



# ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ВСЕГДА ЛИ ЗА?

Д. мед. н., проф.  
Г.П. Победенная  
ГУ ЛНР «Луганский  
государственный  
медицинский  
университет  
имени Святителя  
Луки», г.  
Луганск



# Распространенность и смертность от БА в мире

- ✓ Бронхиальная астма – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей и взрослых: по данным ВОЗ, во всем мире БА страдают до 300 млн человек.



- В России 6 млн больных БА

(Матер. XXVI Нац. Конгресса по заболеваниям органов дыхания, г. Москва, 18-21 октября 2016 г.)

- ✓ По оценкам, от астмы в 2015 г. умерли 383 000 случаев человек в год (отчет ВОЗ, 2016 г. )



# Бронхиальная астма (БА)

- – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как
- свистящие хрипы,
- одышка,
- заложенность в груди
- кашель
- Эти симптомы варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.



# Астма

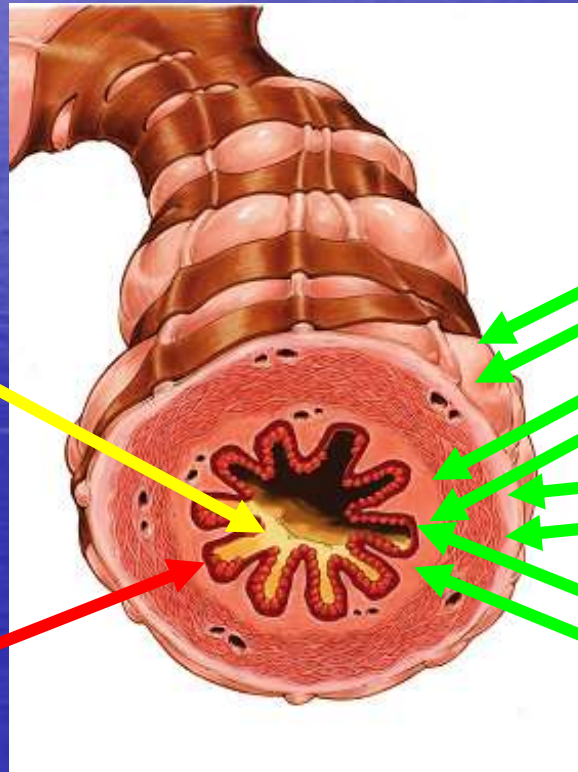
- это хроническое воспалительное заболевание, ассоциированное с гиперреактивностью дыхательных путей (ДП), имеющая как острые проявления, ... так и отдаленные последствия.



**Обструкция  
дыхательных путей и  
симптомы:**

- Спазм бронхов
- Закупорка слизью
- Отек слизистой ДП

- Клетки воспаления:  
инфильтрация  
И их активация



**Ремоделирование:**

Повышенная  
васкуляризация

Разрушение эпителия

Гиперплазия гладкой  
мускулатуры бронхов

Утолщение ретикулярной  
базальной мембраны

# Классификация БА по степени тяжести

## Выраженность симптомов до начала лечения

	Дневные симптомы	Ночные симптомы	<u>ПСВ или ОФV<sub>1</sub></u> Вариабельность ПСВ
Степень I Интермиттирующая	< 1 в неделю Нет симптомов и нормальная ПСВ вне обострения	≤ 2 в месяц	≥ 80% <20%
Степень II Легкая персистирующая	>1 в неделю, но < 1 в день Обострения могут нарушать активность	> 2 в месяц	≥ 80% 20-30%
Степень III Средней тяжести персистирующая	Ежедневно Обострения нарушают активность	> 1 в неделю	<u>60-80%</u> >30%
Степень IV Тяжелая персистирующая	Постоянные Ограничение физической активности	Частые	≤60% >30%

# Бронхиальная астма

одна из загадок современной медицины:

- Аллергическая и неаллергическая
- поздняя
- с эозинофильным
- нейтрофильным воспалением
- ожирением
- аллергическим ринитом
- Астма-ХОБЛ перекрестный синдром (ACOS)

**Разнообразие фенотипов**

**Vs**

**унифицированная - «базисная терапия»**



# Направления терапии персистирующей БА

- Базисные противовоспалительные препараты (ИГКС)  
в сочетании с БАДД, тиотропием, теофиллином пролонгированного действия
- Таргетное (анти-IgE-препараты, блокаторы лейкотриеновых рецепторов)

# Тяжелая БА



- астма, требующая терапии ступени 4 и 5, т.е. высоких доз ГКС/ДДБА, тиотропия, таргетной терапии и/или системных ГКС, для того чтобы сохранить контроль (5 ступень),
- или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию.



