

Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 1

Н. Г. Астафьева¹
И. Э. Михайлова²
Е. О. Гайсина³
И. А. Перфилова⁴
Е. Н. Удовиченко⁵

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, astang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

² Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, irina7kis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5955-1523>

³ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, geo.15.03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4171-117X>

⁴ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, perfira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5737-7536>

⁵ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия, udokate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8108-782X>

Резюме

Введение. Лейкотриены – липидные медиаторы, образующиеся при активации 5-липоксигеназного пути метаболизма арахидоната. Эти универсальные медиаторы широкого спектра действия влияют практически на все аспекты биологии млекопитающих. В клинической аллергологии и иммунологии они наиболее известны своей ролью в течении иммунозависимых заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Результаты. Краткая история их открытия и изучение роли антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста и его аналогов), выявление их терапевтического эффекта и возможных нежелательных явлений служат важной иллюстрацией для понимания включения монтелукаста в национальные, международные клинические рекомендации и консенсусы. Монтелукаст – антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов 1, ингибирует эффекты лейкотриенов и широко используется для лечения астмы и аллергического ринита, включен в клинические рекомендации по лечению указанных заболеваний. Препарат вмешивается в молекулярные сигнальные пути, продуцируемые лейкотриенами в различных клетках и тканях человеческого организма. В последние годы наблюдается новая терапевтическая стратегия – репозиционирование существующих препаратов. Противовоспалительное действие монтелукаста не ограничивается респираторной системой, а имеет более системный характер, что привело к развитию клинических исследований, направленных на повторное использование монтелукаста для лечения различных воспалительных состояний, в частности, для лечения ряда нейродегенеративных заболеваний. Недавние достижения в исследованиях по нейровоспалению привели к открытию нескольких новых воспалительных путей, регулирующих многие церебральные патологии. С помощью фармакологических и генетических исследований было показано, что рецепторы цистеиниловых лейкотриенов участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных/неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и эпилепсия. В данном обновленном обзоре также освещаются исследования терапевтического потенциала монтелукаста, выходящие за рамки клинических рекомендаций по лечению ринита и астмы.

Ключевые слова: аллергический ринит, фенотипы астмы, лейкотриены, монтелукаст.

Для цитирования: Астафьева Н. Г., Михайлова И. Э., Гайсина Е. О., Перфилова И. А., Удовиченко Е. Н. Цистеиниловые лейкотриены как ключевые медиаторы иммунозависимых состояний и терапевтический потенциал антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста). Часть 1. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 15-23. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.002>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist (montelukast). Part 1

Natalia G. Astafieva¹

Irina E. Mikhailova²

Ekaterina O. Gaisina³

Irina A. Perfilova⁴

Ekaterina N. Udovichenko⁵

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, astang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, irina7kis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5955-1523>

³ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, geo.15.03@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4171-117X>

⁴ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, perfira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5737-7536>

⁵ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, udokate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8108-782X>

Abstract

Background. Cysteine leukotrienes are lipid mediators formed upon activation of the 5-lipoxygenase pathway of arachidonate metabolism. These are universal mediators with a wide spectrum of action, affecting almost all aspects of mammalian biology. In clinical allergy and immunology they are best known for their role in the formation of immune-related diseases of the upper and lower respiratory tract.

Results. A brief history of their discovery and study of the role of leukotriene receptor antagonists (montelukast and its analogs), identification of their therapeutic effect and possible undesirable effects are an important illustration for understanding the inclusion of montelukast in national, international clinical guidelines and consensuses. Montelukast is a cysteinyl-leukotriene receptor 1 antagonist, inhibits the effects of leukotrienes and is widely used for the treatment of asthma and allergic rhinitis; it is included in the clinical guidelines for the treatment of these diseases. The drug interferes with molecular signalling pathways produced by leukotrienes in various cells and tissues of the human body. In recent years, a new therapeutic strategy has been observed – repositioning of existing drugs. The anti-inflammatory effects of montelukast are not limited to the respiratory system, but are more systemic in nature, which has led to the development of clinical studies aimed at the reuse of montelukast for the treatment of various inflammatory conditions, particularly for the treatment of several neurodegenerative diseases. Recent advances in neuroinflammation research have led to the discovery of several novel inflammatory pathways regulating many cerebral pathologies. Through pharmacological and genetic studies, cysteinyl leukotriene receptors have been shown to be involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative/neurological diseases such as Parkinson's disease, multiple sclerosis and epilepsy. This updated review will also highlight research into the therapeutic potential of montelukast beyond clinical guidelines for rhinitis and asthma.

Keywords: allergic rhinitis, asthma phenotypes, leukotrienes, montelukast.

For citation: Astafieva N. G., Mikhailova I. E., Gaisina E. O., Perfilova I. A., Udovichenko E. N. Cysteine leukotrienes as key mediators of immune-dependent diseases and the therapeutic potential of the leukotriene receptor antagonist (montelukast). Part 1. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.002>

Conflict of interests. Not declared.

Лейкотриены (ЛТ) являются липидными медиаторами, которые образуются из арахидоновой кислоты при активации 5-липоксигеназного (5-ЛО) пути метаболизма. Эти важные провоспалительные медиаторы изучаются уже более 85 лет. За это время установлена структура этих важнейших компонентов липидной системы, получивших название благодаря конъюгированной триеновой структуре и тому, что они были выделены из лейкоцитов. Идентифицированы две основные подгруппы ЛТ: цистеиновые ЛТ (цисЛТ – ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4) и ЛТА4, ЛТВ4, описан путь их полного синтеза [1].

Было показано, что после образования воспалительного каскада цисЛТ, взаимодействуя со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах (гладких мышц легких, макрофагов и др.), проявляют свою активность и играют центральную роль при бронхиальной астме (БА), рините, хроническом неспецифическом системном воспале-

нии, которое является основой развития многих хронических заболеваний [2].

В клинической практике ЛТ рассматриваются как сильные бронхоконстрикторы и стимуляторы воспаления. Они увеличивают проницаемость сосудов, продукцию слизи в бронхах и могут способствовать ремоделированию дыхательных путей. Их хемотаксическое действие на различные клетки воспаления (эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы) способствует поддержанию хронического воспаления в дыхательных путях (ДП). Эта биологическая активность предполагает важную роль ЛТ в патогенезе аллергического и неаллергического воспаления.

