

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

ИСТОРИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ОТ АНТИЧНЫХ ВРЕМЕН ДО НАЧАЛА XXI ВЕКА

Н. В. Чичкова¹, В. П. Фисенко

Обсуждены особенности применения лекарственных средств при бронхиальной астме в разные исторические эпохи. Проанализированы процессы внедрения в клиническую практику м-холиноблокаторов, адреномиметиков, метилксантинов, кромонов, глюкокортикостероидов. Особое внимание уделено антагонистам цис-лейкотриенов и иммунобиологическим препаратам.

Ключевые слова: бронхиальная астма; тонус бронхов; бронхолитические средства; кромоны; глюкокортикостероиды; препараты, устраняющие действие IgE и ИЛ-5.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА), по образному сравнению N. Gross [33], подобна любви: все знают, что это такое, но никто не может дать этому состоянию четкое определение. Попытки описания БА предпринимались еще в I веке до н. э. [42], однако первое значимое определение принадлежит S. Floer [31], который в 1698 г. утверждал, что БА — заболевание, сопровождающееся “нарушением дыхания, вынужденным поднятием плеч и удушьем”, и может иметь интермиттирующее течение. К началу XX века была установлена важная роль факторов окружающей среды (пыль, пыльца растений, промышленные газы) в патогенезе некоторых форм БА [56]. Кроме того, очевидной стала необходимость наличия в арсенале врача лекарственных средств (ЛС), способных купировать острый приступ БА, и препаратов, удлиняющих “светлые” промежутки между приступами. К концу XX века общее признание приобрела точка зрения, согласно которой БА является хроническим воспалительным заболеванием, причем изменения, регистрируемые в дыхательных путях (ДП), вызывают гиперреактивность бронхов, бронхиальную обструкцию и как следствие — формирование определенных клинически значимых симптомов [14, 57]. В настоящее время выявлена последовательность применения ЛС, которые позволяют контролировать течение разных форм БА [14], но история лекарственной терапии началась много веков назад с применения лекарственных растений, содержащих активные вещества, ослабляющие проявления БА [7, 21, 27]. В течение последних 100 – 150 лет разработаны несколько общих направлений лечения БА: применение м-холиноблокаторов (м-ХБ), назначение ЛС, влияющих на адре-

норецепторы (АР) бронхов, использование метилксантинов, кромонов, глюкокортикостероидов, антагонистов лейкотриенов и препаратов, устраняющих действие IgE. Каждое из указанных направлений обладает весьма поучительной историей внедрения в клиническую практику, подробности которой представлены в настоящей работе.

Фармакологические вещества, обладающие свойствами м-холиноблокаторов

История применения растений, содержащих алкалоиды (о них стало известно много веков спустя), обладающие свойствами м-ХБ, восходит к древним временам. Одним из первых растений, части которого использовали для приготовления различных лекарственных форм, применявшихся при БА и других патологических процессах в ДП, была *Atropa belladonna* L. (красавка). Вызывает интерес происхождение названия этого растения. Оно восходит к мифам Древней Греции. У богини Ananke (греч. — необходимая) было 3 дочери-мойры: Lahesis (греч. — дающая жребий), Kloto (греч. — прядущая нить жизни) и Atropa (греч. — неотвратимая), их называли богинями судьбы. Atropa перерезала нить жизни. Указанное растение преступники-убийцы часто использовали в сочетании с другими ядами для того, чтобы уменьшить всасывание последних и успеть скрыться с места преступления [1]. Между тем сохранилось название *Belladonna* (итал. — красивая женщина), так как в древние времена было принято вводить под конъюнктиву жидкость, содержащую красавку, для расширения зрачков глаз и приданию женскому лицу большей привлекательности. В честь Atropa был назван выделенный из красавки атропин, который, как оказалось, содержится также в белене (*Hyoscyamus niger*) и дурмане (*Datur a stramonium*). Атропин представляет собой смесь L- и D-гиосциамина, а скополамин является сложным эфиром скопина и L-троповой кислоты. Он содержится в *Scopolia carnolica*, а также в небольших количествах в

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119881, Москва, Трубецкая ул., 8, стр.2; e-mail: nvchichkova@mail.ru



Рис. 1. Антиастмодные сигареты [27]