# Тяжелая астма

- В структуре болезни –  $\approx 5\%$  больных
- В структуре затрат на заболевание –  $\approx 50\%$  всех затрат

# Факторы риска тяжелой БА

- несвоевременная диагностика
- неадекватная тактика ведения больных,
- низкий комплаенс,
- психологический статус больных,
- социальные факторы,
- тяжелая, несвоевременно диагностированная сопутствующая патология,
- отсутствие мониторинга в ведении больных,
- наличие осложнений

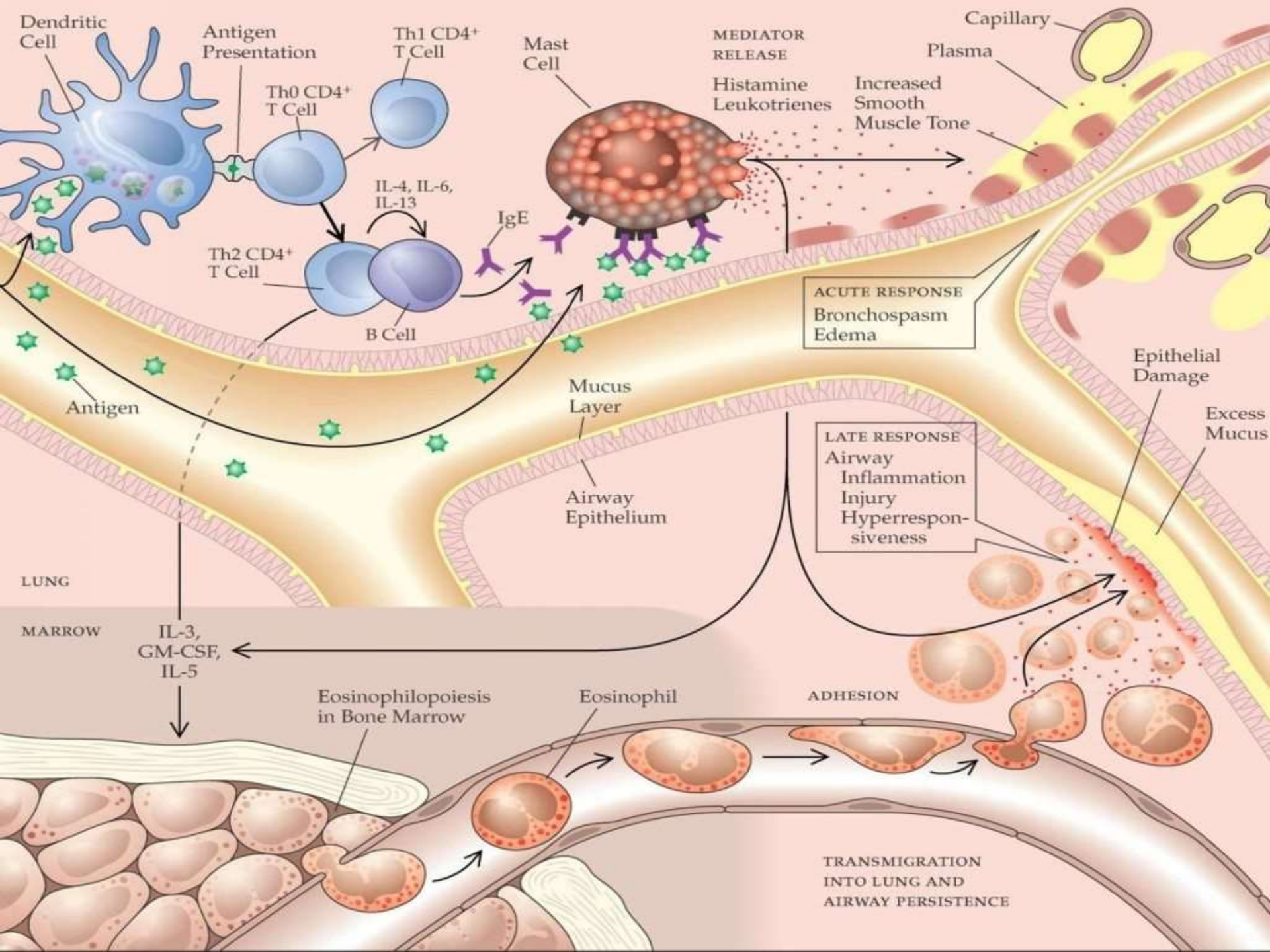


# Клинические особенности:

- постоянно имеющиеся симптомы БА (дыхательный дискомфорт, экспираторная и смешанная одышка, ограничение физической активности,
- частые ночные симптомы,
- снижение FEV1 ниже 60,0%,
- суточная вариабельность FEV1 больше 30,0%
- многочисленные обострения заболевания,
- Часто - необратимая бронхиальная обструкция, связанная с ремоделированием дыхательных путей.

