

Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике

Ю.Л. Мизерницкий¹, Ш.А. Сулайманов²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²Международный медицинский университет, Бишкек, Киргизская Республика

Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice

Yu.L. Mizernitsky¹, Sh.A. Sulaimanov²

¹Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²International Medical University, Bishkek, Kyrgyz Republic

В статье обобщены современные данные о роли лейкотриенов в патогенезе аллергических заболеваний респираторного тракта, в частности бронхиальной астмы у детей. Определены роль антилейкотриеновых препаратов в терапии этих заболеваний, перспективы и ключевые показания к применению монтелукаста в терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. Обращено внимание на высокоэффективные дженерики, в частности Синглон®.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллергический ринит, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст, Синглон®

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 128–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132

The article summarizes the modern data on the role of leukotrienes in the pathogenesis of allergic diseases of the respiratory tract, in particular, bronchial asthma in children. It determines the role of anti-leukotriene drugs in the treatment of these diseases, the perspectives and key indications for the use of Montelukast in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. The article pays attention to highly effective generics, in particular Singlon®.

Key words: children, bronchial asthma, allergic rhinitis, antileukotriene drugs, montelukast, Singlon®

For citation: Mizernitsky Yu.L., Sulaimanov Sh.A. Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(4): 128–132 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132

Рост распространенности аллергических заболеваний у детей неуклонно актуализирует углубленные исследования патогенеза этих страданий и поиск эффективных методов терапии. Бронхиальная астма у детей стала одним из широко распространенных заболеваний, и, как свидетельствуют результаты метаанализа, ее распространенность у детей в России в среднем составляет 5,3% [1]. Распространенность аллергического ринита составляет от 10 до 24% [2]. Растет число сочетанных форм аллергической патологии [3].

Знаменательным событием последних десятилетий стала унификация взглядов на бронхиальную астму, ее патогенез, подходы к диагностике и лечению, реализовавшиеся в середине 90-х годов прошлого века разработкой и внедрением международного кон-

сенсуса GINA (1995) и Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997) [4]. Национальные клинические рекомендации по бронхиальной астме выдержали 5 переизданий, разработаны также клинические рекомендации по лечению аллергического ринита. В свете современных представлений патогенез этих заболеваний представляется очень многообразным [4–6]. Однако во всех случаях в основе заболевания у детей, как доказано многочисленными исследованиями, лежит аллергическое воспаление слизистой оболочки респираторного тракта. В нем задействованы различные клетки организма и вырабатываемые ими биологически активные молекулы – цитокины. Последних в настоящее время известно уже более 100. Одну из ключевых ролей в патогенезе аллергического воспаления играют лейкотриены (ЛТ), синтезируемые в ходе каскадных химических преобразований, вызванных аллергической реакцией. При этом, в частности, образуются цистеиниловые лейкотриены LTC₄, LTD₄ и LTE₄, совокупность которых в 1938 г. впервые была описана патофизиологами W. Fedberg и C. Kellaway [7] как «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» (SRS-A), выделенная из яда кобры и вызывающая в эксперименте при введении морским свинкам длительный бронхоспазм, не связанный с действием гистамина. Впоследствии B. Samuelsson

© Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А., 2019

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович – засл. работник здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718 e-mail: yulmiz@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Сулайманов Шайирбек Алибаевич – д.м.н., проф., проректор по науке Международного медицинского университета, Бишкек, Киргизская Республика

