

# Інгібітори рецепторів лейкотрієну в терапевтичній практиці

**Згідно з даними Всесвітньої організації алергії у сучасному суспільстві алергічні захворювання посідають одне з перших місць за поширеністю, соціально-економічним впливом на рівень популяційного здоров'я та якість життя кожного окремого пацієнта. В Європі офіційно налічується 87 млн хворих на алергію. Найчастіше хворіють діти – один із чотирьох дітей є алергіком. Найпоширенішими алергічними захворюваннями є алергічний риніт (АР) та бронхіальна астма (БА). Дуже часто вони поєднуються: 40% пацієнтів з АР мають астму, і до 80-90% хворих на БА мають супутній АР [1]. Питання оптимізації терапії цих захворювань сьогодні є як ніколи актуальним.**

Серед груп препаратів, які мають достатню доказову базу щодо лікування пацієнтів з АР і БА, особливий інтерес становлять інгібітори рецепторів лейкотрієну (ІРЛ). Препаратом ІРЛ з найбільш сприятливим профілем ефективності й безпеки є монтелукаст.

## Монтелукаст у терапії алергічного риніту

Доцільність використання ІРЛ у терапії як сезонного, так і цілорічного риніту підтверджена низкою досліджень високого ступеня доказовості.

Так, було проведено 32-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження на дорослих пацієнтах із персистуючим АР, алергією на кліщі домашнього пилу та загальною оцінкою «назальних» симптомів не менше 5. Пацієнти з супутньою астмою, хронічним обструктивним захворюванням легень, неалергічним ринітом, клінічною алергією, пов'язаною із сезонними алергенами, не були включені в дослідження. Було проведено чотири 6-тижневі курси лікування, розділені 2-тижневими перервами. Пацієнти отримували або монтелукаст, або антигістамінні препарати, або їх комбінацію, або плацебо. Послідовність лікування була рандомізована. «Носові» симптоми оцінювали за 4-бальною шкалою на початку дослідження, щодня протягом 1-го тижня і на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й і 42-й дні лікування.

У результаті монтелукаст, левоцетиризин, дезлоратадин і комбінація монтелукаст / антигістамінний препарат істотно зменшили вираженість «назальних» симптомів протягом перших 24 годин. Спостерігалось поступове поліпшення стану протягом 6 тиж лікування, особливо в пацієнтів, які отримували монтелукаст окремо або в комбінації з одним із двох антигістамінних засобів, досягаючи максимуму на 42-й день лікування. Таким чином, монтелукаст самостійно або в комбінації з антигістамінними препаратами демонструє свою ефективність у пацієнтів із персистуючим АР [2].

У ще одному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювався вплив монтелукасту на якість життя пацієнтів із ринокон'юнктивітом. Хворі були поділені на 2 групи: досліджувану, де отримували монтелукаст 10 мг 1 р./добу на ніч, та контрольну, учасники якої приймали плацебо. Терапія тривала 1 місяць. У результаті монтелукаст статистично значуще поліпшував якість життя пацієнтів у порівнянні з групою плацебо [9].

Результати клінічних досліджень знайшли своє відображення в міжнародних рекомендаціях.

Так, відповідно до практичних рекомендацій з лікування сезонного АР, схвалених Американською академією алергії, астми та імунології (AAAAI), Американською колегією з алергії, астми та імунології (ACAAI) та Спільною робочою групою з практичних параметрів (JTFPP), монтелукаст є єдиним дозволеним Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) ІРЛ для лікування інтермітуючого АР [3].

Канадські практичні рекомендації з лікування АР вказують на те, що монтелукаст показаний пацієнтам з АР віком від 15 років у дозі 10 мг 1 р./добу у випадку неефективності пероральних антигістамінних препаратів, інтраназальних кортикостероїдів і/або комбінації інтраназальних кортикостероїдів та антигістамінних засобів [4].

У рекомендаціях «Алергічний риніт і його вплив на астму» (ARIA) 2010 року містяться вказівки щодо застосування монтелукасту при лікуванні хворих на АР із БА чи без. У хворих без БА пероральні антагоністи лейкотрієнових рецепторів рекомендуються дорослим і дітям із сезонним АР і дітям дошкільного віку з цілорічним АР [5].

