

Ю. І. Фещенко, М. М. Островський, О. І. Варунків
**БРОНХІАЛЬНА АСТМА, ВІРУС-ІНДУКОВАНІ ЗАГОСТРЕННЯ:
ПОГЛЯД ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ МЕТАБОЛІЗМУ ЛЕЙКОТРИЕНІВ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ
ОБОСТРЕНИЯ: ВЗГЛЯД ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ МЕТАБОЛИЗМА
ЛЕЙКОТРИЕНОВ**

Ю. И. Фещенко, Н. Н. Островский, А. И. Варункив

Резюме

В статье рассматриваются механизмы развития воспаления при бронхиальной астме (БА), среди которых важное значение имеют медиаторы воспаления цистеиновые лейкотриены. В последние годы все большее внимание специалистов привлекают лекарственные препараты с антилейкотриеновым механизмом действия, появление которых позволило сделать новый важный шаг в лечении этого заболевания.

Использование антилейкотриеновых препаратов сегодня рассматривают как альтернативный метод лечения БА, благодаря воздействию на лейкотриеновый путь развития воспаления эти препараты позволяют улучшить функцию легких, уменьшить симптомы воспаления в дыхательных путях и частоту обострений астмы, снизить потребность в β_2 -агонистах, уменьшить неспецифическую гиперреактивность бронхов. Антилейкотриеновые препараты целесообразно назначать пациентам в качестве альтернативного метода при легкой персистирующей БА. У больных с умеренной и тяжелой БА применение препаратов этой группы в комплексной терапии позволяет уменьшить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, улучшить контроль заболевания и достичь устойчивой и длительной ремиссии.

В лечении больных БА применяются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) и ингибитор биосинтеза лейкотриенов zileuton. В Украине на сегодняшний день единственным антагонистом лейкотриеновых рецепторов, разрешенным к применению, является монтелукаст, в том числе Милукант (Адамед, Польша), который одобрен для использования и у детей с 2 лет. Он обладает высоким профилем безопасности, эффективен как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата к стандартному лечению.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лейкотриены, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст.

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 3, С. 59–63.

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ

Tel.: 380 44 275-04-02, fax: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

**ASTHMA, VIRUS-INDUCED EXACERBATION:
A VIEW THROUGH THE PRISM OF LEUKOTRIENE
METABOLISM**

Yu. I. Feshchenko, M. M. Ostrovskiy, O. I. Varunkiv

Abstract

In current article the authors review the mechanisms of inflammation in asthma, where the inflammatory mediators, such as cysteine leukotrienes, play an important role. In recent years more attention of the experts is attracted to medicines with anti-leukotriene effect, which launch on the market made a new contribution to better disease control.

Use of anti-leukotriene agents today is considered an alternative method of asthma management. Due to anti-inflammatory activity these drugs improve lung function, reduce the rate of exacerbations and the need in beta2-agonists, decrease a bronchial hyperresponsiveness. It is reasonable to administer anti-leukotriene medications as second-line option in management of patients with mild persistent asthma. In patients with moderate and severe disease use of these drugs helps to reduce the dose of inhaled corticosteroids, improve asthma control and achieve stable and long remission.

Leukotriene receptor antagonists (montelukast, zafirlukast, pranlukast) and leukotriene synthesis inhibitor (zileuton) are used in asthma therapy. Only montelukast (including Milukan by Adamed, approved for use in children of 2 years and older) is currently marketed in Ukraine. This medicine is characterized by high-level safety. It is effective both in monotherapy or in combination with other asthma maintenance medications.

Key words: asthma, leukotriens, anti-leukotriene medicatins, montelukast.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 3:59–63.

Yurii I. Feshchenko

Director of SO "National Institute of phthysiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine"

Academician of NAMS of Ukraine, professor

03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.

Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Бронхіальна астма (БА) — гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів, визначається анамнезом респіраторних симптомів (свистяче дихання, утруднене дихання (ядуха), скутість у грудній клітці та кашель), які варіюють із часом та по інтенсивності, а також варіабельним обмеженням повітряного потоку в дихальних шляхах при видосі [1]. В світі налічується близько 334 млн осіб, хворих на БА, і, що найгірше, щорічно дана патологія забирає життя більше 250 тис. осіб у всьому світі [2]. За даними ВООЗ число хворих з діагнозом «бронхіальна астма» стрімко зростає, а до 2025 р. експерти прогнозують приєднання до них ще 100 млн.

