

УДК: 616-056.3-07-08

## Лейкотриены и антилейкотриеновые препараты: патогенетическое лечение аллергических заболеваний.

Н.В. Жукова, И.М. Кривошеева

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»

**Ключевые слова:** аллергическое воспаление, медиаторы, IgE, лейкотриены, лечение аллергических заболеваний

*Для чрезвычайной болезни - чрезвычайные средства.  
Гиппократ*

**В** современной науке под аллергией понимают измененную, повышенную, чувствительность к чужеродным для организма веществам. Непосредственной причиной аллергии являются аллергены — вещества, преимущественно белковой природы, которые при попадании в организм вызывают цепь разнообразных биохимических реакций.

Кроме воздействия аллергена для развития аллергического заболевания очень важно наличие способствующих факторов: наследственно обусловленной предрасположенности к аллергии, проявляющейся в особенностях системы иммунитета, обменных процессов, нейроэндокринных механизмов, а также влияний внешней среды.

В патогенезе аллергических болезней могут участвовать аллергические реакции разных типов. По современной классификации выделяют 4 типа аллергических реакций.

I тип (анафилактический, реактивный, немедленный) связан с формированием антител-реагинов, ассоциирующихся с наличием IgE. Взаимодействие аллергена и реакина на поверхности клеток, преимущественно тучных, приводит к выбросу из них биологически активных веществ: гистамина, медленно действующей субстанции анафилаксии и др. Воздействие этих веществ на ткани и органы определяет клиническую картину того или иного аллергического заболевания. Такой тип аллергических реакций наиболее часто встречается у детей и

свойствен преимущественно неинфекционной атопической аллергии.

II тип (цитотоксический, цитолитический) протекает с участием IgE и IgM, которые тесно связываются с клеточными мембранами. Последующее взаимодействие антитела с аллергеном приводит к разрушению клеток. Этот тип реакции характерен для иммунных форм заболеваний крови.

III тип аллергической реакции (иммунокомплексный, полузамедленный), как и первые два, является гуморальным и связан, главным образом, с формированием преципитирующих антител, относящихся к IgG. В процессе реакции формируются иммунные комплексы, повреждающие сосуды.

IV тип аллергической реакции (клеточный, замедленный) связан с образованием сенсibilизированных лимфоцитов, избирательно и специфично повреждающих ткани, подобно антителам. Этот тип реакции более свойствен инфекционной аллергии.

В практике врача аллерголога наиболее часто встречаются заболевания, протекающие по реактивному (IgE опосредованному) типу.

Что же происходит в организме под воздействием аллергенов?

В ответ на попадание в организм аллергена образуются реакины. Они фиксируются на тучных клетках и их аналогах в крови — базофилах — и тем самым создают состояние сенсibilизации. Повторное попадание в организм того же аллергена приводит к соединению его с образовавшимися реакинами, что вызывает выброс из тучных клеток и базофилов целого ряда медиаторов. Реакины относятся главным образом к IgE.

Синтез лейкотриенов тучными клетками чело-

века в основном происходит при аллергических реакциях немедленного типа и начинается после связывания антигена с IgE, фиксированными на поверхности этих клеток. Синтез лейкотриенов осуществляется следующим образом: свободная арахидоновая кислота под действием 5-липоксигеназы превращается в лейкотриен A<sub>4</sub>, из которого затем образуется лейкотриен B<sub>4</sub>. При конъюгации лейкотриена B<sub>4</sub> с глутатионом образуется лейкотриен C<sub>4</sub>. В дальнейшем лейкотриен C<sub>4</sub> превращается в лейкотриен D<sub>4</sub>, из которого, в свою очередь, образуется лейкотриен E<sub>4</sub>. Лейкотриен B<sub>4</sub> — первый стабильный продукт липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. Он вырабатывается тучными клетками, базофилами, нейтрофилами, лимфоцитами и моноцитами. Это основной фактор активации и хемотаксиса лейкоцитов в аллергических реакциях немедленного типа. Лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> раньше объединяли под названием “медленно реагирующая субстанция анафилаксии”, поскольку их высвобождение приводит к медленно нарастающему стойкому сокращению гладких мышц бронхов и ЖКТ. Ингаляция лейкотриенов C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>, как и вдыхание гистамина, приводит к бронхоспазму. Однако лейкотриены вызывают этот эффект в 1000 раз меньшей концентрации. В отличие от гистамина, который действует преимущественно на мелкие бронхи, лейкотриены действуют и на крупные бронхи. Лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> стимулируют сокращение гладких мышц бронхов, секрецию слизи и повышают проницаемость сосудов. У больных атопическими заболеваниями эти лейкотриены можно обнаружить в слизи носа.