В адаптованій клінічній настанові, розробленій на основі ARIA, затвердженій наказом МОЗ України від 29.12.2016 № 1422 та наказом МОЗ України від 21.03.2017 № 302,

у деяких хворих на АР із супутньою БА, особливо індукованою фізичним навантаженням та/або прийомом ацетилсаліцилової кислоти, ІРЛ можуть бути ефективнішими за пероральні  $H_1$ -блокатори [6].

Інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС) є основою лікування при АР, проте монтелукаст може розглядатися як додатковий препарат, особливо в лікуванні пацієнтів з істотним зниженням показників якості життя. Ця комбінація більш ефективно зменшує вираженість симптомів запалення, закладеності носа, чхання і ринореї, ніж кожен із препаратів у вигляді монотерапії [7-9].

ІРЛ також використовуються під час алергенспецифічної імунотерапії АР для запобігання місцевим і системним реакціям. Дослідження показали, що використання монтелукасту перед початком імунотерапії знижує частоту анафілактичних побічних реакцій і поліпшує прихильність пацієнтів до специфічної імунотерапії [10].

Таким чином, монтелукаст при лікуванні АР рекомендований:

- як монотерапія в разі неефективності пероральних антигістамінних препаратів, інтраназальних ГКС і/або комбінації інтраназальних ГКС та антигістамінних засобів;
- у комбінації з інтраназальними ГКС чи антигістамінними препаратами, особливо в лікуванні пацієнтів з істотним зниженням показників якості життя.

Рекомендована доза для дорослих віком  $\geq 15$  років становить 10 мг 1 раз на добу, увечері. Доза для дітей віком 6-14 років становить 5 мг, прийом увечері.

## Монтелукаст у терапії бронхіальної астми

Наймасштабніші рекомендації з діагностики й терапії БА представлені Глобальною ініціативою з лікування та попередження астми (GINA). Одна з найважливіших змін у перегляді 2019 року стосується 1-го кроку терапії БА. Згідно з GINA-2019 першим кроком при лікуванні хворих на БА є застосування низьких доз інгаляційних ГКС, які мають призначатися всім підліткам і дорослим із БА навіть при інтермітуючому перебігу. Це дозволяє ефективніше знижувати частоту тяжких загострень і смертність внаслідок БА та зменшувати використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії. Монотерапія цими препаратами характеризується збільшенням частоти виникнення загострень і зниженням функції легень. Регулярне використання підвищує алергічну відповідь і запалення дихальних шляхів. Зловживання  $\beta_2$ -агоністами короткої дії ( $\geq 3$  контейнери на рік) пов'язане з підвищеним ризиком тяжкого загострення БА, а використання  $\geq 12$  контейнерів на рік – із підвищеним ризиком смерті через цю патологію.

Відповідно до рекомендацій GINA-2019 монтелукаст при лікуванні хворих на БА рекомендований у таких випадках:

- як альтернативна монотерапія в пацієнтів віком від 6 років за неефективності щоденних низьких доз інгаляційних ГКС для контролю симптомів БА (2-й крок);
- у комбінації з низькими дозами інгаляційних ГКС у пацієнтів віком від 6 років (3-й крок);
- у комбінації із середніми дозами інгаляційних ГКС у пацієнтів віком від 6 років (4-й крок).

Переоцінка симптомів у пацієнтів із контрольованою БА має відбуватися кожні 1-3 міс після початку лікування та кожні 3-12 міс у подальшому, однак при вагітності симптоми оцінюють кожні 4-6 тиж [11].

БА є гетерогенним захворюванням і має індивідуальні особливості. Конкретні фенотипи астми можуть вимагати особливого підходу до лікування, який іноді відрізняється від рекомендованого чинними настановами, тому пропонується персоналізований підхід до фармакотерапії БА.

Бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням, часто спостерігається в дітей і у пацієнтів молодого віку

з легкою БА й асоціюється з іншими маркерами неконтрольованої астми, наприклад симптомами, викликаними іншими неспецифічними тригерами або частими загостреннями. У цих випадках пацієнта слід лікувати відповідно до загальних рекомендацій. Однак іноді бронхоконстрикція індукується виключно фізичними вправами, особливо в професійних спортсменів, таким чином представляючи справжній клінічний фенотип. У цих пацієнтів монтелукаст продемонстрував більшу ефективність, ніж  $\beta_2$ -агоністи, і як постійна базисна, і як інтермітуюча терапія [12, 13].