Действие ЛТ подавляется блокадой метаболических путей или ингибированием ЛТ-рецепторов (ЛТР). После тщательного исследования в клинических испытаниях у больных БА появился по сути новый класс противоастматических препаратов – антилейкотриеновые препараты, среди которых

заметное место принадлежит монтелукасту – антагонисту ЛТ-рецепторов (АЛТР). Было показано, что монтелукаст эффективно ингибирует ранние и поздние реакции, вызванные аллергеном, гиперреактивность ДП и их воспаление, вызванное аллергеном. Монтелукаст оказался эффективным в ослаблении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, и астматических реакций, вызванных ацетилсалициловой кислотой. В клинических исследованиях монтелукаст ослаблял спонтанную бронхоконстрикцию, уменьшал симптомы болезни и использование бронхорасширяющих бета-2-агонистов, влиял на частоту тяжелых обострений БА.

Накопление обширнейшего клинического материала, соответствующего требованиям доказательной медицины, завершилось решением о включении антилейкотриеновых препаратов, в том числе и монтелукаста, в национальные, международные клинические рекомендации (КР) по лечению больных БА и аллергическим ринитом (АР). Стратегия применения лекарственных средств (ЛС) при этих заболеваниях детально отражена не только в соответствующих КР и стандартах, но и в многочисленных публикациях по этой теме.

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов возникновения воспалительного процесса и участия ЛТ в развитии ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), новой коронавирусной инфекции, вызванной *SARS-CoV-2*, привело к пересмотру взглядов на возможности использования известной молекулы монтелукаста (кроме БА и АР) по новым показаниям [3].

Научные исследования – это перманентный процесс. Важно, чтобы на основе критического анализа существующих представлений осуществлялся их пересмотр, отбор лучшего, шел поиск эффективных и прогрессивных подходов. Монтелукаст считается эффективным и хорошо переносимым препаратом. Однако антагонисты ЛТР продолжают изучаться с точки зрения их общего воздействия на пациента, которое необходимо знать для полной оценки безопасности. В последние годы были опубликованы данные о нежелательных явлениях (НЯ) при приеме монтелукаста, рекомендации и согласительные документы экспертов, которые позволяют клиницистам, назначающим этот препарат, и пациентам при его приеме оптимизировать выбор лечебной тактики [4, 5].

В предлагаемом обзоре мы сосредоточились на результатах исследований роли цисЛТ как важных провоспалительных медиаторов во врачебной практике, обнадеживающих результатах клинических исследований и безопасном оптимальном клиническом использовании антагонистов рецепторов ЛТ.

ОТКРЫТИЕ ЛЕЙКОТРИЕНОВ И РАЗРАБОТКА АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ СРЕДСТВ: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Исторический взгляд на развитие аллергии, иммунозависимого воспаления важен для формирования мировоззренческой позиции ученого и клинициста, для оценки эволюции научной мысли, ее взаимосвязи и взаимодействия с медицинской практикой для обоснования приоритетов в открытиях и разработке фундаментальных теорий и новых технологий лечения.

В 1938 г. немецкий и австралийский ученые Вильгельм Фельдберг и Чарльз Келлауэй, исследуя в Австралии эффекты яда кобры на морских свинках, выделили мощный бронхоконстриктор, действующий медленно и продолжительно. Ученые предложили назвать его медленно реагирующим

веществом анафилаксии (МРС-А), или SRS-A (Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis) [6].

В 1940 г. Kellaway и Trethewie описали появление МРС-А при обработке сенсibilизированной ткани соответствующим антигеном (АГ) [7].

После Второй мировой войны изучение МРС-А было продолжено и установлено, что АГ-индуцированное сокращение бронхов у астматиков только частично редуцируется антигистаминными препаратами. Кроме гистамина другим возможным медиатором БА является МРС-А [8].

Исследуя условия образования МРС-А, А. Д. Адо и Л. М. Ишимова (1964) [9] выделили субстанцию из легких сенсibilизированных животных, а W. Brocklehurst [10] выделил МРС-А из легочной ткани больного БА после проведения ингаляционной провокации аллергеном. Этим исследованием он подтвердил, что МРС-А обладает выраженным бронхоконстрикторным действием и является важным медиатором в развитии аллергического воспаления у больных БА.

Изучение липидных медиаторов продемонстрировало, что МРС-А возникает из нестабильного эпиксидного интермедиата при образовании метаболитов эпоксидированной арахидоновой кислоты в лейкоцитах. В ходе научного сотрудничества была определена стереохимия МРС-А. Термин «лейкотриены» был введен шведским биохимиком Бенгтом Ингемаром Самуэльсоном для структур, содержащих три двойные связи – триены, которые генерируются лейкоцитами [11].

В 1982 г. Самуэльсон совместно с Бергстрёмом (который впервые изолировал простагландины и показал, что они являются элементами целой физиологической системы), и Джоном Вейном (открывшим ингибирующее действие аспирина на образование простагландинов и тромбоксана А₂) получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за «открытие, касающиеся простагландинов и связанных с ними биологически активных веществ» [12].

ЛТ, образующиеся в нейтрофилах, базофилах, эозинофилах, макрофагах, тромбоцитах, тучных и других клетках имеют определенные различия. По химическому строению выделяют две группы ЛТ. Первая представлена пептидными (цистеиниловыми ЛТ – ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄), а вторая – это ЛТ без пептидов – ЛТА₄ и ЛТВ₄. Стимулируют их синтез различные АГ и воспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, и фактор некроза опухоли). Схема образования ЛТ и структура цистеиниловых ЛТ представлены на рис. 1А и 1Б.

На рис. 1А показано, как под действием фосфолипазы А₂ из фосфолипидов плазматической мембраны высвобождается арахидоновая кислота (АК), которая затем расщепляется разнообразными оксигеназами, активность которых может быть различной в разных типах клеток. Под влиянием липоксигеназы 5 (5-ЛО) в тучных клетках, моноцитах, лимфоцитах, базофилах и нейтрофилах происходит трансформация АК в промежуточное соединение 5-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту с последующим образованием из него ЛТА₄. Его молекула является нестабильным алкилэпоксидом и может использоваться в синтезе других ЛТ. Под действием лейкотриен-А₄-гидролазы ЛТА₄ преобразуется в провоспалительный ЛТВ₄. В альтернативном синтетическом пути из ЛТА₄ образуется ЛТС₄ под действием глутатион-S-трансферазы. Поскольку ЛТА₄ способен диффундировать между клетками, его образование и последующее превращение может проходить и в разных клетках.