В медицине лейкотриены известны довольно давно. Еще в 1938 году Киллвэй и Фелдберг, при исследовании воздействия яда кобры на легкие морских свинок, случайно обнаружили в легочном перфузате неизвестное ранее вещество, обладающее бронхоконстрикторным действием. Бронхоспазм, развивавшийся под воздействием этого неизвестного вещества, отличался от вызванной гистамином бронхоспастической реакции медленным развитием и большей продолжительностью. В связи с этим ученые назвали это вещество медленно реагирующей субстанцией анафилаксии (сокращенно МРСА, англ. *slow reacting substance*).

В 1960 году Брокхёрст выделил МРС-А из легочной ткани больного бронхиальной астмой после проведения ингаляционной провокации с аллергеном. Этим исследованием он подтвердил, что МРСА обладает выраженным бронхоконстрикторным действием и является важным медиатором в развитии аллергического воспаления у больных бронхиальной астмой (БА).

В конце 1970-х годов была расшифрована структура молекулы МРСА. В исследованиях Бенгта Самуэльсона и его сотрудников было показано, что МРСА представляет собой неоднородную химическую структуру, относящуюся к семейству липидных медиаторов. Впервые эти медиаторы были выделе-

ны из лейкоцитов и характеризовались наличием конъюгированной триеновой структуры. В связи с этим выделенные вещества были названы «лейкотриенами» (ЛТ).

В настоящее время идентифицированы ЛТА<sub>4</sub>, ЛТВ<sub>4</sub>, ЛТС<sub>4</sub>, ЛТD<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub>, ЛТF<sub>4</sub>. Среди них выделяют 2 подгруппы лейкотриенов: к первой относят ЛТС<sub>4</sub>, ЛТD<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub> и ЛТF<sub>4</sub>, они содержат в боковой цепи пептидные остатки, ко второй относят ЛТВ<sub>4</sub>, имеющих другое строение.

Лейкотриены участвуют в патогенезе бронхиальной астмы. Вместе с гистамином они относятся к медиаторам ранней фазы аллергической реакции немедленного типа. В результате действия гистамина возникает мгновенный и кратковременный бронхоспазм, лейкотриены же вызывают отсроченный и более длительный бронхоспазм.

Лейкотриены вызывают очень неприятный аспириновый бронхоспазм, возникающий при приеме неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС): аспирин и др. Аспириновый бронхоспазм порождается следующим образом: циклооксигеназа (ЦОГ), которую ингибируют НПВС, катализирует реакцию превращения арахидоновой кислоты в циклический эндопероксид простагландин (ПГ) H<sub>2</sub>. Это ведёт к тому, что синтез ПГ резко уменьшается, а на этом фоне преобладающими станут лейкотриены. Однако, активность фосфолипазы A<sub>2</sub> остаётся неизменной, соответственно арахидоновой кислоты отщепляется от фосфолипидов цитоплазматической мембраны столько же, сколько и в норме. Если в физиологических условиях арахидоновая кислота равномерно распределялась, поступая на синтез и ПГ и ЛТ, то при ингибировании ЦОГ, она целиком и полностью будет поступать на синтез лейкотриенов. Таким образом, при использовании неселективных НПВС, в тканях человека будет не просто вакуумное (лат. *vacuus* — пустой) преобладание ЛТ, но они будут синтезироваться интенсивнее, чем в норме. ЛТС<sub>4</sub>, ЛТD<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub> входят в комплекс МРСА, которая порождает бронхоспазм.

В настоящее время разработаны и успешно используются антагонисты CysL-R1: монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст (последний не зарегистрирован в Украине). Препараты могут использоваться в виде монотерапии у больных легкой персистирующей бронхиальной астмой. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания антагонисты CysLT-R1 используют в качестве дополнительной терапии в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами (иГКС) с целью уменьшения дозы иГКС и достижения полного контроля астмы. Отмечено также их положительное влияние на течение аспириновой БА у больных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов.