тех же растениях, в которых имеется атропин. Атропин и скополамин относят к третичным аминам, способным проникать в ЦНС [13], причем атропин оказывает возбуждающее действие, а скополамин вызывает сонливость и седативный эффект. В конце XIX — первой половине XX века разные части перечисленных растений размельчали и из полученного порошка изготавливали “антиастмодные” сигареты, курение которых способствовало ослаблению бронхоспазма (рис. 1). По-видимому, бронхолитический эффект подобной “лекарственной” формы обеспечивал содержащийся в ней атропин [56]. Более того, по инициативе М. Osler и Т. McCrae [48], атропин стали относить к ЛС 1 ряда при БА. Этот препарат широко применяли в инъекциях и ингаляциях. На протяжении XX века было установлено, что атропин не обладает избирательностью в действии на м-холинорецепторы (м-ХР) бронхов. Применение этого препарата сопровождалось повышением внутриглазного давления, тахикардией, атонией мочевого пузыря, гладких мышц органов желудочно-кишечного тракта и рядом других эффектов. Эти обстоятельства обусловили необходимость поиска таких м-ХБ, спектр действия которых был бы ограничен только м-ХР бронхов. К сожалению, созданные за минувшее время препараты (платифиллин, метацин, тровентол) не стали оптимальным вариантом лекарственного воздействия на тонус бронхов при БА. Так, платифиллин, получаемый из растительного сырья (*Senecio platyphyllus*), по способности блокировать м-ХР уступает атропину, он оказывает умеренное ганглиоблокирующее, миотропное, спазмолитическое действие, угнетает сосудодвигательный центр. Метацин и тровентол по бронхолитической активности превосходят атропин, но сохраняют свойства неизбирательных ингибиторов м-ХР [13]. Обращает на себя внимание то, что перечисленные м-ХБ являются четвертичными аммониевыми соединениями, не проникающими через гематоэнцефалический барьер, и не обладают центральными эффектами, которые ха-

рактерны для атропина и скополамина. Хотя они не всасываются из желудочно-кишечного тракта, но сохраняют эффективность при ингаляционном способе применения, а ипратропия бромид (синтетический препарат из этой группы) оказался весьма эффективным ЛС в комбинации с короткодействующими агонистами β_2 -АР (ступень 1) при интермиттирующей форме БА [14]. Ипратропия бромид по эффективности уступает β_2 -адреномиметикам (АМ), так как при БА бронхоспазм холинергической природы представляет собой лишь небольшой фрагмент в общей картине бронхообструкции, в которой принимают участие различные медиаторы воспаления [12]. Тем не менее, м-ХБ стали ЛС выбора при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), когда бронхоспазм имеет, в основном, холинергическое происхождение. Серьезным достижением стало внедрение в клиническую практику тиотропия бромида, бронхолитический эффект которого сохраняется в течение 24 ч после однократного ингаляционного введения [3, 35]. К 1984 г. удалось установить существование нескольких типов м-ХР, воздействуя на которые ацетилхолин (АЦХ) способен вызывать бронхоспазм [32]: m_1 -ХР локализованы в парасимпатических ганглиях, их стимуляция АЦХ способствует спазму бронхов, m_2 -ХР расположены в окончаниях постганглионарных парасимпатических волокон, активируя эти м-ХР, АЦХ тормозит по механизму обратной отрицательной связи высвобождение нейромедиатора, а m_3 -ХР находятся в бронхах, возбуждение последних обуславливает развитие бронхообструкции [13]. Вместе с тем блокада m_1 - и m_3 -ХР обеспечивает устранение обструкции бронхов, а угнетение m_2 -ХР может стать причиной развития бронхоспазма, который называют “парадоксальным”, подобная ситуация возможна при применении ипратропия бромида, кинетические параметры связывания которого с m_2 - и m_3 -ХР примерно одинаковы [3]. Из всех перечисленных ЛС только тиотропия бромид может быть отнесен к избирательным м-ХБ, так как связыва-

ние последнего с m_3 -ХР сохраняется в течение более длительного времени, чем с m_2 -ХР [3]. Этот препарат в течение 15 лет широко применяют у пациентов с ХОБЛ, но к настоящему времени он также рассматривается в качестве добавочного ЛС в составе комбинированной терапии (ступень 4, ступень 5) при некоторых формах БА [14].

Представленные данные свидетельствуют о том, что для клинической практики созданы адекватные м-ХБ, способные устранять и предотвращать спазм бронхов при БА. Однако до сих пор отсутствуют избирательные m_3 -холиноблокаторы с быстрым развитием бронхолитического эффекта.