Незважаючи на те, що бронхіальна астма — це патологія, яку повністю вилікувати поки що неможливо, при пра-

вильному лікуванні, досягнувши контролю за захворюванням, пацієнти з таким діагнозом можуть жити повноцінним життям. Багато світових знаменитостей і навіть спортсменів, таких, як Девід Бекхем, Френк Лемпард, Майкл Фелпс із дитинства хворіють на бронхіальну астму, що не заважає їм домагатися видатних успіхів у професійній кар'єрі і спорті. Зважаючи на це, варто усвідомити і хворим і лікарям, що основним принципом лікування бронхіальної астми є постійне застосування протизапальної терапії, спрямованої на контроль патології: зменшення кількості хронічних симптомів, попередження загострень захворювання та зменшення ризиків в майбутньому.

Вважається, що БА — контрольована, якщо у хворого денні симптоми астми проявляються не частіше 2 разів на тиждень; відсутні нічні пробудження; немає необхідності у застосуванні більше 2 разів на тиждень β_2 -агоністу

короткої дії, зберігається нормальна життєва активність, у тому числі і фізична, відзначаються нормальні (чи близькі до нормальних) величини показників функції зовнішнього дихання. Для оцінки контролю астми у повсякденній практиці застосовують опитувальники для оцінки симптомів: астма-контроль тест (АСТ) та опитувальник із визначення контролю астми (АСQ), що дозволяє за допомогою простого, але об'єктивного способу, за невеликий проміжок часу та з урахуванням найважливіших симптомів оцінити стан контролю астми в балах. Останні редакції GINA чітко окреслюють циклічний підхід до ведення хворих на астму, який передбачає своєчасну корекцію терапії на основі регулярної переоцінки ступеня тяжкості захворювання. Так, мінімально значима клінічна різниця для оцінок за АСТ і АСQ становить відповідно 3 та 0,5 бали, що дає лікарю можливість об'єктивно оцінити відповідь пацієнта на лікування, підтвердити коректність терапевтичних рішень стосовно кожного окремого випадку.

Мета лікування хворих на БА — досягнення та підтримання контролю клінічних проявів захворювання протягом тривалого часу з урахуванням безпеки лікування, потенціалу для розвитку небажаних проявів, вартості лікування при застосуванні найменшої кількості медикаментів [5]. У зв'язку з тим, що в основі розвитку бронхіальної астми лежить хронічний запальний процес у бронхіальному дереві, вже з перших кроків лікування інгаляційні кортикостероїди розглядаються сьогодні як препарати першого ряду в подоланні даного захворювання. Однак в останні роки все більш пильну увагу фахівців почали привертати лікарські препарати з антилейкотрієновим механізмом дії, поява яких дозволила зробити новий важливий крок у лікуванні цього захворювання.

Використання антилейкотрієнових препаратів сьогодні розглядають як альтернативний метод лікування бронхіальної астми, що завдяки впливу на лейкотрієновий шлях розвитку запалення дозволяє покращити функцію легень, зменшити симптоми запалення в дихальних шляхах та частоту загострень астми, потребу в β_2 -агоністах і знизити неспецифічну гіперреактивність бронхів. Антилейкотрієнові препарати доцільно призначати пацієнтам в якості альтернативного методу при легкій персистуючій БА, але їх ефект — дещо менший за низькі дози ІКС. У хворих із помірною та тяжкою БА додання препаратів цієї групи до існуючої терапії, може дозволити зменшити дозу ІКС, покращити контроль захворювання та досягти стійкої та тривалої ремісії.

Провідна роль у розвитку та прогресуванні БА належить запаленню, головну участь у виникненні якого беруть еозинофіли, опасисті клітини, Т-лімфоцити [24]. Постійно персистуюче запалення призводить до повторюваних епізодів задишки, хрипів і кашлю, особливо в нічні і ранкові години, що супроводжуються поширеною обструкцією бронхіального дерева та стійкою гіперреактивністю бронхіального дерева.