Внутриклеточная компартиментализация 5-ЛО варьирует в зависимости от типа клеток. 5-ЛО преимущественно

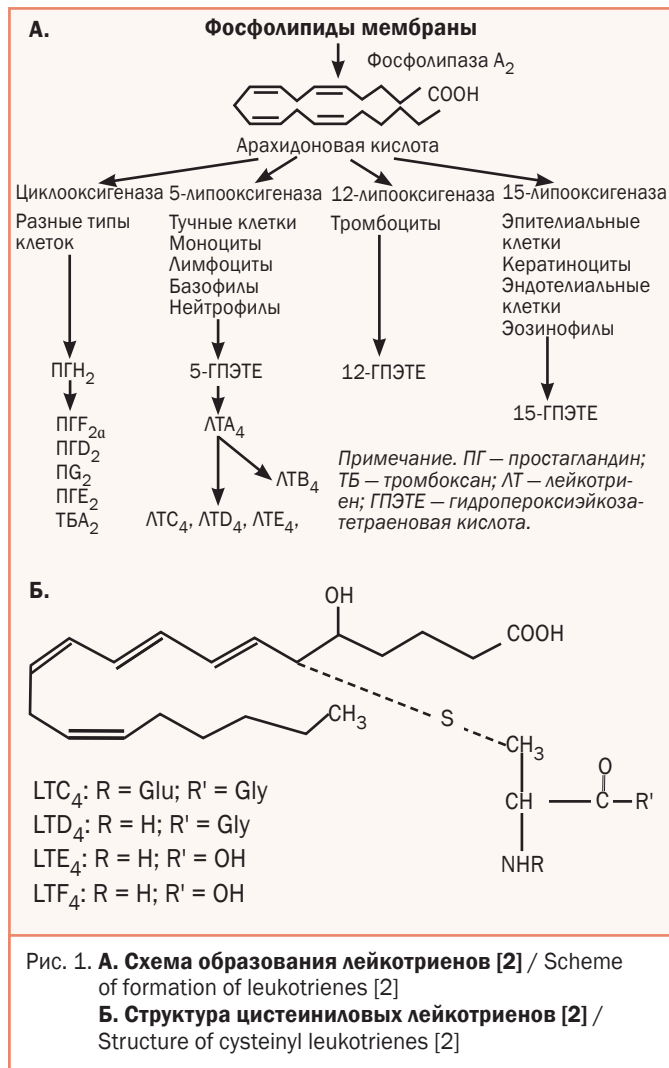


Рис. 1. **А. Схема образования лейкотриенов [2] / Scheme of formation of leukotrienes [2]**
Б. Структура цистеиниловых лейкотриенов [2] / Structure of cysteinyl leukotrienes [2]

экспрессируется в гранулоцитах, моноцитах, макрофагах и тучных клетках. Эозинофилы и тучные клетки могут производить большое количество LTC₄ из эндогенного пула АК [13]. Бронхиальные фибробласты, конститутивно экспрессируют 5-ЛО; белок, активирующий 5-ЛО (five-lipoxygenase-activating protein – FLAP), гидролазу LTA₄ [14].

ЦисЛТ (LTC₄, LTD₄, LTE₄), структура которых представлена на рис. 1Б, могут вызывать бронхоконстрикцию, усиливать секрецию слизи, способствовать отеку слизистой ДП и вызывать миграцию эозинофилов в ДП. Другие продукты липооксигеназного превращения АК известны как потенциальные хемотаксические агенты и секретолитики. Путь полного синтеза цисЛТ высокоактивен в некоторых типах воспалительных клеток и активируется при аллергическом воспалении ДП; другие типы клеток (тромбоциты и эндотелиальные клетки) хотя и не имеют полного синтетического пути, могут продуцировать цисЛТ из химически реактивного промежуточного продукта LTA₄ посредством механизмов межклеточного переноса [1]. Биологическая активность цисЛТ затрагивает верхние и нижние ДП, сердечно-сосудистую систему. Выявлено участие лейкотриенового пути в патогенезе атеросклероза, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности [15], нейровоспаления, опухолей, реакций врожденного иммунитета [3] и других патологических процессах.

РЕЦЕПТОРЫ ЦИСТЕИНИЛОВЫХ ЛЕЙКОТРИЕНОВ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Разнообразные биологические эффекты, как правило, вызываются связыванием молекулы ЛТ со специфическими рецепторами. Выделяют два подкласса рецепторов ЛТ [16]. К первому подклассу относятся рецепторы к ЛТВ₄, называемые рецепторами ВЛТР. Активация ВЛТР1 может способствовать развитию воспаления при аллергических заболеваниях, не реагирующих на глюкокортикоиды [17], включая стероидорезистентную БА. Однако биологическое значение такого пути активации при БА еще предстоит уточнить. Несмотря на отсутствие рабочих моделей связывания лигандов с этими рецепторами, рецепторы ЛТВ₄ (BLT1R – ВЛТ1Р и BLT2R – ВЛТ2Р) считаются перспективными мишенями в разработке новых ЛС, эффективных при аллергических и воспалительных заболеваниях. Основное биологическое действие ЛТВ₄ заключается в стимуляции хемотаксиса, активации макрофагов и синтезе хемокинов и цитокинов. Считается, что он играет важную роль в формировании гнойного воспаления, ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний.

Во второй подкласс входят два других подтипа лейкотриеновых рецепторов, активность которых модулируется пептидными ЛТ. Цистеинил-лейкотриеновые рецепторы (CysLTR – цисЛТР) представляют собой мембранные белки из семейства рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors – GPR). Два типа цисЛТР (цисЛТР1 и цисЛТР2), детально ранее охарактеризованные, имеют около 40% гомологии по последовательности, но немного отличающуюся специфичность и экспрессию в организме. Данные рецепторы участвуют в воспалительных реакциях, особенно детально описана их роль в развитии БА, АР и сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20].

LTC₄ является агонистом цисЛТР1, тогда как LTD₄ связывает цисЛТР1 и цисЛТР2. LTE₄ описан как агонист третьего типа рецептора цисЛТР3 (также известного как рецептор GPR99, гомологичный семейству нуклеотидных рецепторов, связанных с G-белком) и пуриnergических рецепторов GPR17 и P2Y12. Для третьего типа рецепторов антагонисты пока не выявлены [21-23].

Учитывая, что цисЛТР участвуют в патофизиологии различных респираторных аллергических заболеваний, включая БА, астму физической нагрузки и аспириновую астму, АР, а также атопический дерматит (АД), аллергический конъюнктивит и анафилаксию, и имеют перекрывающие эффекты с рецептором ЛТВ₄ в плане влияния на иммунный ответ [24], их экспрессию в большинстве тканей, особенно в легких, аппендиксе, пищеводе, желчном пузыре, лимфатических узлах, селезенке и мочевом пузыре, становится понятным интерес к препаратам, действующим на лейкотриеновую систему. Создание антилейкотриеновых препаратов (или модификаторов ЛТ – leukotriene modifiers) явилось результатом значительных успехов огромного числа специалистов теоретической и клинической медицины [25].

