

УДК 615.234

Лейкотриены и современный взгляд на применение их антагонистов в лечении бронхиальной астмы.

Пронина Ирина Владимировна

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера  
Минздрава России

Аннотация: Лейкотриены – это биологически активные вещества, производные жирных кислот и являющиеся местными и системными гормонами. Лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> относятся к цистеинил лейкотриенам, участвующим в бронхоконстрикции и воспалительной реакции при бронхиальной астме. Именно поэтому они были названы медленно реагирующей субстанцией анафилаксии (МРСА) еще в 1940г. А их химическая структура была открыта в конце 1970-х годов. Эти открытия привели к созданию антилейкотриеновых препаратов, используемых для лечения бронхиальной астмы. По механизму действия их можно разделить на 2 группы: блокаторы синтеза лейкотриенов и блокаторы лейкотриеновых рецепторов. К 1-ой группе относятся Зилеутон, а ко 2-ой Зафирлукаст, Монтелукаст и др. Антилейкотриеновые препараты можно рассматривать как аналоги ингаляционных кортикостероидов или бэта-агонистов в терапии бронхиальной астмы или, наоборот, как сочетание с этими группами лекарственных средств. Таким образом, антилейкотриены теоретически могут иметь достаточно широкое применение в лечении БА. В данной статье мы рассмотрели результаты некоторых исследований по изучению эффективности антилейкотриенов в терапии бронхиальной астмы, а также привели рекомендации Российского респираторного общества по использованию антилейкотриенов в лечении БА.

Ключевые слова: лейкотриены, антилейкотриены, бронхиальная астма, Монтелукаст.

Лейкотриены - это биологически активные производные 20-углеродных полиненасыщенных жирных кислот. Они имеют широкий спектр биологической активности и выполняют функции как тканевых, так и системных гормонов.

История открытия лейкотриенов начинается в 1938 году, когда W. Feldberg и С.Н. Kellaway занимались изучением влияния яда кобры на легкие морских свинок и обнаружили в перфузате легких вещество, способное вызывать медленное, стойкое сокращение гладких мышц. В 1940 г. С.Н. Kellaway и E.R. Trethewie заметили, что это сокращение отличается по продолжительности от сокращения, вызываемого гистамином, и назвали новый медиатор медленно реагирующей субстанцией анафилаксии (МРС-А). В 1960 г. W. Brocklehurst заметил,

что при добавлении аллергена к фрагментам легкого, взятых у больного бронхиальной астмой, в них вырабатывается МРСА. Это свидетельствует о том, что МРС-А – медиатор, отвечающий за симптоматику бронхиальной астмы, так как он вызывает более длительный бронхоспазм, чем другой бронхоконстриктор, например, гистамин. А в конце 70-х ученым удалось выяснить, что МРС-А является лейкотриенами. И после этого открытия учеными были предприняты попытки создания лекарств, являющихся ингибиторами синтеза и антагонистами лейкотриенов, которые используются при лечении бронхиальной астмы. [2]

Синтез лейкотриенов – это сложный, многоступенчатый процесс, который начинается с отщепления арахидоновой кислоты от фосфолипидов цитоплазматической мембраны с помощью фермента фосфолипаза А<sub>2</sub>. Далее арахидоновая кислота может трансформироваться двумя путями: под влиянием циклооксигеназы она превращается в простагландины, а под влиянием липоксигеназной ферментной системы в лейкотриены. Липоксигеназная ферментная система относится к растворимым цитозольным ферментам, они обнаружены в цитоплазме альвеолярных макрофагах, тромбоцитах, тучных клетках и лейкоцитах. Наиболее важным ферментом является 5-липоксигеназа (5-ЛОГ). Арахидоновая кислота под воздействием комплекса 5-ЛОГ превращается в оксиэйкозатетраеновые кислоты, из которой в свою очередь образуется ЛТА<sub>4</sub>. Во внутриклеточной среде к ЛТА<sub>4</sub> под действием LTC<sub>4</sub>-синтазы присоединяется глутатион и образуется LTC<sub>4</sub>. Далее LTC<sub>4</sub> выходит во внеклеточную среду, где от него отщепляется остаток глутаминовой кислоты и образуется лейкотриен D<sub>4</sub>. LTE<sub>4</sub> образуется при отщеплении остатка глицина от LTD<sub>4</sub>. (рис.1) Лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> содержат цистеин, поэтому их называют цистеиновыми лейкотриенами. Именно цистеиниловые лейкотриены были названы МРС-А. Они имеют одно действие, но лейкотриен E<sub>4</sub> имеет меньшую активность. Ферментные системы, необходимые для синтеза лейкотриенов, были обнаружены в альвеолярных макрофагах, тучных клетках и лейкоцитах. А именно эозинофилы и тучные клетки являются основными эффекторами в патогенезе астмы. [4]