Для БА характерно безліч хімічних медіаторів запалення, проте ключову роль тут відіграють цистеїнові лейкотрієни (через наявність амінокислоти цистеїну в лейкотрієнах C_4 , D_4 і E_4), які є не тільки потужними бронхоконстрикторами, але і впливають на активацію еозинофілів, гіпертрофію гладкої мускулатури бронхів і депозицію колагену, беруть участь в підвищенні проникності судин і гіперсек-

реції слизу, вивільненні нейропептидаз тощо [3]. Про біологічну роль лейкотрієнів у розвитку та перебігу БА свідчить і той факт, що як у здорових осіб, так і в астматиків провокаційний тест лейкотрієнами C_4 і D_4 призводить до бронхоспазму та селективного підвищення рівнів еозинофілів і нейтрофілів, що інфільтрують дихальні шляхи [3].

Історія лейкотрієнів розпочалась ще в далекому 1938 році з дослідження повільно реагуючої субстанції анафілаксії (SRS-A) британськими вченими Feldberg та Kellaway. Назва лейкотрієни була введена шведським біохіміком Бенгт Самуельсоном в 1979 році, походить від слів лейкоцит і triene (що означає наявність трьох сполук із подвійними зв'язками) [4]. У 1983 р. Самуельсон ідентифікував лейкотрієни C_4 , D_4 і E_4 , а у 1993 р. L.Laitinen і співавт. описали ефект бронхоконстрикції, набряку тканин та секреції слизу в дихальних шляхах при активації рецепторів цистеїн-лейкотрієнів у дихальних шляхах [25].

В організмі людини синтез лейкотрієнів здійснюється альвеолярними макрофагами, нейтрофілами і еозинофілами, а основним місцем продукції лейкотрієнів є легені, аорта і тонкий кишечник. Під впливом специфічних стимулів: IgE, IgG, ендотоксинів, факторів фагоцитозу, з арахідонової кислоти по 5-ліпоксигеназному шляху спочатку утворюється нестабільний лейкотрієн A_4 , подальший метаболізм якого призводить до утворення лейкотрієну B_4 і лейкотрієну C_4 . Лейкотрієн C_4 активно транспортується з клітин і в подальшому метаболізується в лейкотрієн D_4 і лейкотрієн E_4 . Лейкотрієн E_4 в незмінному вигляді та у вигляді активних метаболітів екскретується сечею. В даний час метод визначення лейкотрієну E_4 у сечі широко використовується дослідниками для оцінки рівня системного синтезу лейкотрієнів.

Лейкотрієни C_4 , D_4 і E_4 , відомі як «цистеїн-лейкотрієни», продукуються еозинофілами, опасистими клітинами, макрофагами, моноцитами і базофілами [3]. Роль цистеїн-лейкотрієнів у патогенезі бронхіальної астми полягає в посиленні секреції слизу, гальмуванні її кліренсу, спазмі гладкої мускулатури бронхів, розвитку набряку, збільшенні продукції катіонних білків, що ушкоджують епітеліальні клітини. Крім того, лейкотрієни підсилюють хемотаксис еозинофілів, підвищують проникність кровоносних судин, сприяють міграції клітин, які беруть участь у розвитку запального процесу (активовані Т-клітини, опасисті клітини). В дослідженнях у лабораторних умовах, лейкотрієни C_4 , D_4 володіли схожим між собою за силою бронхоконстрикторними ефектами, що в 1000 разів перевершує ефект гістаміну. При цьому лейкотрієни, на відміну від гістаміну, який діє переважно на дрібні бронхи, діють і на крупні бронхи.

Лікарські препарати, які селективно впливають на лейкотрієнові патофізіологічні механізми, прийнято називати антилейкотрієновими. На сьогоднішній день існує три групи препаратів, здатних впливати на синтез лейкотрієнів:

- інгібітори активності 5-ліпоксигенази;
- інгібітори 5-ліпоксигеназ-активуєного протеїну;
- антагоністи лейкотрієнових рецепторів.

Найбільш широке клінічне застосування знайшли саме антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст, зафірлукаст, пранлукаст) та інгібітор біосинтезу лейкотрієнів зілеутон.

На сьогоднішній день зілеутон є єдиним у світі доступним для клінічного використання препаратом, що інгібує активність 5-ліпоксигенази. В США він був дозволений до застосування у дорослих та дітей старших 12 років в 1996 р. Результати клінічних спостережень свідчать, що застосування зілеутону при бронхіальній астмі призводить до значного зростання показників легеневої функції як при короткочасному, так і тривалому використанні. При цьому бронходилатуючий ефект препарату проявлявся вже через 1-2 години після одноразового введення [6].