720000 Бишкек, ул. Анкара, д. 1/17

и соавт. природа SPS-A была расшифрована как комплекс биологически активных веществ, производных незаменимых полиненасыщенных жирных кислот — лейкотриенов, синтезируемых главным образом из арахидоновой кислоты, входящей в состав клеточных мембран. Активация фосфолипазы А под действием специфических (а в ряде случаев и неспецифических) стимулов приводит к распаду липидов клеточных мембран. Образующаяся при этом арахидоновая кислота под действием фермента 5-липоксигеназы превращается, с одной стороны, в LTB_4 , а с другой — в $LTC_4 \rightarrow LTD_4 \rightarrow LTE_4$, вместе образующие семейство цистеиниловых лейкотриенов (собственно SPS-A) [4–6]. Другой (альтернативный) путь метаболизма арахидоновой кислоты — ее превращение под действием циклооксигеназы в простагландины и тромбоксаны (см. рисунок) [5, 8]. По сути, лейкотриены — это жирные кислоты, имеющие в положении 5 гидроксильную группу, а в положении 6 — несколько боковых серосодержащих цепей. Боковыми цепями могут быть глутатион (LTC_4), цистеинилглицин (LTD_4) или цистеин (LTE_4). Лейкотриены вырабатываются эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, мононуклеарами, тучными клетками, базофилами. В отличие от преформированных (предварительно накопленных в тучных клетках) вновь синтезируемые в ходе аллергической реакции медиаторы, каковыми являются лейкотриены, высвобождаются несколько позже и играют основную роль в стойком поддержании аллергического процесса [9]. Лейкотриены играют при бронхиальной астме исключительно важную роль. У больных бронхиальной астмой повышенный уровень лейкотриенов обнаруживается в плазме, бронхиальном секрете, бронхоальвеолярной лаважной жидкости [10]. Показана выраженная корреляция уровней LTC_4 и LTD_4 , высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов *in vitro*, и тяжести бронхиальной астмы у детей.

Синтез LTC_4 усиливается под воздействием цитокинов IL-4 и Th2 и снижается под действием эндотоксина. Роль лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы разнообразна: они вызывают гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек тканей, нейрональную дисфункцию, а также нарушают цилиарный клиренс и привлекают клетки в очаг воспаления [11]. Лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 вызывают выраженную бронхоконстрикцию в периферических и центральных дыхательных путях (в 100–1000 раз сильнее, чем гистамин) в ответ на различные стимулы — реакцию антиген–антитело, стимуляцию рецепторов комплемента и др. Лейкотриен B_4 привлекает нейтрофилы в очаг воспаления. Важно отметить, что лейкотриены служат основными медиаторами бронхиальной обструкции, вызванной физической нагрузкой и гипервентиляцией при вдыхании больными бронхиальной астмой холодного, сухого воздуха. Это бывает чрезвычайно важным у лиц с гиперреактивностью дыхательных путей, при занятиях отдельными видами спорта, сопровождающимися подобными воздействиями [12]. Помимо локального действия в дыхательных путях лейкотриены дают такие системные эффекты, как поддержание Th2-опосредованных реакций. Воздействием лейкотриенов объясняются тяжелейшие астматические проявления, связанные с ингибированием циклооксигеназы под влиянием нестероидных противовоспалительных средств, приводящим к многократному увеличению синтеза лейкотриенов у лиц с наследственной метаболической аномалией, именуемой «аспириновая триада», или «аспириновая астма» [5].

После доскональной расшифровки учеными роли лейкотриенов в патогенезе аллергии резко возрос интерес к поиску средств контроля синтеза и действия этих медиаторов аллергии (см. рисунок).

Для воздействия на разные звенья каскада биохимических реакций распада арахидоновой кислоты