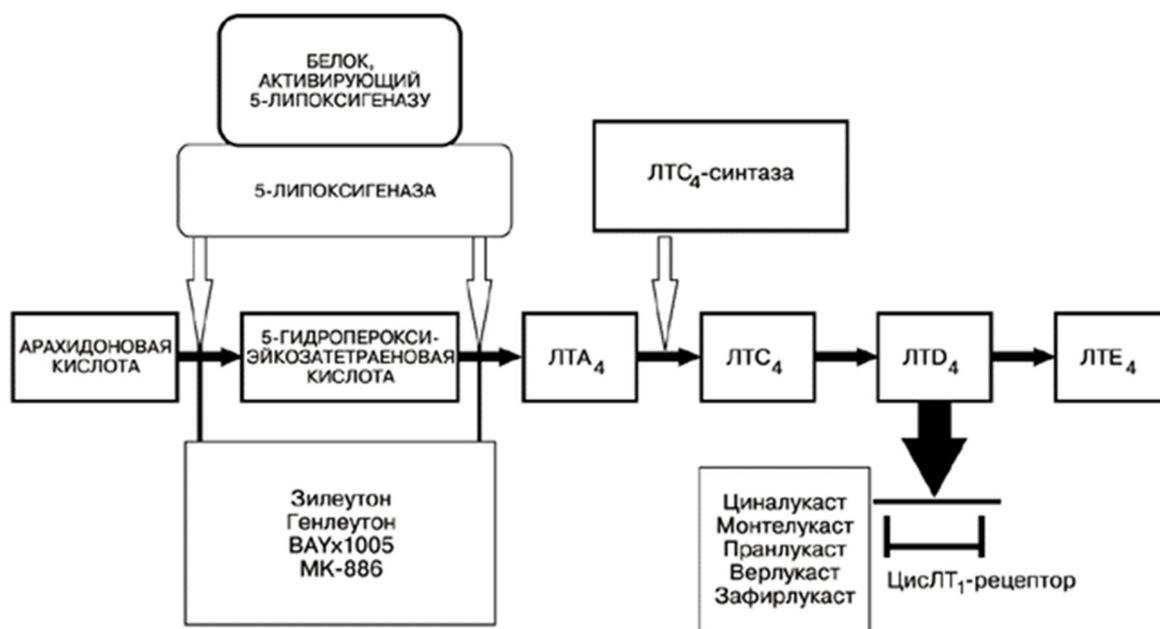


Рис. 1. Биосинтез цистеинил лейкотриенов.

Биологическое действие лейкотриенов опосредовано через рецепторы, которые относятся к группе пуриновых рецепторов, 7-кратно пронизывающих мембрану и связанных с G-белком. По специфическому связыванию с лигандами они делятся на 2 подкласса: связывающиеся с лейкотриеном B<sub>4</sub>, называемые BLT рецепторами, и цистеинил лейкотриеновые рецепторы – CysLTR. Эндогенными лигандами цистеинил лейкотриеновых рецепторов являются лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>.

Основное биологическое действие LTB<sub>4</sub> заключается в стимуляции хемотаксиса, активации макрофагов и синтезе хемокинов и цитокинов. Считается, что он играет важную роль в формировании гнойного воспаления, ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваниях. Однако его роль в патогенезе бронхиальной астмы не ясна, так как при использовании антагонистов рецепторов к LTB<sub>4</sub> для лечения БА симптоматика не меняется.[5]

Выделяют две разновидности цистеинил лейкотриеновых рецепторов: CysLTR1 и CysLTR2. Эксперименты на мышах с дефицитом CysLTR2 или сверхэкспрессией CysLTR2 в легких показали, что CysLTR2 не способствуют бронхоспазму, а скорее способствуют воспалению, проницаемости сосудов и фиброзу тканей. Цистеиниловые лейкотриены повышают экспрессию таких молекул адгезии, как P-селектин, который опосредует адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов в процессе острого воспаления. Модификаторы лейкотриенов могут снижать экспрессию цитокинов, блокируя их действия. Обратное явление также верно: цитокины могут модулировать экспрессию лейкотриенов. В целом цистеиниловые лейкотриены вызывают расширение периферических и сужение коронарных сосудов,