Біологічний ефект антагоністів лейкотрієнових рецепторів базується на тому, що антагоністи цистеїн-лейкотрієнів конкурують із лейкотрієном D_4 за зв'язок із рецепторами, котрі розміщені в мембранах клітин легень [7]. Ця група препаратів вирізняється високою спорідненістю та селективністю з $CysLT1$ рецепторами, причому афінність до рецептора у монтелукаста і зафірлукаста однакова, і перевищує таку в пранлукаста. Дослідження, що проведені на ізольованій трахеї морської свинки, демонструють, що монтелукаст блокує секрецію лейкотрієнів D_4 і E_4 , які викликають скорочення гладкої мускулатури, але не блокують спазм, викликаний лейкотрієном C_4 . Під їх впливом зменшується концентрація медіаторів запалення в зоні розвитку запального процесу, гальмується заключна фаза антиген-індукованого бронхоспазму, блокується рання та пізня відповідь на вплив антигену, забезпечується захист при різних подразненнях (алергенами, холодним повітрям, фізичними вправами, аспірином), викликають скорочення і проліферацію міоцитів бронхів [7].

Першим зареєстрованим антагоністом лейкотрієнових рецепторів став зафірлукаст, що був схвалений у США в 1997 р. для клінічного застосування у пацієнтів у віці 12 років і старше. Клінічні плацебо-контрольовані дослідження продемонстрували здатність препарату не тільки знижувати бронхоспастичну відповідь після інгаляції метахоліном і різних алергенів при одноразовому використанні, але й послаблювати симптоми астми, а також зменшувати використання бронходилататорів короткої дії при 6-тижневому застосуванні [8].

У сучасній редакції GINA (2016) (<http://www.ginasthma.org/>) рекомендації щодо застосування антагоністів лейкотрієнових рецепторів виглядають наступним чином:

- в якості монотерапії у хворих із легкою персистою бронхіальною астмою, особливо при наявності супутнього алергічного риніту;
- в якості додаткової терапії у хворих, що отримують ІКС у низькій/середній дозі;
- в якості додаткової терапії у хворих, що отримують ІКС у високій дозі;
- в якості пробної терапії у дітей раннього віку, у яких за допомогою параклінічних методів (спірометрії та пікфлоуметрії) не завжди вдається відразу діагностувати БА.

За даними контрольованих досліджень, антилейкотрієнові препарати володіють досить високим профілем безпеки і практично позбавлені системних побічних ефектів. Найбільш частими побічними ефектами є диспепсичні розлади, діарея, головний біль та підвищення рівня печінкових ензимів (АСТ або АЛТ) [9].

В Україні на сьогоднішній день єдиним антагоністом лейкотрієнових рецепторів, дозволеним до застосування, є

монтелукаст, в тому числі Мілукант (Адамед, Польща), який схвалений для використання у дітей із 2 років. Препарат швидко абсорбується після внутрішнього прийому, середнє значення піку концентрації у плазмі крові досягається через 3 години після застосування. Середня біодоступність становить 64 % і не залежить від прийому їжі [10].

Даний препарат володіє широким терапевтичним діапазоном і здатний інгібувати лейкотрієн D_4 -індуковану гостру бронхоконстрикцію у хворих із бронхіальною астмою. При тривалому застосуванні (8–12 тижнів) монтелукаст володіє значним бронхопротекторним ефектом у хворих із легкою персистою формою астми та астмою фізичного навантаження після виконання стандартного 6-хвилинного тесту на тредмолі. Одночасно у хворих відзначалося значне зниження потреби в бронходилататорах короткої дії після виконання фізичних вправ [11].