Фармакологические вещества, обладающие свойствами адреномиметиков

Известно, что в древнем Китае для ослабления бронхоспазма применяли лекарственные формы, содержащие разные части растения *Ephedra*. Выделенный из этого растительного сырья эфедрин известен в китайской медицине как Ма Huang, по-видимому, его надо считать самым древним антиастматическим средством [21]. Эфедрин способствует выделению эндогенных катехоламинов, что приводит к расслаблению гладких мышц бронхов, и обладает незначительным прямым влиянием на АР. В начале XX века была продемонстрирована эффективность ингаляционного введения эфедрина при бронхоспазме [19, 58]. Было выяснено, что эфедрин способен повышать артериальное давление, проникать в ЦНС и оказывать психостимулирующее действие [13], что, естественно, стало ограничением для его назначения при БА. Первое описание эффективности адреналина (подкожное введение) при БА опубликовано в журнале *Lancet* в 1910 г. [43]. Спустя 10 лет применение адреналина в Европе стало рутинным мероприятием [50], а в середине 40-х годов XX века этот препарат стали использовать ингаляционно [51], причем были созданы специальные ингаляторы (рис. 2), с помощью которых осуществлялась подача раствора адреналина и газообразного кислорода в дыхательные пути пациентов [24]. Синтез изопrenalина и его последующее детальное изучение позволили R. P. Ahlquist [15] разделить АР на α - и β -АР на основе четких различий в реакции полосок бронхов экспериментальных животных *in vitro* на изопrenalин и нор-адреналин. Результаты дальнейших фундаментальных исследований показали, что в бронхах локализованы преимущественно β -АР, а спустя почти 20 лет A. M. Lands et al. [40] обнаружили, что β -АР могут быть представлены β_1 -АР (локализованы преимущественно в сердце) и β_2 -АР, локализованными в ДП. Был создан изоэтарин — избирательный агонист β_2 -АР [40], преимущественное влияние которого на АР бронхов подтверждено в клинических исследованиях [28]. Однако этот препарат обладает, подобно изопrenalину, короткой продолжительностью действия из-за быстрого разрушения. Между тем, спустя 2 года был синтезирован салбутамол — избирательный агонист



Рис. 2. Ингалятор для доставки адреналина в дыхательные пути [27]

β_2 -АР, длительность бронхолитического эффекта которого превосходит указанный показатель для изопrenalина, он обладает малым латентным периодом (2 – 3 мин) в действии после ингаляции [29]. Этот препарат до сих пор остается одним из наиболее часто используемых ЛС для купирования бронхоспазма при интермиттирующей БА, либо его сочетают с ипратропия бромидом [14]. Между тем, существуют и другие препараты быстрого и короткого действия (фенотерол, тербуталин), которые, по-видимому, могут заменить салбутамол. Модификация боковой цепи салбутамола позволила получить первый длительно (до 12 ч) действующий агонист β_2 -АР салметерол [59, 18], но по скорости наступления бронхолитического эффекта он уступает салбутамолу. Это обстоятельство вынуждает применять салметерол и другие подобные агонисты β_2 -АР для профилактики приступов при персистирующей БА средней тяжести и тяжелого течения в сочетании с ингаляционными ГКС. Следующим длительно действующим агонистом β_2 -АР стал формотерол (до 12 ч), но для этого препарата характерно быстрое наступление эффекта (до 5 мин после ингаляции). Кроме того, формотерол превосходит по показателям “внутренней” эффективности салбутамол и салметерол, а также принадлежит к полным агонистам β_2 -АР, в отличие от салметерола, являющегося частичным агонистом β_2 -АР [2, 16, 34, 39, 45]. В последние годы внедрен в клиническую практику индакатерол — препарат сверхдлительного действия (24 ч), назначение которого обеспечивает контроль за течением БА в течение 1 сут при однократном введении. К сожалению, оказалось, что применение агонистов β_2 -АР часто сопровождается развитием тахифилаксии, отмечена возможность снижения эффективности этих препаратов при генетических особенностях строения β_2 -АР в бронхах [11].

Таким образом, за последние годы достигнут очевидный прогресс в регуляции тонуса бронхов при БА с помощью ЛС с преимущественно стимулирующим влиянием на β_2 -АР. Вместе с тем практическое здравоохранение нуждается в особых подходах, применение которых позволяло бы предотвращать развитие тахифилаксии и нивелировать последствия особенностей структуры β_2 -АР для бронхолитического эффекта.