Созданы ингибиторы биосинтеза лейкотриенов, подавляющие активность фермента 5-ЛОГ: zileuton. Установлено, что этот препарат оказывает

бронхорасширяющее действие (его начало в течение 2-х часов, продолжительность — 5 часов после приема) и предупреждает развитие бронхоспазма, вызываемого аспирином и холодным воздухом.

В экспериментах созданы блокаторы 5-ЛОГ-активирующего протеина и рецепторов ЛТВ4.

Таким образом, можно выделить 4 точки приложения препаратов:

1. Прямые ингибиторы 5-ЛОГ (зилеутон, Z-D2138, АВТ-761).

2. Ингибиторы 5-ЛОГ-АП предупреждающие связывание этого мембраносвязанного белка с арахидоновой кислотой (МК-0591, МК-886, ВАУх1005 и др.).

3. Антагонисты CysLT-R (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст и др.).

4. Антагонисты рецепторов лейкотриенов В4 (U-75, 302).

В последние годы говорят о бронходилатирующем действии антилейкотриеновых препаратов, хотя они не являются такими же бронхоспазмолитиками, как  $\beta_2$ -агонисты. Установлено, что назначение модификаторов ЛТ способствует снижению частоты использования  $\beta_2$ -агонистов и улучшению легочной функции после приема симпатомиметика. Так, у больных БА с исходными значениями ОФВ1 40-80% от должного через 15 мин после внутривенного введения 7 мг монтелукаста отмечалось увеличение ОФВ1 в среднем на 18%. После перорального приема 10 мг монтелукаста прирост ОФВ1 составлял 9–12,9% (в группе плацебо — 3,5%), а при приеме зафирлукаста в дозе 40 мг в сутки ОФВ1 увеличивался в среднем на 6–11% по сравнению с плацебо.

В процессе проведения антилейкотриеновой терапии быстрое улучшение функциональных показателей легких наблюдается у больных БА любой степени тяжести.

Поскольку основным звеном патогенеза аспириновой астмы признается гиперпродукция ЛТ, то при лечении таких больных терапевтическая эффективность антилейкотриеновых средств представляет особый интерес. Действительно, применение модификаторов ЛТ позволяет не только блокировать аспириновый бронхоспазм, но и облегчить внелегочные (назальные, гастроинтестинальные, кожные) проявления болезни. Пранлукаст, применяемый у больных аспириновой астмой, не улучшал бронхиальную проходимость и мало влиял на экскрецию ЛТ Е4 с мочой, но оказывал заметное бронхопротективное действие при ингалировании лизин-аспирина. Зилеутон, использовавшийся в лечении 40 больных аспириновой астмой, принимавших ингаляционные или системные глюкокортикостероиды (ГКС), способствовал повышению ОФВ1 и пиковой скорости выдоха, а также снижению потребности в  $\beta_2$ -агонистах.

Исследования показали, что применение ингибиторов лейкотриеновых рецепторов у больных аспириновой астмой также способствует снижению

дозы ингаляционных и системных ГКС.

Сочетание модификаторов ЛТ с другими препаратами:

Комбинация зафирлукаста и лоратадина приводит к достоверному ингибированию раннего и позднего астматического ответа при проведении аллерген-индуцированного бронхоспазма у больных БА. Бронхопротективный эффект был выражен значительно слабее в случае применения каждого из них в виде монотерапии. Сочетанное применение этих препаратов предотвращает появление многих симптомов атопии при поллинозах, БА, аллергическом рините.

Комплексное использование препаратов позволяет снизить дозу ингаляционных и системных стероидов. Добавление к терапии средними и высокими дозами иГКС монтелукаста или зафирлукаста улучшает функциональные показатели легких и способствует снижению более чем вдвое дозы гормональных препаратов при сохранении контроля над течением БА.

Известно, что вскоре после отмены или снижения дозы иГКС у 80% астматиков повышается бронхиальная гиперреактивность и наблюдается рецидив болезни. Однако даже во время приема иГКС в бронхоальвеолярном пространстве сохраняются признаки воспаления: в lamina propria находят повышенное содержание активированных эозинофилов, а также выявляют морфологические изменения эпителиальных клеток и слизистой оболочки дыхательных путей.