# Медиаторы и участники воспаления при тяжелой БА



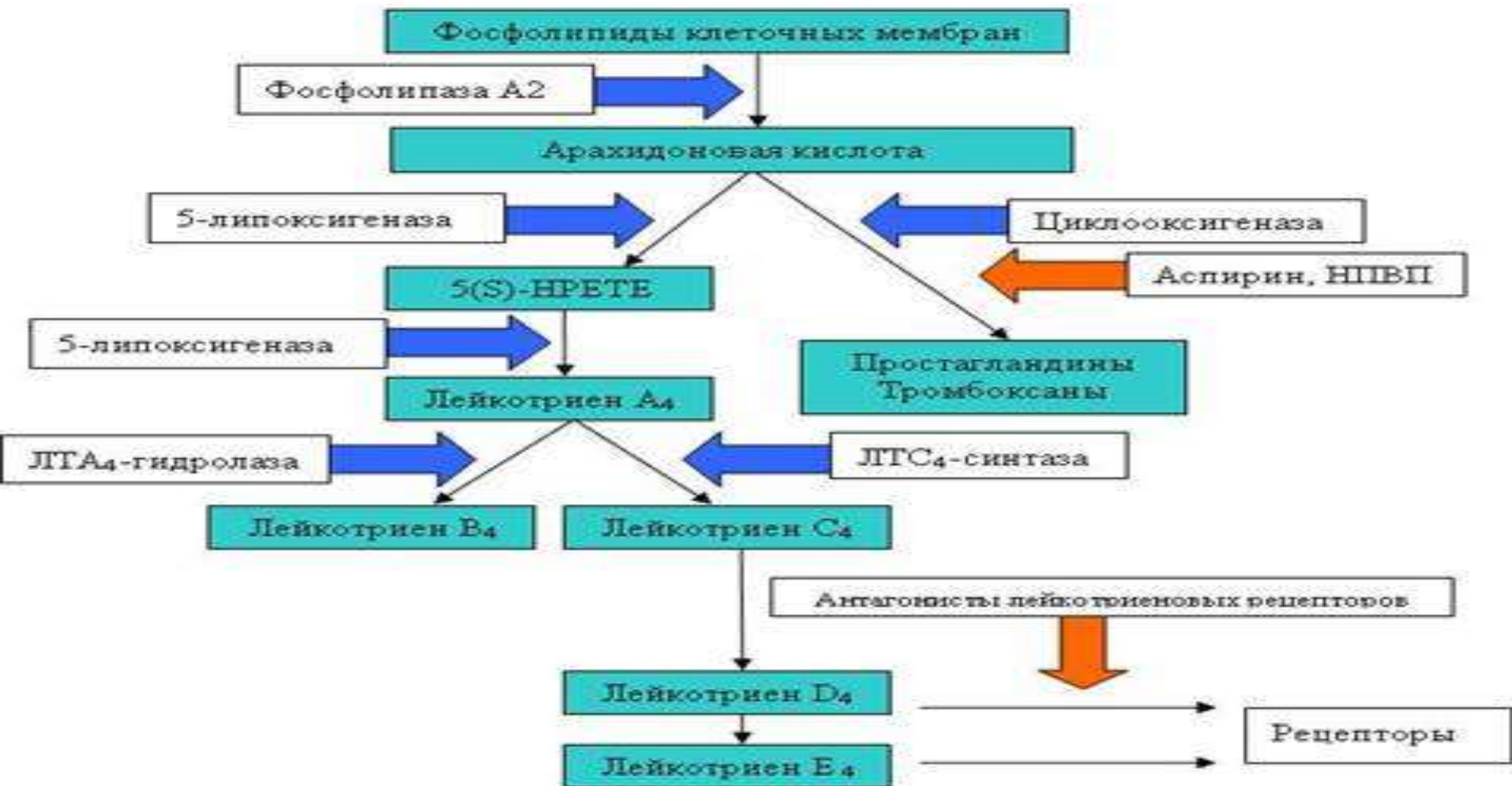


# Лейкотриены

- На сегодняшний день известно 6 типов ЛТ – А, В, С, D, E, F.



# Схема образования лейкотриенов



LT – лейкотриены (A, B, C, D, E – различные субклассы лейкотриенов)