Метилксантины

Теofilлин, производное метилксантина, был выделен в конце XIX века, но его применение при БА стало возможным только после исследований S. Hirsch [37], который обнаружил бронхолитический эффект этого фармакологического вещества как *in vitro* (на полосках бронхов быков), так у пациентов с БА. Эти наблюдения подтвердили результаты, полученные ранее только *in vitro* [41]. Растворимая этилендиаминовая соль теofilлина, названная аминофиллином (эуфиллин), оказалась весьма эффективным ЛС при внутривенном введении при острых приступах тяжелой БА у пациентов, не реагирующих на адреналин [36]. Более 20 лет аминофиллин оставался основным ЛС при обострениях БА, пока не появилась возможность дозированного ингаляционного введения агонистов β_2 -АР. Тем не менее аминофиллин применяют и в настоящее время в случаях отсутствия эффекта бронхов на адренергическую стимуляцию [21]. Широкому применению теofilлина в клинической практике препятствуют побочные эффекты (ПЭ): тошнота, рвота, головная боль, нарушения ритма сердечных сокращений и судороги. Полагают, что четкое дозирование теofilлина для получения диапазона концентраций в крови на уровне 10–20 мг/л может ослабить выраженность ПЭ этого ЛС [6]. Несмотря на почти 90-летнюю историю применения теofilлина, механизмы его бронхолитического действия окончательно не установлены. Долгие годы считали, что этот препарат оказывает прямое спазмолитическое действие на гладкие мышцы бронхов, проявляя свойства антагониста различных бронхоспастических соединений. Затем появились сведения о том, что теofilлин блокирует активность фосфодиэстеразы (ФДЭ), что вызывает возрастание содержания цАМФ и последующее расслабление гладких мышечных волокон. Однако в дальнейшем показано, что для этого препарата характерно неизбирательное действие на ФДЭ, но он увеличивает мукоцилиарный клиренс за счет стимуляции реснитчатого эпителия и транспорта воды через эпителиальные клетки ДП. Была обнаружена способность теofilлина угнетать инфильтрацию CD4⁺ лимфоцитов и эозинофилов в ДП. И, наконец, доказана способность этого препарата проявлять свойства антагониста аденозина [7, 8]. Перечисленные обстоятельства, по-видимому, обусловили сохранение теofilлина в перечне ЛС, применяемых при БА [14], причем этот препарат в низких дозах рекомендован при легкой персистирующей БА (ступень 2). Созданы длительно действующие препараты

теofilлина: тербиолонг, теодур, теотард, дурофеллинретард и др. [13], которые рассматриваются в качестве фрагмента комбинированной (с ингаляционными ГКС) терапии при персистирующей БА средней тяжести и тяжелого течения (ступень 3 и ступень 4).

Фармакологические вещества, обладающие свойствами глюкокортикостероидов

Принято считать, что глюкокортикостероиды (ГКС) обладают широким спектром действия, который включает в себя противовоспалительный, иммунодепрессивный, противошоковый и ряд других эффектов [13]. В настоящее время ГКС считают оптимальными ЛС, контролирующими течение БА. Между тем, еще в 1900 г. S. Solis-Cohen [55] начал применять экстракт надпочечников для лечения БА. Это наблюдение оказалось никем не замеченным, и только спустя почти 50 лет, когда из надпочечников был выделен кортизол, возникла идея о применении гормонов коры надпочечников при БА [21]. К этому времени E. Kendall и T. Reichstein, независимо друг от друга, изолировали и синтезировали не только кортизол, но и АКТГ, а P. Hench, работавший в клинике Мауо, продемонстрировал эффективность АКТГ при внутримышечном введении у больных ревматоидным артритом, в 1950 г. эти исследователи стали лауреатами Нобелевской премии [21]. Важно отметить, что в конце 1949 г. J. E. Broadley et al. [23] из университета Johns Hopkins получили положительные результаты применения АКТГ у больных БА. В дальнейшем началось успешное пероральное введение кортизола пациентам с плохо контролируемой БА. Обширные клинические placebo-контролируемые исследования эффективности препарата при БА, предпринятые в 1956 г., вызвали значительный скептицизм врачей из-за недостаточности значимых результатов. Оказалось, что кортизол использовали в неадекватной дозе, а в основной группе больных оказалось много пациентов с ХОБЛ, что естественно, повлияло на результаты исследования [21]. Тем не менее кортизол, новые синтетические ГКС (преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, дексаметазон) стали широко применять при БА. “Системное” применение ГКС сопровождается рядом ПЭ, среди которых отмечают атрофию коры надпочечников, гипергликемию, остеопороз, ослабление иммунитета, изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения обмена жира и белка, замедление роста тела у детей, нарушения деятельности ЦНС, катаракту, глаукому, повышение внутричерепного давления т.д. Некоторые из названных ГКС вызывают явления вторичного гиперальдостеронизма: отеки, гипокалиемию, повышение артериального давления [9, 13, 21]. Эти явления возникали и при ингаляционном введении указанных ЛС. Перечисленные обстоятельства обусловили необходимость создания “местных” препаратов, которые стали называть ингаляционными ГКС. Одним из первых подобных ЛС стал беклометазона дипропионат, который при ингаляционном применении, оказался высокоэффективным