І хоча на даний момент відкритим залишається питання про здатність антагоністів лейкотрієнових рецепторів стати реальною альтернативою ІКС при лікуванні хворих із легким перебігом БА, проте потрібно зазначити, що використання лише ІКС не здатне повністю заблокувати прозапальні ефекти, зумовлені цистеїн-лейкотрієнами. Так, за даними А. Йокояма та співав. (1998 рік) при тривалому використанні ІКС в *lamina propria* слизової оболонки знаходять підвищений вміст активованих еозинофілів, що вказує на збереження ознак запалення в бронхоальвеолярному просторі [20]. *In vivo* виявлено, що продукція лейкотрієнів не знижується у хворих, що приймали кортикостероїди [20]. Тому, як бронхолітичний, так і протизапальний ефект найсильніший при поєднаному застосуванні монтелукасту з ІКС. Комплексне використання препаратів дозволяє знизити дозу інгаляційних чи системних кортикостероїдів при помірній та тяжкій персистуючій БА. Крім того, додавання монтелукасту до терапії середніми і високими дозами інгаляційних кортикостероїдів не лише покращує функцію зовнішнього дихання, але й сприяє зниженню більш ніж у двічі дози гормональних препаратів при збереженні контролю над перебігом астми [20].

Так, нещодавно проведене клінічне дослідження COMPACT (Clinical Out comes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy) продемонструвало, що у хворих із недостатнім контролем бронхіальної астми додавання монтелукасту до терапії інгаляційними кортикостероїдами так само ефективно, як подвоєння дози будесоніду, при цьому прояв дії монтелукасту починався швидше. При поєднанні БА з алергічним ринітом комбінація монтелукаста і будесоніду виявилася навіть більш ефективною в порівнянні з подвійною дозою будесоніду [21]. Крім того, в іншому клінічному дослідженні продемонстровано, що при додаванні беклометазону до терапії монтелукастом ще більше знижується кількість еозинофілів периферійної крові [17], що є ознакою вираженого системного протизапального ефекту монтелукасту. Отже, комбінована терапія антилейкотрієновими і гормональними препаратами достовірно є більш раціональною.

При прийомі антилейкотрієнових препаратів у хворих знижується потреба в β_2 -агоністах [20]. Оскільки ці середники, на відміну від β_2 -агоністів пролонгованої дії (сальметерол, формотерол), мають протизапальні властивості, їх застосування у разі легкого перебігу БА пред-

ставляється перспективним. Проте, в групі астматиків, що приймали сальметерол в дозі 50 мкг двічі на добу в поєднанні з інгальційними кортикостероїдами протягом 4 тижнів, було відмічено більше достовірне підвищення пікової швидкості видиху, ніж у хворих, які отримували комбіновану терапію антилейкотрієновими препаратами та ІКС [18]. Однак в двох інших дослідженнях при додаванні до терапії ІКС β_2 -агоністів тривалої дії та монтелукасту продемонстровано однаковий вплив на покращення симптомів та функцію зовнішнього дихання, проте запалення в дихальних шляхах зменшилося сильніше при використанні монтелукасту [22].

Тому, для вибору між комбінацією ІКС/монтелукаст, чи ІКС/ β_2 -агоніст тривалої дії варто орієнтуватись на індивідуальні параметри окремого хворого. Так, при вираженій гіперреактивності бронхів (приступи при контакті з холодним повітрям, при фізичному навантаженні, підвищення рівня оксиду азоту (FeNO) в повітрі, що видихається) чи наявності супутнього алергічного риніту варто схилитись в сторону комбінації ІКС/монтелукаст. Якщо ж на тлі лікування ІКС спостерігається виражене порушення функції зовнішнього дихання, то терапією вибору повинна бути комбінація ІКС/ β_2 -агоніст тривалої дії.

Системна протизапальна дія монтелукасту зумовлює можливість його використання і при алергічному запаленні верхніх дихальних шляхів [12]. Сучасна наука довела, що БА та алергічний риніт мають однакові патогенетичні і імунологічні механізми (проліферація тучних клітин і еозинофілів, активація Т-лімфоцитів і збільшення продукції цитокінів). Супутній алергічний риніт може бути причиною поганого контролю над БА, розвитку загострення, госпіталізації, і навпаки, втрата контролю над БА ускладнює перебіг риніту. Ефективність антагоністів лейкотрієнових рецепторів як базисної терапії алергічного риніту доведена в багатьох дослідженнях. Так, за даними А.М. Wilson та співавт. (2001), комбінована терапія монтелукастом та антигістамінним препаратом не поступається за ефективністю лікування мометазоном (200 мкг на добу) [12]. Бронхопротекторний ефект був виражений значно слабше в разі застосування кожного з них у вигляді монотерапії.