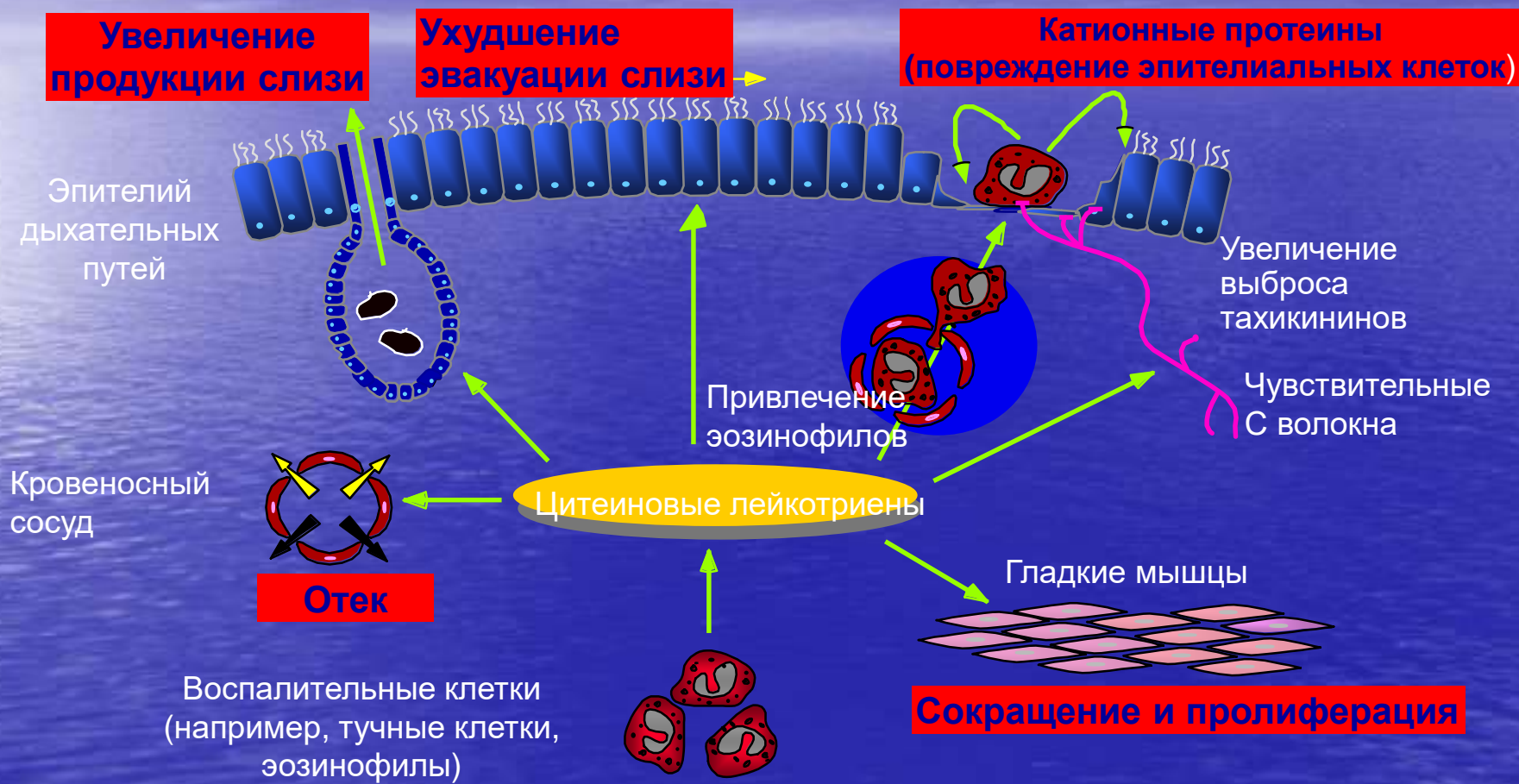
5-LO = 5-липоксигеназа; FLAP = протеин, активирующий 5-липоксигеназу;

5-HPETE = 5-гидроксипероксиэйкозатетраеновая кислота; CysLT<sub>1</sub> = рецепторы цистеиновых лейкотриенов

Holgate ST et al J Allergy Clin Immunol 1996;98(1):1-13. Для трансформации ЛТС<sub>4</sub> в LTD<sub>4</sub>

# Значение лейкотриенов в патогенезе астмы

## Эффекты лейкотриенов и возможные направления их воздействий



Adapted from Hay DWP et al *Trends Pharmacol Sci* 16:304-309, 1995.



# Рецепторы лейкотриенов

Установлено, что лейкотриены связываются рецепторами, локализованными на плазматических мембранах клеток

Выделено три основных типа рецепторов лейкотриенов:

1. Рецептор LT<sub>1</sub> к лейкотриенам LTC/D/E<sub>4</sub>. Данный рецептор опосредует бронхоконстрикторный эффект лейкотриенов.
2. Рецептор LT<sub>2</sub> к LTC/D/E<sub>4</sub>; ему принадлежит важная роль в контроле над сосудистой проницаемостью.
3. Рецептор LT<sub>B4</sub> опосредует хемотаксический эффект лейкотриенов.

# Лейкотриены

- C<sub>4</sub>SLT<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> – мощные бронхоконстрикторы с влиянием на мелкие дыхательные пути, более чем в 6000 раз сильнее гистамина.
- повышают тонус гладких мышц желудочно-кишечного тракта.



# Лейкотриен В4

- ЛТВ4 оказывает слабое прямое влияние на гладкую мускулатуру, но, стимулируя циклооксигенацию эндогенной арахидоновой кислоты и образование тромбоксана в дыхательных путях, вызывает длительный бронхоспазм вследствие развития отека, увеличения секреции слизи и притока нейтрофилов.
- ЛТВ4 вызывает заметную обратимую адгезию лейкоцитов к эндотелию посткапиллярных венул способствует хемотаксису нейтрофилов, вызывает экссудацию плазмы, участвует в иммунных реакциях.\*

# Предотвратить связывание лейкотриенов с рецепторами

- можно несколькими путями: ингибировать 5-липоксигеназу и изначально предотвратить выработку лейкотриенов, а также заблокировать цистеиновые ЛТ рецепторы (убрав их точку приложения).
- Углубленное изучение патогенеза БА, выявление роли ЛТ в реализации воспаления и бронхоспазма, стимулировало совершенствование протоколов лечения заболевания с расширением спектра базисных препаратов, применяемых для ее лечения. Одними из таких являются антилейкотриеновые препараты (АЛП)\*



- Первый антагонист лейкотриеновых рецепторов — FPL 55712 — был получен в 1973 году.
- Дальнейшие исследования позволили разработать современные селективные сильнодействующие антагонисты рецепторов LTD4 — пранлукаст, зафирлукаст и монтелукаст.
- Антагонисты ЛТ рассматриваются как наиболее перспективные профилактические средства в связи с выраженными противовоспалительным и бронходилатирующим действиями, а также способностью приостановить прогрессирующую гипертрофию гладких мышц бронхов.

