

В.Л.Ковалева, А.Г.Чучалин, Н.А.Колганова

АНТАГОНИСТЫ И ИНГИБИТОРЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В ТЕРАПИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ВНЦ БАВ, НИИ пульмонологии МЗ РФ

Одним из ведущих направлений фармакологии антиастматических средств является поиск высокоактивных соединений нового биологического класса — антагонистов и ингибиторов лейкотриенов (LT). Разработкой антилейкотриеновых препаратов в той или иной степени занимаются многие крупные фармацевтические фирмы: *Ciba-Geigy*, *Lilly*, *Zeneca*, *Abbott Pharm.*, *Bayer Pharm.*, *Merk Frost*, *Roche*, *SmithKline Beecham* и др.

Большой интерес к антилейкотриеновым соединениям как лекарствам с принципиально новым механизмом действия обусловлен пониманием той роли, которую, по современным представлениям, играют LT в патогенезе аллергического воспаления стенки бронхов, характерного для бронхиальной астмы (БА). Разработка антилейкотриеновых препаратов стала возможной благодаря последним достижениям в области изучения химической структуры LT, их биологических функций, механизмов взаимодействия с другими важнейшими медиаторами аллергии и воспаления (биогенные амины, интерлейкины, нейропептиды).

Как известно, LT представляют собой продукты метаболизма арахидоновой кислоты (АА), осуществляемого в клеточных мембранах 5-липоксигеназой. В конце 70-х годов *Morris et al.* [84] показали, что медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРС-А), выделенная из легких сенсibilизированных морских свинок при воздействии на них змеиного яда, является сложной смесью химических соединений. Дальнейшие работы *Borgeet*, *Samuelson* [14] доказали, что МРС-А представляет собой смесь метаболитов АА. Структуру LT впервые установили *Murphy et al.* [85]. Вскоре был осуществлен химический синтез LT, что позволило начать их фармакологическое изучение [101].

Основные этапы биотрансформации АА хорошо изучены и многократно описаны [52,77].

Липоксигеназный путь метаболизма АА представлен следующими стадиями. Результатом окисления, а затем и дегидратации АА является образование LTA₄ — нестабильного соединения с периодом полураспада 3—5 минут. Две последующие метаболические стадии

ведут к образованию высокоактивных веществ. Одна из них включает энзиматический стереохимический гидролиз LTA₄, протекающий при участии LTA₄-гидролазы и приводящий к образованию LTB₄. В другой стадии конъюгация LTA₄ с глутатионом приводит к образованию LTC₄. Дальнейший энзиматический метаболизм LTC₄ приводит к образованию LTD₄ и LTE₄. В процессе последующей биотрансформации LTE₄ образуются продукты с низкой биологической активностью, не представляющие интереса для фармакологического изучения.

Лейкотриены C₄, D₄, E₄ принципиально отличаются от LTB₄ как по химической структуре, так и по физиологическим свойствам. Идентификация их структуры показала, что LTC₄, LTD₄, LTE₄ являются пептидолейкотриенами [25]. Они быстро метаболизируются омега- и бета-окислением и элиминируют в виде неактивных соединений с желчью и мочой. LTE₄ — основной метаболит в моче, измерение концентрации которого используют для оценки интенсивности синтеза пептидолейкотриенов в клинике.

Физиологические свойства LT к настоящему времени изучены достаточно глубоко. В экспериментальных и клинических работах показано, что LTC₄ и LTD₄, являясь главными компонентами МРС-А, обладают мощным бронхоконстрикторным действием, в 1000 раз более сильным, чем гистамин [28,31,92,93,94,116]. Особенности бронхоконстрикторного эффекта пептидо-LT заключаются в том, что в отличие от "гистаминового" бронхоспазма, развивающегося в течение минуты, "лейкотриеновый" спазм бронхов развивается медленнее, но является более продолжительным [100,101]. Кроме того, важно подчеркнуть, что пептидоLT отличается по механизму бронхоконстрикторного действия от двух других сильных спазмогенов, также представляющих собой метаболиты АА, — PAF и TXA₂ [29,31]. Другой важнейшей чертой пептидоLT является их способность усиливать проницаемость эндотелия сосудов. И в этом случае LTD₄, LTC₄ действуют в 1000 раз сильнее гистамина [11,28,29,30,37,118]. Электронно-микроскопическое исследование показало, что LTE₄ увеличивает проницаемость сосудов благодаря обра-

зованию "щелей" в эндотелии венул за счет сокращения эндотелиальных клеток [63].

Необходимо отметить еще одно важное свойство пептидоLT — их способность резко усиливать секрецию гликопротеинов, содержащихся в слизи бронхов, причем в этом качестве LTD4 значительно активнее LTC4 [82].

В отношении влияния LT на сосудистый тонус необходимо подчеркнуть сложный многофазный характер этого влияния. Для легочной патологии имеет значение способность пептидоLT вызывать дозозависимое уменьшение коронарного кровообращения на 40—50% и снижение сократимости миокарда [101].

Как уже упоминалось, LTB4 по своим биологическим эффектам значительно отличается от пептидоLT [105]. Показано, что LTB4 является сильным хемоаттрактантом: в низких концентрациях (10^{-10} М) он оказывает хемотаксическое действие на нейтрофилы и эозинофилы [40,105]. Внутрикожное введение LTB4 кроликам или добровольцам (через "кожное окно") вызывает быстрое накопление нейтрофилов [29]. Кроме того, LTB4 вызывает агрегацию гранулоцитов и их адгезию к эндотелию [29,53]. Особенно важно подчеркнуть, что LTB4 способен контролировать хемотаксис эозинофилов, являющихся, как известно, ключевыми клетками в патогенезе БА и других аллергических заболеваний [41,71]. Есть доказательства влияния LTB4 на гомеостаз Ca^{2+} : он быстро и дозозависимо увеличивает проницаемость мембран нейтрофилов для Ca^{2+} , при этом кратковременно повышается в клетках уровень свободного Ca^{2+} [105].

Исключительно важно выяснение роли LT в инициации патологических процессов в легких человека. Опубликовано большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о патогенетической роли LT в механизмах развития ряда аллергических реакций, характерных для БА. Известно, что LT в норме образуются во всех органах и тканях, но главное место их синтеза — легкие, аорта и тонкий кишечник. Установлено, что синтез LT наиболее интенсивно осуществляется альвеолярными макрофагами и гранулоцитами (нейтрофилами и эозинофилами) [40,67]. Особенно значительные количества LT образуются при анафилаксии и аллергических реакциях 3-го типа [84,112]. Концентрация LT повышалась при воздействии иммунных комплексов на альвеолярные макрофаги [100]. Описано выделение LT из гранулоцитов человека при фагоцитозе микробов, действии зимозана, бактериальных экзотоксинов, Ca^{2+} -ионофора A23187 [105].

За последние годы опубликовано большое число клинических исследований, в которых приводятся доказательства активизации синтеза LTC4, LTD4, LTB4 у больных БА, аллергическим ринитом, фиброзирующим альвеолитом и др. [2,8,10,89,117]. Так, у больных БА выявлена повышенная экскреция LT после провокационного теста с аллергеном [57,72,108,111], после приема аспирина [24,69,91], после физической нагрузки [65]. Повышение уровня LT было обнаружено в моче больных с респираторным дистресс-синдромом [115],

в мокроте и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у больных БА [3,72,108,115,120].

