

# Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы и сезонного аллергического ринита

**Индустриальный прогресс и неблагоприятная экологическая ситуация не способствуют уменьшению частоты аллергических заболеваний, которые остаются важной проблемой системы здравоохранения. Несмотря на широкую распространенность и тяжесть клинических проявлений отдельных аллергических болезней, возможностей для их излечения сегодня не существует. Устранение контакта с аллергеном и симптоматическая терапия остаются ключевыми шагами, направленными на помощь таким пациентам. При некоторых видах аллергии, однако, действенным способом профилактического лечения является десенсибилизация, хотя повсеместное применение этого метода не представляется возможным.**

## ■ Лейкотриены — ключевые медиаторы аллергии и воспаления

В большинстве случаев снижению проявлений аллергических заболеваний способствуют элиминационные мероприятия, которые продолжают занимать первое место в перечне терапевтических действий. Уход от контакта с известным антигеном позволяет уменьшить проявления симптомов аллергии. В то же время их очень широкая распространенность в окружающей среде не позволяет осуществить полное ограждение от опасного триггера. Ограничительные мероприятия дают возможность сократить частоту и интенсивность возникновения симптомов. Вместе с тем для предотвращения клинических проявлений аллергии либо купирования появившихся симптомов имеется широкий спектр медикаментов, в частности антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, блокаторы лейкотриеновых рецепторов. При этом унифицированной схемы лечения какого-либо конкретного заболевания не существует — в каждом отдельном случае терапия адаптируется под симптомы пациента.

Несмотря на широкое многотысячное разнообразие аллергенов, патохимические проявления их воздействия на человеческий организм имеют весьма однообразную картину, ведущую роль в которой играет так называемый каскад арахидоновой кислоты. Образующиеся в процессе ее деградации простагландины и лейкотриены обеспечивают иммунный и воспалительный ответы.

Существует два класса лейкотриенов (LT):  $LTB_4$ , который является переносчиком гидроксильной группы, и широкая категория цистеинил-лейкотриенов (CysLT) —  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  и  $LTE_4$ , обладающих способностью переносить аминокислотные группы. В целом лейкотриены — производные арахидоновой кислоты, образуются в результате воздействия на нее фермента 5-липоксигеназы, являются липидными медиаторами или биоактивными липидами, биологические эффекты которых осуществляются посредством связывания с G-протеиновым рецептором. Показано, что лейкотриены играют важную роль в патогенезе различных воспалительных и аллергических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, хронические обструктивные заболевания легких, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма и др. К примеру,  $LTB_4$  выступает хемоаттрактантом для большинства подвидов лейкоцитов, тогда как CysLT свой эффект проявляют, в частности, как бронхоконстрикторы, способствуя, таким образом, ремоделированию дыхательных путей.

Как известно, пролиферация гладкомышечных клеток бронхов и миофибробластов, субэпителиальное депонирование коллагена — это важные элементы патогенеза бронхиальной астмы, где ключевая роль отводится именно CysLT (S. Holgate et al., 2003).

В исследованиях *in vitro* было показано, что  $LTD_4$  значительно усиливает пролиферативный эффект эпидермального фактора роста на гладкомышечные клетки дыхательных путей (C. Wang et al., 1993). Также пролиферативный эффект осуществляется посредством стимулирования CysLT<sub>1</sub>-рецепторов инсулиноподобным фактором роста. Кроме того, CysLT усиливают митогенез и пролиферацию бронхиальных фибробластов (H. Yoshisue et al., 2007).

В добавок к бронхоконстрикции CysLT имеют широкий спектр провоспалительных эффектов, связанных с их воздействием на сосудистый компонент. К примеру, использование лазерной доплерографии позволило показать, что  $LTD_4$  увеличивает общий кровоток в коже в ответ на вторичное региональное высвобождение воспалительного медиатора — гистамина. Схожие изменения кровотока были отмечены и в слизистой носа, которые сопровождалась затруднением назального дыхания. Эти данные позволили ученым заявить о лейкотриен-зависимом повышении проницаемости сосудов, которое обуславливает отек дыхательных путей (H. Bisgaard et al., 1987).