Можно выделить два пути подавления активности ЛТ (рис. 1): первый – ингибировать их синтез, воздействуя на ферментную систему (пока удалось ингибировать только фермент 5-ЛО), а второй – препятствовать связыванию ЛТ с их рецепторами при действии антагонистов.

Антагонистами цисЛТР1 являются «лукасты» (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст, побилукаст и МК571), а антагонистами цисЛТР2 – препарат НАМ13379. Известны также двойные антагонисты – BAY-u9773 и гемилукаст [26].

Однако селективность и эффективность ВАУ-и9773 и гемилукаста в отношении ЦисЛТ человека ниже по сравнению с монтелукастом [27], поэтому для оценки фактических данных по эффективности и безопасности использования антилейкотриеновой терапии в аллергологической практике ниже будет представлен обзор исследований наиболее применяемого во всем мире и присутствующего на российском рынке монтелукаста.

Монтелукаст натрия является мощным селективным антагонистом ЦисЛТ₁Р для перорального применения, который опосредует бронхоконстрикторное и провоспалительное действие цисЛТ при БА и АР. Монтелукаст натрия (МК-0476, L-706631) появился в России и других странах под торговой маркой Singulair от компании Merck Sharp & Dohme. Эмпирическая формула – C₃₅H₃₅Cl.N.Na.O₃S с относительной молекулярной массой 608,18. Структурная формула – (R)-1-[[1-(3-(2-(7-хлор-2-хинолинил)этинил)фенил)-3-(2-(2-гидрокси-2-пропил)фенил) натриевая соль пропил [тиометил] циклопропануксусной кислоты (рис. 2).

Монтелукаст зарегистрирован более чем в 50 странах мира, в Государственном реестре лекарственных препаратов РФ присутствуют оригинальный препарат Сингуляр и большое количество дженериков (Монтелукаст, Монлер, Монтевелл, Монтелюст, Глемонт, Монте-Р, Алмонт, Монтеласт, Экталуст, Синглон, Монтелар, Сингулекс и др.) [28].

Систематизируя современные знания о монтелукасте, целесообразно начать анализ оценки его эффективности при БА в качестве той области респираторной медицины, где первоначально начиналось клиническое применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР).

МОНТЕЛУКАСТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

ЦисЛТ (ЛТД₄, ЛТС₄, ЛТЕ₄) обладают мощным биологическим действием, формируя бронхоспазм, воспалительные клеточные реакции, ремоделирование ДП. Чтобы ответить на вопрос, может ли блокада монтелукастом рецептора к цисЛТ

повлиять на эти последствия воспаления при БА, был проведен ряд исследований, результаты которых приводятся ниже.

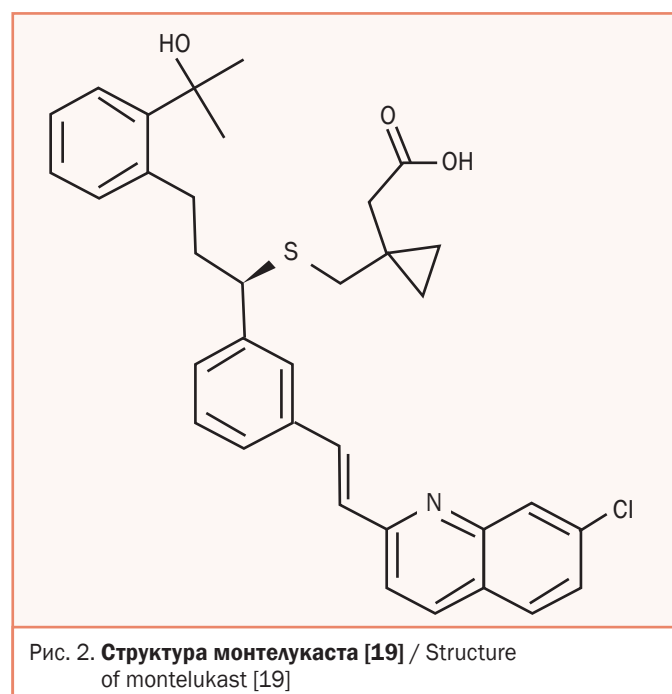
ЛЕЙКОТРИЕНЫ И АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ ПРИ БРОНХОСПАЗМЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ

С момента открытия МРС-А и уточнения роли лейкотриенов в бронхоспазме было показано, что все ЦисЛТ являются чрезвычайно мощными бронхоконстрикторами, патогенетически значимыми как для БА, так и другой аллергии. Антилейкотриеновая терапия ингибировала антиген-индуцированные сокращения паренхимы легких активно сенсибилизированных морских свинок. Комбинация антигистаминных препаратов с антагонистами ЦисЛТ₁Р блокировала основной компонент индуцированного антигеном сокращения [29]. Исследования *in vitro*, на экспериментальных моделях и в естественных условиях радикально изменили наше представление о роли бронхоспазма в механизмах развития БА.

Бронхоспазм – это не просто симптом, а важный патофизиологический механизм развития БА. Компрессия эпителия дыхательных путей при бронхоспазме, механический стресс становятся триггерами активации и высвобождения факторов роста, в результате чего усиливается клеточная пролиферация, происходит аккумуляция внеклеточных матричных белков и дифференцировка бокаловидных клеток. Эти эффекты имеют важное значение для ремоделирования ДП независимо от воспалительной реакции. У больных БА и людей без нее стимуляция ЛТД₄ приводит к сокращению и пролиферации гладких мышц, отеку, миграции эозинофилов и повреждению слоя слизи в легких. При связывании с ЛТР монтелукаст ингибирует описанные эффекты ЛТ. Ранговый порядок сродства к ЛТ: ЛТД₄ >> ЛТЕ₄ = ЛТС₄ >> ЛТВ₄. По данным исследований у пациентов с БА, дозы монтелукаста 10 мг вызывают значительное ингибирование бронхоконстрикции, вызванной ЛТД₄. Кроме того, в перекрестном исследовании монтелукаст вызывал ингибирование как ранней, так и поздней фазы бронхоконстрикции, вызванной воздействием АГ [30].

