

**М.М. Островський, д.м.н., професор, завідувач кафедри фізіотрії і пульмонології з курсом професійних хвороб,
О.І. Варунків, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»**

Роль антилейкотриєнових препаратів у лікуванні бронхіальної астми

Бронхіальна астма – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, лікування якого є однією з найсерйозніших проблем охорони здоров'я у всьому світі (Ю.І. Фещенко, 2011). Щорічно ця патологія забирає життя понад 250 тис. осіб у всьому світі. При цьому кількість хворих з діагнозом «бронхіальна астма» стрімко зростає, збільшуючись удвічі кожні 15 років. За даними ВООЗ, сьогодні у світі налічується близько 300 млн хворих на бронхіальну астму, а до 2025 р. експерти ВООЗ прогнозують збільшення цієї цифри ще на 100 млн. І хоча астма поширена у всіх вікових групах, основний контингент хворих становлять особи працездатного віку та діти.

Незважаючи на те що бронхіальна астма – це патологія, яку повністю вилікувати поки що неможливо, пацієнти з таким діагнозом можуть жити повноцінним життям. Багато відомих зірок і навіть спортсменів, такі як Девід Бекхем, Френк Лемпард, Джессіка Альба, з дитинства хворіють на бронхіальну астму, що не заважає їм досягати значних успіхів у кар'єрі. Необхідно розуміти, що основним принципом лікування бронхіальної астми є постійне застосування проти-запальної терапії, спрямованої на контроль патології: зменшення кількості хронічних симптомів і попередження загострень захворювання. Вважають, що бронхіальна астма під контролем, якщо у хворого відсутні нічні і денні симптоми, немає виражених загострень, немає необхідності або існує знижена потреба у швидкодіючих симптоматичних засобах (β_2 -агоністах), зберігається нормальна життєва активність, у тому числі фізична, спостерігаються нормальні (чи близькі до нормальних) показники функції зовнішнього дихання.

У зв'язку з тим, що в основі розвитку бронхіальної астми лежить хронічний запальний процес у бронхіальному дереві, інгаляційні глюкокортикоїди, які володіють високою протизапальною активністю, розглядають сьогодні як препарати першого ряду в лікуванні цього захворювання. Однак в останні роки все більш пильну увагу фахівців привертають лікарські препарати з антилейкотриєновим механізмом дії – завдяки їх появі з'явилася можливість зробити новий важливий крок у лікуванні зазначеної патології. Використання антилейкотриєнових препаратів у наш час розглядають як альтернативний метод лікування бронхіальної астми, що дає змогу знизити обсяг гормональної терапії завдяки впливу на лейкотриєновий шлях розвитку запалення, на який не впливають інгаляційні кортикостероїди, забезпечити високий комплаєнс пацієнтів і досягти стійкої та тривалої ремісії. Оскільки лейкотриєни відіграють істотну роль у реалізації алергічного запалення бронхів, лікування антилейкотриєновими препаратами, імовірно, сприятиме зменшенню частоти і ступеня вираження загострень, потреби в β_2 -агоністах і зниженню неспецифічної гіперреактивності бронхів.

У розвитку астми провідна роль належить запаленню, у виникненні якого беруть участь багато клітин: еозинофіли, опасисті клітини, Т-лімфоцити. Це запалення призводить до повторних епізодів задишки, хрипів і кашлю, особливо вночі й ранкові години, та супроводжується поширеною обструкцією бронхіального дерева. Запалення також зумовлює посилення відповіді дихальних шляхів на різні подразники.

Для бронхіальної астми характерними є безліч хімічних медіаторів запалення, проте ключову роль тут відіграють цистеїнові лейкотриєни, які не тільки виступають потужними бронхоконстрикторами, а й беруть участь у підвищенні проникності судин і гіперсекреції слизу, вивільненні нейрорепетидаз, впливають на активацію еозинофілів, гіпертрофію гладкої мускулатури бронхів і депозицію колагену. Про біологічну роль лейкотриєнів та їх клінічний ефект свідчить і той факт, що у здорових осіб і астматиків провокаційний тест лейкотриєнами C_4 і D_4 призводить до бронхоспазму та селективного підвищення рівнів еозинофілів і нейтрофілів, які інфільтрують дихальні шляхи.

