоратадином, что позволяет рекомендовать применение АЛР при недостаточной эффективности антигистаминных препаратов.

При сравнительном изучении эффективности блокатора  $H_1$ -гистаминовых рецепторов II поколения фексофенадина (180 мг/сут) и монтелукаста (10 мг/сут) при **аллергическом дерматите** показано превосходство фексофенадина в скорости начала действия и дальнейшей динамике процесса.

### Церебральная ишемия

В экспериментальных условиях показано наличие нейропротективной активности пранлукаста на модели церебральной ишемии у крыс и мышей. Введение пранлукаста не снижало летальность животных, но существенно уменьшало развитие неврологического дефицита и сенсорных расстройств. По данным морфологи-

ческого исследования пранлукаст уменьшал объем повреждения мозговой ткани, способствуя сохранению нейронов в коре и гиппокампальной области ишемизированных участков. Полученные результаты убедительно доказывают наличие у пранлукаста пролонгированного нейропротективного эффекта, что открывает перспективы для исследований действия этого АЛР в области лечения ишемического инсульта.

### Безопасность применения

Данных по токсикологическому изучению АЛР не так много. Считается, что это относительно безопасный класс веществ. Выяснено, что метаболизм зафирлукаста осуществляется цитохромом P450, и в серии экспериментов показано, что зафирлукаст обладает умеренной гепатотоксичностью.

### Заключение

Представленные данные в большинстве своем свидетельствуют о наличии у антагонистов лейкотриеновых рецепторов значимой противовоспалительной активности и относительно благоприятном профиле безопасности. Однако некоторые противоречивые данные о более низкой противовоспалительной активности АЛР при БА, чем у препаратов сравнения (главным образом, у детей), служат обоснованием для дальнейших углубленных клинических исследований АЛР.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования открывают реальные перспективы применения антилейкотриеновых средств как универсальных препаратов для терапии одной из глобальных проблем патологии — воспалительной реакции. Наиболее изученной областью является использование АЛР в пульмонологической практике. Безусловно, при БА по-прежнему “золотым стандартом” базисной терапии остаются ИГКС, однако в ряде случаев АЛР можно рассматривать как альтернативу глюкокортикостероидам или

применять АЛР (в постоянном режиме) для снижения дозы ИГКС и уменьшения количества побочных эффектов.

### Рекомендуемая литература

- Angelova-Fischer I., Tsankov N. Successful treatment of severe atopic dermatitis with cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast // *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* 2005. V. 14. № 3. P. 115–119.
- Barnes P.J. New drugs for asthma // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. V. 3. № 10. P. 831–844.
- Bonville C.A., Rosenberg H.F., Domachowske J.B. Ribavirin and cysteinyl leukotriene-1 receptor blockade as treatment for severe bronchiolitis // *Antiviral Res.* 2005. V. 28. [E-pub. ahead of print].
- Dorais M., Blais L., Chabot I. et al. Treatment persistence with leukotriene receptor antagonists and inhaled corticosteroids // *J. Asthma.* 2005. V. 42. № 5. P. 385–393.
- Funk C.D. Leukotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005. V. 4. № 8. P. 664–672.
- Nathan R.A., Yancey S.W., Waitkus-Edwards K. et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control // *Chest.* 2005. V. 128. № 4. P. 1910–1920.
- Ostrom N.K., Decotiis B.A., Lincourt W.R. et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma // *J. Pediatr.* 2005. V. 147. № 2. P. 213–220.
- Sanada S., Tanaka T., Kameyoshi Y. et al. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria // *Arch. Dermatol. Res.* 2005. V. 297. № 3. P. 134–138.
- Schmitt-Grohe S., Zielen S. Leukotriene receptor antagonists in children with cystic fibrosis lung disease: anti-inflammatory and clinical effects // *Paediatr. Drugs.* 2005. V. 7. № 6. P. 353–363.
- White M., Rothrock S., Meeves S. et al. Comparative effects of fexofenadine and montelukast on allergen-induced wheal and flare // *Allergy Asthma Proc.* 2005. V. 26. № 3. P. 221–228.
- Zeiger R.S., Szefer S.J., Phillips B.R. et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. V. 117. № 1. P. 45–52.