

В.І. Попович, д.м.н., професор, **Н.А. Комашко**, **Я.І. Генік**, кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Використання антилейкотриєнових препаратів в оториноларингології

В останні роки зареєстровано значне підвищення частоти патології носа та приносних пазух як в абсолютних числах, так і в структурі загальної ЛОР-захворюваності. В Україні за останні роки захворюваність на риніти, риносинусити та ринофарингіти сягнула 489,9 випадку на 100 тис. населення [1]. Аналогічна тенденція спостерігається і в інших країнах. Аналізуючи структуру пацієнтів, які звернулися за допомогою до отоларинголога, можна помітити, що протягом останніх десятиліть приріст осіб із захворюваннями носа і пазух становив 1,5-2% на рік і досягнув показника 52%. Актуальність вивчення проблеми хронічних риносинуситів (ХРС) зумовлена ще й тим, що вона виходить далеко за рамки оториноларингології і тісно пов'язана з бронхолегеневою патологією, алергізацією організму і змінами в місцевому й системному імунитеті. ХРС часто стає відправним пунктом у розвитку хронічного бронхіту, пневмонії і бронхіальної астми (БА).

Проблема патогенезу, діагностики та лікування ХРС за останні десятиліття набула особливої гостроти. Захворювання цієї групи є особливо поширеними і мають тенденцію до прогресивного і злоякісного перебігу. Постійно зростає кількість осіб, які потребують серйозного комплексного лікування у зв'язку з поглибленням тяжкості патології.

На сучасному етапі існує загальноприйнята концепція щодо запального походження ХРС. З клінічної точки зору це хронічне рецидивуюче запальне захворювання верхніх дихальних шляхів, яке супроводжується дифузною інфільтрацією еозинофільними гранулоцитами всіх шарів слизової оболонки, а просвіт носової порожнини і приносних пазух заповнений слизом, який містить велику кількість еозинофілів. Запальний процес зберігається навіть за відсутності значимих клінічних проявів, проте етіологію і патогенез такого запального процесу для більшості клінічних варіантів ХРС остаточно не з'ясовано. Сьогодні є певна ясність щодо механізмів розвитку алергічних ринітів (АР) – інтермітуючого (сезонного) і персистуючого (цілорічного). В їх основі лежать імунологічні механізми, які реалізуються за будь-яким із чотирьох відомих типів гіперчутливості. Імунологічна реакція антиген-антитіло відбувається в слизовій оболонці дихальних шляхів незалежно від типу алергічної реакції. Як наслідок, розвивається ланцюг послідовних фаз (імунологічна, патохімічна і патофізіологічна), які визначають клінічну картину (рис. 1). Рання фаза алергічної реакції розвивається протягом кількох хвилин після контакту з алергеном. Зв'язування алергену зі специфічним IgE, фіксованим на опасистих клітинах, зумовлює активацію цих клітин і виділення ними медіаторів запалення. Характер ранньої (гострої) фази запальної відповіді певною мірою залежить від дії преформованих

факторів запалення, найяскравішим представником яких є гістамін. Пізня фаза запальної відповіді розвивається через 4-6 і більше годин, а весь перебіг запального процесу регулюється переважно ендогенними хімічними речовинами, які з'являються у вогнищі пошкодження (медіаторами запалення). Для АР характерними є безліч хімічних медіаторів запалення, проте ключову роль відіграють продукти метаболізму арахідонової кислоти – цистеїнілові лейкотриєни.

Арахідонова кислота утворюється з мембранних фосфоліпідів як прямий продукт дії ферменту фосфоліпази А або супутній продукт перетворень, індукованих фосфоліпазою С. Процес руйнування клітинних мембран і утворення арахідонової кислоти посилюється на тлі активації різних типів клітин, особливо тих, які беруть участь у розвитку запалення, тому продукти подальшого перетворення арахідонової кислоти – ейкозаноїди – належать до медіаторів запалення.

