

# Монтелукаст: місце у терапії алергічного риніту та бронхіальної астми

**Бронхіальна астма (БА) та алергічний риніт (АР) – хронічні алергічні захворювання, які найчастіше трапляються у дорослих та дітей. За останні 10 років поширеність цих недуг зростає майже вдвічі. Слід зауважити, що АР є незалежним фактором розвитку БА, а обидва ці захворювання вважаються коморбідними. Так, згідно з результатами численних епідеміологічних досліджень у 30-40% хворих на АР констатується БА, а частота асоціації астми з АР становить ≥80%. При неконтрольованих симптомах риніту збільшується частота нападів астми, незапланованих звернень до лікаря, за невідкладною допомогою, госпіталізацій. Сучасна фармакотерапія БА та АР включає системні та інтраназальні глюкокортикостероїди (ГКС), антигістамінні препарати, деконгестанти, інтраназальні антихолінергічні препарати тощо. Проте в останні роки дедалі більше привертають до себе увагу альтернативні й безпечні можливості фармакотерапії цих захворювань, такі як антилейкотрієнові препарати. Ця група препаратів не тільки безпосередньо впливає на алергічне запалення, а й дає змогу зменшувати дози стандартних засобів, зокрема ГКС, що має особливе значення для пацієнтів із стероїдофобією.**

## Взаємозв'язок АР та БА

У 1999 році В. J. Undem і співавт. виявили, що механічне й хімічне подразнення рецепторів носових пазух може призводити до розвитку ядухи, виникнення кашлю та бронхоспазму. Водночас результати тривалого (протягом 23 років) спостереження показали наявність більш тяжкого перебігу АР у пацієнтів із БА (W. A. Greisner et al., 2000).

У хворих на АР рівні оксиду азоту й загального сироваткового імуноглобуліну Е були достовірно вищими, ніж у пацієнтів без АР. У хворих на АР, котрі отримували адекватне лікування риніту, було досягнуто такого самого контролю астми, як і у пацієнтів без АР (E. Groot et al., 2012).

Алергічний та неалергічний риніт мають схожі прояви й можуть поєднуватися в одного й того самого пацієнта, тому їх важко диференціювати (J. Bousquet et al., 2008). Утім, і алергічний, і неалергічний риніт у 44-68% випадків асоціюється з астмою (K. Dobashi et al., 2003; M. Okada et al., 2009).

Коморбідність АР і БА зумовлена гістологічною, фізіологічною та імунохімічною подібністю дихальних шляхів (G. J. Braunstahl et al., 2005). На користь цього твердження також вказують результати інших досліджень, у ході яких було виявлено чітку кореляцію між АР і тяжкістю перебігу БА (M. Cazzola et al., 2011; A. Bush et al., 2011; S. Baldacci et al., 2012; J. Bousquet et al., 2012).

Хронологічний зв'язок між АР і БА був підтверджений у шведському масштабному когортному дослідженні BAMSE, у ході якого виявилось, що в дитячому віці астма здебільшого поєднується з atopічним дерматитом (АД) та АР, тоді як риніт і АД часто бувають ізольованими. Коморбідність зростає з віком дитини; поєднання астми й риніту із/або АД траплялося у 38% випадків до 1 року і збільшувалося до 67% у віці 12 років (N. Ballardini et al., 2012).

## Єдність патогенезу алергічного запалення при АР та БА

Встановлено, що верхнім та нижнім дихальним шляхам властиві подібні запальні реакції на дію різних тригерних факторів (алергени, віруси, бактерії, поллютанти). Схожі імунні реакції розвиваються у різних відділах дихальної системи за участю медіаторів запалення й цитокінів, а також макрофагів, еозинофілів, мастоцитів і Т-лімфоцитів.

Запалення у верхніх та нижніх дихальних шляхах, що розвивається у відповідь на дію тригерних факторів, призводить до формування гіперреактивності зі збільшенням кількості назального та бронхіального секретів. Результатом цих процесів є прогресуюче зменшення просвіту дихальних шляхів, що відбувається за участю різних механізмів. Так, у порожнині носа це зумовлено перепоповненням кавернозних синусів, а у бронхах – спазмом гладкої мускулатури. Хронічне запалення призводить до структурних змін як у порожнині носа, так і у бронхах, проте процеси ремоделювання є більш характерними для нижніх дихальних шляхів (J. B. Watelet et al., 2006).

