

Місце антагоністів лейкотрієнів в лікуванні алергічних захворювань

За даними Європейської академії з алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), з-поміж хронічних захворювань найпоширенішими в Європі є алергічні. До 20% пацієнтів з алергією щодня намагаються подолати страх можливого нападу бронхіальної астми (БА), розвитку анафілактичного шоку або навіть смерті від алергічної реакції (EAACI, 2016). Всесвітня організація з алергії (World Allergy Organisation; WAO) оцінює поширеність алергічної патології у світовій популяції в межах від 10 до 40% (Rawanekar R. et al., 2013). Більш як 150 млн європейців страждають на хронічні алергічні захворювання (АЗ), і сьогодні експерти прогнозують, що до 2025 р. майже половина всього населення ЄС страждатиме на алергію (EAACI, 2016). Останні дані Американського коледжу алергії, астми та імунології (American College of Allergy, Asthma & Immunology; ACAAI) свідчать що на астму та АЗ, зокрема такі як алергічний риніт (АР), харчова алергія та atopічний дерматит (АД), страждають усі вікові групи у США: тільки на БА хворіють більш як 24 млн осіб, з яких понад 6 млн дітей; більш як 50 млн американців щороку страждають на алергію. Поширеність харчової та шкірних проявів алергії в період 1997-2011 рр. збільшилася в дитячій популяції віком до 18 років.

Актуальність та значимість проблеми алергічної патології у світовому масштабі важко переоцінити. Це, своєю чергою, потребує постійного винаходження та вдосконалення як тактики лікування вказаної групи захворювань, так і безпосередньо лікарських засобів. Є міжнародні погоджувальні документи, рекомендації, які на засадах доказової медицини регламентують тактику лікування тієї чи іншої алергічної патології та охоплюють різноманітні групи препаратів, які впливають на ланки патогенезу захворювання.

АЗ респіраторного тракту – одна з найгостріших проблем у повсякденній медичній практиці. Їх поширеність, рання манифестація, численні ускладнення, резистентність до базисної терапії, а також чималі економічні витрати на лікування дають підстави зарахувати цей різновид АЗ до числа найбільш значущих соціальних хвороб.

Участь антагоністів лейкотрієнів в алергічному запаленні

У механізмі алергічної патології задіяна велика кількість медіаторів запалення. Так, крім гістаміну в патогенезі АЗ ключову роль відіграють лейкотрієни (ЛТ). Вони беруть участь у розвитку широкого спектра запальних захворювань: з одного боку, це БА, АР, АД, кропив'янка, алергічний кон'юнктивіт, з іншого – атеросклеротичні ураження серцево-судинної системи, запальні захворювання кишечника, розсіяний склероз, онкологічні захворювання тощо (Vasilevski I.V., 2014).

ЛТ – біологічно активні ліпідні медіатори з групи ліпоксигеназних ферментів (5-ліпоксигенази, 5-LO) арахідонової кислоти. Виділяють два класи ЛТ: нестабільний ЛТ А4 (LTA4), який надалі перетворюється на B4 (LTB4), а також окрема категорія ЛТ, що містять цистеїн, – їх називають цисЛТ (CysLT), до них належать ЛТ C4 (LTC4), D4 (LTD4) і E4 (LTE4). За допомогою 5-LO CysLT можуть утворюватися різними запальними клітинами, такими як еозинофіли, базофіли, альвеолярні макрофаги, моноцити, а також опасисті клітини. Еозинофіли й опасисті клітини продукують переважно LTA4, а нейтрофіли – LTB4. CysLT, що спричиняють бронхоспазм у пацієнтів із БА, є потужними хемоатрактантами для лейкоцитів (LTB4), виявляють свій біологічний ефект через взаємодію зі специфічними рецепторами.

У людини знайдено щонайменше 2 види рецепторів (підтипи 1 і 2). Рецептор до CysLT 1-го підтипу (CysLT1) – це основний рецептор, що опосередковує ефекти CysLT при БА. Рецептори CysLT1 були виявлені в перибронхіальних клітинах гладеньких м'язів і ключових клітинах запалення: еозинофілах, моноцитах і макрофагах, В-клітинах, а також клітинах-попередниках CD34+ (плюрипотентні гемопоетичні стовбурові клітини; Новик Г.А., 2014).

Дані, що їх було накопичено за роки вивчення механізмів розвитку БА, демонструють, що ЛТ відіграють важливу роль у патогенезі як астми, так і АР.