препаратом, позволившим значительно уменьшить потребность пациентов с БА в “системных” ГКС [26]. Затем были получены будесонид, флутиказон, мометазон, флунизолид, обладающие высоким аффинитетом к рецепторам (Р) ГКС, локализованным в ДП. Введение этих ЛС осуществляется специальными устройствами, обеспечивающими достаточно точное дозирование препарата. Тем не менее, практически все ингаляционные ГКС всасываются с поверхности ДП, таким образом, некоторая их часть попадает в системный кровоток, что сохраняет риск возникновения “системных” ПЭ. Существует определенная закономерность: чем выше показатели биодоступности ингаляционного ГКС, тем больше вероятность возникновения “системных” ПЭ [8]. Ингаляционные ГКС могут также вызывать местные ПЭ, проявляющиеся грибковым поражением слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, дисфонией, иногда возникает кашель (из-за раздражения верхних ДП). Особый интерес вызывает циклесонид, который называют “мягким” ГКС. В данном случае реализована идея получения неактивного ЛС (пролекарства), которое метаболизируется в клетке с образованием активного соединения, способного связываться с Р ГКС, но не проникать в системный кровоток. Циклесонид обладает очень низкой биодоступностью после приема внутрь, высокими показателями связывания с белками крови. После ингаляционного применения препарат превращается в ДП (при участии эстераз) в активный метаболит — дезизобутирил-циклесонид, обладающий высоким аффинитетом к Р ГКС, но очень быстро покидающий место своего действия. Клинические исследования показали, что это ЛС позволяет уверенно контролировать течение БА. Отмечена высокая переносимость циклесонида больными БА, кроме того, в отличие от других “ингаляционных” ГКС, этот препарат не вызывает атрофии коры надпочечников [9, 22]. Перспективность создания “мягких” ГКС может быть иллюстрирована примером лотепрендола этабаната, который быстро инактивируется эстеразами до неактивной 17 β -карбоксихловокислоты. С появлением этого препарата реализуется вторая возможность создания “мягких” ГКС: получить соединение, обладающее высоким аффинитетом к Р ГКС, способным их стимулировать, а затем (в течение очень короткого промежутка времени) превращаться в неактивные метаболиты. Указанное ЛС применяют для лечения аллергических заболеваний глаз [54]. Пока остается до конца неосуществленной идея создания “диссоциированных” ГКС, которые были бы способны избирательно подавлять синтез провоспалительных цитокинов, угнетать экспрессию ЦОГ-2 и не влиять на метаболические процессы, на хрусталик, внутриглазное давление, костную ткань и т.д. Тем не менее получен мапракорат — нестероидный избирательный агонист Р ГКС, способный активировать процессы трансрепрессии (подавление образования провоспалительных факторов). Этот препарат начали активно применять при тяжелом аллергиче-

ском конъюнктивите [17]. В доступной литературе не удалось обнаружить сведений о фармакологических веществах подобного действия, которые были бы предметом изучения при заболеваниях ДП.

Представленные данные свидетельствуют о том, что медицинская практика обладает весьма эффективными ГКС, способными при ингаляционном применении контролировать течение БА. Ингаляционные ГКС в низких дозах применяют при многих формах БА (ступени 1 – 3), комбинируя эти препараты с длительно действующими β_2 -агонистами АР или антилейкотриеновыми ЛС. В высоких дозах ингаляционные ГКС применяют при тяжелой персистирующей БА, для сохранения контроля за данной формой БА назначают системные ГКС в низких дозах [14].

Кромоны

Келлин является естественным кромоном, выделенным из *Amni visnaga*, который в древнем Египте и странах южного Средиземноморья применяли для лечения заболеваний ДП. Келлин обладает бронхолитическими свойствами, но вызывает приступы тошноты. Исследователи, работавшие на небольшой фирме Fisons Pharmaceuticals, решили изучать производные кромона с целью поиска у последних активности при аллергическом бронхоспазме. У них не было адекватной экспериментальной модели, поэтому все исследования проводили на добровольцах, одним из которых был руководитель научной группы R. Altounyan (1922 – 1987) с выявленной выраженной бронхоспастической реакцией на вдыхание экстракта перхоти, образующейся в шерсти морских свинок. Результатом этих драматических аутоэкспериментов стало получение кромолина-натрия (динатрия хромогликата). Этот препарат устранял бронхоспазм только при ингаляционном введении и не обладал ПЭ [38]. Считают, что данное ЛС блокирует входение в тучные клетки (ТК) Ca^{2+} , что приводит к стабилизации мембраны ТК и их гранул, а также влияет на транспорт Cl^- в ТК [13, 47]. Затем был создан недокромил, который действует длительнее, чем кромолин-натрий. Указанные препараты эффективны в качестве ЛС, предотвращающих бронхоспазм. Значительная способность ГКС стабилизировать мембрану ТК, появление ЛС, блокирующих связывание IgE с соответствующими рецепторами не только на ТК, но и на других клетках воспаления при БА, создали условия для менее частого применения кромонов [5, 7, 21, 27].