## Лейкотрієновий шлях розвитку алергії

Незважаючи на розмаїття алергенів, їх патохімічний вплив на організм людини має подібну картину, провідну роль у якій відіграє так званий каскад арахідонової кислоти. Лейкотрієни (LT), що утворюються з арахідонової кислоти шляхом дії на неї ферменту 5-ліпоксигенази, є важливими медіаторами ранньої та пізньої фази алергічного запалення, біологічні ефекти яких реалізуються внаслідок їх зв'язування із G-протеїнами.

Лейкотрієни синтезуються у клітинах дихальних шляхів (альвеолярні макрофаги й мастоцити) та запального інфільтрату (еозинофіли й нейтрофіли) при їх активації. Лейкотрієнові рецептори (ЛТР) містяться на еозинофілах, базофілах, мастоцитах, макрофагах, моноцитах та дендритних клітинах, а також на клітинах гладеньких м'язів та бокалоподібних клітинах. Той чи інший лейкотрієновий ефект розвивається залежно від виду клітин.

## Лейкотрієни – мультифункціональні медіатори алергії

Загалом відомі два класи лейкотрієнів: LT<sub>B4</sub>, котрі переносять гідроксильні групи, та цистеніл-лейкотрієни (CysLT) – LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> й LTE<sub>4</sub>, що переносять амінокислотні групи. Перший клас є гемоатрактантом для більшості видів лейкоцитів. CysLT відіграють роль на етапі презентації антигена дендритним клітинам, сприяють хемотаксису еозинофілів у тканини, беруть участь у складних

взаємодіях між медіаторами запалення, опосередковують бронхоконстрикцію, гіперсекрецію слизу, підвищення проникності судин, зниження мукоциліарного кліренсу, проліферацію гладких м'язів бронхів. При цьому CysLT у підвищенні судинної проникності мають більший потенціал, ніж гістамін, а бронхоспазм, хоч і розвивається повільніше, натомість є більш тривалим. Тому терапія, що не впливає на лейкотрієновий шлях алергічного запалення, часто виявляється неефективною. CysLT також стимулюють диференціювання міофібробластів, що сприяє розвитку субепітеліального фіброзу та ремоделюванню дихальних шляхів (K. Hisamatsu et al., 1996; S. C. Lazarus et al., 1998). ЛТР, що містяться на базофілах, моноцитах, мастоцитах й активованих Т-лімфоцитах, підтверджують зв'язок між CysLT та запаленням дихальних шляхів при БА (A. Sampson et al., 2003).

У дослідженні F. Braccioni і співавт. (2002) встановлено, що CysLT здатні гальмувати апоптоз еозинофілів, підсилювати їхню проліферацію у кістковому мозку та стимулювати їх вивільнення у кровоносне русло, що у підсумку призводить до еозинофілії у дихальних шляхах. В іншому дослідженні було підтверджено проліферативний, хемотактичний та антиапоптичний ефекти впливу CysLT1 на еозинофіли (L. Fregonese et al., 2002).

S. J. Galli і співавт. (2005) у процесі вивчення ролі мастоцитів у генерації адаптивної імунної відповіді при алергічних захворюваннях встановили, що активація цих клітин асоціюється з виділенням таких бронхоконстрикторних медіаторів, як гістамін, простагландин D<sub>2</sub> і CysLT.

S. T. Holgate і співавт. (2003) представили нову парадигму патогенезу астми, у якій надмірне запалення внаслідок дії CysLT призводить до проліферації міофібробластів та субепітеліального депонування колагену. Цей процес робить CysLT потужним агоністом скорочення гладких м'язів дихальних шляхів і клінічно проявляється як гіпертрофія та гіперплазія при тяжкій персистуючій БА.

Отже, CysLT є мультифункціональними медіаторами при АР і БА. Вони беруть участь у патогенезі цих захворювань у ранній та пізній фазах алергічної відповіді. У підсумку це призводить до набряку, гіперсекреції, бронхоспазму та розвитку симптомів риніту. Пригнічення синтезу CysLT як важливих медіаторів алергічної реакції, а також блокаду їхньої дії на органи-мішені неможливо повністю реалізувати за допомогою антигістамінних препаратів та ГКС. Відповідно, з'являється необхідність застосування інгібіторів ЛТ або антагоністів ЛТР (ЛТРА).