В условиях эксперимента также было показано, что  $LTC_4$  и  $LTD_4$  усиливают секрецию слизи и ослабляют мукоцилиарный клиренс назального эпителия.

Также CysLT способны индуцировать эозинофилию в дыхательных путях, обладая возможностью тормозить апоптотический процесс эозинофилов, усиливать процесс их пролиферации в костном мозге или стимулировать их высвобождение в кровяное русло (F. Vracconi et al., 2002). Важно отметить, что пролиферативный, хемотактический и антиапоптотический эффекты, которые CysLT оказывают на эозинофилы, вызваны стимулированием CysLT<sub>1</sub>-рецепторов (L. Fregonese et al., 2002). К слову, данные рецепторы имеются также и на тучных клетках, базофилах, моноцитах, активированных T-лимфоцитах, что подтверждает связь между CysLT и воспалением дыхательных путей при бронхиальной астме (A. Sampson et al., 2003).

Особого внимания заслуживает индуцированный аллергией воспалительный процесс в дыхательных путях, который сопровождается их гиперчувствительностью, ограничением воздушного потока, респираторными симптомами, хронизацией, являясь при этом яркой демонстрацией патогенетических проявлений бронхиальной астмы. Вовлеченность в этот процесс множества типов клеток и воспалительных медиаторов позволяет объяснить характерную для бронхиальной астмы патофизиологическую картину (S. Wenzel et al., 2006).

Субпопуляции лимфоцитов имеют различные медиаторные профили, тем самым оказывая разные эффекты на дыхательные функции. Цитокины, генерация которых связана

с T<sub>2</sub>-хелперами, — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 — ответственны за гиперпродукцию иммуноглобулинов E, присутствие эозинофилов в очаге воспаления, развитие гиперчувствительности дыхательных путей (H. Kuipers et al., 2004).

Вместе с тем активация тучных клеток ассоциируется с выделением бронхоконстрикторных медиаторов — гистамина, CysLT, простагландина D<sub>2</sub> (S. Galli et al., 2005). При этом следует помнить, что тучные клетки имеют огромное количество рецепторов для иммуноглобулинов класса E, которые ответственны за активацию аллергических реакций и являются важным звеном в патогенезе аллергических болезней — развитии и персистенции воспаления (S. Holgate et al., 2005). Существенно детализировав этот процесс, ученые смогли синтезировать принципиально новый класс препаратов, позволяющий прицельно воздействовать исключительно лишь на «лейкотриеновую цепь».

## ■ Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: контроль астмы и облегчение симптомов сезонной аллергии

Таким образом, в конце прошлого века на фармацевтическом рынке появились ингибиторы синтеза лейкотриенов, которые воздействуют на ферменты, участвующие в этом процессе (в частности на 5-липоксигеназу), и антагонисты лейкотриеновых рецепторов, которые блокируют соответствующие «площадки» на клетках-мишенях. К первой группе препаратов относится zileuton, ко второй — монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст. Отметим, что использование zileutona в отдельных странах ограничено; его клиническому применению препятствует необходимость тщательного контроля функции печени, которая продиктована гепатотоксичностью препарата. Кроме того, использование zileutona тормозится его низким комплайенсом, который обусловлен 4-разовым режимом дозирования.

В Украине зарегистрированным представителем семейства антилейкотриеновых препаратов является монтелукаст. Среди других коммерческих «одноклассников» монтелукаста можно выделить препарат ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» — Монтел, отличающийся своей доступностью широкому кругу пациентов при высоком качестве продукта.

Монтелукаст, связываясь с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами первого типа в легких и бронхиальном дереве, блокирует действие  $LTD_4$ , уменьшая тем самым бронхоконстрикцию и воспаление. При этом, как отмечают A. Zubaigi и соавт. (2013), данный препарат не эффективен при купировании острой астматической атаки, поэтому его использование уместно для поддерживающего лечения астмы и облегчения симптомов сезонной аллергии. Хотя, как свидетельствует R. Dockhorn (2000), назначение монтелукаста после применения  $\beta_2$ -агонистов

короткого действия позволяет не только усилить бронходилатационный эффект, но и ускорить время его наступления.