До того ж у хворих на БА повітроносні шляхи в 100-1000 разів чутливіші до вдихуваних LTD4 і LTE4, ніж у здорових людей, а вдихувані LTD4 і LTE4 підвищують бронхіальну реактивність до метахоліну й гістаміну. ЛТ виявлені також у сечі, плазмі, назальному секреті, індукованій мокроті й рідкому середовищі, яке отримують під час бронхоальвеолярного лаважу у хворих на БА (Mastalerz L. et al., 2010).

Препарати антагоністів ЛТ

До антилейкотрієнових препаратів (АЛТП), які застосовують у терапії БА та АР, належать прями інгібітори 5-LO, які блокують біосинтез ЛТ (зилеутон), та антагоністи CysLT1 (монтелукаст, зафірлукаст і пранлукаст). Найбільш вивченим та популярним представником АЛТП є монтелукаст – препарат із потужною доказовою базою і хорошим профілем безпеки застосування в різних когортах і вікових групах пацієнтів.

АЛТП входять у рамках протизапальної терапії, до всіх чинних міжнародних керівництв із лікування АЗ, таких як «Глобальна ініціатива з бронхіальної астми» (Global Initiative for Asthma 2019, GINA), «Алергічний риніт і його вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) – 2019).

АЛТП класифікують як групу препаратів, які дають можливість контролювати перебіг захворювання. Монтелукаст є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується з CysLT1-рецепторами. Препарату властиве значуще блокування CysLT-рецепторів дихальних шляхів (ДШ), що було підтверджено його здатністю інгібувати в пацієнтів з астмою бронхоконстрикцію, спровоковану вдиханням LTD4. Навіть низька (5 мг) доза може привести

до значної блокади стимульованого LTD4 бронхоспазму. Монтелукаст спричиняє бронходилатацію протягом 2 год після перорального прийому; цей ефект був адитивним до бронходилатації, спричиненої β-агоністами. Лікування монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадії, знижуючи реакцію на антигени. Препарат зменшує число еозинофілів периферійної крові в дорослих пацієнтів та дітей, значуще зменшує кількість еозинофілів у ДШ (аналіз мокротиння) та покращує клінічний контроль астми.

Ефективність АЛТП при різноманітних фенотипах БА

Ефективність монтелукасту доведена при таких фенотипах БА, як астма фізичної напруги та БА, асоційована з АР. До інших фенотипів, де застосування монтелукасту є ефективним, належать БА в пацієнтів з ожирінням, астма в курців, аспірин-індукована астма, а також епізоди вірус-асоційованого свистячого дихання – так званого wheezing (Pacheco Y. et al., 2014).

БА, асоційована з АР: за даними, 85-95% хворих на БА страждають на супутній АР, у 20-50% хворих на АР діагностують БА. Численні дослідження підтверджують наявність прямого зв'язку між АР та БА; це дає підстави стверджувати, що БА й АР – системна патологія, відповідно до концепції «єдині дихальні шляхи – єдина патологія». ЛТ відіграють значну роль у патогенезі не лише алергічної БА, а й АР. У пацієнтів із тяжким персистуючим і сезонним АР виявляють високий вміст CysLT у назальному секреті (Vjermer L. et al., 2014; Grainger J. et al., 2006). Встановлено, що у хворих на БА та супутній АР додавання монтелукасту до будесоніду покращувало функцію легень більшою мірою, ніж подвоєна доза будесоніду (p<0,05) (Price D.V. et al., 2006). Також у ході багатьох досліджень було доведено, що додавання АЛТП до базисної терапії БА у пацієнтів із БА та АР сприяло зменшенню обсягу базисної терапії БА (Nayak A. et al., 2007), а також зменшувало ризик госпіталізацій через загострення БА (Wu A.C. et al., 2014).

Необхідно зазначити, що монтелукаст добре поєднується з іншими препаратами, зокрема антигістамінними (наприклад, дезлоратадином – Алердес) і топічними глюкокортикостероїдами (ГКС), що застосовуються в лікуванні АР (Nayak A. et al., 2007).

Для аспіринової астми характерна триада симптомів: поліпозний риносинусит, напади задухи і непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Клінічно аспіринова БА характеризується тяжким перебігом, а дебютує з тривалого риніту, який у 20-25% хворих поступово переходить у поліпозну риносинусопатію. Іноді першою нападу задухи передують роки безперервно рецидивного хронічного риніту, при якому не вдається виявити екзоалергени. У більшості випадків назальні симптоми є тяжкими і погано піддаються терапії (Княжеска Н.П., 2014). У пацієнтів із погано контрольованою БА і непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти (АСК), з яких 90% вже отримували середні та високі дози інгаляційних ГКС (ІГКС), оцінювали ефективність монтелукасту. У групі монтелукасту спостерігалось значне покращання контролю захворювання проти групи плацебо. При цьому поліпшення легеневої функції на тлі застосування монтелукасту супроводжувалося зменшенням симптомів астми і частоти загострень. Встановлено, що монтелукаст здатний значно покращувати контроль астми і назальних симптомів у пацієнтів з аспіриновою БА (Dahlen S.E. et al., 2002; Княжеская Н.П., 2000).