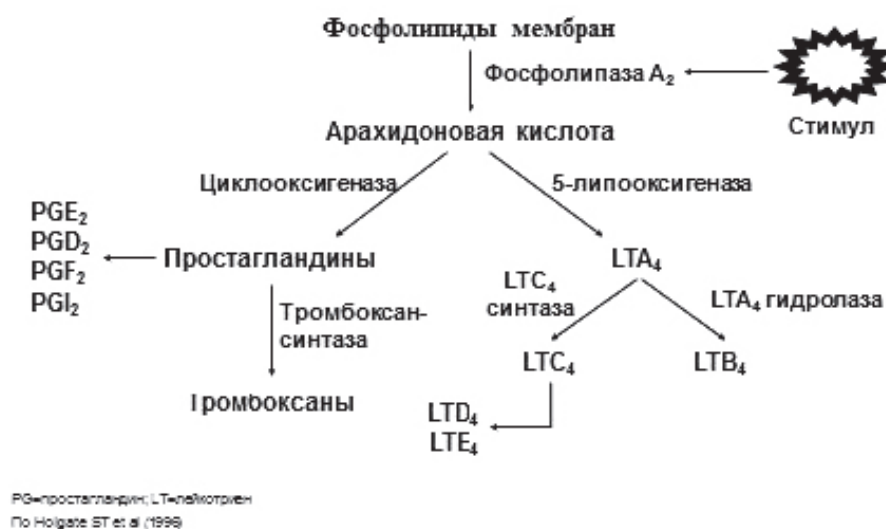


Рисунок. Схема синтеза лейкотриенов в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты.

были разработаны различные классы лекарственных препаратов [13]:

– *ингибиторы 5-липоксигеназы*, напрямую блокирующие активность этого фермента и синтез лейкотриенов (зилеутон);

– *антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов*, селективно блокирующие связывание лейкотриенов с соответствующими рецепторами (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст).

Многочисленные рандомизированные клинические исследования антилейкотриеновых препаратов показали высокую их эффективность в терапии гиперреактивности и аллергического воспаления бронхов при бронхиальной астме у взрослых и детей [6, 8, 9, 11, 12, 14–22]. Наибольшее распространение приобрел антагонист лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст, уменьшающий симптомы бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей, обеспечивающий бронхопротективное действие, противовоспалительный эффект и предотвращающий ремоделирование дыхательных путей [14, 22, 23]. Положительный эффект монтелукаста при бронхиальной астме проявляется уже в 1-е сутки приема, а длительное (до 80 нед) его применение у детей не вызывало тахифилаксии и роста частоты побочных эффектов [24]. Показана сопоставимая эффективность базисной терапии монтелукастом и ингаляционным глюкокортикостероидом флутиказоном при нетяжелой бронхиальной астме у детей [25]. При этом монтелукаст отчетливо уменьшал количество обращений больных бронхиальной астмой за экстренной медицинской помощью и уменьшал расходы на лечение [26]. Длительная терапия монтелукастом показала высокую эффективность в купировании симптомов аллергического ринита, даже трудно поддающегося лечению другими средствами. При этом максимальный эффект развивался через 2 нед [27].

Особая привлекательность монтелукаста заключается в удачном профиле безопасности и возможности перорального применения 1 раз в сутки. Монтелукаст применяют у детей с 2-летнего возраста. В России монтелукаст зарегистрирован в виде жевательных таблеток по 4 мг (для детей 2–5 лет) и по 5 мг (для детей 6–14 лет), а также в виде таблеток в оболочке по 10 мг (для детей старше 14 лет и взрослых). Препарат в виде жевательных таблеток или таблеток в оболочке принимают после еды, независимо от приема пищи, желательно на ночь [4]. Применение монтелукаста при легких формах бронхиальной астмы экономически более целесообразно, чем терапия ингаляционными глюкокортикостероидами [27].

В отличие от среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы, при которых однозначно рекомендуется применение в качестве базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, при легкой форме заболевания для базисного лечения может быть с успехом применена монотерапия монтелука-

стом [18, 26]. При этом в проведенных клинических исследованиях отмечено снижение частоты обострений и достоверное улучшение функции легких. При необходимости усиления терапии бронхиальной астмы альтернативой увеличению дозы ингаляционных глюкокортикостероидов возможно добавление в комплекс лечения антилейкотриенов [4].