# Антилейкотриеновые препараты

- Атопическая БА
- БА физического усилия,
- аспириновая астма,
- Вирусиндуцированная астма
- Астма с аллергическим ринитом
- Приступы БА вследствие вдыхания холодного воздуха



# АЛП: ЗА

## У больных БА

- способствуют снижению частоты использования  $\beta$ -2-агонистов и улучшению легочной функции,
- уменьшению кратности приема симпатомиметиков,
- снижению дозы ИГКС на 50 %, \*
- при атопических формах БА - снижению концентрации сывороточного IgE, на что не влияло применение ИГКС, \*\*
- Уменьшению количества эозинофилов в периферической крови \*\*\*

\*А. Jokoyama, N. Kohno, K. Sakai et al., 1998.

\*\*Безшейко В.Г. 2013.

\*\*\*Montelukast Clinical Research Study Group Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J., 1998.

- способствуют уменьшению количества дней, проведенных в стационаре,
- снижению назальной пиковой скорости выдоха (ПСВ) и назальной блокады по данным визуально-аналоговой шкалы.\*\*

*\*\*D.K. Lee, Haggart K., Robb F.M., Lipworth B.J., 2004.*



- Все приведенные результаты получены у больных с легкой или среднетяжелой БА, при которых отмечено чаще **эозинофильное** воспаление.
- Все указанные эффекты описаны для ингибиторов цистеиновых ЛТ - АЛП.

Эффективность этих препаратов определится блокадой цистеиновых рецепторов двух типов – CysLT1 и Cys LT2.

*\* Фещенко Ю.И., Яшина, Л.А. и др. // Астма та алергія. – 2011. - № 4. – С. 5-12.*

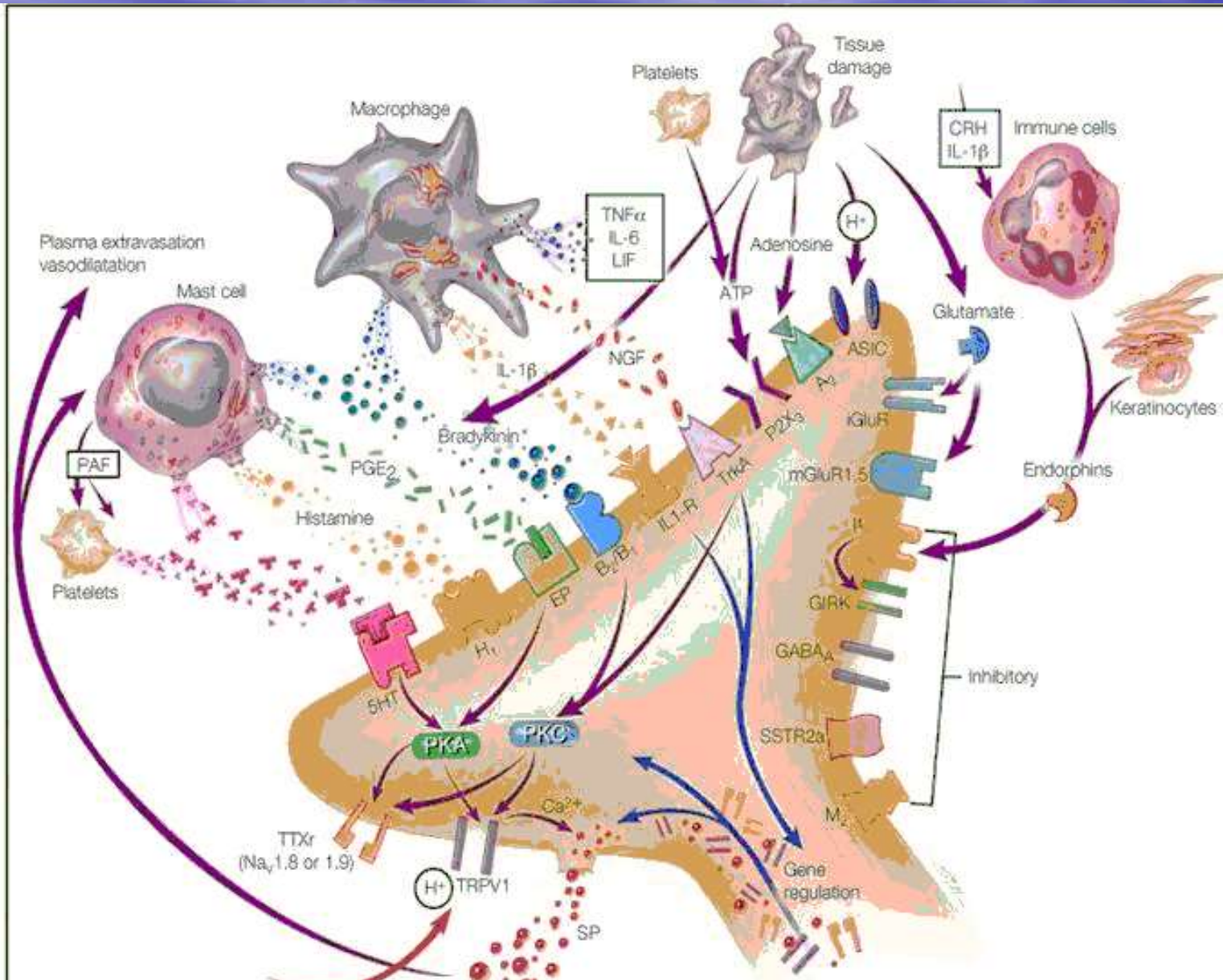
- Эффективность препаратов согласно данным фармако-молекулярных исследований определяется точностью строения молекулы лекарства структуре рецептора.