Доказательства положительного влияния монтелукаста на бронхоспазм и воспаление получены в контролируемых исследованиях: установлено, что монтелукаст значительно сокращает применение бронхолитических бета-2-агонистов ($p < 0,001$), уменьшает симптомы БА ($p = 0,001$), количество эозинофилов в крови ($p = 0,009$) и значительно увеличивает утренний пиковый объем выдоха ($p = 0,001$). Эти результаты свидетельствуют о том, что монтелукаст уменьшает эозинофильное воспаление ДП и улучшает клинические симптомы. Его эффективность при лечении БА может быть частично обусловлена влиянием на воспаление ДП [31].

Монтелукаст оказывает разнообразные эффекты на антиген-индуцированные моторные/сократительные и воспалительные реакции в ДП морских свинок [32]. Монтелукаст ингибирует действие ЛТД₄ (LTD₄) путем обратимого связывания с рецептором к цисЛТ в легких и бронхах, как это было установлено на модели мышинной БА, подавляя эозинофильное воспаление [33]. АЛТР, широко используемые при лечении пациентов с БА, отвечают вариательной реакцией на эти препараты, что связано с генетическими факторами. Хорошо известно, что астма является гетерогенным заболеванием с разными фенотипами болезни. Пациенты существенно различаются по генетическому полиморфизму, восприимчивости к отдельным лекарствам и т. д. Единые, стандартизи-



ванные методы лечения часто оказываются неэффективными, а иногда и наносят прямой ущерб пациентам вследствие развития побочных эффектов. Сложные взаимодействия генов и окружающей среды приводят к появлению разных фено- и эндотипов БА, обладатели которых по-разному реагируют на одно и то же лечение. Многочисленные исследования выявили фармакогеномные и эндофенотипические факторы, которые определяют ответ на лечение стандартными методами терапии БА. Недавние достижения в области биологических препаратов позволили разработать более индивидуальный подход к лечению больных БА средней и тяжелой степени, принимая во внимание клинические особенности и измеримые биомаркеры [34].

Полногеномное исследование ассоциаций (GWAS) — мощный инструмент для выявления новых фармакогенетических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). В проведенном исследовании использовали GWAS для идентификации новых SNP, связанных с реакцией на АЛТ монтелукаст у астматиков. С помощью GWAS был идентифицирован новый фармакогеномный локус, ассоциированный с улучшением ответа на монтелукаст при БА [35].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ И АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ

Потенциальные последствия лечения антилейкотриеновыми препаратами, воздействующими на бронхоспазм и воспаление, могут оказаться столь же важными для влияния на ремоделирование. Утолщение гладкомышечного слоя стенки бронхов представляет собой характерную черту ремоделирования ДП при БА. О развитии ремоделирования можно судить по изменениям тканей и клеток, являющихся структурными элементами ДП (увеличение массы гладкомышечных клеток и отложения коллагена, фиброз субэпителиального слоя и прилежащего интерстиция, гипертрофия и гиперплазия моноцитов, гиперплазия миофибробластов, слизистая метаплазия). Ремоделирование коррелирует с тяжестью заболевания и постепенным снижением функции легких, связанным с БА и ХОБЛ. Хотя современные лекарства от этих заболеваний устраняют сокращение и воспаление ДП, ни одно из них эффективно не предотвращает и не обращает вспять проявления ремоделирования.

Ряд исследований на экспериментальных моделях животных убедительно показал, что блокада монтелукастом цисЛТ₁Р приводила к обратному развитию ключевых структурных признаков ремоделирования, резистентных к терапии кортикостероидами. Монтелукаст угнетает увеличение массы гладкомышечных клеток стенки бронха на модели, индуцированной аллергеном перестройки ДП у мышей [36, 37].

Доказательные исследования эффективности использования антагонистов цистеиниловых рецепторов позволили монтелукасту занять прочную позицию во многих национальных и международных КР в качестве базисной монотерапии или в комбинации с другими препаратами при лечении БА у взрослых и детей. На развитие воспаления влияют различные факторы: возраст, органы-мишени, типы аллергенов, частота и интенсивность воздействия аллергенов, воздействие неспецифических триггеров, сопутствующие инфекции.

Ответ различных пациентов на препараты контроля БА может варьировать в широких пределах в зависимости от ее фено- и эндотипа (например, аспириновая астма, фенотип астмы с ожирением, астма физического усилия, или бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой) [38].

АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСОБЫХ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БА у пациентов, чувствительных к аспирину или иным нестероидным противовоспалительным препаратам

Существует много терминов для обозначений БА с реакциями гиперчувствительности к аспирину и нестероидным противовоспалительным препаратам — НПВП (аспириновая астма, триада Самтера, аспирин-обостряемое респираторное заболевание, или AERD, аспирин-провоцируемое респираторное заболевание и др.) [39]. Целевая группа Европейской академии аллергии и клинической иммунологии и Всемирной организации здравоохранения (ЕААКИ/ВОЗ — ЕААСИ/WAO) рекомендует использовать аббревиатуру NERD (Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease), что в дословном переводе звучит как «НПВП-обостряемое респираторное заболевание», или — в более адаптированном варианте — «усугубляемое НПВП респираторное заболевание» [40]. В качестве русскоязычного эквивалента для обозначения обостряющихся от приема аспирина и НПВП респираторных заболеваний мы будем использовать русскоязычную аббревиатуру Н/АОРБ (НПВС и Аспирином Обостряемая Респираторная Болезнь) как наиболее близкую к оригинальным англоязычным вариантам AERD и NERD [41].

Важно четко представлять, что аспирин и НПВС лишь усугубляют, ухудшают течение и способствуют обострениям БА, но не являются ее первопричиной, поэтому исключение контакта с НПВП не приводит к разрешению БА или хронического риносинусита. БА в группе пациентов с Н/АОРБ (AERD) — более тяжелая, персистирующая, плохо обратимая, резистентная к терапии [42, 43]. Классическая клиническая триада (БА, полипоз носа и патогномичные респираторные реакции на аспирин и другие ингибиторы циклооксигеназы-1) сопровождается высоким уровнем активации тучных клеток, продукции цисЛТ, активации тромбоцитов и тяжелым респираторным воспалением 2-го типа [44]. Работы, опубликованные в 2021–2022 гг., подтвердили критическую роль дисрегуляции липидных медиаторов и активации тучных клеток, расширив наши представления о базофилах, макрофагах, дисрегуляции фибрина и пути 15-липоксигеназы в патогенезе заболеваний. Трансляционные исследования установили воспалительную гетерогенность в верхних и нижних ДП исходно и во время респираторных реакций, вызванных аспирином [45].