Эффективность монтелукаста была показана у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, а также в случаях персистирующей бронхиальной астмы легкой и средней степени. Результаты метаанализа восьми больших исследований подтвердили, что комбинация монтелукаста с антигистаминными препаратами в лечении сезонного аллергического ринита хорошо переносится и, в общем, более эффективна, чем монотерапия препаратом другого типа, а также демонстрирует эффективность, эквивалентную назальным стероидам (A. Nayak et al., 2007).

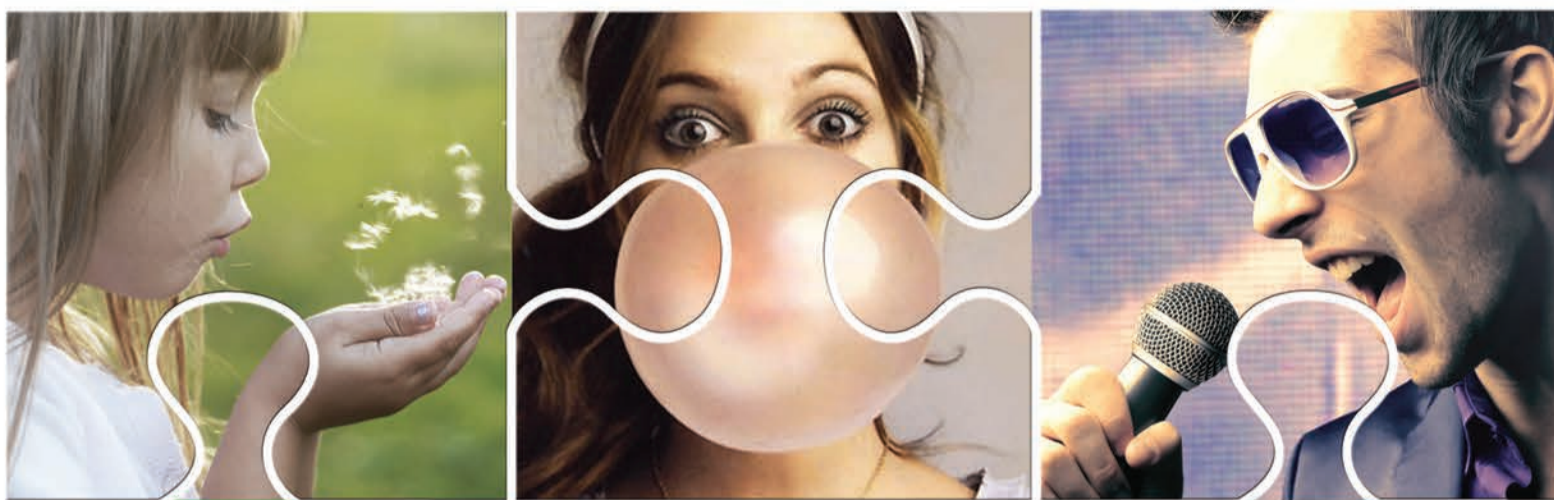
Вместе с тем Y.-M. Ye и соавт. (2015) отмечают, что сочетание монтелукаста с малыми дозами ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в течение 12 нед оказывало хороший лечебный эффект у пожилых пациентов с легкой астмой, симптомы которой полностью не контролировались в условиях монотерапии ИКС.

В то же время у детей монтелукаст используется как стартовый препарат для превентивной терапии легкой астмы (J. van Adelsberg et al., 2005). Как считает K. Hon (2014), монтелукаст может быть эффективной и безопасной альтернативой для контроля астмы даже при его длительном использовании. При этом преимуществами блокаторов антилейкотриеновых рецепторов называют низкий риск возникновения нежелательных эффектов, быстрое начало действия и достижение максимальной эффективности. Возможность перорального назначения медикамента один раз в день, отсутствие необходимости его ингаляционного применения позволяют улучшить комплайенс препарата, особенно в педиатрической возрастной группе. По мнению автора, назначение монтелукаста у детей также оправдано в случае лечения обусловленных вирусной инфекцией обструктивных заболеваний с целью предупреждения астматического приступа во время физической нагрузки, а также если родители больного ребенка выступают против использования ИКС, демонстрируя так называемую стероидофобию. Таким образом, рассудительное применение монтелукаста дает возможность снизить частоту визитов к врачу, сохранить бюджетные средства, улучшить контроль астмы, уменьшить количество пропусков школьных уроков или работы. В целом антилейкотриены называют важным классом нестероидных антиастматических препаратов, которые демонстрируют свою эффективность у больных с разной степенью тяжести астмы, обладают высоким терапевтическим индексом и комплайенсом, сочетая при этом противовоспалительные и бронходилатационные эффекты (S. Holgate et al., 2003). Учитывая тот факт, что у значительного количества пациентов с бронхиальной астмой имеет место аллергический ринит (J. Brozek et al., 2010), применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов у таких больных позволяет рассчитывать на получение дополнительных преимуществ.