Найбільш принциповим є роздвоєння шляхів метаболізму арахідонової кислоти, які каталізуються двома ферментами – циклооксигеназою і 5-ліпоксигеназою. Лейкотриєни є продуктами ліпоксигеназного шляху. Основне місце синтезу лейкотриєнів в організмі людини – легені, аорта і тонкий кишечник. Під впливом специфічних стимулів – IgE, IgG, ендотоксинів, факторів фагоцитозу – найбільш активно синтез лейкотриєнів здійснюється альвеолярними макрофагами, нейтрофілами й еозинофілами.

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.

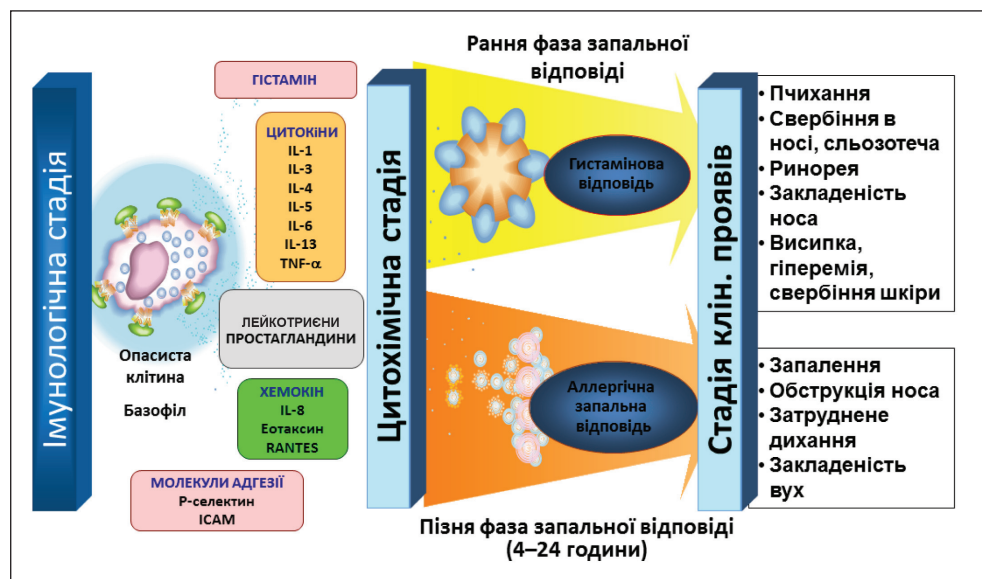


Рис. 1. Етапи і механізми розвитку алергічної реакції



В.І. Попович

поліпозного риносинуситу, БА і маніфестації непереносимості нестероїдних протизапальних препаратів. Власне персистуючому запаленню і відводиться основна патогенетична роль у розвитку інтермітуючого або персистуючого алергічного чи псевдоалергічного риніту і часто – супутньої БА.

Розшифровка патогенетичного ланцюга захворювання, тобто знання всіх механізмів, за якими воно розвивається, є необхідною умовою реалізації лікувальної стратегії за принципом втручання в патогенез, адже саме таке лікування фактично рівнозначне етіологічному, оскільки хоча й не усувається першопричина, ланцюг патологічного процесу і, відповідно, патологічний фенотип (хвороба) не прогресує і набуває контрольованого перебігу.

У разі застосування патогенетичних підходів до терапії виходять з того, що основною ланкою розвитку АР є хронічний запальний процес, який має постійний, персистуючий характер. У зв'язку з цим інгаляційні глюкокортикоїди, які володіють високою проти-запальною активністю, розглядають сьогодні як препарати першого вибору в лікуванні майже всіх форм захворювання, за винятком легкої форми інтермітуючого риніту (рис. 2). Однак в останні роки все більшу увагу