БА та ожиріння. У пацієнтів із БА та ожирінням підвищується синтез CysLT. У частини хворих на тлі ожиріння монотерапія АЛТП може мати переваги завдяки їхній загальній імуномодуючій і протизапальній дії, а також впливу на еозинофільний і нейтрофільний тип запалення ДШ (Giouleka P. et al., 2011). Як показали результати дослідження, нейтрофіли надзвичайно чутливі до пригнічуючих ефектів антагоністів CysLT1, хоча й відповідають помірно на стимуляцію CysLT. Незважаючи на те що нейтрофіли не продукують ЛТ, вони експресують CysLT1, але в меншій кількості, ніж інші типи клітин (еозинофіли, моноцити, опасисті клітини). Цим можна пояснити здатність ЛТ підвищувати чутливість нейтрофілів до хемоатрактантів і кількість нейтрофілів у ДШ (Theron A.J. et al., 2009).

БА фізичної напруги. Поряд із терміном «БА фізичного зусилля» для позначення стану, що виникає у хворих на астму у відповідь на фізичне навантаження, використовують термін «бронхоспазм, спричинений фізичним навантаженням» (exercise induced bronchoconstriction). Це не ізольована форма БА. Зазвичай фенотип астми фізичного зусилля спостерігається в пацієнтів із фенотипом алергічної, IgE-опосередкованої БА. Рекомендації з ведення пацієнтів з астмою фізичного зусилля передбачають спільні заходи, але найголовнішою

умовою лікування є застосування для оптимального контролю БА адекватної фармакотерапії, зокрема використання АЛТП (монтелукасту), здатних впливати на механізми розвитку постнавантажувального бронхоспазму (Philip G. et al., 2007).

Астма курців. Альвеолярні макрофаги у хворих на БА курців виділяють значно більше ЛТ, ніж в осіб, які не курять. Крім того, куріння знижує активність ІГКС, основних протизапальних протиастиматичних препаратів. У хворих із легкою астмою, які до того ж палять, АЛТР як засоби монотерапії можуть чинити позитивний ефект (Chalmers G.W. et al., 2002).

ЛТ і запалення дрібних ДШ при астмі. Неконтрольоване запалення дрібних ДШ призводить до їх ремоделювання й прогресування БА. Крім того, запалення в дрібних бронхах має велике значення для формування таких фенотипів БА, як астма фізичного зусилля, нічна астма, БА, що тяжко лікується, тяжка астма з високим ризиком повторних загострень. Тому вплив на периферійне запалення необхідний для досягнення оптимального контролю над БА. Лейкотрієнові рецептори виявлені як у проксимальних, так і в дистальних ДШ. Застосування АЛТП виправдане і при цьому фенотипі БА (Vjermer L. et al., 2014).

Отже, з упевненістю можна стверджувати, що поява АЛТП в арсеналі терапевтичних засобів сприяла значному розширенню можливостей лікування цієї складної патології і стала ще одним інструментом контролю над БА.

Показання та особливості застосування монтелукасту

Отже, показаннями до призначення АЛТП, зокрема монтелукасту, сьогодні є:

- профілактика й тривале лікування в дорослих і дітей у віці ≥2 роки персистуючої БА легкого та середнього ступеня тяжкості, що погано контролюється ІГКС, а також при недостатньому клінічному контролі астми β-агоністами короткої дії, що застосовуються за необхідності;
- симптоматичне лікування сезонного АР у хворих на БА;
- лікування аспірин-чутливих пацієнтів із БА;
- запобігання бронхоспазму, спричиненому фізичним навантаженням;
- можливість використання в комбінації з будь-яким базисним препаратом;
- купірування симптомів сезонних та цілорічних АР.

На вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстровано багато препаратів монтелукасту, один із них – виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна) – Монтел. На сьогодні доступна лінійка препаратів Монтел у 3 дозуваннях: 4 мг – у вигляді жувальних таблеток для дітей віком від 2 до 5 років; 5 мг – у вигляді жувальних таблеток для дітей від 6 до 14 років; 10 мг – у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, для дорослих і дітей від 15 років.

Монтел швидко і практично повністю всмоктується. У дорослих у разі прийому натще вкритих плівковою оболонкою таблеток у дозі 10 мг їхня максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягається через 3 год (T_{max}). Середня біодоступність становить 64%. Прийом звичної їжі не впливає на C_{max} у плазмі крові та біодоступність таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Корекція дози для літніх пацієнтів, а також пацієнтів із печінковою недостатністю легкого і середнього ступеня тяжкості не потрібна. Також відсутня необхідність у корекції дози в пацієнтів із нирковою недостатністю, оскільки монтелукаст і його метаболіти виводяться із жовчю.

Пацієнтів необхідно попередити, що Монтел не рекомендується застосовувати для зняття гострих астматичних нападів, а також що для таких випадків хворим завжди потрібно мати при собі відповідний препарат невідкладної допомоги.

Монтел зарекомендував себе як сучасний ефективний препарат із високим профілем ефективності та безпеки навіть у разі тривалого застосування, а зручне дозування (від пацієнтів наймолодшого віку до підлітків) та форма випуску препарату (жувальні таблетки для дітей) сприяють підвищенню комплаєнсу та збільшують ефективність лікування АЗ, зокрема астми. З огляду на те що Монтел виробляється в Україні, це робить його доступним для широкого кола пацієнтів – особливо важлива обставина в умовах сучасної соціально-економічної ситуації.

Отже, сьогодні практикуючому лікарю доступний широкий арсенал ефективних і безпечних препаратів із потужною доказовою базою, накопиченим досвідом застосування, різноманітним дозуванням, що надає додаткові інструменти для досягнення контролю і покращання комплаєнсу в ході терапії найпоширеніших АЗ.

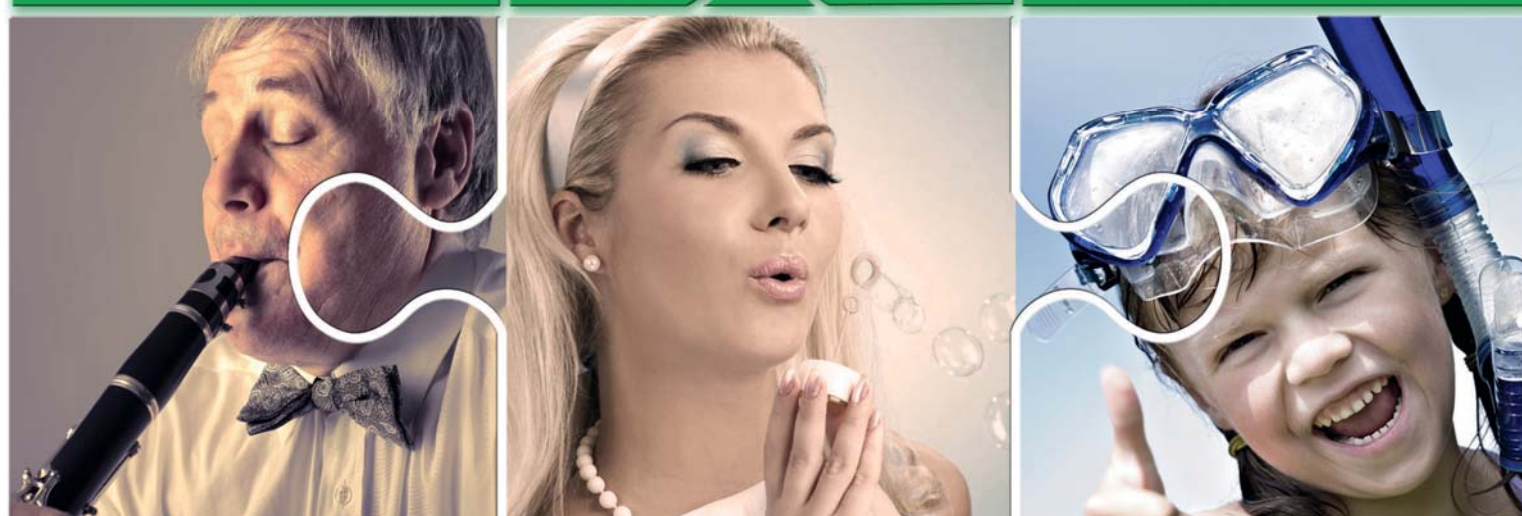
Підготувала Анна Артюх

АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



МОНТЕЛ



- **1 РАЗ НА ДОБУ**
- **ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 2 РОКІВ**
- **ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА БРОНХОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ**

БХФЗ  **bcpp**
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 персистоючої 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 персистоючою 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, парестезія/гіпестезія, ін.; відчуття серцебиття; носові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансамінз (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, пірексія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщівський 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.