In vivo выявлено, что продукция ЛТ не снижается у больных, принимавших ГКС. Следовательно, комбинированная терапия антилейкотриеновыми и гормональными препаратами более рациональна. Недавно проведенные клинические исследования подтверждают комплементарность такого действия: в частности, при добавлении беклометазона к терапии монтелукастом еще больше супрессируется количество эозинофилов периферической крови.

Назначение пранлукаста у 79 больных с тяжелой БА, принимавших беклометазон дипропионат, в дозе более 1500 мкг в сутки позволило снизить дозу иГКС на 50% и предотвратить ухудшение функциональных показателей легких. Однако препарат оказался неэффективен для уменьшения ночных симптомов БА у 11 больных с тяжелым течением болезни, также принимавших высокие дозы беклометазона дипропионата. Возможно, это объясняется изменением метаболизма пранлукаста в ночное время или невыясненными механизмами его взаимодействия с другими лекарственными средствами.

При приеме антилейкотриеновых препаратов у больных снижается потребность в  $\beta_2$ -агонистах. Однако в группе астматиков, принимавших сальметерол в дозе 50 мкг два раза в сутки в сочетании с иГКС в течение 4 недель, было отмечено более достоверное повышение пиковой скорости выдоха, чем у больных, получавших комбинированную те-

рапию зафирлукастом и иГКС. В данном исследовании больные обеих групп имели исходный уровень ОФВ1 66,7% от нормы. Через одну неделю от начала терапии природой ОФВ1 составил 0,29 л в группе больных, принимавших β2-агонист и иГКС, против 0,19 л в группе пациентов, которым было назначено лечение зафирлукастом и иГКС. Утренняя максимальная скорость выдоха была достоверно выше у больных, принимавших сальметерол, однако через 4 недели различий между двумя группами больных обнаружено не было. С одинаковой частотой в обеих группах фиксировались также случаи обострений БА.

Показано, что при астме физического напряжения антилейкотриеновые препараты более эффективны, чем кромоны (бронхопротективный эффект последних при провокационном тесте физической нагрузкой длится 2 часа) или β2-агонисты.

В настоящее время обсуждаются режимы назначения модификаторов ЛТ в качестве монотерапии. Поскольку эти препараты, в отличие от β2-агонистов пролонгированного действия (сальметерол, формотерол), обладают противовоспалительными свойствами, их применение в случае легкого течения БА представляется перспективным. Это особенно важно в педиатрической практике, когда врачи не спешат назначать детям гормональные препараты.

Пероральный прием модификаторов ЛТ способствует достижению высокого уровня комплаенса. В сравнении с кортикостероидами модификаторы ЛТ обладают такими преимуществами, как безопасность и гибкий режим применения (один или два раза в сутки).

Благодаря системной биоактивности препаратов они оказываются эффективны при кожных проявлениях аллергии (хроническая крапивница), а также при риноконъюнктивальном синдроме, особенно при поллинозах; помогают контролировать сопутствующие атопические заболевания, особенно в сочетании с H1-блокаторами.

Следует помнить о том, что для больных БА характерна индивидуальная чувствительность к модификаторам ЛТ. Так, 1/3 из них не реагируют на терапию этой группой препаратов. Среди больных аспириновой астмой также встречаются пациенты, не чувствительные к ингибиторам синтеза ЛТ и их рецепторов. Механизм резистентности не выяснен.

Степень эффективности антилейкотриенового препарата у больного БА можно предсказать через 2-3 недели от начала терапии, хотя у большинства астматиков наблюдается достоверное повышение пиковой скорости выдоха уже на 3-4-й день приема препарата.

Роль модификаторов ЛТ в достижении контроля над астмой у детей широко изучается во многих странах. Лишь один препарат — монтелукаст (сингуляр, Merck, West Point) (4 мг, жевательная резинка) уже разрешен за рубежом к применению у детей в возрасте старше 2 лет. Зафирлукаст (аколат, Astra

Zeneca) используют в лечении БА у детей старше 6 лет.

Было обнаружено, что применение этих препаратов позволяет уменьшить интенсивность симптомов БА и улучшить переносимость физической нагрузки при приеме даже однократной дозы.