Есть прямые доказательства участия LT в индукции бронхиальной гиперреактивности [10]. Так, ингаляция морской свинке одной дозы LTD4 повышала чувствительность бронхов к внутривенному введению метахолина, а ингибиторы биосинтеза LT полностью подавляли эту гиперреакцию бронхов на метахолин [26,30]. В другом исследовании было показано, что введение астматикам LT аэрозольным путем усиливало ответ на метахолин и гистамин, причем этот эффект сохранялся в течение недели [26,27,30]. Сравнение бронхоконстрикторного эффекта ингаляции LT у добровольцев и больных БА показало, что на бронхи больных БА действуют сильнее, чем на бронхи здоровых людей [28].

Таким образом, основные биологические свойства LT: бронхоконстрикторное действие, хемотаксический эффект, способность резко стимулировать секрецию слизи, вызывать отек слизистой оболочки бронхов, снижать активность мерцательного эпителия бронхов — позволяют выделить их в группу наиболее важных, ключевых медиаторов, обуславливающих формирование основных компонентов патофизиологического процесса при БА [34—36,99,110].

В связи с изложенным выше становится понятным интерес, проявляемый фармакологами и клиницистами к новой группе потенциальных антиастматических средств — антагонистов и ингибиторов LT, способных либо тормозить активность ключевых ферментов липоксигеназного пути метаболизма АА и таким образом подавлять синтез LT, либо избирательно блокировать рецепторы LT. Соответственно этому антагонисты LT подразделяют на:

1. Ингибиторы биосинтеза LT. К ним относится в первую очередь довольно большая группа ингибиторов 5-липоксигеназы (5-LO) — цитозольного фермента, содержащего в активном центре негемовое железо;

2. Селективные блокаторы рецепторов LT.

В свою очередь среди соединений 1-й группы выделяют ингибиторы 5-LO прямого действия, подавляющие активность фермента посредством нескольких механизмов:

- а) редокс-механизм, или "ловушка" свободных радикалов;
- б) хелатирование и/или восстановление негемового железа в активном центре фермента;

- в) обратимое связывание активных или регуляторных участков 5-LO [113].

Чаще всего встречается комбинация всех трех механизмов. Ингибиторы 5-LO прямого действия не нашли применения в клинике, так как очень быстро выяснилось, что при использовании сильных редокс-ингибиторов происходит необратимая модификация фермента и других белков, сопровождающаяся образованием большого количества активных свободных радикалов, вызывающих развитие лекарственной токсичности [15,103].

Более перспективными оказались соединения со слабо выраженными редокс-свойствами. Одно из первых соединений этого типа -АА-861-, назначаемое по 75 мг

2 раза в день перорально, улучшало носовое дыхание при аллергическом рините [15].

Наиболее изученным непрямым ингибитором 5-LO является производное гидроксимочевина — *Zileuton* (Abbott Pharm.). Это первый селективный оральный ингибитор 5-LO, который вызывал у здоровых добровольцев торможение синтеза LTB₄ ex vivo в образцах крови [15].

Zileuton проявил высокую эффективность в экспериментальных условиях [22, 102]. Однако при клинических испытаниях его активность оказалась менее значительной [18, 54, 55]. Так, у больных атопической астмой *Zileuton* при однократном пероральном применении в дозе 800 мг не влиял ни на раннюю, ни на позднюю астматическую реакцию и на уровень LTE₄ в моче [58, 59]. Однако в этой же дозе *Zileuton* существенно ингибировал спазм бронхов у астматиков, вызванный воздействием холодного воздуха и физическим усилием [36, 58, 60]. Наконец, у 142 больных БА, которые получали *Zileuton* в дозе 600 мг 4 раза в день ежедневно в течение 23 дней, было отмечено улучшение FEV₁ на 13% и снижение симптомов астмы на 23% (в сравнении с плацебо) [59]. У пациентов с терапевтическим эффектом от приема *Zileuton* было отмечено снижение уровня LTE₄ в моче и LTB₄ в образцах плазмы [59]. Дальнейшее изучение *Zileuton* в клинике позволит сделать более определенный вывод о его терапевтической эффективности.

В последние годы появилась группа ингибиторов 5-LO нового типа, ингибирующих активность этого фермента посредством связывания с FLAP (белком, активирующим 5-LO) [33]. Наиболее известным и изученным соединением этой группы является МК-886 (Merck Res.). В эксперименте было показано, что МК-886 не влияет на активность ключевых ферментов метаболизма АА: фосфолипазу А₂, циклооксигеназу, 12- и 15-липоксигеназу, но ингибирует мембранную транслокацию 5-LO, необходимую для перехода энзима из неактивного состояния в активное [97, 98]. Группой авторов были представлены доказательства, что МК-886 имеет высокий аффинитет к FLAP-белку, активирующему 5-LO, и, связывая FLAP, это соединение таким образом блокирует транслокацию энзима [47, 61, 66].

В опытах *in vitro* МК-886 высокоэффективно подавлял продукцию LTB₄ в гранулоцитах человека, стимулированных ионофором [97, 98]. Опубликованы данные и о терапевтической эффективности МК-886 при БА [9, 42]. Так, 8 больных с атопической астмой легкой степени в двойном слепом перекрестном исследовании получали МК-886 перорально в 2 дозах — 500 и 250 мг за 1 и через 2 часа после ингаляции аллергена. Эффект лечения оценивали по степени изменения бронхиальной гиперреактивности на аллерген (EAR и LAR) и гистамин, а также по содержанию LTE₄ в моче больных. МК-886 статистически достоверно ингибировал при сравнении с плацебо раннюю астматическую реакцию на аллерген на 58,4% (AUC 0-3h) и позднюю реакцию — на 43,6% (AUC 3-7h). Однако не было выявлено различий между эффектами МК-886 и плацебо через 30 часов после ингаляции аллергена с

гистаминовой пробой (0,33 и 0,27 двойной дозы). Экскреция LTE₄ с мочой была снижена на 51,5% во время EAR и на 80% при LAR в сравнении с плацебо [42].

Другой FLAP-ингибитор — недавно синтезированное соединение BAY*1005 (BAYER PHARMA). В настоящее время опубликованы результаты только экспериментальных исследований. Из данных, полученных в эксперименте *in vitro*, следует, что это соединение отличается по механизму действия от МК-886. Поэтому представляется особенно интересным проанализировать клинический профиль BAY*1005, его сходство и отличие от МК-886 [113].

Недавно были синтезированы “гибридные” химические структуры, получившие название “хинолиндо-лы”. Одно из таких новых соединений — МК-0591 (Merck Res.) [17, 56, 83]. В экспериментальных работах показано, что МК-0591 ингибирует на 90% экскрецию LTE₄ с мочой при бронхоспазме, значительно подавляет продукцию LTB₄ в лейкоцитах и существенно укорачивает длительность бронхоконстрикторной реакции (уменьшение площади под кривой на 40%). Важно подчеркнуть, что это соединение подавляет бронхиальную гиперреактивность, измеряемую по концентрации ацетилхолина (0,41 ± 0,15 против 0,23 ± 0,05%). По мнению авторов, новый селективный ингибитор биосинтеза LT МК-0591 более перспективное соединение, чем МК-886 [7, 107, 110].