увеличивают проницаемость бронхов, подавляют пролиферацию лимфоцитов и способствуют их дифференцировке. Ингаляции LTE<sub>4</sub> увеличивают число эозинофилов в биоптате дыхательных путей, а ингаляции LTD<sub>4</sub> повышают число эозинофилов в мокроте больных с бронхиальной астмой. Также именно этот комплекс ответственен за медленную фазу бронхоспазма при бронхиальной астме. [2,5]

Это объясняет усугубление астматических приступов у больных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). У таких больных в бронхах увеличена экспрессия LTC<sub>4</sub>-синтазы, что приводит к увеличению продукции цистеиниллейкотриенов. Частичным объяснением этого явления может быть генетический полиморфизм гена LTC<sub>4</sub>-синтазы. Общий вариант промотора гена создает предрасположенность к аспириновой астме (АА) путем усиления эффекторного механизма бронхоконстрикции. Исследования с аспирином в сочетании с оценкой полиморфизма синтазы LTC<sub>4</sub> и экскреции LTC<sub>4</sub> с мочой указывают на некоторую гетерогенность среди пациентов с АА. Они тормозят образование простагландинов, высвобождая метаболический шунт арахидоновой кислоты в пользу лейкотриенов. Это проявляется в виде покраснений кожных покровов, приступов удушья и кашля, подъема температуры, конъюнктивита и отека Квинке. Степень аллергической реакции на НПВП зависит от антициклооксигеназной активности препарата и его количества. К препаратам с высокой антициклооксигеназной активностью относятся салицилаты (аспирин), полициклические кислоты (индометацин, толметин), ненасыщенные жирные кислоты (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота), оксикамы (пироксикам, лорноксикам). [5]

Исходя из выше сказанного для лечения бронхиальной астмы, особенно у пациентов с непереносимостью НПВП, можно применять препараты, действующие на лейкотриеновую систему – антилейкотриены. С теоретической точки зрения, подавить активность лейкотриенов можно двумя путями: первый, это ингибировать их синтез, воздействуя на ферментную систему (в настоящее время удалось ингибировать только фермент 5-липоксигеназу), а второй это препятствовать связыванию лейкотриенов с их рецепторами. На рисунке 1 также показаны основные места действия различных антилейкотриенов. [4]

К первой группе этих препаратов относятся zileuton (Zileuton) и генлеутон. Они являются антагонистами белка, активирующего 5-липоксигеназу. Ко второй антагонисты цистеинил лейкотриеновых рецепторов (CysLTR) – зафирлукаст (Zafirlucast), монтелукаст, циналукаст.

Зилеутон принимают перорально и он быстро всасывается. Жирная пища стимулирует его абсорбцию. При первом прохождении через печень из него образуются глюкурониды.

Максимальная концентрация в крови наблюдается через 1,8-2,5 ч. Метаболиты выделяются почками.  $t_{\frac{1}{2}} \sim 1-2,3$  ч. Препарат рекомендован для применения взрослым. [3]

Результаты исследования A.R. Fischer et al. Показали, что прием Зилеутона не только уменьшает воспаление дыхательных путей, но и снижает их реактивность, то есть уменьшается степень и скорость сужения бронхов после контакта с бронхоконстрикторами. [7] Зилеутон помимо лечения бронхиальной астмы может использоваться и при ревматоидном артрите и язвенном колите. При применении Зилеутона возможны побочные эффекты: лихорадка, миалгия, утомляемость, головокружения, головная боль, диспепсия, повышение уровня трансаминаз и другие. [3]

Зафирлукаст избирательно и длительно блокирует рецепторы для LTE4 и LTD4 и обладает выраженным противовоспалительным действием. При бронхиальной астме это проявляется в виде уменьшения проницаемости сосудов, снижения отека слизистой, секреции густой мокроты, расширения бронхиол. Также было замечено, что зафирлукаст блокирует микросомальные ферменты, что сказывается на метаболизме и фармакокинетики других лекарств. Клинический эффект препарата развивается примерно через одни сутки, поэтому он используется для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. Для купирования острых астматических приступов данный препарат не пригоден. Но он может использоваться в совокупности с быстродействующими антиастматическими лекарственными средствами. [6] Применение зафирлукаста может вызвать такие побочные действия, как головная боль, гастрит, фарингит, миалгия, артралгия и другие.