При БА средней степени тяжести зафирлукаст может представлять альтернативу низким/средним дозам иГКС. Так, по нашим данным, зафирлукаст, применяемый у детей с БА в виде монотерапии или в комбинации с низкими дозами иГКС, обладает умеренным бронхолитическим действием и предотвращает ухудшение функциональных показателей легких. Терапия монтелукастом может предотвратить появление симптомов постнагрузочного бронхоспазма даже в случае тяжелого течения БА у детей и взрослых.

Побочные явления модификаторов ЛТ

В рекомендуемых дозах модификаторы ЛТ вызывают транзиторное повышение уровня печеночных ферментов в крови или повышение частоты ОРВИ не в большей степени, чем в плацебо. Исследования ряда авторов показали, что зафирлукаст в дозах 40-80 мг в сутки, применяемый в течение 13 недель и даже одного года, не обладает гепатотоксичностью. Сообщения о развитии синдрома Черга-Страусса в процессе терапии зафирлукастом у пациентов с БА вполне сопоставимы с данными о частоте выявления данного синдрома у лиц без БА. Более того, описаны случаи развития синдрома Черга-Страусса при использовании монтелукаста, а также таких препаратов, как серетид (комбинированный препарат, состоящий из сальметерола и флутиказона пропionato) и даже макролидов.

### Литература:

1. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. Под ред. И. С. Гуцина. М., ФармаРус Принт. 1998. 250 с.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.
3. Берез В. Аллергия и астма для «чайников». - *Allergies & Asthma For Dummies* — М.: «Диалектика», 2005. — 464 с.
4. Клинические рекомендации. Аллергология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с.
5. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. — М.: Практическая медицина, 2010. — 528 с.
6. Долор Г. Клиническая иммунология и аллергология М.: Практика, 2000.
7. Мачарадзе Д. Ш. Влияние аколата на уровень IL-2 крови у детей с бронсиальной астмой // *Педиатрия*. № 5: 61-64, 2000.
8. Основы клинической иммунологии / Чепель Э., Хейни М., Мислах С., Сноуден // Перевод с англ.-5-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 416 с.
9. Паттерсон Р., Грэммер А.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Перевод с англ., под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина (гл. ред.), чл.-корр. РАМН П.С. Гуцина (отв. ред.) — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. — 768 с.
10. Ройт А., Дж. Брестовф, Д. Мейл. Иммунология- М.: Мир, 2000.
11. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161: S73-S76, 2000.
12. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlucast in patients with asthma / Busse W., Nelson H., Wolfe J., et al. // *J. Allergy Asthma Immunol.* 103: 1075-1080, 1999.
13. Effect of pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, in patients with

severe asthma refractory to corticosteroids / Yokoyama A., Kobno N., Sakai K., et al // *J. Asthma*. 35: 57-62, 1998.

14. Grossman L., Smith L., Wilson A., Thyrum P. Long-term safety and efficacy of zafirlukast in the treatment of asthma: interim results of an open-label extension trial. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 82: 361-369, 1999.

15. Holgate S., Sampson A. Antileukotriene therapy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161: S147-S153, 2000.

16. Long-term safety and efficacy of zafirlukast in the treatment of asthma: interim results of an open-label extension trial/ Grossman L., Smith L., Wilson A., Thyrum P // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 82: 361-369, 1999.

17. S¸ezekelik A., Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management // *J. Allergy Clin. Immunol.* 104: 5-13, 1999.

18. Tuggey J., Haske H. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy // *Thorax*. 55: 805-806, 2000.

## Лейкотрієни і антлейкотрієнові препарати: патогенетичне лікування алергічних захворювань.

*Н.В. Жукова, І.М.Кривошеєва*

Кількість людей, що страждають на алергічну патологію постійно зростає. Використання антлейкотрієнових препаратів, поряд з антигістамінними і протизапальними, дозволяє покращити перебіг і прогноз найбільш поширених алергічних захворювань.

Ключові слова: алергічне запалення, медіатори, IgE, лейкотрієни, лікування алергічних захворювань.

## Leukotrienes and antileukotrien drugs: pathogenetic treatment of allergic diseases.

*N.V. Zhukova, I.M. Krivosheyeva*

The number of people suffering from allergic disorders is growing. Using antileukotrien drugs, along with antihistamines and anti-inflammatory, helps to improve the course and prognosis most common allergic diseases.

Key words: allergic inflammation, mediators, IgE, leukotrienes, treatment of allergic diseases.