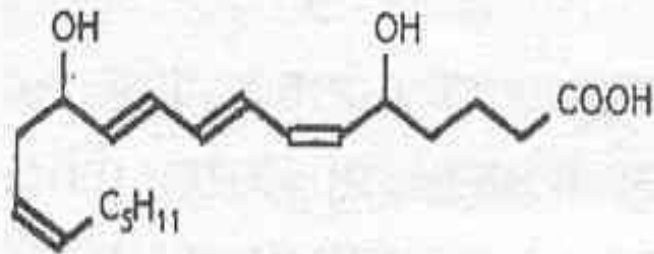
*Зырянов С.К. // ККП, - 2011.*



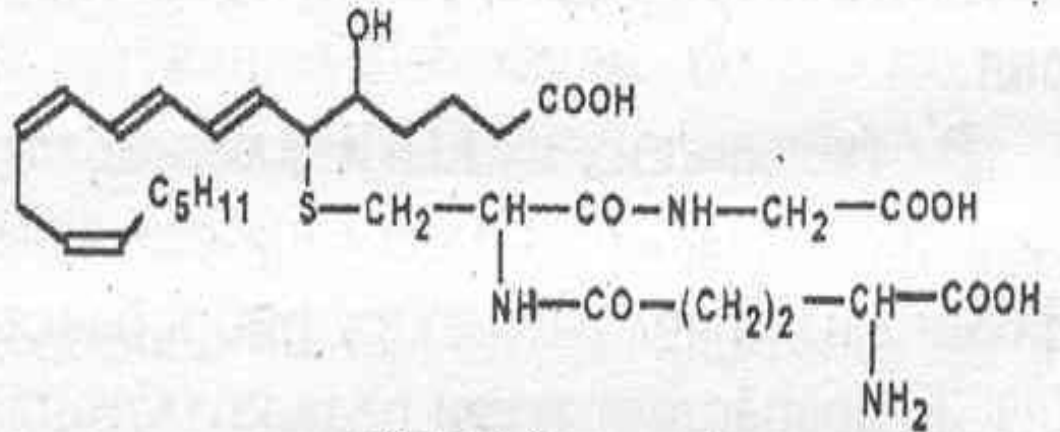


# Медиаторы и рецепторы

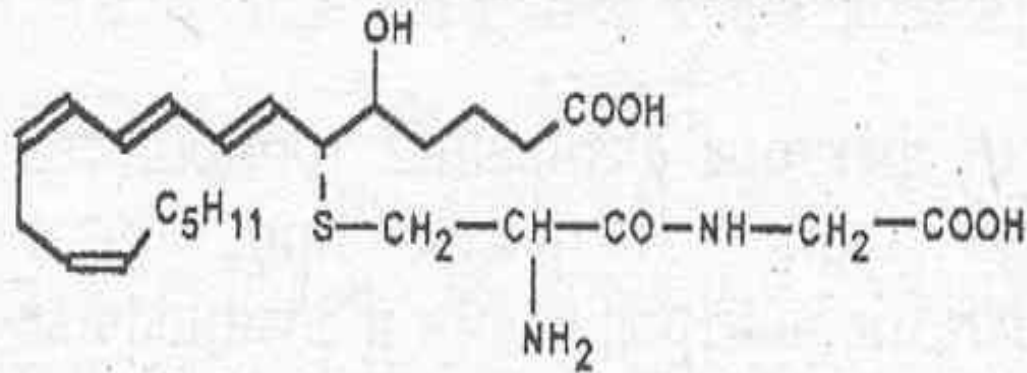




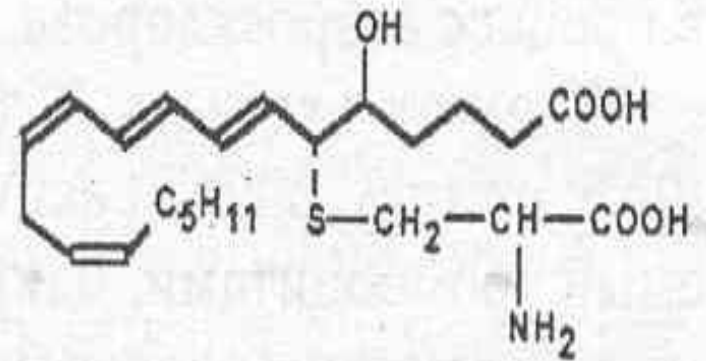
лейкотриен В<sub>4</sub>



лейкотриен С<sub>4</sub>



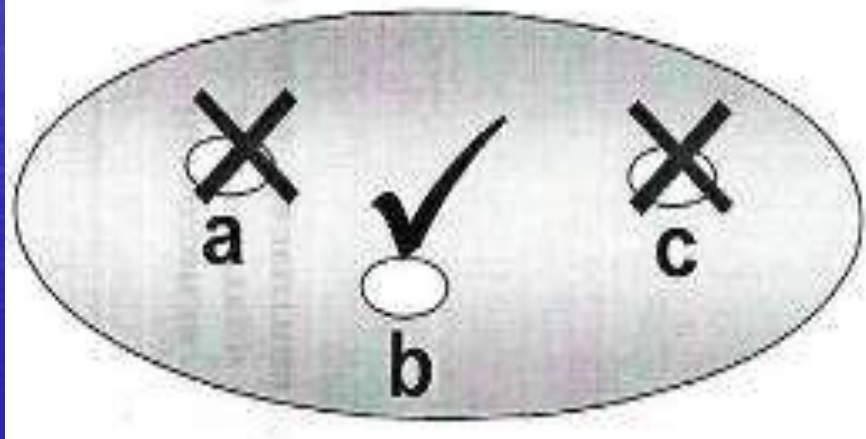