В связи с многообразным патогенезом бронхиальная астма представляет собой очень многоликую болезнь. В фенотипической ее реализации, несмотря на общую направленность, принимают участие самые разнообразные патофизиологические механизмы. Это дает основание устремлениям врачей выделить отдельные фенотипы бронхиальной астмы, обусловленные превалированием в патогенезе тех или иных иммунологических и других механизмов и накладывающие отпечаток на клинические проявления заболевания.

В связи с этим и с учетом опыта клинического применения монтелукаста сформулированы современные показания к преимущественному применению данного препарата. Так, монтелукаст рекомендован пациентам с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом; во всех случаях бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой или холодным воздухом; при бронхиальной астме, провоцируемой вирусной (особенно риновирусной) инфекцией у детей первых лет жизни. Кроме того, показана эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов у больных с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств, при так называемой аспириновой астме [4–6, 8].

В целом антагонисты лейкотриеновых рецепторов хорошо переносятся пациентами. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении монтелукаста, сопоставима с таковой для плацебо в течение как короткого, так и длительного периодов лечения. Из наиболее существенных нежелательных эффектов следует отметить боли в животе, головокружение, галлюцинации. Однако подобные реакции редки. Широкому применению антилейкотриеновых препаратов в некоторой мере мешает их относительно высокая стоимость. С этой точки зрения перспективно применение качественных генерических препаратов из группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Недавно зарегистрированный в России монтелукаст компании «Гедеон Рихтер» под торговым наименованием Синглон® соответствует этим ожиданиям. При более доступной цене препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности, который подтвержден сопоставимой с оригинальным препаратом биоэквивалентностью [9, 21]. Это существенно расширяет возможность применения новой перспективной группы препаратов в повседневной клинической практике педиатров, пульмонологов, аллергологов.

Заключение

Следует признать, что в настоящее время антилейкотриеновые препараты заняли свою очерченную нишу в терапии бронхиальной астмы и аллергиче-