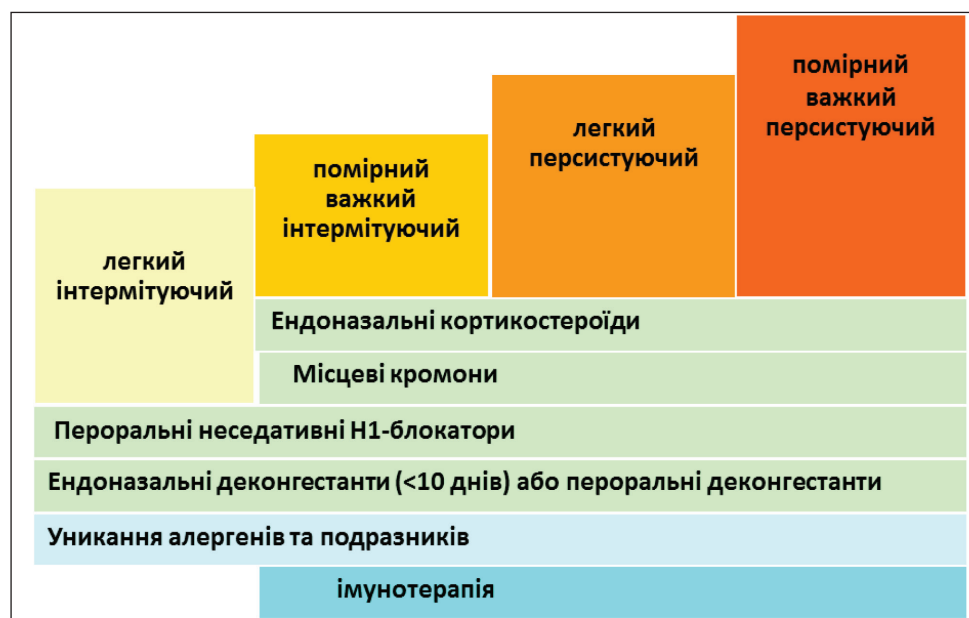


Рис. 2. Лікування алергічного риніту (ARIA, 2010)

В умовах посиленого синтезу лейкотриєни реалізують свій біологічний ефект у тканинах, причому переважно в слизовій оболонці дихального тракту. Ці ефекти через відповідні патохімічні і патофізіологічні механізми проявляються у розвитку алергічного чи псевдоалергічного хронічного запального процесу по всій площині дихального тракту. Псевдоалергічний характер запалення спостерігається у хворих із так званим неалергічним еозинофільним ринітом, коли він викликаний порушенням метаболізму арахідонової кислоти. У таких пацієнтів риніт є першим проявом аспіринової тріади: рецидивуючого

фахівців привертають препарати з антилейкотриєновим механізмом дії – лікарські засоби, які селективно впливають на лейкотриєнові патофізіологічні механізми запалення. Їх використання зумовлене недостатньою клінічною ефективністю гормональної терапії, особливо у разі тяжкого й середньотяжкого перебігу захворювання. In vivo виявлено, що продукція лейкотриєнів не знижується у хворих, які приймали кортикостероїди. В експериментальних дослідженнях показано, що антагоністи рецепторів

Продовження на стор. 56.

В.І. Попович, д.м.н., професор, Н.А. Комашко, Я.І. Генік, кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Використання антилейкотриєнових препаратів в оториноларингології

Продовження. Початок на стор. 55.

лейкотриєнів сприяли зменшенню кількості запальних клітин (лімфоцитів та еозинофілів) у бронхоальвелярній рідині. Продемонстровано, що *in vitro* антагоністи цистеїнілових лейкотриєнів конкурують з лейкотриєном D₄ за зв'язок із рецепторами, які присутні в мембранах легеневої клітин морських свинок і людини. Антагоністи лейкотриєнів блокують лейкотриєни D₄, E₄, під їх впливом зменшується концентрація медіаторів запалення в зоні його розвитку, а також вони блокують ефекти, які виникають під впливом аспірину.

Існує три групи препаратів, здатних впливати на синтез лейкотриєнів: інгібітори активності 5-ліпоксигенази, інгібітори 5-ліпоксигеназактивуючого протеїну й антагоністи лейкотриєнових рецепторів (рис. 3). Монтелукаст є антагоністом лейкотриєнових рецепторів і єдиним препаратом із цієї групи, дозволеним до застосування в Україні. Він схвалений для використання у дітей з 6-річного віку. Механізм дії препаратів цієї групи заснований на протидії ефектам лейкотриєнів на рівні їх рецепторів. Спорідненість монтелукасту щодо лейкотриєнових рецепторів, за даними досліджень *in vitro*, подібна до такої інгібіторів активності 5-ліпоксигенази.