Следующую многочисленную группу антилейкотриеновых соединений образуют селективные антагонисты рецепторов LTD₄, LTC₄, LTB₄. К настоящему времени детально исследованы специфические мембранные рецепторы пептидоLT. Было показано, что LTD₄ высокоспецифично связывается с рецепторами, локализованными на плазматической мембране, и эти рецепторы отличаются как от LTB₄-рецепторов, так и от участков связывания с LTC₄ [4, 5, 99, 103].

Накопленный за последние годы экспериментальный материал, касающийся структуры рецепторов LT, позволил выделить три их основных типа [113].

1. Рецептор LTC/D/E₄ получил название LT₁ (в литературе его часто называют LTD₄-рецептором) — именно он опосредует бронхоконстрикторный эффект LT.
2. Рецептор смешанного типа LTC/D/E₄, не чувствителен к большинству антагонистов, назвали рецептором LT₂. Он играет незначительную роль в бронхоконстрикции, но имеет значение в контроле сосудистой проницаемости [70].
3. Рецептор LTB₄ идентифицирован главным образом в лейкоцитах человека и опосредует хемотаксические эффекты LT.

Первым антагонистом LTD₄, описанным Augstein *et al.* в 1973 г. как антагонист MPC-A, был FPL-55712 из класса оксиацитофенонов [15]. Однако клинические исследования показали, что у этого соединения низкая биодоступность и очень короткий период полувыведения (несколько минут) [104]. Позже были синтезированы другие соединения этого класса, однако в клинике ни одно из них не проявило достаточной эффективности.

В конце 80-х гг. были синтезированы другие гидроксиацетофеноны — LY 171883 [44], LY 290324 [13] и производные бензопирана — *Pranlucast* (ONO 1078) и SB 205312 [86]. В эксперименте на морских свинках эти соединения показали высокую эффективность [13, 87, 88]. *Pranlucast* значительно уменьшал проницаемость сосудов трахей, главных бронхов и легочной паренхимы морской свинки, обусловленную воздействием антигена [11, 116]. Недавние исследования установили, что *Pranlucast* воздействует на нейрогенное воспаление, ингибируя высвобождение нейропептидов [116]. В клинике в плацебоконтролируемом двойном слепом перекрестном исследовании у 10 больных атопической БА *Pranlucast*, вводимый перорально в разовой дозе 150 мг в течение недели каждые 12 часов, существенно редуцировал раннюю астматическую реакцию на аллерген, выделенный из домашней пыли [43, 109].

Недавно были созданы структурные аналоги рецептора LTD4: BAY 3991 и др. (*Bayer Pharm*) — и впервые идентифицирован фармакофор — “ключевая” фармакологическая группа, ответственная за антагонизм к LTD4 [113]. Другой аналог рецептора LTD4 — SK&F 104353 — показал при ингаляционном пути введения добровольцам значительную активность. В дозе 100 мкг это соединение сдвигало кривую “доза-эффект” вправо более чем в 10 раз, однако при увеличении дозы до 640 мкг — только в 3 раза [51]. У больных БА эти соединения не проявили эффекта. Таким образом, клинические результаты были неутешительны из-за низкой эффективности этих соединений.

Кроме названных выше, третью фазу клинических испытаний проходят представители последнего поколения селективных антагонистов рецепторов LT (*cysLT1*) из различных химических классов — *montelucast* (МК-476), *pobilucast*, *verlucast* (МК-679). Эти соединения характеризуются близкими фармакологическими свойствами и некоторой эффективностью в отношении бронхоконстрикции, вызываемой антигеном, аспирин, холодным воздухом и физическим усилием как в эксперименте, так и в клинике у больных БА [1, 45, 73].

Наиболее впечатляющие результаты были получены с двумя сильными и высокоселективными антагонистами рецептора LTD4 — МК-571 (*Merck Res.*) [1, 62] и ICI-204219 [4, 20, 21, 23]. Первые клинические испытания, проведенные с МК-571 и ICI-204219, показали, что оба соединения обладают протективным эффектом в отношении бронхоконстрикции, индуцированной LTD4, как у добровольцев, так и у больных БА [74, 75]. Оба соединения ингибировали как раннюю, так и позднюю реакцию, вызванную антигеном у больных атопической БА [95]. Кроме того, МК-571 показал значительную активность при бронхоконстрикции, индуцированной физическим усилием [79, 80].

Для выяснения степени клинической эффективности МК-571 у 12 больных с умеренно-тяжелой БА было проведено двойное слепое перекрестное плацебоконтролируемое исследование. Инфузия МК-571 вызывала у больных статистически существенное увеличение FEV₁ на 20% в сравнении с плацебо. Это увеличение

FEV₁ было отмечено в первые 20 минут после инфузии МК-571 и сохранялось в течение 5 часов. Кроме того, при использовании у больных Albuterol + МК-571 был выявлен аддитивный бронходилатирующий эффект [46].

В другом исследовании МК-571 был изучен у больных БА в дозах 150 мг 4 раза в день в течение 4 недель. Во время лечения было отмечено улучшение многих функциональных показателей, включая увеличение FEV₁, уменьшение количества дневных и ночных астматических приступов, а также снижение дозы β₂-агонистов [81].

Заслуживает внимание экспериментально установленное свойство МК-571 в дозе 1 мг/кг р.о. тормозить антигениндуцированную аккумуляцию эозинофилов в подслизистом слое бронхов. Этим свойством не обладали антагонисты H₁- и H₂-рецепторов (циметидин и мепирамин) и индометацин [41].

В настоящее время интенсивно исследуется другой антагонист рецепторов LT — ICI-204219, разработанный фирмой ZENECA и проходящий клинические испытания под названием *Accolate* (*zafirlucast*). При экспериментальном исследовании была установлена высокая селективность этого соединения для рецептора LTD4/E4 [68]. При введении *Accolate* в дозе 40 мг добровольцам ингаляционным путем однократно эффект, оцениваемый по кривой доза— эффект, увеличился через два часа после ингаляции в 117 раз по сравнению с плацебо [106]. Однако при ингаляции аллергена этот эффект увеличивался лишь в 10 раз [38].

K.P.Hui и N.C.Barnes [54] испытали *Accolate* при однократном пероральном введении в разовой дозе 40 мг у 11 больных БА (исходные значения FEV₁ составляли 50—80% от должного) в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании. Эффект препарата оценивали по росту FEV₁ и sGaw, средние значения которых увеличивались на 8—10% и максимум ответа наблюдался через 3,5 ч после приема антагониста LTD4. Через 4 часа больным ингалировали в течение 5 мин сальбутамол в виде аэрозоли в дозе 5 мг/2 мл. После приема β₂-агониста наблюдалось дальнейшее увеличение FEV₁ на 26% (в группе “плацебо” увеличение составило 18%). Был сделан вывод, что ICI-204219 в сочетании с β₂-агонистом проявляет “аддитивный бронходилатирующий эффект”.