ского ринита у детей, доказали свою клиническую эффективность, особенно при определенных патогенетических вариантах заболевания, что обуславливает перспективу их широкого применения в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(4): 59–69. [Batozhargalova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L., Podol'naya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and bronchial asthma in Russia (based on ISAAC results). Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61(4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69 (in Russ.)].
2. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. Аллергический ринит (АР). Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2018; 23. [Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Pol'ner S.A. Allergicheskij rinit (AR). Klinicheskiye rekomendatsii Ministerstva Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2018; 23. (in Russ.)].
3. Сулайманов Ш.А., Муратова Ж.К. Эпидемиология и коморбидность аллергических заболеваний у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения 2016; 16: 179–181. [Sulaimanov Sh.A., Muratova Zh.K. Epidemiology and comorbidity of allergic diseases in children. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya 2016; 16: 179–181. (in Russ.)].
4. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики. — Национальная программа (5-е издание). М.: Оригинал-макет, 2017; 60. [Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. National program (5th edition). Moscow: Original-maket, 2017; 60. (in Russ.)]. http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf
5. Бронхиальная астма у детей. Под ред. С.Ю. Каганова. М.: Медицина, 1999; 368. [Bronchial asthma in children. Editor S.Yu. Kaganov. Moscow: Meditsina, 1999; 368. (in Russ.)].
6. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М: Практика, 2011; 149–168. [Mizernitskiy Yu.L. Bronchial asthma. Chronic lung diseases in children. Editors: N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskiy. Moscow: Praktika, 2011; 149–168. (in Russ.)].
7. Fedberg W., Kellaway C.H. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. J Physiol 1938; 94(2): 187–226.
8. Мизерницкий Ю.Л. Ключевые подходы к терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum 2014; 4: 25–27. [Mizernitskiy Yu.L. Key approaches to the treatment of bronchial asthma in children at the present stage. Pediatriya. Consilium Medicum 2014; 4: 25–27 (in Russ.)].
9. Василевский И.В. Использование монтелукаста (Синглон) — новая стратегия лечения аллергических заболеваний. Медицинские новости 2013; 12: 36–42. [Vasilevsky I.V. The use of Montelukast (Singlon) is a new strategy for the treatment of allergic diseases. Meditsinskiye novosti 2013; 12: 36–42. (in Russ.)].
10. Csoma Z., Kharitonov S.A., Balint B., Bush A., Wilson N.M., Barnes P.J. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1345–1349. DOI: 10.1164/rccm.200203-2330C
11. Visitsunthorn N., Chirdjirapong V., Santadilog S., Pajarn P., Jirapongsananuruk O., Komoltri C., Vichyanon P. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6–13 years. Asian Pac J Allergy Immunol 2011; 29(2): 127–133.
12. Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л. Бронхоспазм физической нагрузки у спортсменов-подростков. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого. М: МЕДПРАКТИКА-М 2015; 15: 217–221. [Marinich V.V., Mizernitskiy Yu.L. Bronchospasm of physical activity in adolescent athletes. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Editor Yu.L. Mizernitskiy. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2015; 15: 217–221. (in Russ.)].
13. Pauwels R.A., Joos G.F., Kips J.C. Leukotrienes as therapeutic target in asthma. Allergy 1995; 50: 615–622.
14. Barnes N.C. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 73–76. DOI: 10.1164/ajrccm.161.supplement_1.l1ta-15
15. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(4): 315–322. DOI: 10.1164/rccm.200407-8940C
16. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H., Vermeulen J.H., Le-Souef P., Santanello N. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics 2001; 108(3): E48. DOI: 10.1542/peds.108.3.e48
17. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10(4): 370–376. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833bfa20.
18. Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. Clin Ther 2008; 30 Spec No: 1026–1035. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.018
19. Генне Н.А., Фарбер И.М. Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. Пульмонология 2009; 5: 113–118. [Geppe N.A., Farber I.M. The use of montelukast leukotriene receptor antagonist for the treatment of bronchial asthma in children during the first years of life. Pul'monologiya (Russian Pulmonology) 2009; 5: 113–118 (in Russ.)].
20. Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриены в терапии бронхиальной астмы у детей (ожидаемые и реальные успехи). Медицинский совет 2014; 14: 46–49. [Mizernitskiy Yu.L. Anti-leukotrienes in the treatment of bronchial asthma in children (expected and real success). Meditsinskij sovet (Medical Council) 2014; 14: 46–49 (in Russ.)].
21. Жерносок В.Ф., Войтович Т.Н., Пивоварова Н.П., Гаганова Н.В. Безопасность и переносимость монтелукаста (Синглон®) у детей 6–14 лет при контроле легкой персистирующей бронхиальной астмы. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье 2015; 1: 65–73. [Zhernosek V.F., Voytovich T.N., Pivovarova N.P., Gaganova N.V. Safety and tolerability of montelukast (Singlon®) in children 6–14 years in controlling mild persistent asthma. International reviews: clinical practice and health 2015; 1: 65–73.]

22. Henderson W.R. Jr, Chiang G.K.S., Tien Y.-T., Chi E.Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 718–728. DOI: 10.1164/rccm.200501-0880C
23. Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F., Hendeles L., Boulet L.P., Wei L.X. et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: A randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12–18.
24. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F., Becker A. Montelukast for chronic asthma in to children: a randomized trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998; 279(15): 1181–1186.
25. Massingham K., Fox S., Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care* 2014; 28(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.pedhc.2012.11.005
26. Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J* 2012; 6: 37–43. DOI: 10.2174/1874306401206010037
27. Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J., Meltzer E.O., Ratner P.H., Menten J. et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy* 2003; 58: 1268–1276.

Поступила: 26.07.19

Received on: 2019.07.26

Статья публикуется при поддержке компании «Гедеон Рихтер»

The article is published with the support of Gedeon Richter

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of other possible conflict of interest, which should be reported.