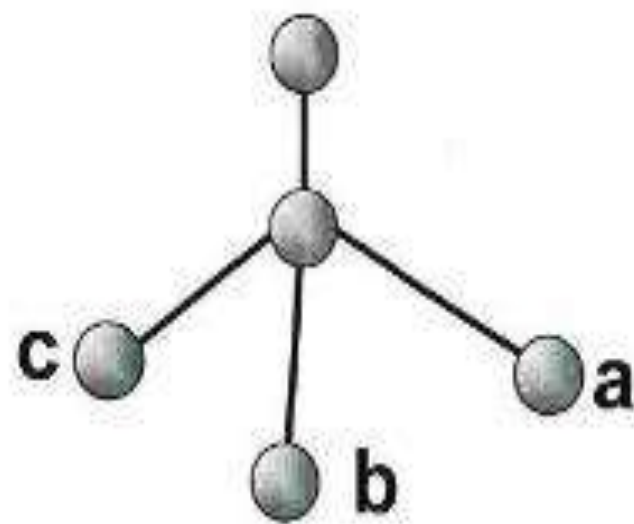
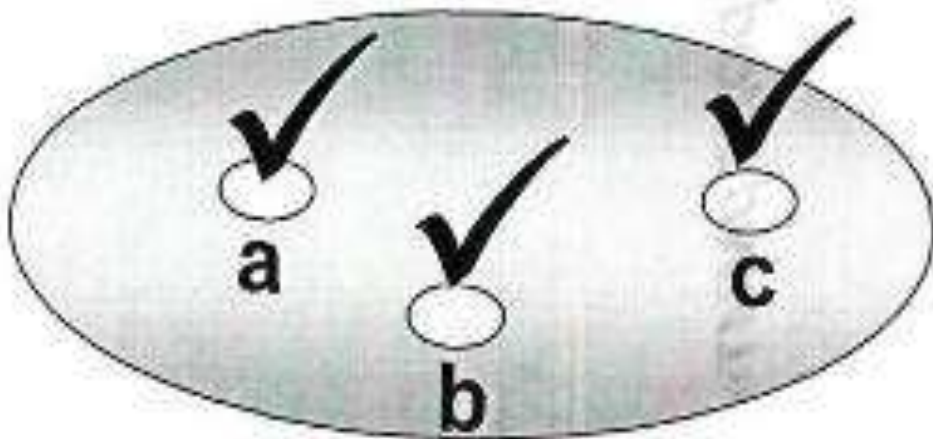
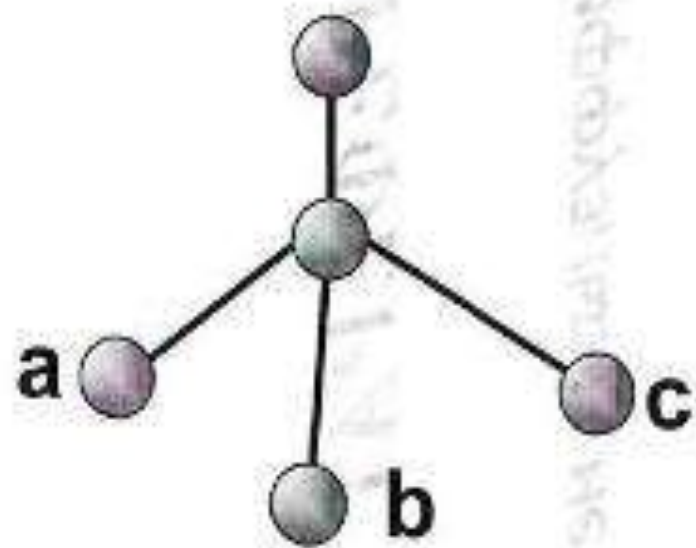
лейкотриен D<sub>4</sub>



лейкотриен E<sub>4</sub>

- Лейкотриены С, D, E, F содержат в своей структуре пептидные (цистеиновые группы), в отличие от лейкотриенов А и В.





# АЛП: ПРОТИВ

- Действуют только на CysLT1 и CysLT2 и не действуют на 3-й тип рецепторов (для LTB4)
- 1/3 больных БА не реагирует на антилейкотриеновые препараты
- развитие синдрома Чарга–Стросса\*..
- Зилеутон, пранлукаст - гепатотоксичный эффект. взаимодействие с несколькими препаратами (например, терфенадин, варфарин и теофиллин)\*\*
- Данные по действию АЛП на содержание LTB4 противоречивы.
- На данный момент отсутствуют исследования или клинические данные, с указанием на благотворный эффект от препаратов из группы антагонистов цистеиновых рецепторов ЛТ при аспириновой астме по сравнению с БА при нормальной переносимости аспирина.\*\*\*

●\* Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2002. – № 3. – С. 5-11.

\*\* Effect of pranlucaст a leukotriene receptor antagonist, in patients with severe asthma refractory to corticosteroids / A. Jokoyama, N. Kohno, K. Sakai et al. // J. Asthma. – 1998. - № 35. – P. 57-62.

●\*\*\*Mastalerz L., Kumik J.,2010.



# Цель работы :

- определить динамику LTB<sub>4</sub> в сыворотке крови и моче пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой (БА) на фоне базисного лечения с применением антилейкотриеновых препаратов (АЛП).

# Материал и методы:

- 89 больных БА тяжелого персистирующего течения в среднетяжелом обострении в возрасте  $(34,5 \pm 3,7)$  г., в т.ч. мужчин – 35 (39,3%), женщин – 54 (60,7%).
- Все больные согласно виду терапии были разделены на 2 группы – основную (45 человек) и сравнения (44 больных).



# Дизайн исследования

- Помимо рутинного лабораторного исследования крови, мочи и мокроты пациентов, в сыворотке крови и моче больных изучали концентрацию LTB<sub>4</sub> при поступлении в стационар утром и вечером, при выписке и через месяц диспансерного наблюдения методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов для LTB<sub>4</sub>.
- Основная группа + базисные средства + АЛП (монтелукаст натрия) 10 мг (1 таб.) на ночь.
- Группа сравнения АЛП по разным причинам (высокая стоимость, плохая переносимость и др.) не назначался.
- Контрольная группа - 29 здоровых лиц того же возраста и пола.

# Результаты исследования

- При исследовании функции внешнего дыхания было выявлено, что у больных БА объем форсированного выдоха за первую секунду ОФВ1 при поступлении в стационарное отделение составлял  $(52,7 \pm 3,8) \%$ ,
- **в мокроте пациентов – преимущественно нейтрофильные лейкоциты**
- ПСВ в утренние часы достигала  $(234,2 \pm 15,8)$  л/мин., в вечерние –  $(316,3 \pm 15,7)$  л/мин,
- суточная вариабельность ПСВ –  $35,1 \pm 2,8$ .



# Уровни ЛТВ<sub>4</sub> в сыворотке крови у пациентов С БА групп основной и сравнения до и после лечения

**Динамика концентрации ЛТВ<sub>4</sub> в сыворотке крови больных основной и сравнительной группы в утренние и вечерние часы на фоне проводимого лечения**



# Сравнительные уровни ЛТВ4 в моче пациентов с БА групп основной и сравнения

**Динамика концентрации ЛТВ4 в моче больных основной и сравнительной группы в утренние и вечерние часы на фоне проводимого лечения**





# Выводы:

- Антилейкотриеновые препараты:
  - показаны в комплексном лечении БА легкой и средней степени тяжести (фенотипе с эозинофильным воспалением),
  - при сочетании БА и аллергического ринита,
  - при аллергическом рините и назальных полипах,
  - БА физического усилия,
  - аспириновой астме,
  - приступах бронхоспазма при вдыхании холодного воздуха
  - стероидофобии и ингаляторфобии в педиатрии как альтернатива ИГКС при легких формах БА.

# Антилейкотриеновые препараты:

- Недостаточно эффективны при БА с нейтрофильным фенотипом воспаления из-за высокой концентрации лейкотриена В4
- При длительной терапии АЛП повышается риск развития синдрома Чарга-Стросс
- Гепатотоксический эффект АЛП ограничивает их применение при БА тяжелого течения

Все это определяет поиск путей совершенствования терапии БА



... или создания новых  
антиЛТВ4  
препаратов для  
включения в базисную  
терапию БА



Спасибо за внимание!