Ще одним полем для використання антилейкотрієнових препаратів є лікування так званої "аспіринової астми". Даний синдром проявляється розвитком нападів бронхоспазму та / або риніту при прийомі аспірину та інших нестероїдних протизапальних засобів. Патогенез розвитку "аспіринової астми" пов'язаний із надмірною продукцією лейкотрієнів, що утворюються в результаті метаболізму арахідонової кислоти переважно 5-ліпооксигеназним шляхом. Тому, терапевтична ефективність антилейкотрієнових засобів при лікуванні таких хворих пов'язана власне з патофізіологічним механізмом розвитку даного фенотипу захворювання. Дійсно, за даними А. Szczeklik, (1999) застосування модифікаторів лейкотрієнів дозволяє не тільки блокувати аспіриновий бронхоспазм, але й полегшити позалегеневі (назальні, шлунково-кишкові, шкірні) прояви хвороби [16].

Варто також звернути увагу, що при кашльовому варіанті БА спостерігається виражене еозинофільне запалення, а в мокроті таких пацієнтів — підвищений

рівень цистеїнових лейкотрієнів. Саме тому, використання монтелукасту, що володіє протизапальним ефектом, здатен зменшити кількість еозинофілів у мокроті таких хворих, зменшити кашель та покращити якість життя пацієнта [15].

За даними F.M. Benedictis та співавт. (2008) додавання до лікування монтелукасту хворим, що не отримували на постійній основі ІКС, триваліше і клінічно значимо попереджало розвиток бронхообструкції, викликаной фізичним навантаженням, ніж застосування сальметеролу й β_2 -агоністів тривалої дії [14]. Крім того, на відміну від β_2 -агоністів тривалої дії, пролонговане застосування монтелукасту не призводило до розвитку толерантності. Відомо, що бронхоконстрикція після фізичного навантаження може протікати у дві фази: негайна фаза — безпосередньо після навантаження та пізня — через 3–8 год. Монтелукаст надає протективний ефект щодо обох фаз [13].

Варто особливо наголосити факт, що згідно епідеміологічних та клінічних досліджень найпоширенішою причиною загострень БА в 85% випадків у дітей та 75% - у дорослих є гострі респіраторні вірусні інфекції [23]. Традиційно, поряд із вірусом грипу, найбільше значення в розвитку загострень БА надається респіраторно-сінтиціальному вірусу, з огляду на його тропізм до епітелію бронхів і бронхіол. Незважаючи на інтенсивний розвиток молекулярної біології та вірусології і підвищений інтерес спеціалістів до вказаної проблеми, на сьогодні єдиного погляду на патофізіологічний механізм вірусіндукованого загострення БА так і не склалося.

З однієї сторони, внаслідок «еозинофільного» запалення дихальних шляхів, що прогресує при реплікації респіраторних вірусів, відбувається збільшення секреції ацетилхоліну парасимпатичною нервовою системою. У нормі корекція рівнів ацетилхоліну в бронхах відбувається за принципом зворотного зв'язку, тобто, при підвищенні його рівня відбувається активація M2-холінорецепторів і припиняється виділення ацетилхоліну. У пацієнтів, хворих на БА, респіраторні віруси блокують функцію M2-рецепторів за допомогою вірусної нейрамінідази, крім того, блокада функції цих рецепторів може бути також зумовлена еозинофілами, які виділяють основний білок — MBP (від англ. major basic protein), що є ендogenous антагоністом для M₂-холінорецепторів. В такому випадку високі рівні ацетилхоліну взаємодіють з M1 і M3 мускариновими рецепторами, що призводить до скорочення гладкої мускулатури бронхів і, відповідно, проявляється вираженим бронхоспазмом.

З іншої ж сторони респіраторні віруси здатні посилювати запальний процес за рахунок безпосередньої альтерації епітелію бронхів, а також шляхом виділення еозинофілами та лімфоцитами ряду прозапальних цитокінів. В той же час відбувається вивільнення прозапальних хемокинів: інтерлейкінів, чинників активації тромбоцитів, TNF- α , нейтрофільних протеаз, гістаміну і, що найважливіше, цистеїнових лейкотрієнів, що завдяки своїм потужним бронхоспастичним властивостям зможуть призвести до розвитку загострення БА.