В другом исследовании у 10 больных атопической астмой легкого персистирующего течения (FEV₁ составлял 75% от должного) лечение *Accolate* проводили в течение 4 месяцев. Терапевтический эффект оценивали с помощью бронхопровокационного теста со специфическим аллергеном. В группе больных, получавших этот антагонист LT перорально в суточной дозе 20 мг, средняя разрешающая доза аллергена увеличивалась в 5,5 раза, а PD₂₀ — в 2,5 раза по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Восстановление после антигенной провокации происходило в первой группе в течение 40 мин, во второй — 60 мин. Положительный результат был отмечен у 72% леченых больных (эффект у трех пациентов с наиболее низкими значениями FEV₁ и PD₂₀ не был выявлен). ICI-204219 ингибировал отек и покраснение

кожи в месте внутрикожного введения LTD4 на 15 и 20—30% соответственно. Однако корреляция между дозозависимыми эффектами *Accolate* при внутрикожном и ингаляционном введении LTD4 у отдельных больных не была выявлена. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что кожные тесты со специфическим аллергеном не могут быть рекомендованы для оценки терапевтического эффекта антагониста LTD4 при его длительном применении. Необходимо подчеркнуть избирательность действия ICI204219 — он не ингибировал кожную воспалительную реакцию, вызванную гистамином. Авторы сделали заключение, что их данные подтверждают полученные ранее результаты о важной роли пептидоLT в патогенезе аллергениндуцированной обструкции бронхов и позволяют рассматривать антагонисты LT как новые потенциальные средства терапии БА [27,28,30]. В отличие от своих предшественников ICI-204219 может достаточно длительно проявлять терапевтический эффект [28].

Эффективность *Accolate* при пероральном применении была оценена у 11 больных с БА в двойном слепом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании. Больные с положительными кожными пробами на антиген получали в течение 7 дней 20 мг препарата 2 раза в день или плацебо с интервалом между курсами в 2—3 недели. Через 5 дней после окончания лечения больным проводили бронхопровокационную пробу с аллергеном, причем БАЛЖ исследовали непосредственно после пробы и через двое суток после нее. Терапевтический эффект оценивали по содержанию клеток в ЖБАЛ и степени активности альвеолярных макрофагов, которую исследовали *ex vivo* с помощью форболмиристатацетата (по образованию радикала супероксиданиона). Результаты проведенного исследования показали, что в группе больных, получавших антагонист LT, через 48 ч после бронхопровокации было отмечено существенное снижение числа базофилов, лимфоцитов и уровня гистамина по сравнению с группой больных, получавших плацебо (0 и 16 000 клеток/мл; 41 000 и 61 000 клеток/мл; 6445 и 9078 пкг/мл, соответственно). В отношении эозинофилов была отмечена лишь тенденция к снижению. Интенсивность образования супероксиданиона альвеолярными макрофагами также была существенно меньше в первой группе по сравнению со второй: 22,3 и 33,3 нмоль/кл⁶/час соответственно. Авторы пришли к выводу, что 1) *Accolate* способен подавлять инфильтрацию и активацию клеток воспаления и аллергии, обусловленную воздействием антигена; 2) что участие базофилов и продуцируемых ими медиаторов может играть важную роль в поздней фазе астматической реакции [19].

Был исследован стероидсберегающий потенциал *Accolate*: 359 пациентов с БА легкого персистирующего течения, получавшие в качестве базисной терапии ингаляционные кортикостероиды в суточной дозе 400—750 мкг, проходили в течение 20 недель мультицентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование: 242 больных получали *Accolate* в суточной

дозе 20 мг 2 раза в день, 117 больных получали плацебо. Дозу кортикостероидов постепенно снижали, в каждой группе эта степень снижения составила 85%, но при этом сохранялся контроль над течением БА. Индекс дневных симптомов БА до начала лечения и в конце его составил в группе “*Accolate*” 0,56 и 0,48, в группе “плацебо” — 0,60 и 0,57 соответственно. Подтверждением терапевтического успеха применения антагониста LT явилось и снижение потребности в бета-адреномиметиках: 2,48 и 2,46 вдох/день для первой группы и 2,72 и 2,62 вдох/день — для второй соответственно. Через неделю после лечения утренний показатель PEF был также существенно выше в первой группе, чем во второй [6].

Высоко специфическое действие *Accolate* было также продемонстрировано недавно в клиническом исследовании *Floreani et al.* [39]. Эффект препарата в сравнении с плацебо оценивали по метахолиновому, гистаминовому и LTD4 тестам у 8 больных БА легкого течения. *Accolate* увеличивал FEV₁ на 20% и уменьшал время восстановления на 30 мин только после ингаляционной провокации с LTD4, не влиял на величину FEV₁ после провокационной пробы с метахолином или гистамином. При использовании препарата не было отмечено каких-либо побочных эффектов. Авторы пришли к выводу, что *Accolate* является хорошо переносимым высокоселективным и эффективным антагонистом рецептора LTD4.

Особый практический интерес представляет возможность использовать *Accolate* для профилактики и лечения “аспириновой астмы”. Как хорошо известно, “аспириновая астма” трудно поддается терапевтическому воздействию. Согласно наиболее популярной гипотезе, развитие астматической триады обусловлено блокированием нестероидными противовоспалительными средствами (аспирин, индометацин, бруфен и др.) циклооксигеназного пути метаболизма АА, что приводит к резкому увеличению синтеза LT (через механизм шунтирования) [91]. Эта теория послужила основанием для использования антагонистов LT для профилактики обострения “аспириновой астмы” [26, 27,69]. Назначаемый в течение 6 недель *Accolate* вызывал у больных “аспириновой астмой” существенное снижение назальных, желудочно-кишечных и кожных симптомов заболевания и улучшение функциональных показателей [91].

Кроме того, оказалось, что *Accolate* способен предупреждать спастическую реакцию бронхов, вызванную ингаляцией SO₂, что было продемонстрировано на 12 больных БА легкого и среднетяжелого течения [76].

Профилактический эффект *Accolate* был выявлен также при астме физического усилия: ингаляция 400 мкг за 30 мин до начала физических упражнений у 9 больных БА в рандомизированном плацебоконтролируемом перекрестном двойном слепом исследовании существенно тормозила падение FEV₁ — на 14,5%, а у больных, получавших плацебо, — на 30,2%. У одного больного эффект не был получен [78].

В одной из последних публикаций, посвященных клиническим эффектам *Accolate*, анализируется его

воздействие на EAR и LAR у 12 больных с atopической формой БА. После 7-дневного приема внутрь 80 мг bid *Accolate* и 10 мг bid *loratadine* (антагонист гистаминовых рецепторов) или их комбинации было отмечено существенное торможение (в сравнении с контрольной группой) как ранней, так и поздней астматической реакции на аллерген, причем комбинация препаратов вызывала более выраженный эффект, чем каждый из препаратов в отдельности. Особенно отчетливо преимущество комбинированного воздействия проявилось в отношении LAR. Авторы приходят к заключению, что и гистамин, и пептидоLT участвуют в ранней и поздней астматических реакциях, однако антагонизм к H-рецепторам играет менее значительную роль в проявлении терапевтического действия препаратов, чем антагонизм к рецепторам LT. Результатом суммации фармакологических эффектов является выраженное (не менее 75%) торможение обеих фаз астматической реакции бронхов на аллерген [96].

Исследование фармакокинетических и фармакодинамических свойств *Accolate* показало его хорошую переносимость в диапазоне разовых доз 1—100 мг и отсутствие аккумуляции через 7 дней после приема препарата в суточной дозе 40 мг [48].

Accolate прошел клиническую апробацию и в НИИ пульмонологии МЗ РФ у 20 больных с БА: 19 из них имели среднюю степень тяжести, 1 больной — легкую степень заболевания. Больные принимали препарат в течение 6 недель в разовой дозе 20 мг 2 раза в сутки (через 12 часов). Результаты исследования показали улучшение показателей функции внешнего дыхания (FEV₁ и PEF) у 80% больных и увеличение коэффициента бронходилатации (КБД > 15%) через 3 часа после приема препарата — у 50% больных. Кроме того, через 1—2 недели лечения 80% больных снизили (в среднем вдвое) количество ингаляций бета-2-адреномиметиков, а через 6 недель у 15 больных из 20 прекратились ночные приступы удушья. Прием *Accolate* позволил большинству больных (80%) увеличить объем физических нагрузок. Отмечена хорошая переносимость препарата. Тем не менее в процессе лечения *Accolate* были зарегистрированы эпизоды головной боли у 1 больного, острая вирусная инфекция у другого и в двух случаях обострение фарингита. На основании полученных результатов был сделан вывод о терапевтической эффективности *Accolate* у больных БА легкой и средней степени тяжести.

В отношении антагонистов рецепторов LT₂ показано, что новое соединение ВАУ-9773 обладает высокой активностью в эксперименте. Аналогичная ситуация существует в отношении антагонистов LT₄: они достаточно основательно изучены в эксперименте [32, 90, 113], но нет ни одной публикации об их клиническом применении.

По мнению ряда исследователей, антагонисты и ингибиторы синтеза лейкотриенов, первыми представителями которых в клинике являются *Zileuton* и *Accolate*, доказали свою терапевтическую активность при лечении БА и поэтому могут рассматриваться как

новый перспективный класс антиастматических средств [23, 50, 114, 118]. Другие исследователи относятся к этой идее более сдержанно [16, 51, 113].

Заключение

Обобщая экспериментальный и клинический материал по изучению новых антиастматических средств — антагонистов и ингибиторов LT можно сделать следующие основные выводы:

1. Лейкотриены, несомненно, являются важнейшими медиаторами, опосредующими формирование основных патогенетических механизмов при БА и других аллергических заболеваниях. Результаты терапевтического применения ингибиторов 5-липосигеназы и высокоселективных антагонистов LT₁ как при экспериментальной астме, так и у больных астматиков убедительно доказывают это положение.
2. Среди антагонистов LT наиболее существенный терапевтический успех при пероральном применении у больных с atopической БА легкой степени имели высокоселективные антагонисты LT₁ — МК-571 и ICI-204219 (*Accolate*), среди селективных ингибиторов 5-LO — *Zileuton*.
3. По нашим представлениям, само направление поиска антилейкотриеновых соединений является весьма перспективным, так как дает в руки исследователя принципиально новый инструмент изучения тонких патогенетических механизмов, лежащих в основе прогрессирования БА, а также механизмов действия многих антиастматических лекарств. Что же касается использования в клинике ингибиторов и антагонистов LT для монотерапии БА, то их невысокая терапевтическая эффективность в рамках монотерапии, возможно, объясняется тем, что, блокируя локально какое-либо одно (пусть даже центральное) звено патогенетической цепи, трудно добиться решающего успеха в терапии БА. Этим же можно объяснить неэффективность в клинике многочисленных РАФ-антагонистов. Чем выше селективность соединения, тем уже спектр его фармакологического действия. По-видимому, наиболее высокую терапевтическую активность следует ожидать от антиастматических лекарств, действующих на патогенетическую мишень не только высокоэффективно, но и достаточно широко, захватывая многие ключевые звенья аллергического воспаления.
4. В комплексной терапии БА антилейкотриеновые препараты, очевидно, займут надлежащее место, особенно на ранней стадии заболевания. Об этом свидетельствуют значительный аддитивный эффект, выявленный при совместном использовании селективного антагониста LT₁ — МК-571 и альбутерола, и результаты клинических испытаний *Accolate*.
5. Особенно перспективным представляется использование антагонистов LT для профилактики и лечения "аспириновой астмы", благодаря той особенно важной роли, которую играют LT в патогенетических механизмах астматической триады.

1. Abraham W.M., Stevenson J.S. A new leukotriene D4 antagonist L-660711 blocks allergen-induced late responses in allergic sheep // *FASEB J.*— 1988.— Vol.2.— P.4425.
2. Adelroth E., Morris M.M., Hargreave F.E., O'Byrne P.M. Airway responsiveness to leukotrienes C4 and D4 and to methacholine in patient with asthma and normal controls // *N. Engl. J. Med.*— 1986.— Vol.315.— P.480—484.
3. Arm J.P., Lee T.H. Sulphidopeptide leukotriene in asthma // *Clin. Sci.*— 1993.— Vol.84.— P.501—510.
4. Barnes N.C., Kuitert L. Influence of leukotriene antagonists on baseline pulmonary function and asthmatic responses // *Adv. Prostagland. Thrombox. Leukotr. Res.*— 1994.— Vol.22.— P.217—226.
5. Barnes P.J., Lee T.H. Recent advances in asthma // *Postgrad. Med. J.*— 1992.— Vol.68.— P.942—953.
6. Bateman E.D., Holgate S.T., Binks S.M., Tams I.P. A multicentre study to assess the steroid — sparing potential of Accolate (zafirlucast; 20 mg bd) // *Allergy.*— 1995.— Vol.50, Suppl.26.— P.320.
7. Becker A.B., Black C., Lilley M.K. et al. Antiasthmatic effects of leukotriene biosynthesis inhibitor (MK-0591) in allergic dogs // *J. Appl. Physiol.*— 1995.— Vol.78.— P.615—622.
8. Bel E.H., Tanaka W., Spector R. et al. MK-886, an effective oral leukotriene biosynthesis inhibitor on antigen-induced early and late asthmatic reactions in man // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.A31.
9. Bel E.H., van der Veen H., Kramps J.A. et al. Maximal airway narrowing to inhaled leukotriene D4 in normal subjects // *Ibid.*— 1987.— Vol.136.— P.979—984.
10. Bisgaard H., Groth S., Madsen F. Bronchial hyperreactivity to leukotriene D4 and histamine to exogenous asthma // *Br. Med. J.*— 1985.— Vol.290.— P.1468—1471.
11. Bochnowicz J., Underwood D.C. Dose-dependent mediation of leukotriene D4-induced airway microvascular leakage and bronchoconstriction in the guinea-pig // *Prostagland. Leukotr. Essent Fatty Acids.*— 1995.— Vol.52.— P.403—411.
12. Bone R.C. Asthma: new treatments will improve disease management // *Clin. Pulmon. Med.*— 1995.— Vol.2, № 5.— P.249—257.
13. Boot J.R., Bond A., Thomas K.H. et al. The pharmacology of LY 290324 in the guinea-pig: an orally active, potent and selective cysteinyl leukotriene receptor antagonist // *Eur. J. Pharmacol.*— 1993.— Vol.231.— P.83—89.
14. Borgeat P., Samuelsson B. Leukotrienes: Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol.76.— P.3213—3217.
15. Brooks D.W., Summers J.B., Stewart A.O. et al. Novel inhibitors of leukotriene biosynthesis // *Perspectives in Medicinal Chemistry.*— Weinheim, 1993.— P.119—134.
16. Busse W.W., Gaddy J.N. The role of leukotriene antagonists and inhibitors in the treatment airway disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.103—107.
17. Brideau C., Chan C., Charleson S. et al. Pharmacology of MK-0591, a potent orally active leukotriene biosynthesis inhibitor // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*— 1992.— Vol.70.— P.799—807.
18. Busse W.W., Gaddy J.N. The role of leukotriene antagonists and inhibitors in the treatment of airway disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143, Pt 2.— P.S103—S107.
19. Calhoun W.J., Lavins B.J., Glass M. Effect of 'Accolate' (zafirlucast) on bronchoalveolar lavage fluid (BAL) after segmental antigen bronchoprovocation (SBP) in patients with mild to moderate asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, Pt 2.— P.A42.
20. Calverley P.M.A. Asthma // *Postgrad. Med. J.*— 1996.— Vol.72.— P.12—18.
21. Carruthers N.I., Kaminski J.J. Recent developments with investigational drugs potentially useful in the treatment of allergic and inflammatory disorders // *Exp. Opin. Invest. Drugs.*— 1995.— Vol.4.— P.1021—1025.
22. Carter G.W., Young P.R., Albert D.R. et al. 5-Lipoxygenase inhibitory activity of Zeleuton // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1991.— Vol.256.— P.929—937.
23. Chanarin N., Johnston S.L. Leukotrienes as a target in asthma therapy // *Drugs.*— 1994.— Vol.47.— P.12—24.
24. Christie P.E., Tagari P., Ford-Hutchinson A.W. et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.1025—1029.
25. Chung K.F. Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors: potential breakthrough in asthma therapy // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8.— P.1203—1213.
26. Dahlen B. Leukotrienes as mediators of asthma induced by aspirin and allergen 1993, 1-68 // ISBN: 91-628-0961-X.
27. Dahlen B., Dahlen S.E. Leukotrienes as mediators of airway obstruction and inflammation in asthma // *Clin. Exp. Allergy.*— 1995.— Vol.25, Suppl. 2.— P.50—54.
28. Dahlen B., Zetterstrom O., Bjorck T. et al. The leukotriene antagonist ICI-204219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge with allergen in atopic asthmatics // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7.— P.324—331.
29. Dahlen S.E., Bjork J., Hedqvist P. et al. Leukotrienes promotes plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules: *in vivo* effects with relevance to the acute inflammatory response // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1981.— Vol.78.— P.3887—3891.
30. Dahlen S.E., Dahlen B., Kumlin M., Bjoerck T., Ihre E. Clinical and experimental studies of leukotrienes as mediators of airway obstruction in humans // *Adv. Prostagland. Thrombox. Leukotr. Res.*— 1994.— Vol.22.— P.155—166.
31. Dahlen S.E., Hedqvist P., Hammarstrom S., Samuelsson B. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi // *Nature.*— 1980.— Vol.288.— P.484—486.
32. Daines R.A., Chambers P.A., Pendrak I. et al. Trisubstituted pyridine leukotriene B4 receptor antagonists: synthesis and structure-activity relationships // *J. Med. Chem.*— 1993.— Vol.36.— P.3321—3332.
33. Dixon R.A.F., Diehl R.E., Opas E. et al. Requirement of a 5-lipoxygenase protein for leukotriene synthesis // *Nature.*— 1990.— Vol.343.— P.282—284.
34. Drazen J. The role of leukotrienes in asthma. Mediating the inflammation in asthma // *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Satellite Symposium.*— Rotterdam, 1993.— P.4.
35. Drazen J.M., Austen K.F. Leukotrienes and airway responses // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.985—988.
36. Drazen J.M., Lilly C.M., Sperling R., Rubin P., Israel E. Role of cysteinyl leukotrienes in spontaneous asthmatic responses // *Adv. Prostagland. Thrombox. Leukotr. Res.*— 1994.— Vol.22.— P.251—262.
37. Evans T.W., Rogers D.F., Aursudkij B. et al. Regional and time-dependent effects of inflammatory on airway microvascular permeability in the guinea-pig // *Clin. Sci.*— 1989.— Vol.76.— P.479—485.
38. Findlay S.R., Barden J.M., Easley C.B. et al. Effect of the oral leukotriene antagonist JCJ 204. 219 on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.1040—1045.
39. Floreani A., Robbins R., Melson J., Rennard S. Inhibitory effect of LTD4 receptor antagonist 'Accolate on agonist-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.*— 1996.— Vol.76.— P.98.
40. Ford-Hutchinson A.W., Bray M.A., Doig M.E. et al. Leukotriene B: a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes // *Nature.*— 1980.— Vol.286.— P.264.
41. Foster A., Chan C.C. Peptide leukotriene involvement in pulmonary eosinophil migration upon antigen challenge in the actively sensitized guinea pig // *Arch. Allergy Appl. Immunol.*— 1991.— Vol.96.— P.279—284.
42. Friedman B.S., Bel E.H., Buntinx A. et al. Oral leukotriene inhibitor (MK-886) blocks allergen-induced airway responses // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147.— P.839—844.
43. Fujimura M., Sakamoto S., Kamio Y. et al. Effect of a leukotriene antagonist ONO-1078 on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma // *Respir. Med.*— 1993.— Vol.87.— P.133—138.
44. Fuller R.W., Black P.N., Dolley C.T. Effect of the oral leukotriene D4 antagonist LY 171883 on inhaled and intradermal challenge with antigen and leukotriene D4 in atopic subjects // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.83.— P.939—944.
45. Gaddy J.N., Buch R.K., Margoleske D. et al. The effects of leukotriene D4 antagonist (MK 571) in mild to moderate asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.195.

46. Gaddy J.N., Margoleske D.J., Buch R.K. et al. The effects of a potent and selective leukotriene D4 antagonist (MK 571) in moderate asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.358—363.
47. Gillard J., Ford-Hutchinson A.W., Chan C. et al. MK-886, njvel orally active leukotriene biosynthesis inhibitor // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*— 1989.— Vol.67.— P.456—464.
48. Glass M. Initial results with oral administration of ICI 204219 // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1991.— Vol.629.— P.143—147.
49. Haahntela T. The importance of inflammation in early asthma // *Respir. Med.*— 1995.— Vol.89, № 7.— P.461—462.
50. Harris R.R., Carter G.W., Bell R. et al. Clinical activity of leukotriene inhibitors // *Int. J. Immunopharmacol.*— 1995.— Vol.17.— P.147—156.
51. Hay D.W.P., Muccietelli R.M., Tucker S.S. et al. Pharmacologic profile of SK&F 104353: a novel, potent and selective peptidoleukotriene receptor antagonist in guinea pig and human airways // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1987.— Vol.243.— P.474—481.
52. Hay D.W.P., Torphy T.J., Undem B.J. Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks // *Trends Pharmacol. Sci.*— 1995.— Vol.16.— P.304—309.
53. Hoover R.L., Karnovsky M.J., Austen K.F. et al. Leukotriene B4 action on endothelium mediates augmented neutrophil/endothelial adhesion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1984.— Vol.81.— P.2191—2193.
54. Hui K.P., Barnes N.C. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist // *Lancet.*— 1991.— Vol.337.— P.1062.
55. Hui K.P., Taylor J.K., Taylor G.W. et al. Effect of 5-Lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway responses after allergen challenge in asthmatic patients // *Thorax.*— 1991.— Vol.46.— P.184—189.
56. Hutchinson J.H., Reindeau D., Brideau C. et al. Thiopyrano [2, 3, 4 — cd] indoles as 5-Lipoxygenase inhibitors: synthesis, biological profile // *J. Med. Chem.*— 1994.— Vol.37.— P.1153—1164.
57. Ishichara Y., Uchida Y., Kitamura S. Measurement of leukotrienes in peripheral venous blood from patients with bronchial asthma // *Clin. Res.*— 1985.— Vol.33.— P.466A.
58. Israel E., Dermarkarian R., Rosenberg M. et al. The effects of 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold dry air // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1740—1744.
59. Israel E., Drazen J., Cohn J., Rubin P. A double blind multicenter study of Zileuton, a potent 5-Lipoxygenase inhibitor versus placebo in the treatment of spontaneous asthma in adults // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.236—238.
60. Israel E., Rubin P., Kemo J.P. et al. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild-to-moderate asthma // *Ann. Intern. Med.*— 1993.— Vol.119.— P.1059—1066.
61. Jacobs R.T., Veale C.A., Wolanin D.J. Pulmonary and antiallergy agents // *Annu. Rep. Med. Chem.*— 1992.— Vol.27.— P.109—118.
62. Jones T.R., Zamboni R., Belley M. et al. Pharmacology of L-660711 (MK 571): a novel potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*— 1989.— Vol.67.— P.17—28.
63. Joris J., Majno G., Corey E.J., Lewis R.A. The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4. Endothelial contraction // *Am. J. Pathol.*— 1987.— Vol.126.— P.19—24.
64. Kaliner M.A. Allergic inflammation and asthma // *Prog. Allergy Clin. Immunol.*— 1994.— Vol.3.— P.301—304.
65. Kikawa V., Hosoi S., Inoue V. et al. Exercise-induced urinary excretion of leukotriene E4 in children with atopic asthma // *Pediatr. Res.*— 1991.— Vol.29.— P.455.
66. Knapp H.R. Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with an orally active 5-lipoxygenase inhibitor // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1745—1748.
67. Konig W., Schonfeld W., Raaulf M. et al. The neutrophil and leukotrienes — basic in health and disease // *Eucosanoids.*— 1990.— Vol.3.— P.1—22.
68. Krell R.D., Aharony D., Buckner C.K. et al. The preclinical of ICI 204219, a peptide leukotriene antagonist // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.978—987.
69. Kumlin M., Dahlen B., Bjouck T. et al. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4 and histamine in asthmatics // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.96—103.
70. Labat C., Ortiz J.L., Norel X. et al. A second cysteinyl leukotriene receptor in human lung // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1992.— Vol.63.— P.800—805.
71. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T. et al. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways // *Lancet.*— 1993.— Vol.341.— P.989—990.
72. Lam S., Chan H., LeRiche J.C. et al. Release of leukotrienes in patients with bronchial asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.81.— P.1711—1717.
73. Lammers J.W., Cheng J.B. Early efficacy data with a newer generation of LTD4 antagonists in anti-asthma trials // *Pulmon. Pharmacol.*— 1992.— Vol.5.— P.121—125.
74. Lay S.R., Barden J.M., Easley C.B. et al. Effect of the oral leukotriene antagonist JCI 204219 on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.1040—1045.
75. Larsen J.S. Leukotriene — receptor antagonists and 5 — lipoxygenase inhibitors in asthma // *Ann. Pharmacother.*— 1993.— Vol.27.— P.898—903.
76. Lazarus S.T., Lavins B.J., Wong H., Watts M.J., Minkwitz M.C. Effect of oral 'Accolate' on sulfur dioxide (SO2) — induced bronchoconstriction in patients with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, Pt 2.— P.A41.
77. Maclouf J., Fitzpatrick F.A., Murphy R.C. Transcellular biosynthesis of eicosanoids // *Pharmacol. Res.*— 1989.— Vol.21.— P.1—7.
78. Makker H.K., Lau L.C., Thomson H.W. et al. The protective effect of inhaled leukotriene D4 receptor antagonist ICI 204219 against exercise — induced asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147, Pt 1.— P.1413—1418.
79. Manning P.J., Rokach J., Malo J.-L. et al. Urinary leukotriene E4 levels during early and late asthmatic responses // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.86.— P.211—220.
80. Manning P.J., Watson R.M., Morgolske D.J. et al. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D4 receptor antagonist // *N. Engl. J. Med.*— 1990.— Vol.323.— P.1736—1739.
81. Margolske D., Bodman S., Dockhorn R. et al. The therapeutic effects of MK-571, a potent and selective leukotriene D4, receptor antagonist in patients with chronic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1991.— Vol.87.— P.309.
82. Marom Z.V.L., Shelhamer J.H., Bach M.K. et al. Slow-reacting substance, leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.126.— P.449—451.
83. Miller D.K., Gillard J.W., Vickers P.J. et al. Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production // *Nature.*— 1990.— Vol.343.— P.278—281.
84. Morris H.R., Taylor G.W., Piper P.J., Tippins J.R. Structure of slow reacting substance of anaphylaxis from guinea-pig lung // *Ibid.*— 1980.— Vol.285.— P.104—106.
85. Murphy R.C., Hammarstrom S., Samuelsson B. Leukotriene C: a slow-reacting substance from murine mastocytoma cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol.76.— P.4275—4279.
86. Nakai H., Konno M., Kosuge S. et al. New potent antagonist of leukotrienes C4 and D4 1. Synthesis and structure-activity relationships // *J. Med. Chem.*— 1988.— Vol.34.— P.84.
87. Nakagawa N., Obata T. Effect of a peptide leukotriene receptor antagonist, ONO-1078, on guinea-pig models of asthma // *Eur. J. Pharmacol.*— 1993.— Vol.235.— P.211—219.
88. Obata T., Okada Y., Motoishi M. et al. In vitro antagonism of ONO-1078, a newly developed antiasthma agent, against peptide leukotrienes in isolated guinea pig tissues // *Jap. J. Pharmacol.*— 1992.— Vol.60.— P.227—230.
89. O'Hickey S.P., Hawksworth J., Fong C.V. et al. Leukotrienes C4D4-E4 enhance histamine responsiveness in asthmatic airways // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.144.— P.1053—1057.
90. Ohmi Naoko, Tani C., Yamada K., Fukui M. Pharmacological profile of a novel, orally active leukotriene B4 antagonist, SM-15178 // *Inflammation.*— 1994.— Vol.18.— P.129—140.
91. Picado C., Ramis J., Rosello J. et al. Release of peptide leukotriene in to nasal secretions after local instillation of aspirin in

- sensitive asthmatic patients // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.145.— P.65—69.
92. *Piper P.J.* Formation and actions of leukotrienes // *Pharmacol. Rev.*— 1984.— Vol.64.— P.744—761.
93. *Piper P.J.* Leukotriene in airways and blood vessels // *Arzneim.-Forsch.*— 1989.— Bd 39.— S. 1005—1009.
94. *Piper P.J.* Leukotrienes: potent mediators of airway constriction // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*— 1985.— Vol.76, Suppl. 1.— P.43—48.
95. *Rasmussen J.B., Morgolskee D.J., Eriksson L.O. et al.* Leukotriene (LT) D₄ is involved in antigen-induced asthma: a study with the LTD₄ receptor antagonist MR-571 // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1991.— Vol.629.— P.436.
96. *Roquet A., Dahlen B., Ihre E. et al.* Cysteinyl-leukotriens and histamine account for predominant components of early and late phase airway obstruction evoked by allergen-challenge of asthmatics // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.154, № 4.— Pt 2.— P.A214.
97. *Rouzer C.A., Ford-Hutchinson A.W., Morten H.E.* MK-886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor, blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore challenged leukocytes // *J. Biol. Chem.*— 1990.— Vol.265.— P.1436—1442.
98. *Rouzer C.A., Kargman S.* Translocation of 5-lipoxygenase to the membrane in human leukocytes challenged with ionophore A23187 // *Ibid.*— 1988.— Vol.263.— P.10980—10988.
99. *Sakakibara H., Hirose K., Okawara S.* Peptidoleukotriene receptor antagonists // *Nippon Rinsho.*— 1996.— Vol.54.— P.3049—3055.
100. *Salari H., Borgeat P., Fournier M. et al.* Studies of the release of leukotrienes and histamine by human lung parenchymal and bronchial fragments upon immunologic and nonimmunologic stimulation // *J. Exp. Med.*— 1985.— Vol.162.— P.1904—1915.
101. *Samuelsson B.* Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reaction and inflammation // *Science.*— 1983.— Vol.220.— P.568.
102. *Satoh Y., Stanton J.L., Hutchinson A.J. et al.* Substituted Chromenes as potent, orally active 5-lipoxygenase inhibitors // *J. Med. Chem.*— 1993.— Vol.36.— P.3580—3594.
103. *Schroer K.* Pharmacology of allergic inflammation: new approaches to drug treatment by selective modulation of the formation and action of eicosanoids // *Allergologie.*— 1992.— Vol.15.— P.330—335.
104. *Shaw A., Krell R.D.* Peptide leukotrienes: current status of research // *J. Med. Chem.*— 1991.— Vol.34, № 4.— P.1235—1242.
105. *Smith M.J.H., Ford-Hutchinson A.W., Bray M.A.* Leukotriene B: a potential mediator of inflammation // *J. Pharm. Pharmacol.*— 1980.— Vol.32.— P.517—518.
106. *Smith L.J., Geller S., Edright L. et al.* Inhibition of leukotriene (LT) D₄-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects by the oral LTD₄ receptor antagonist ICI 204219 // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.A33.
107. *Tagari P., Becker A.B., Brideau C. et al.* Leukotriene generation and metabolism in dogs: inhibition of biosynthesis by MK-0591 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1993.— Vol.265.— P.416—425.
108. *Tagari P., Rasmussen J.B., Delore D. et al.* Comparison of urinary leukotriene E₄ and 16-carboxytetranordihydroleukotriene E₄ excretion in allergic asthmatics after inhaled antigen // *Eicosanoids.*— 1990.— Vol.3.— P.75—80.
109. *Taniguchi Y., Tamura G., Honma M. et al.* The effect of an oral leukotriene antagonist, ONO-1078, on allergen-induced immediate bronchoconstriction in asthmatic subjects // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.92.— P.507—512.
110. *Taylor I.K.* Cysteinyl leukotriene in asthma: current state of therapeutic evaluation // *Thorax.*— 1995.— Vol.50.— P.1005—1010.
111. *Taylor G.W., Black P., Turner N. et al.* Urinary leukotriene E₄ after antigen challenge in acute asthma and allergic rhinitis // *Lancet.*— 1989.— Vol.1.— P.584—588.
112. *Taylor I.K., O'Shaughnessy K.M., Choudry N.B. et al.* A comparative study in atopic subjects with asthma of the effects of salmeterol and salbutamol on allergen-induced bronchoconstriction, increase in airway reactivity and increase in urinary leukotriene E₄ excretion // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.89.— P.575—583.
113. *Taylor W.A.* Eicosanoids in asthma: the therapeutic options // *Perspectives in Medicinal Chemistry* / Ed. B. Testa, E. Kuburz et al.— Weinheim, 1993.— P.445—458.
114. *Virchow J.C., Kroegel C., Luttman W. et al.* Leukotriene-receptor-antagonists, 5-lipoxygenase-activating-protein inhibitors — a new form of therapy in bronchial asthma // *Allergologie.*— 1996.— Vol.19, № 1.— P.3—14.
115. *Wardlaw A.J., Hay H., Cromwell O. et al.* Leukotrienes, LTC₄ and LTD₄ in bronchoalveolar lavage in bronchial asthma and respiratory diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84.— P.19—26.
116. *WEI Er-Qing, XIN Xiao-Hua et al.* Effects of ONO-1078, a leukotriene antagonist, on cardiovascular responses induced by vagal stimulation, capsaicin, and substance P in guinea pigs // *Acta Pharmacol. Sin.*— 1995.— Vol.16.— P.485—488.
117. *Weiss J.W., Drazen J.M., Coles H.* Bronchoconstrictor effects of leukotriene C in humans // *Science.*— 1982.— Vol.216.— P.196—198.
118. *Whealan C.J.* Prospects for the development of new drugs for the therapy of respiratory diseases // *Drugs Today.*— 1996.— Vol.32.— P.295—311.
119. *Woodward D.F., Weichman B.M., Gill C.A., Wasserman M.A.* The effect of synthetic leukotrienes on tracheal microvascular permeability // *Prostaglandins.*— 1983.— Vol.25.— P.131—142.
120. *Zakrzewski J.T., Barnes H.C., Piper P.J.* Quantitation of leukotrienes in asthmatic sputum // *Br. J. Pharmacol.*— 1985.— Vol.19.— P.574.

Поступила 24.06.97.