Препарат принимается перорально, хотя эффективен и при ингаляции. Максимальная концентрация определяется через 3 часа. Принимать следует натощак, так как наличие пищевых масс в кишечнике уменьшает всасывание на 40%. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо. Его метаболиты выделяются кишечником и почками,  $t_{\frac{1}{2}} \sim 10$  ч. Рекомендован для применения взрослым и детям старше 5 лет. [3]

Также к блокаторам антилейкотриеновых рецепторов относится Монтелукаст. Он является избирательным антагонистом LTD4, но в отличие от Зафирлукаста не ингибирует микросомальные ферменты, поэтому не влияет на фармакокинетику других препаратов. Известно, что при блокаде CysLTR1 Монтелукастом значительно снижается эозинофильное воспаление, что сопровождается количественным уменьшением медиаторов: нейрокинина А и вещества Р в лаважной, назальной жидкости пациентов с полипозом носа и астмой, с непереносимостью НПВС или без нее. [8]

Монтелукаст вводится внутрь, всасывается быстро. Его абсорбция от состава пищи не зависит. Метаболиты выделяются в основном кишечником.  $t_{\frac{1}{2}} \sim 2,7-5,5$  ч. Область применения такая же, как и у Зафирлукаста, но препарат рекомендован для применения взрослым и детям старше 6 месяцев. [3]

Maĵak P и Stelmach I. в своей работе указали, что Монтелукаст, по-видимому, является лучшим вариантом терапевтического лечения астмы физического усилия. Интересно, что Монтелукаст может обладать некоторой профилактической активностью в отношении вирусных обострений астмы. Существуют убедительные доказательства клинической эффективности Монтелукаста при всех фенотипах астмы, что делает этот препарат наиболее универсальным вариантом лечения против астмы. Тем не менее, существует индивидуальная вариабельность ответа на Монтелукаст, которая наблюдается для всех лекарств, обычно используемых для лечения астмы. Из побочных эффектов могут быть головная боль, диспепсические расстройства, головокружения, кожные высыпания и другие.

Зафирлукаст и Монтелукаст, в настоящее время, активно не используются в связи с низкой эффективностью и высокой стоимостью. Однако они имеют и свои преимущества: простой режим лечения, 1-2-кратный прием и появление эффекта в течение 24 часов после приема препарата. Также на фоне приема антилейкотриенов возможно развитие синдрома Черджа-Стросса, однако этот факт требует дальнейшего изучения. И в современной медицинской практике антагонисты лейкотриенов не применяются для купирования приступов бронхиальной астмы. [8]

Антилейкотриены могут служить альтернативой монотерапии ингаляционными кортикостероидами при лечении легкой персистирующей астмы у взрослых и детей. Но из-за плохого контроля над астмой и, как следствие, возникновения приступов, и последующего назначения кортикостероидов использование лейкотриенов для монотерапии бронхиальной астмы пока остается под вопросом. Однако применение ингибиторов синтеза лейкотриенов может снизить необходимость экстренного применения ингаляционных стероидов или системного лечения стероидами. [6]

Изучение Конкрейновской базы данных показало, что использование антилейкотриенов при астме менее эффективно, чем использование ингаляционных кортикостероидов (ИГКС). Была проведена оценка 14 экспериментов, 12 из которых были проведены у взрослых, одно у взрослых и подростков ( $\geq 12$  лет), одно у детей ( $\sim 10$  лет). Продолжительность вмешательства варьировала от 4 до 37 недель. Из антилейкотриеновых препаратов использовали монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст. У пациентов, получавших антилейкотриены больше, чем

кортикостероиды, наблюдалось увеличение обострений бронхиальной астмы. Из этого следует вывод, что применение кортикостероидов более эффективно. [7]

В нашей стране антилейкотриены обозначаются как дополнительная терапия в совокупности с ингаляционными кортикостероидами и являются альтернативой длительно действующим  $\beta_2$ -агонистам при персистирующей бронхиальной астме. Но по сравнению с  $\beta_2$ -агонистами монтелукаст менее эффективен и к тому же более дорогой.

Современная терапия бронхиальной астмы должна отвечать поставленным целям:

1. Достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени;
2. Минимизация рисков будущих обострений БА.

Именно поэтому был разработан специальный ступенчатый подход к ее лечению. Каждая ступень соответствует определенной выраженности клинических проявлений БА и представляет собой варианты ее терапии. По данной схеме антилейкотриены могут применять на 2, 3 и 4 ступенях.

На 2 ступени антилейкотриены рекомендуются для терапии пациентам с БА в сочетании с аллергическим ринитом, пациентам с вирусиндуцированной БА, с астмой физического усилия.