Власне цей факт і наштовхує на думку, що в епідемічно напружені по причині ГРВІ та грипу періоди хворим із

бронхіальною астмою доцільно приймати монтелукаст, який завдяки своїм плейотропним властивостям здатен зменшувати вірогідність розвитку загострень БА чи зменшити їх клінічні прояви.

В даний час роль монтелукасту в лікуванні БА доведено великою кількістю проведених досліджень. Він володіє високим профілем безпеки, ефективний як в якості монотерапії, так і як додатковий препарат до стандартного лікування. Однак слід пам'ятати, що за

протизапальною ефективністю антилейкотрієнові препарати значно поступаються інгаляційним кортикостероїдам, які сьогодні залишаються «золотим» стандартом при тривалій терапії запального процесу в дихальних шляхах. Таким чином, відкриття нового класу медіаторів запалення — лейкотрієнів, ідентифікація пов'язаних з ними рецепторів дозволили створити новий напрямок у лікуванні бронхіальної астми на основі розробки препаратів, які є інгібіторами лейкотрієнових рецепторів.

ЛІТЕРАТУРА

- Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування (Проект Національної Угоди) [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. О. Яшина, Л. О. Полянська та ін. // Український пульмонологічний журнал. — 2013. — № 3. — Додаток — С.13–19.
- The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network. 2014. [accessed on February 16, 2015]. Available from: http://www.globalasthma-report.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf [Ref list].
- Montuschi P. Role of Leukotrienes and Leukotriene Modifiers in Asthma Pharmaceuticals [Text] / P. Montuschi // Therapeutic Advances in Chronic Disease. — 2010. — Vol. 3(6). — P. 1792–1811.
- Drasen, L. M. Effects of Cysteinyl Leukotrienes on Human Airways [Text] / L. M. Drasen // SRS-A to Leukotrienes. The Dawning of a New Treatment Proceeding of a scientific meeting held at Oakley Coury, London, 8–10 October 1996. — P. 189–201.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма»: наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>
- Gómez, F. P. The Effects of 5-Lipoxygenase Inhibition by Zileuton on Platelet-activating-factor-induced Pulmonary Abnormalities in Mild Asthma [Text] / F. P. Gómez, R. Iglesia, J. Roca et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1998. — Vol. 157, № 5. — P. 1559–1564.
- Paggiaro, P. Montelukast in Asthma: A Review of its Efficacy and Place in Therapy [Text] / P. Paggiaro, E. Bacci // Therapeutic Advances in Chronic Disease. — 2011. — Vol. 2(1). — P. 47–58.
- Calhoun, W. J. Summary of Clinical Trials with Zafirlukast [Text] / W. J. Calhoun // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1998. — Vol. 157, № 6. — P. S238–S246.
- Dockhorn, R. J. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients [Text] / R. J. Dockhorn, R. A. Baumgartner, J. A. Leff et al. // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — P. 260–265.
- Lynch, K. R. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor [Text] / K. R. Lynch, G. P. O'Neill, Q. Liu et al. // Nature. — 1999. — Vol. 399. — P. 789–793.
- Hansen-Flaschen, J. New treatments for exercise-induced asthma [Text] / J. Hansen-Flaschen, H. Schotland // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 192–193.
- Wilson, A. M. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonist in seasonal allergic rhinitis [Text] / A. M. Wilson, L. C. Orr, E. J. Sims et al. // Clin. Exp. Allergy. — 2001. — Vol. 31, № 1. — P. 61–68.
- Melo, R. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses [Text] / R. Melo, D. Sole, C. Nasipitz // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111. — P. 301–307.
- Benedictis, F. M. Montelukast sodium for exercise-induced asthma [Text] / F. M. Benedictis, S. Vaccher, D. de Benedictis // Drugs Today (Barc). — 2008. — Vol. 44 (11). — P. 845–855.
- Takemura, M. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma [Text] / M. Takemura, A. Niimi, H. Matsumoto et al. // Respiration. — 2012. — Vol. 83 (4). — P. 308–315.
- Szczeklik, A. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management [Text] / A. Szczeklik, D. Stevenson // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 104. — P. 5–13.
- Holgate, S. Antileukotriene therapy [Text] / S. Holgate, A. Sampson // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. S147–S153.
- Busse, W. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma [Text] / W. Busse, H. Nelson, J. Wolfe et al. // J. Allergy Asthma Immunol. — 1999. — Vol. 103. — P. 1075–1080.
- Jokoyama, A. Effect of pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, in patients with severe asthma refractory to corticosteroids [Text] / A. Jokoyama, N. Kohno, K. Sakai et al. // J. Asthma. — 1998. — Vol. 35. — P. 57–62.
- Barnes, N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma [Text] / N. Barnes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161 — P. S73–S76.
- Price, D. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma [Text] / D. Price, D. Hernandez, P. Magyar et al. // Thorax. — 2003. — Vol. 58(3). — P. 211–216.
- Bjermer, L. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial [Text] / L. Bjermer, H. Bisgaard, J. Bousquet et al. // BMJ. — 2003. — Vol. 327. — P. 891–897.
- Message, S. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production [Text] / S. Message, V. Laza-Stanca, P. Mallia et al. // Proc. Nat. Acad. Scien. — 2008. — Vol. 105. — P. 13562–13567.
- T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma [Text] / O. I. Varunkiv et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 109. — P. 329–337.
- Diamant, Z. The effect of montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell in asthma [Text] / Z. Diamant, D. Grootendorst, M. Veselic-Charvat et al. // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29 (1). — P. 42–51.