Антилейкотриеновые препараты

В 1938 г. было показано, что перфузируемые ядом кобры легкие морской свинки приобретают способность высвобождать соединение, способное вызывать более слабые, по сравнению с гистамином, сокращения гладких мышц. Это вещество было названо медленно-реагирующей субстанцией, стимулирующей гладкие мышцы [30]. Спустя 22 года оказалось, что эта субстанция высвобождается вместе с гистамином при анафилактическом шоке и ее стали называть [25] мед-

ленно-реагирующей субстанцией анафилаксии (MPC-A). Долгое время не удавалось установить химическую структуру MPC-A, пока в 1979 г. не обнаружили, что это — смесь липидных медиаторов, которые стали обозначать [44] лейкотриенами (ЛТ), потому что они могут извлекаться из лейкоцитов, а опорный атом углерода имеет 3 двойных связи. Биосинтез этих веществ осуществляется с вовлечением начального окисления арахидоновой кислоты 5-липоксигеназой и последующей конъюгацией с глутатионом. Эти ЛТ получили обозначения LTC₄, LTD₄ и LTE₄ или цис-ЛТ. В исследованиях, выполненных на больных БА, было показано, что цис-ЛТ при ингаляционном введении оказывают выраженное бронхоспастическое действие [49]. Затем были обнаружены Р цис-ЛТ, созданы антагонисты этих веществ (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст), а также ингибитор 5-липоксигеназы (зилеутон), и с 90-х годов XX века их стали широко применять в клинической практике [10, 21]. Эти ЛС, согласно Федеральным рекомендациям по лечению БА [14], назначают при легкой персистирующей БА (ступень 2), а в комбинации с ингаляционными ГКС — при БА средней степени тяжести (ступень 3) или при тяжелой форме БА (ступень 4). Стоит отметить, что другие антагонисты биологически активных веществ — антагонисты кининов, фактора, активирующего тромбоциты, ингибиторы синтеза простагландинов Ц оказались неэффективными ЛС при БА. Аналогичная судьба сложилась у некоторых ингибиторов цитокинов [20].

Иммунобиологические средства (омализумаб и меполизумаб)

Одним из первых препаратов этого класса, нашедших применение при БА, был омализумаб, представляющий собой комплекс рекомбинантных гуманизированных² IgG_k — антител, которые избирательно связываются с IgE человека. Препарат получают рекомбинантным способом из культуры суспензии яичников китайских хомячков. Омализумаб (ксолар) связывается с IgE (домен Cε3) и блокирует последующее взаимодействие IgE с высокоаффинными P(FcεRI) и, частично, с низкоаффинными P(FcεRII). Препарат не обладает самостоятельным антагонистическим влиянием как на FcεRI, так и на FcεRII, локализованные на тучных клетках, базофилах, клетках воспаления, но препятствует действию IgE на указанные Р. Важным обстоятельством является способность омализумаба вызывать уменьшение плотности Р IgE на поверхности многих клеток, в том числе, дендритных. Ослабление экспрессии FcεRI развивается на поверхности базофилов быстро, но сохраняется более длительное время на тучных клетках, по-видимому, из-за более продолжительного (14 дней) существования последних, по сравнению с базофилами (3 дня). Очевидно, указанные явления препятствуют дегрануляции клеток

и последующему высвобождению медиаторов воспаления, цито- и хемокинов, которые усиливают продукцию слизи, спазм гладкомышечных элементов бронхов и последующую инфильтрацию тканей клетками воспаления. Кроме того, омализумаб связывает IgE в просвете сосудов и снижает его содержание в крови. Реакция этого ЛС с циркулирующим в крови IgE приводит к формированию неактивных IgE+ анти-IgE комплексов без активации каскада комплемента [4, 53]. Омализумаб необходимо применять при тяжелой БА в качестве дополнительной терапии (ступень 5). В отличие от омализумаба, меполизумаб — гуманизированные антитела (IgG1_k) к ИЛ-5 человека. Меполизумаб блокирует связывание этого цитокина с α-цепью рецептора ИЛ-5. Известно, что ИЛ-5 является фактором, “запускающим” активацию эозинофилов, которая коррелирует с процессами, обуславливающими формирование гиперактивности бронхов. Принято считать, что ГКС способны уменьшать экспрессию ИЛ-5 и накопление эозинофилов в тканях, но этот эффект у части пациентов с БА оказывается практически нулевым. В связи с этим очевидно, что меполизумаб является более предпочтительным препаратом для таких больных, у которых отмечена персистирующая эозинофилия, частые обострения БА. Кроме того, меполизумаб подавляет процессы, приводящие к ремоделированию ДП при БА [52, 46].