## Антимедіаторна терапія. Перспективи застосування ЛТРА

Завдяки впливу на лейкотрієновий шлях розвитку запалення ЛТРА допомагають зменшити набряк, гіперсекрецію та бронхоспазм при АР і БА. Серед відомих представників цієї групи препаратів (зафірлукаст, зілеутон, монтелукаст) найкраще вивченим та найбільш ефективним є монтелукаст – специфічний конкурентний антагоніст CysLT1-рецепторів у дихальних шляхах (R. V. Muijsers et al., 2002). Сьогодні отримано чимало даних щодо застосування монтелукасту як засобу монотерапії, так і в комбінації з іншими групами препаратів.

У 2007 році J. A. Lagos і G. D. Marshall опублікували науковий огляд, у якому називають ЛТРА «унікальним класом медикаментів», котрі необхідно впроваджувати в терапію АР.

Переваги застосування монтелукасту порівняно з плацебо доведено для дорослих із сезонним АР стосовно усіх назальних та очних симптомів.

Монтелукаст у комбінації з антигістамінним засобом другого покоління зменшує алергічне запалення слизової оболонки носа; таку комбінацію можна застосовувати й для профілактики симптомів сезонного АР (H. Philip et al., 2002; E. O. Meltzer et al., 2000). За даними J. A. Lagos і співавт. (2007) така терапія за ефективністю є співставною із застосуванням ГКС.

Цікаві дані отримали V. Modgill і співавт. (2010): у ході дослідження ефективності комбінованої з монтелукастом терапії АР порівняно із стандартними засобами було виявлено, що додавання монтелукасту не тільки покращує контроль симптомів (особливо нічних), але не викликає психомоторних порушень.

Згідно з оновленими рекомендаціями GINA (The Global Initiative for Asthma, Глобальна ініціатива з бронхіальної астми) застосування ЛТРА сьогодні розглядають як складову базисної терапії БА. Монтелукаст викликає бронходилатацію

упродовж 2 год після перорального прийому. При цьому призначення препарату разом із β<sub>2</sub>-агоністами не тільки забезпечує підсилення бронходилатаційного ефекту, а й допомагає пришвидшити його (R. Dockhorn, 2000).

Терапія монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадіях, знижує реакцію дихальних шляхів на антигени, зменшує кількість еозинофілів у периферичній крові та в мокротинні у дорослих та дітей, покращує клінічний контроль БА.

Великого значення набуває іще один аспект призначення комбінованої терапії ЛТРА з ГКС: можливість зниження дози останніх у процесі лікування, що сприятиме значному підвищенню комплаєнсу пацієнтів. Так, в одному з досліджень було показано, що на тлі комбінованої базисної терапії з монтелукастом протягом 20 тиж вдалося зменшити дозу ГКС у середньому на 17% порівняно з вихідною. Водночас у пацієнтів, які отримували комбінацію ГКС із плацебо, за той самий період доза ГКС зростає у середньому на 64% від вихідної (W. Phipatanakul et al., 2003).

В іншому дослідженні автори виявили, що отримання комбінації монтелукасту з малими дозами ГКС протягом 12 тиж демонструвало гарний лікувальний ефект у пацієнтів похилого віку з легкою БА, симптоми якої не повністю контролювалися в умовах монотерапії ГКС (Y. M. Ye et al., 2015).

У дорослих пацієнтів із постнавантажувальним бронхоспазмом монтелукаст сприяє покращенню газообміну під час фізичних навантажень і сприяє підвищенню працездатності (S. Steinshmann et al., 2004). Навіть невелика доза (5 мг) монтелукасту блокує процес стимульованої ЛТ-бронхоконстрикції.

Згідно з даними дослідження J. van Adelsberg і співавт. (2005) монтелукаст також можна використовувати як стартовий препарат для превентивної терапії легкої БА.

Незважаючи на те що монтелукаст не є першою лінією терапії з ізольованим АР, у разі поєднання БА з ринітом цей препарат має значні переваги, оскільки завжди необхідно враховувати суму потенціальних небажаних ефектів інших засобів. Так, у дослідженні RADAR (n=1004) було продемонстровано, що монтелукаст для адитивної терапії є ефективним у досягненні контролю АР і БА у пацієнтів із неконтрольованим перебігом цих захворювань, які отримували ГКС або ГКС / ТДБА (P. K. Keith et al., 2009).

Згідно з даними K. L. E. Non і співавт. (2014) за тривалого застосування монтелукасту може бути ефективною й безпечною альтернативою для контролю астми.