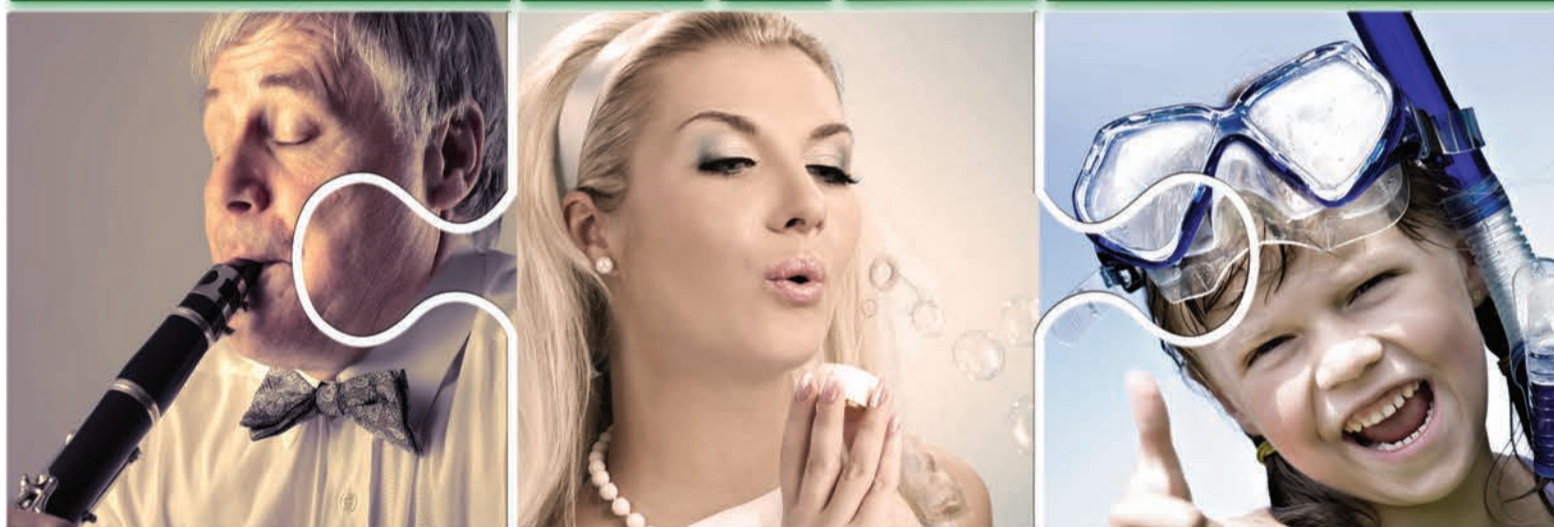


# АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ  
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



# МОНТЕЛ



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

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

ВИРОБНИК: ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ» 03680 Україна, м. Київ-134, вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23.

#### Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Монтел, табл. жувальні, 5 мг. Р.П. № UA/12217/01/01 від 11.05.2012; Монтел, табл. 10 мг. Р.П. № UA/12217/02/01 від 11.05.2012.

**Склад:** 1 таблетка містить монтелукасту 5,0 мг або 10,0 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-агоністів короткострокової 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. 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, парестезії/гіпостезії, ін.; відчуття серцебиття; носові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), гепатит (у тому числі холестаатичний, гепатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу); ангіоневротичні набряки, гематоми, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема; артралгія, міалгія; астения, відчуття дискомфорту, набряки, пірексія, 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.