

ЛЕВКОТРИЕНОВИТЕ АНТАГОНИСТИ: ПРОФИЛАКТИКА НА АЛЕРГИЧНИЯ РИНИТ И БРОНХИАЛНАТА АСТМА



г-р А. Спасова,
г-р Наталия
Габровска,
г-р Анабела
Галачева,
проф. г-р Светлана
Велизарова

СБАЛ по детски
болести „Проф. Иван
Митев“, Клиника по
пулмология, гр. София

Алергичният ринит и бронхиалната астма са хронични алергични заболявания с голяма честота на разпространение. Това ги прави социалнозначим и глобален здравен проблем.

Алергичният ринит е свързан с астма при 40% от пациентите, като 80 до 95% от пациентите с алергична астма имат алергичен ринит. През 1999 г. за пръв път под ръководството на СЗО международна група от експерти разработи ARIA (The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), по-късно е актуализирана през 2008 и 2010 г., където се подчертава важността на тези взаимоотношения.

Алергичният ринит и астмата са хронични възпалителни заболявания, причинени от реакция на свръхчувствителност към инхалаторни алергени. Експозицията на провокиращия алерген стимулира активирането на Т-лимфоцити и увеличава концентрацията на интерлевкин-2 (IL-2) и разтворимите рецептори за IL-2 в дихателните пътища и в серума на пациенти с респираторна алергия. Цитокините IL-3 и IL-5 предизвикват активация на еозинофилите в костния мозък и тяхната миграция

до прицелния орган. Еозинофилният катионен протеин (ECP) се освобождава от активираните еозинофили и е един от най-важните медиатори на алергично възпаление на дихателните пътища.

Съществуващата връзка между горните и долни дихателни пътища е констатирана многократно в миналото, но концепцията за „едно заболяване на дихателните пътища“ е поставена през последните години.

Клинични, епидемиологични, функционални и имунологични взаимодействия между двете заболявания (астма и алергичен ринит) бяха потвърдени на експериментално ниво и научно обосновани.

Епидемиологичната връзка между астмата и АР е много силна. В изпълнение те имат общи генетични и екологични рискови фактори, а имунопатологията на алергичния ринит и астмата са почти идентични.

В научните проучвания по отношение патогенезата на бронхиалната астма (БА) и алергичния ринит първостепенно значение винаги е имал проблемът, свързан с интимния ме-

ханизъм на алергичното възпаление.

През 1938 г. *W. Feldbrg* и *C. H. Kellaway* въвеждат понятието Slow-Reacting Substance (SRS), което има отношение към контракцията на гладката мускулатура при морски свинчета, третирани с отрова от кобра. Последващите проучвания установяват, че SRS е изключително важен медиатор при бронхиалната астма и други типове свръхчувствителност от бърз тип. Значението и пътят на разграждане на 5-lipoxygenase в метаболизма на арахидоновата киселина бе открит през 1976 г. По този начин бе установено, че в структурата на SRS се включва група от cysteinil-leukotrienes (CYSL), а именно LTC₄, LTD₄ и LTE₄.

Левкотриените LTC₄, LTD₄, LTE₄, означавани с общото наименование цистеинил левкотриени (Cysteinyl Leukotrienes – CysLTs), са геривати на арахидоновата киселина, които се синтезират и освобождават от имуноцитите в респираторната мukoза при наличието на алерген.

Цистеинил левкотриените са мощни медиатори на възпалението, водещи до освобождаване и на други инфламаторни субстанции, до

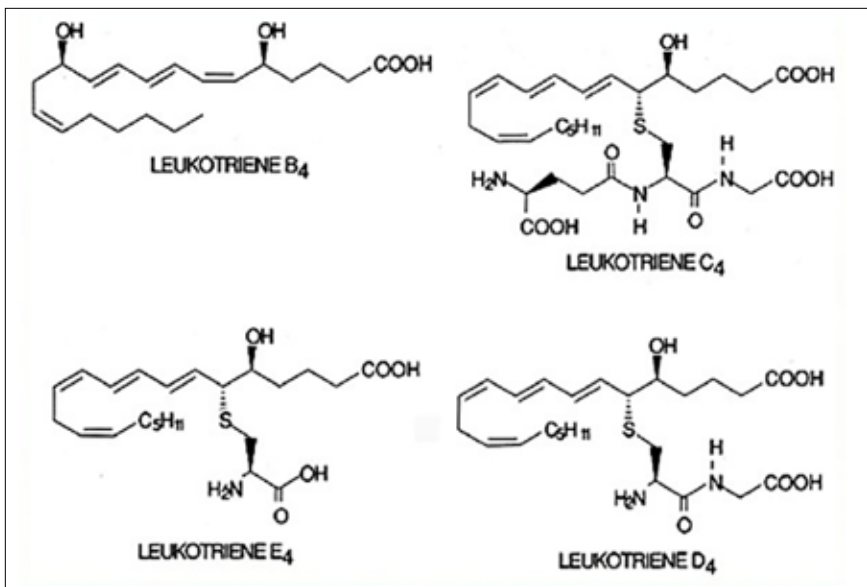
Фигура 1:

Разграждане на арахидоновата киселина по липооксигеназен път



Фигура 2:

Структурно изображение на левкотриени



повишена продукция на мукус, оток на мукозата поради увеличен съдов пермеабилитет и поради нарастване на кръвотока през лигавицата.

Откриването на цистеин левкотриените LTC₄, LTD₄ и LTE₄ откри възможност за създаване на медикаменти, които да инхибират тяхната продукция, с възможност за контрол върху алергичното въз-

паление. Цистеинил левкотриените (LTC₄, LTD₄ и LTE₄) са със значителен потенциал, предизвикващ възпаление. Те се съдържат и освобождават от различни клетки в макроорганизма, включително от еозинофилни клетки и мастоцити. Тези проастматични медиатори се свързват с цистеинил левкотриеновите (CSYLT) рецептори. Цисте-

инил левкотриенов рецептор тип I се намира в бронхобелогробната система, гладката мускулатура, макрофагите, еозинофилите и определените миелоидни стволови клетки. Цистеинил левкотриените са в основата на патофизиологичните механизми при бронхиалната астма и алергичния ринит.

При бронхиалната астма CYSLT медиаторните ефекти се определят от бронхоконстрикцията, съгвата пропускливост, отока и еозинофилното възпаление.

При алергичния ринит те предизвикват клиничните оплаквания – ринорея, сърбеж, оток, намалена носна проходимост. Като основно следствие при алергичния ринит се увеличава съпротивлението на носните пътища с появата на назална обструкция.

Контролът на алергичното възпаление е важна задача, залегнала във всички консенсусни документи за профилактика и лечение на бронхиалната астма и алергичен риносинусит на световно, европейско и национално ниво.

В съвременните препоръки за контрол върху бронхиалната астма и алергичния риносинусит важно значение има употребата на левкотриенови антагонисти самостоятелно или в комбинация с други медикаменти.

Тези лекарства се използват първоначално в лечението на бронхиалната астма, но също са с доказан ефект при лечението на алергичния риносинусит. Тяхната ефикасност е подобна или малко по-слаба от тази на антихистамините и значително по-малка от тази на носните кортикостероиди. Основно са показани при пациенти, които не са в състояние да използват назални кор-

микостероиди или антихистамини или като допълнително лечение при пациенти, чийто алергичен риносинусит не се контролира с носни кортикостероиди. Левкотриеновите рецепторни антагонисти са медикаментозни средства, които действат като потискат LTD4 индуцираната гладкомускулна пролиферация и LTD4 индуцираната контракция на бронхиалната гладка мускулатура. Инхибиторите на левкотриените имат различни терапевтични ефекти, които се изразяват в предотвратяване и потискане на бронхоконстрикцията, понижават броя на еозинофилите и бронхиалния секрет, подобряват симптомите, свързани с алергичен ринит. Левкотриенергичните блокери потискат синтеза на левкотриени като инхибират активността на ензима 5-липооксигеназа.

Приложението на различни фармацевтични продукти с инхибиращо левкотриеново действие е лесно както при възрастните, така и при децата. При деца от 2 до 5 години се предписва доза от 4 mg еднократно дневно, предимно вечер. При деца от 6 до 14 години дозата е 5 mg еднократно дневно, а при възрастни пациенти над 15 години дозата е 10 mg веднъж дневно.

Противопоказание за приложение на антилевкотриенови инхибитори е свръхчувствителност към някои от съставките на препаратите.