REFERENCES

- Feshchenko Yul, Yashina LO, Polyanska LO, et al. *Bronkhiálna astma u doruslykh osob: etiologiya, patogeneza, klasyfikatsiya, diagnostyka, likuvannya (Proekt Natsionalnoti Ugody)* (Asthma in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, treatment (Project of National Agreement)). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2013;No 3(Dodatok):13–19.
- The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network. 2014. [accessed on February 16, 2015]. Available from: http://www.globalasthma-report.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf [Ref list].
- Montuschi P. Role of Leukotrienes and Leukotriene Modifiers in Asthma Pharmaceuticals. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2010;3(6):1792–1811.
- Drasen LM. Effects of Cysteinyl Leukotrienes on Human Airways. *SRS-A to Leukotrienes. The Dawning of a New Treatment Proceeding of a scientific meeting held at Oakley Coury, London, 8–10 October 1996*;189–201.
- Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoi, vtorynnoui (spetsializovannoyi) medychnoyi dopomogy «Bronkhiálna astma»: nakaz MOZ Ukrainy № 868 vid 08.10.2013* (Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) medical care «Asthma»: decree of MOH of Ukraine № 868 from 08.10.2013). Available at: <http://www.moz.gov.ua>
- Gómez FP, Iglesia R, Roca J, et al. The Effects of 5-Lipoxygenase Inhibition by Zileuton on Platelet-activating-factor-induced Pulmonary Abnormalities in Mild Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(5):1559–1564.
- Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in Asthma: A Review of its Efficacy and Place in Therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2011;2(1):47–58.
- Calhoun WJ. Summary of Clinical Trials with Zafirlukast. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(6):S238–S246.
- Dockhorn RJ, Baumgartner RA, Leff JA, et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax*. 2000;55:260–265.
- Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature*. 1999;399:789–793.
- Hansen-Flaschen J, Schotland H. New treatments for exercise-induced asthma. *N. Engl. J. Med*. 1998;339:192–193.
- Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonist in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*. 2001;31(1):61–68.
- Melo R, Sole D, Nasipitz C. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2003;111:301–307.
- Benedictis FM, Vaccher S, de Benedictis D. Montelukast sodium for exercise-induced asthma. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(11):845–855.
- Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration*. 2012;83(4):308–315.
- Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1999;104:5–13.
- Holgate S, Sampson A. Antileukotriene therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000;161:S147–S153.
- Busse W, Nelson H, Wolfe J, et al. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J. Allergy Asthma Immunol*. 1999;103:1075–1080.
- Jokoyama A, Kohno N, Sakai K, et al. Effect of pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, in patients with severe asthma refractory to corticosteroids. *J. Asthma*. 1998;35:57–62.
- Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000;161:S73–S76.
- Price D, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax*. 2003;58(3):211–216.
- Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ*. 2003;327:891–897.
- Message S, Laza-Stanca V, Mallia P, et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc. Nat. Acad. Scien*. 2008;105:13562–13567.
- Varunkiv OI, et al. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000;109:329–337.
- Diamant Z, Grootendorst D, Veselic-Charvat M, et al. The effect of montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell in asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 1999;29(1):42–51.