Поява антилейкотриєнових препаратів дозволяє зробити новий важливий крок у лікуванні АР і БА, причому досвід використання таких лікарських засобів у пацієнтів з БА значно більший. Призначення антилейкотриєнових препаратів сьогодні розглядають як альтернативний метод лікування БА, що дає змогу зменшити обсяг гормональної терапії завдяки дії на лейкотриєновий шлях розвитку запалення, на який не впливають інгаляційні глюкокортикоїди, забезпечити високий комплаєнс пацієнтів і досягти стійкої і тривалої ремісії. Згідно з прогнозами, оскільки лейкотриєни відіграють істотну роль у реалізації алергічного запалення бронхів, лікування антилейкотриєновими препаратами, ймовірно, сприятиме зменшенню частоти і ступеня вираження загострень, потреби в β₂-агоністах та зниженню неспецифічної гіперреактивності бронхів. Комплексне використання цих лікарських засобів дозволяє зменшити дозу інгаляційних і системних стероїдів. У нещодавно проведених клінічних дослідженнях продемонстровано, що у пацієнтів із недостатнім контролем БА, поєднаної з АР, комбінація монтелукасту й будесоніду виявилася більш ефективною порівняно з подвоєною дозою будесоніду.

У патогенезі АР визначено провідну роль гістаміну в розвитку запалення (зокрема його ранньої фази) і респіраторних порушень, також доведено ефективність антигістамінних препаратів у лікуванні АР. Ці засоби є невід'ємною частиною комбінованої терапії будь-якої форми риніту (рис. 2), проте на відміну від АР їх користь у лікуванні БА є предметом дискусій.

В останні роки активно вивчається можливість використання антилейкотриєнових препаратів як у комбінації з антигістамінними препаратами, так і у вигляді монотерапії АР.

Результати клінічних досліджень свідчать про високу ефективність антилейкотриєнових препаратів у поєднанні з антигістамінними препаратами в лікуванні АР. Комбінована терапія монтелукастом (10 мг/добу) і цетиризином не поступається за ефективністю лікуванню мометазоном. В обох групах пацієнтів спостерігалось суттєве покращення назальної прохідності за даними функціональних досліджень, а також позитивна динаміка клінічних симптомів. Використання комбінації антагоністів лейкотриєнових рецепторів та антигістамінних препаратів зумовлює достовірне інгібування ранньої і пізньої фази запальної відповіді. Зазначені лікарські засоби зменшують виразність ринореї, закладеність носа та очних симптомів. Протекторний ефект був виражений значно слабше у разі застосування кожного з них у вигляді монотерапії.

монтелукастом у пацієнтів з БА в поєднанні із сезонним АР значно зменшує виразність симптомів обох захворювань.

Доведено високу ефективність і добру переносимість монтелукасту (10 мг/добу) як додаткового протизапального засобу у хворих на БА середньої тяжкості із супутніми захворюваннями носової порожнини, у яких спостерігалась непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів. Відмічено клінічне покращення перебігу як БА, так і захворювань носа та приносних пазух. Хворим на АР і з набряковою формою алергічного риносинуситу монтелукаст може бути рекомендований у вигляді монотерапії, а пацієнтам із назальними поліпами – в поєднанні з інтраназальними кортикостероїдами, доза яких може бути знижена на тлі лікування монтелукастом. В іншому клінічному дослідженні продемонстровано, що у разі додавання беклометазону до терапії монтелукастом ще більше зменшується кількість еозинофілів периферійної крові. Отже, комбінована терапія антилейкотриєновими і гормональними препаратами більш раціональна.