БА с коморбидным хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС), обусловленная воспалением типа 2 (Т2), рассматривается как более тяжелый, зачастую трудноизлечимый фенотип. За последние два десятилетия инновационные технологии помогли дополнительно идентифицировать несколько различных клинических и воспалительных подгрупп для ускорения разработки более эффективных персонализированных методов лечения [46]. Для эндотипов с участием Т2-механизма оказались эффективными таргетные препараты (включая анти-IgE — омализумаб, анти-IL-5 — меполизумаб, реслизумаб; анти-IL5R — бенрализумаб; анти-IL-4Rα (анти-IL-4/IL-13 — дупилумаб) и анти-TSLP (тезепелумаб). Для эндотипов, не относящихся к Т2, ни один таргетный биологический препарат до сих пор не продемонстрировал последовательной клинической эффективности [47]. Появление биологических препаратов стало большим шагом вперед в лечении заболеваний верхних и нижних ДП 2-го типа, но эти препараты не являются решением проблемы всех заболеваний ДП.

Для персонализированной терапии других пациентов могут оказаться полезными антилейкотриены. Определение ключевой роли ЛТ в патогенезе Н/АОРБ расширило возможности

специфической и эффективной терапии указанного синдрома. Ингибиторы синтеза ЛТ, а также АЛТР подавляют ответ на провокацию аспиринном [48, 49]. Дополнительное назначение монтелукаста к ингаляционным кортикостероидам (ИГКС) или ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) приводило к значительному уменьшению симптомов БА в течение 12 месяцев у всех пациентов, включенных в исследование [50]. АЛТР оказались эффективными также при полипозном риносинусите [51]. Таким образом, антилейкотриеновые ЛС остаются в линейке препаратов эффективной базисной терапии при Н/АОРБ.

ФЕНОТИП БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ

Взаимосвязь между БА и ожирением соответствует критериям коморбидности, включающим наличие причинно-следственных связей; общих факторов риска, обусловленных взаимодействием генетики и окружающей среды; дозозависимых взаимоотношений, биологической вероятности, соответствующей по времени последовательности наступления событий. Фенотип БА с ожирением характеризуется худшим контролем, снижением ответа на контролирующую терапию ИГКС, наличием сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, а также метаболических и иммунных расстройств, связанных с ожирением, утяжелением течения заболевания (сезонные обострения, выраженность клинической симптоматики) [52].

Ассоциация между ожирением и БА не является обычным статистическим совпадением, систематическим сочетанием двух распространенных заболеваний [53]. В патогенезе различных воспалительных реакций при ожирении и БА активно участвуют цитокины жировой ткани. CXCL5 – цитокин, который производится жировыми клетками в ответ на ФНО, вырабатываемый резидентными макрофагами, может вызвать несколько осложнений, связанных с ожирением, таких как БА, атеросклероз, заболевания кишечника, колиты, СД и ретинопатии [54]. Обсуждаются различные механизмы:

- изменения в адипокинах;
- Т-хелперы типа 1 (Th-1) искажают воспаление ДП;
- более низкое соотношение асимметричного диметиларгинина и L-аргинина приводит к усилению окислительного стресса и снижению уровня физиологического оксида азота (NO), медиатора расширения гладких мышц;
- снижение функциональной остаточной емкости и резервного объема выдоха из-за избыточного абдоминального ожирения;
- воспаление ДП, связанное с интерлейкином-17;
- резистентность к стероидам и ослабленный ответ на митоген-активируемую протеинкиназу-фосфатазу-1 (МКР-1) [55].

Лечение включает в себя сочетание корректировки образа жизни, в том числе контроль веса, регулярную физическую активность и сбалансированную диету в сочетании с соответствующими лекарствами от БА [56]. Учитывая, что каждый шестой пациент с БА имеет ожирение, а увеличение дозы ИГКС или назначение системных ГКС не является оптимальным выбором, то монтелукаст для больного БА с ожирением или избыточным весом рассматривается как патогенетически обоснованный лечебный подход.

Терапевтический ответ на монтелукаст менее зависим от индекса массы тела (ИМТ), чем ответ на ИГКС [57, 58]. Иллюстрируют этот тезис результаты четырех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием рандомизированных 3073 взрослых пациентов со среднетяжелой БА, получавших монтелукаст (1439 человек), беклометазон (894

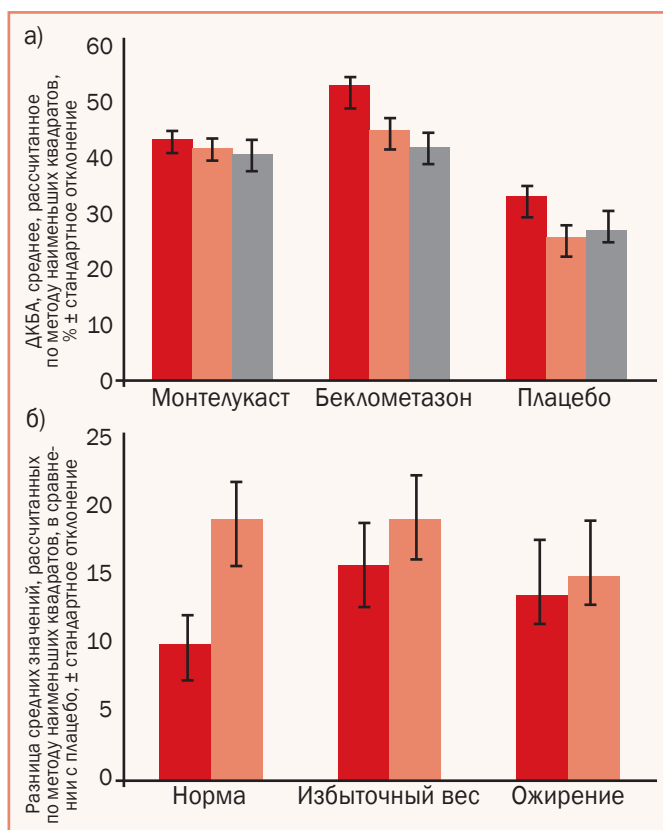


Рис. 2. Изменение числа дней контролируемой бронхиальной астмы (ДКБА) у пациентов с нормальным (черные столбики) и избыточным весом (темно-серые столбики) и ожирением (светлые столбики), получавших противовоспалительную терапию монтелукастом и беклометазоном (а) и плацебо-скорректированный расчет числа дней контролируемой астмы (фактическое значение минус плацебо) у больных с нормальным и избыточным весом и ожирением, принимавших монтелукаст (светлый столбик) и беклометазон (серый столбик) (б) [59] / Change in asthma-controlled days (ACD) to anti-inflammatory therapy with montelukast and beclomethasone in normal-weight (black bars), overweight (dark gray bars) and obese (light bars) patients (a) and placebo-adjusted calculation of days of controlled asthma (actual value minus placebo) in normal, overweight and obese patients on montelukast (light bar) and beclomethasone (gray bar) (b) [59]

или плацебо (740). Первичной конечной точкой было определение числа дней контролируемой БА. Лечебные группы были сбалансированы по ИМТ, демографическим характеристикам и параметрам контроля БА. На рис. 3 показано, что ИМТ может влиять на естественное течение БА, ее контроль (как это отражено в ответе на плацебо) и терапию ИГКС и АЛТР: с повышением ИМТ ответ на ИГКС снижается, а на монтелукаст не меняется.