У педіатричній практиці завжди існувала проблема правильного використання інгаляційних пристроїв, що деякою мірою сприяла розвитку стероїдофобії у батьків. У дітей із легкою БА монтелукаст є альтернативою низьким дозам ГКС завдяки співставній ефективності та зручності застосування. Крім того, за недостатньої ефективності низької дози ГКС додавання монтелукасту є альтернативою збільшенню дози гормонів. У великому мультицентровому дослідженні (n=689 дітей із БА віком від 2 до 5 років) було встановлено, що на відміну від плацебо монтелукаст у дозі 4 мг/добу сприяв значному досягненню контролю симптомів і знижував потребу у використанні ГКС (B. Knorr et al., 2001).

Пероральна форма монтелукасту характеризується високим профілем безпеки й доброю переносимістю у пацієнтів незалежно від віку. Частота небажаних ефектів, що виникають у хворих на тлі терапії монтелукастом, не відрізняється від такої у групі плацебо (B. Knorr et al., 2001; A. Becker et al., 2004), а тривалий його прийом (понад 1,5 року) не збільшує частоту й характер небажаних ефектів препарату (W. Storms et al., 2001).

У ході фармакокінетичних досліджень було показано, що профілі концентрації жувальних таблеток по 4 мг у дітей віком від 2 до 5 років аналогічні профілю концентрації таблеток по 5 мг у дітей віком 6-14 років і таблеток у дозі 10 мг для дорослих.

В Україні успішно застосовують пероральний монтелукаст Монтел (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») у формі жувальних таблеток, що містять добові дози 5 і 10 мг монтелукасту, для дітей віком 6-14 років та дорослих. Також зареєстрована нова форма препарату Монтел (монтелукаст) у добовій дозі 4 мг для дітей віком від 2 до 5 років.

В усіх вищезначених дозуваннях Монтел є доступним, ефективним та безпечним у терапії БА, АР або їх поєднанні для дітей віком від 2 років.

## Висновки

- АР є предиктором розвитку астми й часто поєднується з нею; наявність АР значно ускладнює контроль астми.
- У пацієнтів, які отримували адекватне лікування АР, астма контролюється так само, як і у пацієнтів без риніту.
- Додавання монтелукасту (Монтел) сприяє стабілізації симптомів завдяки універсальному впливу на хронічне алергічне запалення.
- Належна якість, зручна форма випуску, високий профіль безпеки та економічна доступність монтелукасту (Монтел) значно підвищує комплаєнстність препарату незалежно від віку пацієнтів.

Підготувала **Наталія Позднякова**





# АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ  
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



# МОНТЕЛ



- **1 РАЗ НА ДОБУ**
- **ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 6 РОКІВ**
- **ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА БРОНХОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ**

**БХФЗ**  **bcpp**  
[www.bcpp.com.ua](http://www.bcpp.com.ua)

ВИРОБНИК: ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ» 03134 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Монтел, табл. жувальні, 4 мг РП, UA/16297/02/02 від 28.09.2017; 5 мг РП, UA/16297/02/01 від 28.09.2017; Монтел, табл. 10 мг РП, UA/16297/01/01 від 20.09.2017

Склад: 1 таблетка містить монтелукасту 4 мг, 5 мг або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотриєнових рецепторів. Код АТХ R03DC03. **Показання.** Додаткове лікування персистуючої бронхіальної астми (БА) легкого та середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі симптомів БА за допомогою β<sub>2</sub>-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності; профілактично перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападку. Додатково для Монтел, табл. жувальні, 5 мг: як альтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами, що застосовуються у низьких дозах у пацієнтів з персистуючою БА легкого ступеня, в анамнезі яких останнім часом не було тяжких нападів астми, що потребували перорального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів. Додатково для Монтел, табл. 10 мг: симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на БА. Монтел, табл. жувальні, 5 мг застосовується у дітей віком від 6 до 14 років; Монтел, табл. 10 мг – у дорослих та дітей з 15 років. **Протипоказання.** Гіперчутливість до монтелукасту або до ін. компонентів препарату. **Побічні реакції.** Інфекції верхніх дихальних шляхів; тенденція до посилення кровоточивості; реакції гіперчутливості; порушення сну, дратівливість, тривога, гнів, збудження, тремор, депресія, ін.; головний біль, млявість, запаморочення, парестезія/гіпестезія, ін.; відчуття серцебиття; носові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), гелатит (у тому числі холестатичний, гепатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу), ангіоневротичні набряки, гематоми, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема, артралгія, міалгія; астения, відчуття дискомфорту, набряки, іриєсія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщягівський ХФЗ» (фасування із форми «in bulk» фірми виробника Сінтон БВ, Нідерланди/Саніко Н.В., Бельгія). Зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.