Перечисленные данные позволяют высказать предположение о наличии высокой эффективности перечисленных иммунобиологических препаратов при определенных формах БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные служат убедительной иллюстрацией значительного прогресса в совершенствовании лекарственной терапии больных БА. От лекарственных растений до иммунобиологических препаратов — путь, преодоленный исследователями разных поколений. Особенно успешными были последние 50 лет, когда удалось получить и внедрить в клиническую практику новые агонисты β₂-адренорецепторов, м-холинблокаторы, ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, некоторые иммунобиологические ЛС. Вместе с тем пока нет убедительных ответов на вопросы об особенностях применения препаратов при различных фенотипах БА. Очевидна необходимость углубленного изучения механизма действия, эффективности и безопасности ЛС разных групп, используемых при БА. Особое внимание должно быть уделено воспроизведенным (генерическим) препаратам, созданным методами генной инженерии. Ответы, полученные на эти вопросы, несомненно, окажут положительное влияние на состояние пациентов, обеспечат поддержание нормального качества жизни и уменьшат инвалидизацию больных БА.

² Гуманизированные — подобные человеческим (в данном случае — антителам)

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ф. Лосев, Мойры, в кн.: *Мифы народов мира*, Токарев С. А. (гл. ред.), *Сов. энцикл.*, Москва (1980), т. 2, с. 69.
2. В. П. Фисенко, *Врач*, **10**, 26 – 27 (2001).
3. В. П. Фисенко, *Пульмонология*, **4**, 100 – 104 (2003).
4. В. П. Фисенко, *Пульмонология*, **5**, 100 – 108 (2007).
5. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Врач*, **11**, 37 – 38 (2002).
6. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Врач*, **7**, 52 – 54 (2004).
7. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Врач*, **12**, 46 – 48 (2005).
8. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Врач*, **1**, 56 – 60 (2006).
9. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Врач*, **2**, 52 – 57 (2006).
10. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Врач*, **10**, 14 – 19 (2007).
11. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Врач*, **10**, 37 – 39 (2007).
12. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Врач*, **12**, 15 – 18 (2007).
13. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2017).
14. Ф. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский и др., *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы*, Москва (2016), сс. 19 – 23.
15. R. P. Ahlquist, *Am. J. Physiol.*, **153**(3), 586 (1948).
16. *Asthma*, Chung F., Fabbri L. M. (eds.), *Eur. Resp. Monogr.*, **8**(23), (2003).
17. M. Baiula, S. Spampinato, *Inflam. Allergy Drug Targets*, **13**(5), 289 – 298 (2014).
18. D. I. Ball, R. T. Brittain, R. A. Coleman, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **104**(3), 665 – 671 (1991).
19. G. Barger, H. H. Dale, *J. Physiol.*, **41**(1 – 2), 19 – 59 (1910).
20. P. J. Barnes, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**(10), 831 – 844 (2004).
21. P. J. Barnes, *Br. J. Pharmacol.*, **147**(1), 297 – 303 (2006).
22. M. G. Belvisi, D. J. Hele, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **16**(6), 321 – 325 (2003).
23. J. E. Boardley, R. A. Carey, A. M. Harvey, *Bul. Johns Hopkins Hosp.*, **85**(5), 396 – 410 (1949).
24. R. A. L. Brevis, *Classical Papers in Asthma*, Science Press, London (1990).
25. W. E. Brocklehurst, *J. Physiol.*, **151**(3), 416 – 435 (1960).
26. H. M. Brown, G. Storey, W. H. George, *BMJ*, **1**(5800), 585 – 590 (1972).
27. E. K. Chu, J. M. Drazen, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **171**(11), 1202 – 1208 (2005).
28. J. G. Collier, A. C. Dornhorst, *Nature*, **223**(5212), 1283 – 1284 (1969).