На 3 ступени – у детей младше 5 лет в качестве дополнения к терапии ИГКС; у детей старше 5 лет лечения БА в качестве дополнения к базисной терапии низкими/средними дозами ИГКС.

На 4 ступени детям 5-12 лет с неконтролируемым течением БА на фоне терапии 400 мкг беклометазона дипропионата или его эквивалента в день в комбинации с длительно действующими бэта-агонистами (ДДБА) рекомендуется увеличение дозы ИГКС до максимальной в сочетании с ДДБА или добавление антилейкотриенов. (рис. 2) [1]

Таким образом, несмотря на большое количество исследований в данной области, эффективность применения антилейкотриеновых препаратов до сих пор остается под вопросом. При их назначении необходимо учитывать соотношение польза/вред, стадию течения бронхиальной астмы, индивидуальные реакции организма на препарат. Но одно можно сказать точно, антилейкотриеновые препараты – это достаточно перспективное направление в области лечения бронхиальной астмы, которое при дальнейшем развитии может привести к разработке новых препаратов и снижению побочных эффектов уже существующих.

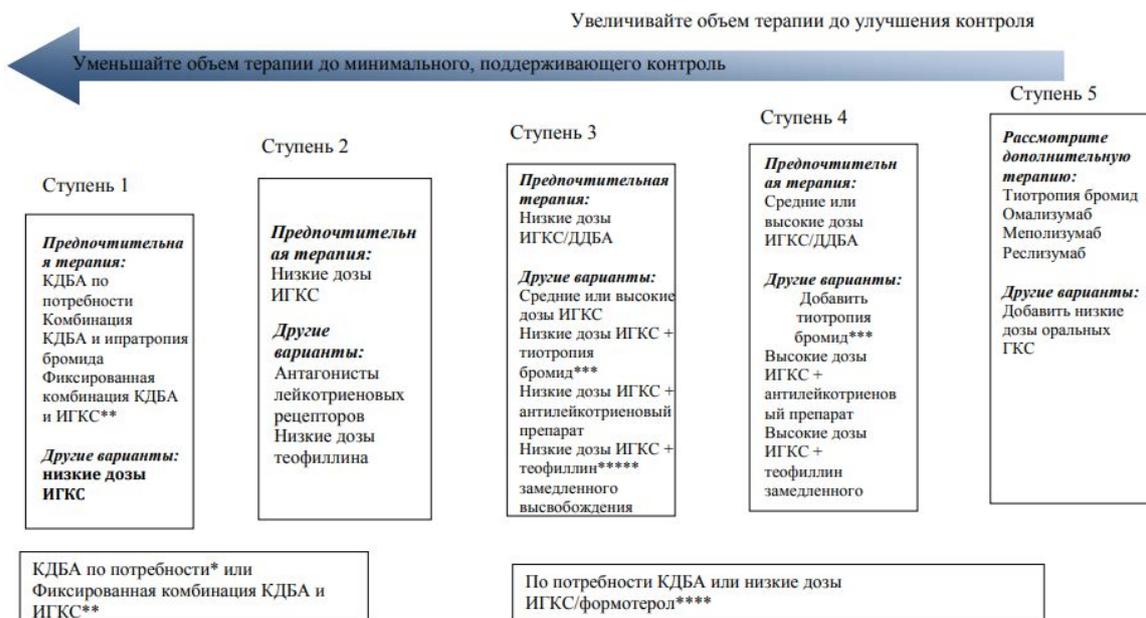


Рисунок 2. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы.

Список литературы:

1. Бронхиальная астма. МОО Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. МКБ 10: J.45, J.460 Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года)
2. Хаитов Р. М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 320 с.
3. Харкевич Д. А. Фармакология. Учебник. – 12-е издание, перераб. доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 736с. с.: ил.
4. Цой А. Н., Архипова В. В. Бронхиальная астма. Новые решения. – М.: МИА, 2007. – 311 с.
5. Ярилин А. А. Иммунология: учебник. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.
6. Cingi C, Muluk NB, Ipci K, Şahin E. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases. Current allergy and asthma report. Springer Science+Business Media New York 2015
7. Matsuse H., Tsuchida T., Fukahori S. et al. Retrospective cohort study of leukotriene receptor antagonist therapy for preventing upper respiratory infection-induced acute asthma exacerbations // Allergy Rhinol. (Providence). 2013. Vol. 4. № 3. P. e127–131.
8. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. Science 1983;220:568—75.