Вивчення лейкотриєнів розпочалося 1938 року з дослідження повільно реагуючої субстанції анафілаксії (SRS-A) британськими вченими Feldberg та Kellaway. Термін «лейкотриєни» (від слів «лейкоцит» і triene, що означає наявність трьох сполук із подвійними зв'язками) було введено шведським біохіміком Бенгтом Самуельсоном 1979 року. 1983 року Самуельсон ідентифікував лейкотриєни C_4 , D_4 і E_4 , а 1993 року L. Laitinen і співавт. описали ефект бронхоконстрикції, набряку тканин та секреції слизу в дихальних шляхах під час активації рецепторів цистеїнових лейкотриєнів у дихальних шляхах.

Основне місце синтезу лейкотриєнів в організмі людини – легені, аорта і тонкий кишечник. Найбільш інтенсивно синтез лейкотриєнів здійснюється альвеолярними макрофагами, нейтрофілами й еозинофілами. Під впливом специфічних стимулів – IgE, IgG, ендотоксинів, факторів фагоцитозу – з арахідонової кислоти утворюється лейкотриєн A_4 , ключовим енімом у синтезі якого є 5-ліпоксигеназа. Лейкотриєн A_4 у свою чергу може метаболізуватися в лейкотриєн B_4 або лейкотриєн C_4 . Лейкотриєн C_4 активно транспортується з клітин і в подальшому метаболізується в лейкотриєн D_4 і лейкотриєн E_4 .

Лейкотриєн E_4 в незмінному вигляді та у вигляді активних метаболітів екскретується сечею. У наш час метод визначення лейкотриєну E_4 в сечі широко використовують дослідники для оцінки рівня синтезу лейкотриєнів.

Лейкотриєни C_4 , D_4 і E_4 , відомі як «сульфидопептидні лейкотриєни» або «цистеїнові лейкотриєни», продукуються еозинофілами, опасистими клітинами, макрофагами, моноцитами і базофілами. Роль цистеїнових лейкотриєнів у патогенезі бронхіальної астми полягає в посиленні секреції слизу, гальмуванні її кліренсу, спазмі гладкої мускулатури бронхів, розвитку набряку, збільшенні вироблення катіонних білків, що пошкоджують епітеліальні клітини. Крім того, лейкотриєни

підсилюють хемотаксис еозинофілів, підвищують проникність кровоносних судин, сприяють міграції клітин, які беруть участь у розвитку запального процесу (активовані Т-клітини, опасисті клітини). У дослідженнях, проведених у лабораторних умовах, продемонстровано схожі за силою бронхоконстрикторні ефекти лейкотриєнів C_4 і D_4 , що в 1 тис. разів перевершує ефект гістаміну.

Лікарські препарати, які селективно впливають на лейкотриєнові патофізіологічні механізми, прийнято називати антилейкотриєновими. Сьогодні існує три групи препаратів, здатних впливати на синтез лейкотриєнів: інгібітори активності 5-ліпоксигенази, інгібітори 5-ліпоксигеназ-активуючого протеїну й антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Найбільш широко у клінічній практиці застосовують антагоністи лейкотриєнових рецепторів (зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст) та інгібітор біосинтезу лейкотриєнів зилеутон.

У дослідженнях *in vitro* продемонстровано, що антагоністи цистеїнових лейкотриєнів конкурують із лейкотриєном D_4 за зв'язок із рецепторами, які розміщені в мембранах клітин легень. Їх схожість із лейкотриєном D_4 перевищує природний ліганд приблизно у два рази. Антагоністи лейкотриєнів (зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст) блокують лейкотриєни D_4 і E_4 , що зумовлює скорочення гладкої мускулатури ізольованої трахеї морської свинки, але не блокує спазм, викликаний лейкотриєном C_4 . Під їх впливом зменшується концентрація медіаторів запалення в зоні розвитку запального процесу, гальмується заключна фаза антигеніндукованого бронхоспазму, забезпечується захист у разі різних подразнень. Антилейкотриєни ефективні при індукції бронхоспазму алергенами, холодним повітрям, фізичними вправами, аспірином.

Усі інгібітори рецепторів лейкотриєнів з різним ступенем активності попереджають лейкотриєн D_4 -індуковану бронхоконстрикцію. Вони блокують ранню та пізню відповідь на вплив антигена, негативні ефекти від впливу холоду й аспірину, збільшують об'єм форсованого видиху у пацієнтів з легкою і помірною астмою.

Зафірлукаст став першим антагоністом лейкотриєнових рецепторів, зареєстрованим у США 1997 року і схваленим для клінічного застосування у пацієнтів віком 12 років і старше. Клінічні плацебо-контрольовані дослідження продемонстрували здатність препарату не тільки знижувати бронхоспастичну відповідь після проби з метаколіном і різними алергенами при одноразовому використанні, а й послаблювати нічні і денні симптоми астми, а також зменшувати застосування β -адреноміметиків короткої



М.М. Островський

дії під час 6-тижневого курсу лікування. У плацебо-контрольованих дослідженнях зафірлукаст знижував високий рівень базофілів, лімфоцитів і гістаміну, зменшуючи стимульовану продукцію супероксидів альвеолярними макрофагами. Препарат однаковою мірою протидіє скороченню гладкої мускулатури під впливом усіх трьох пептидних лейкотриєнів – C_4 , D_4 й E_4 . Специфічність зафірлукасту доведено у клінічних дослідженнях, у яких продемонстровано, що препарат діє тільки на рецептори до лейкотриєнів, проте не взаємодіє з простагландиновими, тромбоксановими, холінергічними і гістаміновими рецепторами.

Зафірлукаст попереджує розвиток бронхоспазму, який виникає внаслідок впливу таких подразників, як холодне повітря і фізичне навантаження, а також послаблює ранні та пізні фази запальної реакції, викликаних різними алергенами (рослини, шерсть і лупа тварин, п'р'я, амброзія, змішані антигени). Терапевтично значимий ефект після призначення зафірлукасту розвивається протягом перших тижнів прийому, рідше – уже в перші дні.

Монтелукаст – єдиний антагоніст лейкотриєнових рецепторів, дозволений до застосування в Україні. Його схвалено для використання у дітей з шестирічного віку. Спорідненість монтелукасту до лейкотриєнових рецепторів, за даними досліджень *in vitro*, подібна до такої зафірлукасту.

Препарат має широкий терапевтичний діапазон (від 5 до 250 мг) і здатний інгібувати лейкотриєн D_4 -індуковану гостру бронхоконстрикцію у хворих із бронхіальною астмою. Під час тривалого застосування (протягом 8-12 тижнів) монтелукасту спостерігається значний бронхопротекторний ефект у хворих із легкою персистою формою астми та астмою фізичного навантаження після виконання стандартного шестихвилинного тредміл-тесту. Водночас у хворих значно знижується потреба в β -адреноміметиках після виконання фізичних вправ.

У наш час зилеутон – єдиний у світі доступний для клінічного використання препарат, який інгібує активність 5-ліпоксигенази. У США його дозволили до застосування у дорослих і дітей не молодше 12 років ще 1996 року. Результати клінічних спостережень свідчать, що призначення зилеутону хворим на бронхіальну астму сприяє значному зростанню показників легеневої функції як при короткочасному, так і тривалому використанні. При цьому бронходилатуючий ефект препарату спостерігали вже через 1-2 год після одноразового введення. Тривале застосування зилеутону у дорослих пацієнтів із легкими й помірними проявами бронхіальної астми зумовлює не тільки

Продовження на стор. 34.

М.М. Островський, д.м.н., професор, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб,
О.І. Варунків, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Роль антилейкотриєнових препаратів у лікуванні бронхіальної астми

Продовження. Початок на стор. 33.

зростання показників функції зовнішнього дихання, а й зниження потреби у використанні β -адреноміметиків, послаблення симптомів астми та значне зменшення рівня LTE4 в сечі.

Відкритим поки що залишається питання про здатність антагоністів лейкотриєнових рецепторів стати реальною альтернативою інгаляційним кортикостероїдам у лікуванні хворих з легким перебігом бронхіальної астми.

Комплексне використання препаратів дає змогу знизити дозу інгаляційних і системних стероїдів. Додавання монтелукасту або зафірлукасту до терапії середніми й високими дозами інгаляційних кортикостероїдів покращує функціональні показники легенів і сприяє зниженню більше ніж удвічі дози гормональних препаратів зі збереженням контролю над перебігом астми. In vivo виявлено, що продукція лейкотриєнів не знижується у хворих, які приймали кортикостероїди. Нещодавно проведені клінічні дослідження продемонстрували, що у хворих із недостатнім контролем бронхіальної астми додавання монтелукасту до терапії інгаляційними кортикостероїдами так само ефективно, як подвоєння дози будесоніду. У пацієнтів із поєднанням бронхіальної астми та алергічного риніту комбінація монтелукасту й будесоніду виявилася ефективнішою порівняно з подвоєною дозою будесоніду. Крім того, в іншому клінічному дослідженні продемонстровано, що у разі додавання беклометазону до терапії монтелукастом ще істотніше зменшується кількість еозинофілів периферійної крові. Отже, комбінована терапія антилейкотриєновими і гормональними препаратами більш раціональна.

Комбінація антагоністів лейкотриєнових рецепторів і антигістамінних препаратів приводить до достовірного інгібування ранньої і пізньої алергеноіндукованої астматичної відповіді у хворих на астму. Бронхопротекторний ефект був виражений значно слабше у разі застосування кожного з них у вигляді монотерапії.

Під час лікування антилейкотриєновими препаратами у хворих знижується потреба в β_2 -агоністах. У наш час обговорюються режими призначення модифікаторів лейкотриєнів як монотерапії. Оскільки ці препарати на відміну від β_2 -агоністів пролонгованої дії (сальметеролу, формотеролу) мають проти-запальні властивості, їх застосування у разі легкого перебігу бронхіальної астми є перспективним. Проте у групі хворих на астму, які приймали сальметерол у дозі 50 мкг двічі на добу в поєднанні з інгаляційними кортикостероїдами протягом чотирьох тижнів, було відмічено більш достовірне підвищення пікової швидкості видиху, ніж у хворих, які отримували комбіновану терапію зафірлукастом та інгаляційними кортикостероїдами.

Застосування модифікаторів лейкотриєнів у дітей

Роль модифікаторів лейкотриєнів у досягненні контролю над астмою у дітей широко вивчають у багатьох країнах. Монтелукаст уже дозволено до застосування

у дітей віком старше 2 років за кордоном, зафірлукаст використовують у лікуванні бронхіальної астми у дітей старше 6 років.

Було виявлено, що застосування цих препаратів дає змогу зменшити інтенсивність симптомів бронхіальної астми та покращити переносимість фізичного навантаження за умови прийому навіть одноразової дози. У хворих на астму середнього ступеня тяжкості зафірлукаст може стати альтернативою низьким і середнім дозам інгаляційних кортикостероїдів. Терапія монтелукастом може запобігти появі симптомів бронхоспазму після фізичного навантаження навіть у разі важкого перебігу астми у дітей.

Призначення антилейкотриєнових препаратів має важливе значення у лікуванні так званої аспіринової астми. Проявом цього синдрому є розвиток нападів бронхоспазму та/або риніту під час застосування аспірину та інших нестероїдних протизапальних засобів. Патогенез розвитку аспіринової астми пов'язаний із надмірною продукцією лейкотриєнів, які утворюються в результаті метаболізму арахідонової кислоти переважно 5-ліпоксигеназним шляхом. Тому під час лікування таких хворих терапевтична ефективність антилейкотриєнових засобів становить особливий інтерес. Дійсно, за даними A. Szczeklik (1999), застосування модифікаторів лейкотриєнів дає змогу не тільки блокувати аспіриновий бронхоспазм, а й полегшити позалегеневі (назальні, гастроінтестинальні, шкірні) прояви хвороби.

Згідно з даними контрольованих досліджень антилейкотриєнові препарати володіють досить високим профілем безпеки і майже позбавлені системних побічних ефектів. Найбільш частими побічними реакціями є диспепсичні розлади, діарея, головний біль та підвищення рівня печінкових ензимів (АСТ або АЛТ).

Однак необхідно пам'ятати, що за протизапальною ефективністю антилейкотриєнові препарати значно поступаються інгаляційним кортикостероїдам, які сьогодні залишаються золотим стандартом під час проведення тривалої терапії запального процесу в дихальних шляхах. Варто також зазначити, що хворим на астму властива індивідуальна чутливість до модифікаторів лейкотриєнів. Так, за даними S. Holgate (2000), третина пацієнтів з астмою не реагують на терапію цією групою препаратів. Серед хворих на аспіринову астму також є пацієнти, не чутливі до інгібіторів синтезу лейкотриєнів та їх рецепторів.

Таким чином, відкриття нового класу медіаторів запалення — лейкотриєнів, ідентифікація пов'язаних з ними рецепторів дали змогу започаткувати новий напрям у лікуванні бронхіальної астми на основі розробки інгібіторів лейкотриєнових рецепторів. Антилейкотриєнові препарати можна використовувати у разі легкої форми персистоючої бронхіальної астми як базову терапію у хворих зі стероїдофобією і як додаткову терапію у пацієнтів з більш тяжким перебігом захворювання.



В декабрі вийде номер *Medical Nature* / «Природная медицина®», посвященный вопросам здоровья семьи



Подписной индекс журнала — 49292

Подписаться на журнал «Природная медицина®» можно в любом отделении «Укрпочты»