## Коморбідність алергічного риніту і бронхіальної астми

АР часто асоціюється з БА, а неліковані пацієнти із захворюваннями верхніх дихальних шляхів не є об'єктом контролю [14]. Оскільки монтелукаст показав ефективність як для верхніх, так і для нижніх дихальних шляхів, його застосування може бути особливо корисним у пацієнтів із БА та ринітом.

У дослідженні COMPACT порівнювали відповідь на комбіновану терапію монтелукастом і будесонідом у хворих на БА при коморбідному АР або без нього. У підгрупі хворих з АР комбінація монтелукасту і будесоніду значно ефективніше зменшувала бронхообструкцію в порівнянні з подвійною дозою будесоніду [15].

У численних обсерваційних дослідженнях монтелукаст продемонстрував високу ефективність у хворих на БА та АР. У 12-тижневому відкритому дослідженні Virchow і співавт. (2010) оцінювали 1681 пацієнта з легкою і помірною БА, яка не контролювалася інгаляційними ГКС або інгаляційним ГКС і  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії. Як додаткову терапію пацієнти отримували монтелукаст 10 мг 1 р./добу і обстежувалися через 3, 6, 9 і 12 місяців. Результати показали, що додавання монтелукасту істотно покращувало оцінку тесту контролю астми (АСТ) протягом 12 міс спостереження у всіх хворих, проте в пацієнтів з АР поліпшення було значним [16].

Wu і співавт. у своєму дослідженні встановили, що у дітей із БА і АР, які приймають ІРЛ, ризик невідкладної госпіталізації знижується більш як удвічі в порівнянні з дітьми, які отримують інгаляційні ГКС. Результати цих та інших подібних досліджень свідчать про те, що призначення монтелукасту пацієнтам із БА і АР є раціональною терапевтичною стратегією, яка ефективно впливає на обидва захворювання [17].

Таким чином, деякі фенотипи астми є особливо чутливими до монтелукасту, наприклад при астмі, індукованій фізичним навантаженням, та астмі, пов'язаній з АР. Діти і дорослі з низьким рівнем запалення дихальних шляхів є більш чутливими до монтелукасту, ніж до інгаляційних ГКС. Інші потенційні фенотипи, в яких монтелукаст може бути особливо корисним, представлені пацієнтами з ожирінням, переважним залученням «малих дихальних шляхів» і пацієнтами (особливо маленькими дітьми) з вірус-індукованими епізодами свистів [18].

Монтелукаст є найбільш широко використовуваним ІРЛ, який ефективно впливає на патофізіологічні складові розвитку АР і БА, що підтверджено даними доказової медицини.

На українському фармацевтичному ринку монтелукаст представлений препаратом Монтел виробництва Борщівського хіміко-фармацевтичного заводу (м. Київ, Україна). Монтел має доведену еквівалентність оригінальному препарату, що підтверджує його ефективність і безпеку, але ціна при цьому є доступною для більшості хворих.

У порівнянні з інгаляційними й інтраназальними препаратами монтелукаст має простіший шлях введення і завдяки цьому підвищує комплаєнс пацієнтів. Безумовною перевагою монтелукасту є сприятливий профіль безпеки: препарат добре переноситься та не потребує корекції дози в таких особливих категоріях пацієнтів, як хворі похилого віку або пацієнти з нирковою та легкою і помірною печінковою недостатністю. Це підтверджується тривалим досвідом використання препарату в умовах реальної клінічної практики.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Ганна Кирпач**

# АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ  
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



- **1 РАЗ НА ДОБУ**
- **ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 2 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 лейкотрієнових 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-агоністів короткотривалої дії, що застосовуються при необхідності; профілактично перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападу. 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. 10 мг – у дорослих та дітей з 15 років. Монтел, табл. жувальні, 5 мг застосовується у дітей віком від 6 до 14 років. Монтел 4 мг – у дітей віком від 2 до 5 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, парестезії/гіпестезії, ін.; відчуття серцебиття; носові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), гепатит (у тому числі холестатичний, гепатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу); ангіоневротичні набряки, гематоми, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема; артралгія, міалгія; астенія, відчуття дискомфорту, набряки, пірекія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщягівський ХФЗ» (фасування із форми «in bulk» фірм-виробників Сінтон БВ, Нідерланди/Саніко Н.В., Бельгія). Зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.