Пероралните левкотриен рецепторни антагонисти (ЛТРА, LTRA) блокират действието на цистеинил левкотриените, които са важни про-инфламаторни медиатори на носните алергични реакции, индуциращи назална обструкция. Резултати от клинични проучвания показваха, че комбинацията от антихистаминов

препарат и ЛТРА не е по-ефективна от самостоятелното приложение на интраназален КС. Тази група медикаменти може да се прилага при пациенти с трудно поддаващ се на лечение АР и със съпътстваща астма в допълнение към терапията с антихистамини и интраназални КС. Антилевкотриените са особено ефективни при лечението на пациенти с назални полипи, по-голямата част от които не са с атопия.

Препоръки на ARIA за приложение на перорален левкотриен рецепторен антагонист (montelukast) при АР:

- При възрастни и деца със сезонен АР предимство имат интраназалните кортикостероиди пред левкотриен рецепторните антагонисти (данни има само за montelukast).
- При пациенти със сезонен АР (възрастни и деца) и при деца в предучилищна възраст с целогодишен АР е подходящо да се използва перорален LTRA.
- При възрастни хора с целогодишен АР не трябва да се назначава (и пациентите не трябва да използват) перорален LTRA. Тази препоръка не се отнася за лечение на пациенти с астма и придружаващ алергичен ринит.
- При пациенти със сезонен АР и деца в предучилищна възраст с целогодишен АР трябва да се предпочита лечението с перорални H1-антихистамини пред това с LTRA.

Според GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Глобална стратегия за превенция и лечение на астмата) включването на антилевкотриени се препоръчва при лечение на лека и средно теж-

ка форма на астма като допълнение към инхалаторните КС. Техният адитивен ефект позволява да се постигне по-добър контрол на астмата при намалена доза на инхалаторния КС. Левкотриеновите модификатори осигуряват клинична полза при деца на възраст над 5 год., при всички нива на тежест, но обикновено по-малка от тази в сравнение с ниски дози инхалаторни глюкокортикостероиди. Левкотриеновите модификатори осигуряват частична протекция срещу индуцираната от натоваарвания бронхоконстрикция за часове след приложението им, без загуба на бронхопротективния им ефект. Като допълнително лечение при деца с непълно контролирана астма от инхалаторни глюкокортикостероиди, левкотриеновите модификатори осигуряват умерено клинично подобрение, включително понижаване на екзацербациите.

Откриването на цистеин левкотриеновите антагонисти е научно достижение с голямо практическо приложение в контрола на бронхиалната астма и алергичния ринит. ■

Книгопис:

1. Bianca Fiorillo, Valentina Sepe, Paolo Conflitti, Rosalinda Roselli, Michele Biagioli, Silvia Marchiano, et al., Structural Basis for Developing Multitarget Compounds Acting on Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 and G-Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1, *Journal of Medicinal Chemistry*, 10.1021/acs.jmedchem.1c01078, 64, 22, (16512-16529), (2021).
2. Khushbo Bhardwaj, Deepak Meshram, Kapil Kumar Soni, A Review on Leukotriene Antagonistic Agents of Plant Origin, *Asian Journal of Organic & Medicinal Chemistry*, 10.14233/ajomc.2020.AJOMC-P241, 5, 1, (30-35), (2020).
3. Jo-Watanabe A, Okuno T, Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 22;20.
4. Emeric A, Emeric-Maksymiuk J, Janeczek K. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019 Jun;36(3):255-260.
5. Bittle JA, Pfeiffer JM, Mehrotra MM, Corey EJ, Austen KF. Mechanism of the negative inotropic action of leucotrienes C4 and D4 in isolated rat heart. *Circ Res* 1985, 19, 426-32.
6. Heise CE, O'Down BF, Figueroa DJ et al. Can cysteinyl leukotrien 2 restor J Biol Chem 2000, 275, 30531-36.
7. Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement on asthma with cysteinyl-leukotrien receptor antagonist. *Lancet* 1991, 337,1062-63.
8. Kellaway DH, trethewie ER. The liberation of a show reaction smooth-muscle stimulating substance of anaphylaxis. *QJ Exp. Physiol* 1940, 30,121-45.
9. Liu MC, Dube LM, Lancaster J. Acute and chronic effects of 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. *Zileuton Study group*. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98, 859-71.
10. Samuelsson B., Dahlen B, Lindgren, JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotriens and lipoxins: structures, biosynthesis and biological side effects. *Science* 1987, 237, 1171-76.