Более широкое применение АЛТ-препаратов может быть альтернативой повышению дозы ИГКС. Резистентность к базисной терапии БА у больных с ожирением требует разработки новых направлений в оптимизации лечения таких пациентов. Существует недостаток биомаркеров для прогнозирования реакции на АЛТР, особенно у взрослых астматиков. Помимо антагонистов цисЛТ1Р следует учитывать мишени, нацеленные на другие пути ЛТ [60].

МОНТЕЛУКАСТ ПРИ БРОНХОСПАЗМЕ, ВЫЗВАННОМ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Респираторные симптомы в покое или во время физических упражнений могут ограничивать физические возможности, необходимые для нормального двигательного и психосоциального развития ребенка или взрослого. Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (БФН), возникает во время физической нагрузки и включает сужение дыхательных путей. БФН встречается у тех, кто старше 6 лет, у 40-90% астматических пациентов и до 20% людей без астмы [61]. Наиболее частой причиной непереносимости физической нагрузки (помимо плохой физической подготовки) является БФН, который может возникать у некоторых здоровых детей и у детей с БА. Предполагается, что гипервентиляция при физической нагрузке связана с пересыханием и охлаждением дыхательных путей, что может спровоцировать провоспалительную реакцию.

Stelmach и соавт. показали, что контроль как БА, так и связанной с ней бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой, может быть достигнут за счет постоянного использования нескольких различных, регулярно применяемых контролируемых методов лечения. Максимальное процентное снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду после тренировки было значительно уменьшено через 4 недели во всех группах активного лечения по сравнению с плацебо. Защита от бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой, улучшилась более значительно в группах «будесонид + монтелукаст» и монтелукаст по сравнению с другими терапевтическими вариантами [62].

Фармакологическое лечение, направленное на патофизиологические процессы, участвующие в симптоматической бронхоконстрикции, включает бета-агонисты короткого действия (КДБА), ИГКС, АЛТР и агенты, стабилизирующие тучные клетки. Такая терапия обеспечивает оптимальный контроль симптомов, вызванных физической нагрузкой во время привычной физической активности, а также позволяет спортсменам заниматься спортом. Хотя модификаторы ЛТ не включены в текущие рекомендации в качестве препаратов первой линии или в качестве альтернативы пероральным ингаляционным β_2 -агонистам для пациентов с БА, вызванной физической нагрузкой, тем не менее в комментариях указывается, что добавление монтелукаста может обеспечить дополнительную меру контроля у больных, находящихся на длительной контролируемой терапии [63].

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПЕДИАТРИИ

БА имеет широкую распространенность у детей, ущерб от заболевания особенно высок в дошкольном возрасте. У 50-80% детей с БА первые симптомы появляются в возрасте младше 5 лет. В этой возрастной группе лечение БА затруднительно [64].

Препаратами первого выбора для базисной терапии БА в педиатрической практике являются ИГКС, но всегда сохранялись опасения в отношении баланса пользы и рисков их применения. Поэтому постоянно осуществлялся поиск альтернативных препаратов. Поскольку клеточное воспаление и ремоделирование могут зависеть от других патогенетических механизмов, в качестве альтернативы изучались антилейкотриеновые препараты. Доказательные исследования по использованию АЛТР монтелукаста проведены в многочисленных многоцентровых исследованиях:

- монтелукаст 4 мг при персистирующей астме [65, 66]; Mosaic (Montelukast Study of Asthma in Children), в котором

этот препарат сравнивали с ингаляционным флутиказоном в достижении контроля БА у детей 6-14 лет [67];

- Cassiopea (CApacidad de SInglair Oral Prevencion Exacerbaciones Asmaticas), в котором изучали возможность предупреждения обострений БА с помощью перорального Сингуляра — эффективность добавления перорального монтелукаста к ингаляционному будесониду [68];

- Compact, в котором комбинация «монтелукаст + будесонид» была более эффективна у пациентов с сопутствующим АР [69];

- Previa (Prevention of Viral-Induced Asthma) — в этой работе исследовали возможности профилактики вирус-индуцированной астмы [70].

По результатам приведенных выше работ можно сделать общие выводы. Монтелукаст эффективен во всех возрастных группах: у детей 6-24 месяцев (в РФ пока не зарегистрирован для данной возрастной группы); 2-5 лет; 6-14 лет; 15 лет и старше. В клинических исследованиях, включавших более 1200 детей с персистирующей или интермиттирующей БА в возрасте 2-5 лет, монтелукаст (4 мг один раз в сутки вечером) улучшал контроль над БА по сравнению с плацебо. В клинических исследованиях, включавших примерно 1900 детей с персистирующей БА в возрасте 6-14 лет, монтелукаст (5 мг один раз в сутки вечером) обеспечивал целый ряд клинических преимуществ:

- улучшал контроль над БА по сравнению с плацебо;
- уменьшал выраженность симптомов БА при физической нагрузке;

- при добавлении к ИГКС способствовал увеличению эффекта терапии, а также превосходил ингаляционный кромолин и ингаляционный беклометазон по предпочтениям пациентов, удовлетворенности терапией и выполнению врачебных рекомендаций.

Во всех указанных исследованиях отмечена хорошая переносимость монтелукаста; в плацебо-контролируемых исследованиях профили безопасности и переносимости препарата были аналогичны плацебо.

Широкий диапазон терапевтических возможностей АЛТР у детей с легкой и среднетяжелой персистирующей БА, а также длительное противовоспалительное действие, сопоставимое с эффектом низких доз ИГКС, обусловили включение АЛТР в международные, национальные документы PRACTALL (Practicing Allergology Program on Childhood — Практическая программа по аллергологии в детском возрасте, 2008), ICON (International Consensus on Pediatric Asthma — Международный консенсус по астме у детей, 2012) и российскую Национальную программу по БА у детей [71].