АР у дітей часто супроводжується аденоїдитом. Показано, що консервативна терапія монтелукастом дозволяє

- пероральні або топічні антигістамінні препарати та/або
- деконгестанти та/або
- інтраназальні кортикостероїди або
- антилейкотриєнові препарати (можлива заміна інтраназальних кортикостероїдів у разі необхідності їх тривалого використання)

Персистуючий риніт середньотяжкого та тяжкого перебігу:

- інтраназальні кортикостероїди (перша лінія терапії);
- інтраназальні кортикостероїди в поєднанні з деконгестантами (у разі виразного набряку);
- інтраназальні кортикостероїди в поєднанні з пероральними антигістамінними чи антилейкотриєновими препаратами у пацієнтів з виразним чханням, свербінням та іншими тяжкими проявами алергії (можлива заміна антигістамінних препаратів у разі необхідності тривалого використання).

Отже, впровадження в клінічну практику антилейкотриєнових препаратів дозволило досягти значних результатів у лікуванні АР. Однак поки що відкритим залишається питання про можливість призначення антилейкотриєнових препаратів пацієнтам з псевдоалергічною формою запалення верхніх дихальних шляхів, насамперед з аспіриновою тріадою, особливо за наявності поліпозу. Патогенез розвитку аспіринової тріади пов'язаний із надмірною продукцією лейкотриєнів, які утворюються в результаті порушення метаболізму арахідонової кислоти, що здійснюється переважно 5-ліпоксигеназним шляхом. Тому під час лікування таких хворих терапевтична ефективність антилейкотриєнових засобів викликає особливий інтерес. Дійсно, за нечисленими даними (А. Szczeklik), застосування модифікаторів лейкотриєнів дає змогу не тільки блокувати аспіриновий бронхоспазм, а й полегшити позалегеневі (назальні, гастроінтестинальні, шкірні) прояви хвороби.

Лікування АР, особливо його тяжких форм, – надзвичайно важке завдання, яке не завжди ефективно вирішується. Терапія цього захворювання має бути постійною і наполегливою, а використання фармакотерапевтичних засобів і, зокрема, антилейкотриєнових препаратів – тривалим, упродовж кількох або багатьох місяців. За даними контрольованих досліджень, антилейкотриєнові препарати володіють досить високим профілем безпеки і майже позбавлені системних побічних ефектів, навіть у разі тривалого застосування. Найбільш частими побічними реакціями є диспепсичні розлади, діарея, головний біль та підвищення рівня печінкових ензимів (АСТ або АЛТ).

Таким чином, відкриття нового класу медіаторів запалення – лейкотриєнів та ідентифікація пов'язаних з ними рецепторів дозволили започаткувати новий напрям у лікуванні АР на основі розробки препаратів, які є інгібіторами лейкотриєнових рецепторів. Відмічено значний позитивний вплив на виразність ринореї, закладеність носа й очних симптомів.

Антилейкотриєнові препарати можна використовувати у пацієнтів з легкою формою АР як базову терапію та альтернативу антигістамінним препаратам і топічним кортикостероїдам, особливо у хворих із стероїдофобією. У пацієнтів з більш тяжким перебігом захворювання інгібітори лейкотриєнів призначають як додаткову терапію. Системна протизапальна дія антилейкотриєнових препаратів є обґрунтованим для особливих показань до його застосування за наявності супутнього ураження трахеобронхіального дерева.