29. V. A. Cullum, J. B. Farmer, D. Jack, G. P. Levy, *Br. J. Pharmacol.*, **35**(1), 141 – 151 (1969).
30. W. Feldberg, C. H. Kellaway, *J. Physiol.*, **94**(2), 187 – 226 (1938).
31. S. G. Floer, *A Treatise of the Asthma. Divided into four parts printed for Richard Wilkin at St. Pauls' Churchyard*, London (1698).
32. A. D. Fryer, J. MacLagan, *Br. J. Pharmacol.*, **83**(4), 973 – 978 (1984).
33. N. J. Gross, *Rev. Respir. Dis.*, **121**(2), 203 – 204 (1980).
34. N. A. Hanana, A. Sharafkhanen, R. Barber, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **165**(10), 1353 – 1358 (2002).
35. T. T. Hansel, P. J. Barnes, *Drugs Today*, **38**(9), 585 – 600 (2002).
36. G. R. Herman, M. B. Aynesworth, J. Martin, *J. Lab. Clin. Med.*, **23**, 135 – 148 (1937).
37. S. Hirsch, *Klin. Wochenschr.*, **1**(13), 615 – 618 (1922).
38. J. B. Howell, R. E. Altounyan, *Lancet*, **290**(7515), 559 – 542 (1967).
39. H. Kume, *Allergol. Int.*, **54**(1), 89 – 97 (2005).
40. A. M. Lands, A. Arnold, McAuliff, et al., *Nature*, **214**(5212), 1283 – 1284 (1967).
41. D. Macht, G. C. Ting, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **18**(5), 373 – 398 (1921).
42. S. G. Marketos, *J. Asthma*, **19**(4), 268 – 269 (1982).
43. B. Melland, *Lancet*, **175**(4525), 1407 – 1414 (1910).
44. R. C. Murphy, S. Hammarstrom, B. Samuelson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**(9), 4275 – 4279 (1979).
45. New Drugs for Asthma, Allergy and COPD, Hansel T. T., Barnes P. J. (eds.), *Prog. Respir. Res.*, **31** (2001).
46. J. Nixon, P. Newbold, T. Mustelin, et al., *Pharmacol. Ther.*, **169**, 57 – 77 (2017).
47. A. A. Norris, E. W. Alton, *Clin. Exp. Allergy*, **26**(3), 250 – 253 (1996).
48. W. Osler, T. McCrae, Bronchial asthma, in: *The principles and practice of medicine*, D. Apleton and Co., New York — London (1914), pp. 627 – 631.
49. P. J. Piper, N. N. Samhoun, *Br. J. Pharmacol.*, **77**(2), 267 – 275 (1982).
50. F. M. Rackerman, Asthma, in: *Textbook of Medicine*, Cecil R. L., Kennedy F. (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia (1927), pp. 481 – 489.
51. F. M. Rackerman, Asthma, in: *Textbook of Medicine*, Cecil R. L., McDermott W., Wolff H. G. (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia (1947), pp. 533 – 540.
52. D. S. Robinson, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **13**(2), 295 – 301 (2013).
53. K. Sanitas, V. Delimpoura, E. Zevras, M. Gaga, *Eur. Resp. Rev.*, **24**(138), 586 – 601 (2015).
54. J. D. Sheppard, T. L. Comstock, M. E. Cavet, *Adv. Ther.*, **33**(4), 532 – 552 (2016).
55. S. Solis-Cohen, *JAMA*, **34**(19), 1164 – 1165 (1900).
56. T. G. Stewart, G. A. Gibson, Asthma, in: *Twentieth century practice, An International Encyclopedia of Modern Medicine Science by Leading Authorities of Europe and America*, Stedman T. L. (ed.), William Wood and Co., New York (1896), 6, pp. 585 – 617.
57. A. E. Tattersfield, A. J. Knox, J. P. Britton, J. P. Hall, *Lancet*, **360**(9342), 1313 – 1342 (2002).
58. W. S. Thomas, *Am. J. Med. Sci.*, **171**, 719 (1926).
59. A. Ullman, N. Svedmyr, *Thorax*, **43**(9), 674 – 678 (1988).

Поступила 26.04.17

HISTORY OF DRUGS FOR ASTHMA TREATMENT: FROM ANCIENT WORLD TO EARLY XXI CENTURY

N. V. Chichkova* and V. P. Fisenko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8, Moscow, 119881 Russia;

* e-mail: nvchichkova@mail.ru

The peculiarities of drugs used for asthma treatment in various historical periods are discussed. Introduction of drugs into clinical practice, including muscarinic receptor antagonists, b2-adrenoreceptor agonists, methylxanthines, cromones, and glucocorticoids is analyzed. Special attention is devoted to cysteinyl leukotriene receptor antagonists and immunobiological agents.

Keywords: asthma; bronchodilators; cromones; glucocorticoids; cysteinyl leukotriene receptor antagonists; immunobiological agents.