АЛТР расширяют возможность выбора методов лечения в таких реальных клинических ситуациях, как постинфекционный кашель, эпизодические вирус-индуцированные хрипы у детей. При назначении АЛТР следует тщательно контролировать эффективность. Вполне вероятно, что существуют разные фенотипы вирус-индуцированных визингов и может быть разная реакция фенотипических групп на лечение АЛТР в зависимости от конкретных патофизиологических механизмов [72, 73].

МЕСТО АЛТР В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ АСТМЫ

Применение антилейкотриеновых препаратов рекомендуется в национальных руководствах разных стран по лечению патологии ДП.

В российских КР по бронхиальной астме (2022) подход российских специалистов [71, 74] к назначению антилей-

котриеновых препаратов у взрослых и детей коррелирует с международным согласительным документом GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с астмой, 2023). Последние несколько лет КР по приему антилейкотриеновых препаратов не претерпевают значительных изменений. Эти препараты назначаются в качестве монотерапии при легкой степени или в качестве дополнительного препарата, усиливающего уже принимаемое лечение, пациентам с выраженной степенью тяжести БА. Однако следует помнить, что лечение монтелукастом относится к так называемым другим вариантам контроля заболевания и не входит в основные треки терапии как у детей, так и у взрослых [75].

Японские КР по лечению астмы у взрослых содержат указания на применение АЛТР в различных ситуациях [76]. В Японии применяются два АЛТР – пранлукаст и монтелукаст. Из-за менее высокой эффективности по сравнению с низкими дозами ИГКС, антилейкотриеновые препараты в основном используются в сочетании с ИГКС, но могут применяться и в качестве монотерапии из-за их противовоспалительных свойств. Кроме того, эти препараты несколько менее эффективны, чем ДДБА, в качестве дополнительного лечения с ИГКС [77]. К факторам риска обострений БА относят менструацию, поэтому японские КР содержат указания на возможную эффективность приема АЛТР-препаратов у женщин (уровень доказательности С), поскольку ранее было показано, что ЛТ частично участвуют в патогенезе предменструальных обострений БА и АЛТР могут быть полезны для предотвращения обструкции ДП у пациенток в этот период.

Испанский педиатрический консенсус REGAP, разработанный для ведения пациентов с БА, выделяет ингаляционные ГКС в качестве препаратов первой линии для контроля БА. Если лечение не обеспечивает адекватного контроля, а соблюдение его режима и правильная техника ингаляции проверены, будет более эффективным добавить второй препарат, а не увеличивать в очередной раз дозу ИГКС. В качестве второго препарата рекомендуется назначение монтелукаста (с двух лет) или ДДБА (с четырех лет). Монтелукаст может использоваться в качестве монотерапии при нетяжелой БА или в сочетании с ИГКС и другими препаратами при неконтролируемой БА [78]. Однако его эффективность меньше и менее предсказуема по сравнению с ИГКС [79].

Большая доказательная база РКИ и исследований в реальной практике, демонстрирующих эффективность монтелукаста в улучшении симптомов и легочной функции при БА, уменьшении частоты ее обострений и потребности в КДБА, редукции эозинофилии крови и количества мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести, позволила специалистам Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) уточнить нюансы применения АЛТР не только у больных БА, но и при хроническом кашле, который сложно лечить и диагностировать, поскольку многие легочные и внелегочные состояния могут проявляться этим симптомом, кашель может также присутствовать без какой-либо идентифицируемой основной причины или быть невосприимчивым к проводимой терапии [80].

Рекомендации ERS по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей предполагают прием АЛТР-препаратов, особенно при кашле астматической природы (кашлевая астма). АЛТР-препараты назначаются в качестве пробной терапии на 2-4 недели у взрослых, однако эта условная рекомендация носит низкий уровень доказательности, т. к. было проведено недостаточно РКИ. К сожалению, для прогнозирования ответа на АЛТР при лечении хронического

кашля не подходят такие маркеры, как определение FeNO и эозинофилии крови [80].

Также прием АЛТР нашел отражение в клиническом проекте Британского торакального общества о хроническом кашле у взрослых (ноябрь 2022). Не рекомендуется назначение монтелукаста, ИГКС, β_2 -агонистов и других препаратов для лечения острого кашля. При хроническом кашле необходимо уточнение наличия дополнительной клинической симптоматики, изменений со стороны спирометрии и выявления признаков Т2-воспаления. Рекомендовано начинать пробное лечение с ИГКС в течение 4 недель, а в случае неполного эффекта – добавлять дополнительный препарат, одним из которых может быть монтелукаст, с последующим контролем и анализом эффективности [81].

Об этом же информируют Американская коллегия клинической фармакологии и китайские руководства, разработанные для диагностики и лечения хронического кашля у детей. Руководства рекомендуют ИГКС в сочетании с АЛТР только в случае выявления у пациента кашлевого варианта БА [82].

В пересмотренных корейских рекомендациях по лечению кашля от 2020 г. в качестве единственного показания к назначению АЛТР-препаратов при длительном кашле указан кашлевой вариант БА (как дополнительная терапия на фоне приема ИГКС) [83, 75].

Таким образом, в международных консенсусных документах, национальных клинических рекомендациях монотерапия АЛТР или их комбинации с другими препаратами предусмотрены в базисной терапии БА на 2-5 степени лечения (в треке «Другие опции поддерживающей терапии»). АЛТР расширяют возможность выбора методов лечения в таких реальных клинических ситуациях, как особые фенотипы астмы, включая кашлевой вариант; непереносимость ИГКС или стероидофобия; невозможность достичь высокой комплаентности при применении ингаляционных средств.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЦИСТЕИНИЛОВЫХ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО АЛЛЕРГИЧЕСКОМУ РИНИТУ

Развитие концепции единства дыхательных путей продемонстрировало, что цисЛТ – важные медиаторы не только БА, но и назальной аллергии.

Начиная с момента выхода документа «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA Workshop Report, 2001) и регулярно обновляемых последующих версий осуществлялись разработка и применение на международном уровне рекомендаций по ведению пациентов с аллергическими респираторными заболеваниями [84]. Новые международные руководства по диагностике и лечению АР помогли существенно улучшить ведение пациентов с данной нозологией. В 2015 г. был опубликован отчет PRACTALL «Фенотипы и эндотипы ринита: диагностика и лечение», ставший итогом консенсуса, достигнутого экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии [85]. Были разработаны цифровые MASK-алгоритмы для лечения АР, базирующиеся на визуально-аналоговой шкале (ВАШ), для создания пошаговой инструкции по увеличению или снижению объема фармакологического лечения АР. Данные алгоритмы разработаны отдельно для пациентов с инициированной терапией и для получавших лечение ранее [86, 87].

Продолжение статьи читайте в следующем номере.