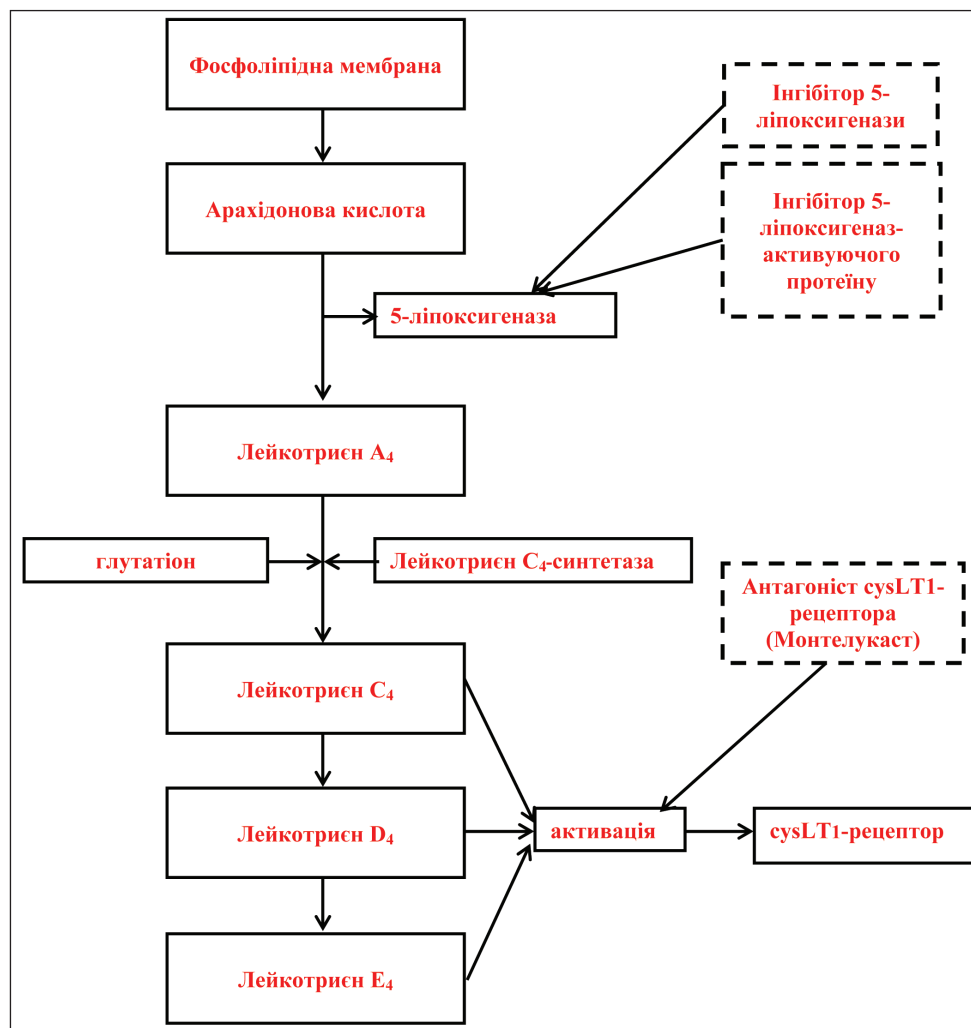


Рис. 3. Схема синтезу лейкотриєнів і механізми дії сучасних антилейкотриєнових препаратів

Ефективність антагоністів лейкотриєнових рецепторів як базисної терапії АР вивчалася в багатьох дослідженнях. Аналіз ефективності монтелукасту і лоратадину показав достовірне покращення стану хворих на сезонний АР на тлі лікування як антигістамінним препаратом, так і антагоністом лейкотриєнових рецепторів порівняно з групою плацебо, при цьому лоратадин значно поступався за ефективністю монтелукасту. Найкращих результатів досягнуто на тлі комбінованої терапії АР монтелукастом та лоратадином. Монтелукаст забезпечує тривалий стабільний ефект і має істотні переваги щодо впливу на нічні симптоми, що значно покращує якість життя хворих. У плацебо-контрольованому дослідженні за участі 815 пацієнтів встановлено, що базисна терапія

досягти зворотного розвитку гіпертрофії глоткового мигдалика у хворих на хронічний аденоїдит у поєднанні з АР. Комплексне використання антилейкотриєнового препарату й топічного стероїду є ефективним і більш пролонгованим методом порівняно з монотерапією монтелукастом.

На підставі результатів проведених досліджень ARIA (2010) рекомендовано такі схеми медикаментозного лікування АР залежно від форми і ступеня тяжкості:

Інтермітуючий риніт легкого перебігу:

- пероральні або топічні антигістамінні препарати та/або
- деконгестанти або
- антилейкотриєнові препарати.

Інтермітуючий риніт середньотяжкого перебігу і персистуючий риніт легкого перебігу: