

В.Г. Безшейко

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Монтелукаст в терапии аллергического ринита и назальных полипов: механизм действия, клиническая эффективность

Введение

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространенным атопическим заболеванием, характеризующимся такими симптомами, как ринорея, приступы чихания, заложенность носа и зуд (Naclerio R.M., 1991). Указанные симптомы снижают качество жизни пациентов, оказывают влияние на повседневную активность, а также снижают качество сна и продуктивность работы. При этом убытки, нанесенные АР на производстве, только в США ежегодно составляют 2,4–4,6 млрд дол. в год (Crystal-Peters J. et al., 2000).

По данным Европейского исследования по респираторному здоровью (European Community Respiratory Health Survey), включавшего 140 тыс. добровольцев из 22 стран, распространенность АР составляет ≈21% (Janson C. et al., 2001). Причем доля пациентов с недиагностированным АР колеблется в пределах 25–60% (Bauchau V., Durham S.R., 2004). По данным этих авторов, специфический IgE определяется у 83% пациентов с диагностированным АР. Наиболее распространенными аллергенами являются пыльца трав (52%), домашняя пыль (49%), пыльца деревьев (33%), пыльца сорных растений (27%), кожа и шерсть животных (26%), споры плесневых грибов (10%).

Следует отметить, что недостаточный контроль АР, помимо нарушений сна, повышенной дневной усталости, нарушений обучения, снижения общего когнитивного функционирования, может привести к развитию таких патологических состояний, как острый и хронический синусит, средний отит, апноэ во сне и обострению уже имеющихся заболеваний (Settipane R.A., 1999).

Что касается назальных полипов (НП), роль аллергии в формировании этой патологии остается до конца не выясненной. Считается, что НП развивается вследствие аллергической реакции на неизвестный стимул. Данная реакция способствует повышенному образованию слизи и протрузии синоназальной слизи в носовую полость. Вообще АР и НП характеризуются рядом общих признаков, включая эозинофильную инфильтрацию и присутствие таких медиаторов воспаления, как интерлейкин-5 и лейкотриены (LTC₄/D₄/E₄) (Bachert C. et al., 2000). Коморбидность АР и НП на сегодняшний день убедительно не доказана. Так, согласно результатам исследования, проведенного в 1970-х годах, распространенность НП среди атопи-

ческих пациентов (бронхиальная астма (БА), АР) сравнима с таковой в общей популяции (Settipane G.A., Chafee F.H., 1977). Однако этих данных недостаточно для того, чтобы сделать конкретные выводы.

Согласно данным J.M. Klossek и соавторов (2005), полученным на выборке из 212 пациентов с НП, наиболее часто регистрируют такие симптомы, как ринорея (39,9%) и заложенность носа (30,8%). Билатеральную презентацию симптомов отмечали у 68,7%. Также в 28,9% случаев выявляли anosмию, в 18,7% — изменения голоса и в 11,6% — агевизию.

Методы терапии АР и НП

Существует три основных момента в лечении при АР. Первый из них включает избегание аллергена, вызывающего аллергическую реакцию. В большинстве случаев у пациентов удается идентифицировать такой аллерген, однако его полное избегание далеко не всегда представляется возможным. Так, домашняя пыль может оседать на различных бытовых предметах, мебели, матрасе и при их использовании подниматься в воздух, ограничивая полезность фильтрующих приборов.

Еще одним специфическим методом лечения при АР является иммунотерапия, которая подразумевает серию контактов со специфическим аллергеном (подкожное, сублингвальное введение) после предшествующего определения чувствительности к нему для повышения порога возникновения симптомов АР. Однако в связи с потенциально угрожающими жизни побочными эффектами специфическую иммунотерапию следует проводить с особой осторожностью и только в тех случаях, когда контроля заболевания не удалось достичь другими способами (Naclerio R.M., 1991). На сегодняшний день этот подход активно развивается в сторону поиска новых технологий для минимизации системных побочных реакций, поскольку иммунотерапия остается единственным видом лечения, модифицирующим течение аллергических заболеваний (Brehler R. et al., 2013).

Третьим аспектом является применение фармакотерапии для контроля симптомов заболевания. Согласно руководству Британского сообщества по аллергии и клинической иммунологии (British Society for Allergy and Clinical Immunology), к таким препаратам относят блокаторы H₁-гиста-

миновых рецепторов, топические и системные кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, топические антихолинергические препараты (ипратропия бромид), интраназальные деконгестанты (α₁- и α₂-адреномиметики) и антииммуноглобулин-Е (Scadding G.K. et al., 2008).

По данным A.B. Drake-Lee (1994), образование НП связано с тремя основными факторами: балансом между воспалительным ответом и локальными гомеостатическими механизмами, относительно слабым кровоснабжением синусов и комплексными анатомическими особенностями решетчатой кости и среднего носового хода, которые усугубляют существующий отек тканей. В связи с этим, кроме хирургического вмешательства, также назначают топические или пероральные фармакологические препараты для снижения воспаления и контроля симптомов заболевания. Так, согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), при риносинусите и НП могут применять антибиотики, кортикостероиды, деконгестанты, муколитики, антигистаминные препараты, ингибиторы протонной помпы, иммуномодуляторы и антагонисты лейкотриеновых рецепторов (Thomas M. et al., 2008).

Бесконтрольное применение интраназальных кортикостероидов, часто отмечаемое среди пациентов с АР и НП, ассоциировано с рядом неблагоприятных эффектов. Так, специальная комиссия Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), а также Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology) провела обзор литературы с целью оценки частоты и тяжести побочных эффектов, связанных с применением интраназальных кортикостероидов. Литературный поиск сфокусировали на 5 основных областях: влияние на рост, состояние костной ткани, активность гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси, глазные и локальные эффекты. Результаты показали повышенный риск резорбции кости, остановки роста и повышение внутриглазного давления. Комиссия пришла к выводу, что данную группу препаратов следует применять только по назначению врача, отпускать по рецепту, а пациента необходимо информировать

о возможных побочных эффектах (Bielory L. et al., 2006).

Механизм действия монтелукаста при АР

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов — сравнительно новая группа препаратов, эффективность которых подтверждена для многих заболеваний с аллергическим компонентом. Общим для лекарственных средств данной группы является угнетение лейкотриенов, участвующих в формировании воспалительных реакций, однако достигается это разными способами: прямым блокированием 5-липоксигеназы (зилеутон) либо блокированием рецепторов лейкотриена 1-го подтипа — цистеинил-лейкотриены (CysLT)₁ (монтелукаст, зафирлукаст) (Montuschi P., 2010).

Как известно, CysLT играют важную роль в патогенезе не только БА, но и АР, поскольку синтезируются и высвобождаются клетками, непосредственно запускающими мукозное воспаление при АР. Показано, что ферменты, синтезирующие CysLT, такие как 5-липоксигеназа, белок, активирующий 5-липоксигеназу, и LTC₄-синтетаза, присутствуют в назальном секрете пациентов с сезонным АР. В большом количестве эти протеины экспрессированы эозинофилами и мононуклеарными клетками, при этом только 30% тучных клеток и базофилов экспрессировали указанные ферменты (Figueira D.J. et al., 2003). Следует отметить, что большинство клеток, секретирующих CysLT, также экспрессируют рецепторы CysLT, что предполагает наличие ауторегуляторного механизма (Peters-Golden M. et al., 2006) (табл. 1).

По всей видимости, CysLT воздействуют на многие звенья клеточного воспаления при АР, включая гемопоз, миграцию лейкоцитов из костного мозга, адгезию к стенкам посткапиллярных венул, трансэндотелиальную миграцию и хемоаттракцию, выживание и активацию эозинофилов и других провоспалительных клеток. Причем эффекты монтелукаста прослеживаются относительно большинства из перечисленных звеньев (Peters-Golden M. et al., 2006).

Например, адгезия лейкоцитов к стенке посткапиллярных венул является первым шагом к миграции в назальную ткань. Адгезивные молекулы экспрессируются назальным эндотелием пациентов с АР в первые 24 ч после контакта с аллергеном. CysLT способствуют лейкоцитарной адгезии путем повышения экспрессии адгезивных молекул. В то же время показано, что монтелукаст угнетает CysLT-индуцированную лейкоцитарную адгезию и экспрессию адгезивных молекул (Fregonese L. et al., 2002; Peters-Golden M. et al., 2006). CysLT также являются прямыми хемоаттрактантами для эозинофилов и способствуют их миграции через стенку сосудов *in vivo* и *in vitro*. Монтелукаст угнетает данный феномен, причем такая взаимосвязь зависит от дозы препарата (Spada C.S. et al., 1994; Virchow J.C. et al., 2001; Peter-Golden M. et al., 2006). Кроме того, антагонисты лейкотриеновых рецепторов также снижа-

ют выживаемость эозинофилов и угнетают выработку ими провоспалительных медиаторов (Wang D. et al., 1994; Volovitz B. et al., 1999; Lee E. et al., 2000; Becler K. et al., 2002) (табл. 2).

Механизм действия монтелукаста при НП

НП представляют собой образования в верхней носовой полости, состоящие из соединительной ткани, провоспалительных клеток, небольшого количества железистых клеток и капилляров. Они покрыты эпителием различного типа, преимущественно респираторным псевдомногослойным эпителием с реснитчатыми и бокаловидными клетками. На сегодняш-

ний день этиология их образования остается до конца не выясненной. Известно, что в патогенезе НП определенную роль играют такие химические медиаторы, как гистамин, серотонин, лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTB₄), норадреналин и, возможно, простагландин D₂ (Almeida Arvizu V. et al., 2005).

Таким образом, назальный полипоз можно охарактеризовать как хроническое воспалительное заболевание верхнего отдела респираторного тракта, приводящее к формированию эдематозных полипов, происходящих из ткани слизистой оболочки околоносовых пазух, и персистирующей назальной обструкции (Schäper C. et al., 2011). У пациентов с НП и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты,

Таблица 1 Клетки, экспрессирующие рецептор CysLT₁ и синтезирующие CysLT (модифицировано по: Peters-Golden M. et al., 2006)

Клетки	Экспрессия рецептора CysLT ₁	Синтез CysLT
Базофилы	+	+
Тучные клетки	+	+
Моноциты	+	+
Эозинофилы	+	+
Дендритные клетки	+	+
Макрофаги	+	
T-лимфоциты	+	+
B-лимфоциты	+	
Нейтрофилы	+	+
Гемопозитические стволовые клетки	+	+
Эпителиальные клетки		+
Железистый эпителий	+	
Эндотелиальные клетки	+	+
Гладкомышечные клетки	+	

Таблица 2 Влияние CysLT и монтелукаста на клеточное воспаление при АР

Стадии клеточного воспаления при АР (модифицировано по: Peters-Golden M. et al., 2006)	Эффект	
	CysLT	Монтелукаст
Гемопоз	CysLT и LTB ₄ стимулируют пролиферацию миелоидных стволовых клеток, индуцированную гранулоцитарно-макрофагальным колонистимулирующим фактором (Stenke L. et al., 1993; ; Braccioni F. et al., 2002)	Угнетает пролиферацию клеток-предшественников эозинофилов и базофилов, индуцированную добавлением CysLT (LTD ₄) в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора и интерлейкина-5 (Leung D.Y.M. et al., 2002)
Миграция из костного мозга	CysLT (LTD ₄) способствует хемотаксису и трансэндотелиальной миграции CD ₃₄ (+) гемопозитических клеток-предшественников (Bautz F. et al., 2001; Boehmler A.M. et al., 2009)	Влияние монтелукаста не установлено
Адгезия к стенкам посткапиллярных венул	Лейкотриены индуцируют вазорелаксацию и лейкоцитарную адгезию к стенке сосудов (Bäck M., 2007)	Монтелукаст угнетает индуцированную CysLT экспрессию адгезивных молекул, что супрессирует адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке (Fregonese L. et al., 2002).
Миграция и хемоаттракция	Лейкотриены являются селективными хемоаттрактантами для эозинофилов и способствуют их миграции через стенку сосудов (Spada C.S. et al., 1994)	Монтелукаст угнетает миграцию эозинофилов через эндотелий сосудов к назальным тканям (Virchow J.C. et al., 2001)
Выживаемость клеток	Лейкотриены наряду с гранулоцитарно-макрофагальным колонистимулирующим фактором и фибронектином повышают выживаемость эозинофилов (Lee E. et al., 2000)	Исследования демонстрируют снижение выживаемости эозинофилов <i>in vitro</i> при применении монтелукаста (Becler K. et al., 2002)
Клеточная активация	CysLT способствует активации эозинофилов с высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как эозинофильный катионный протеин и эозинофильный протеин X. Повышенный уровень указанных медиаторов наблюдается в назальных смывах у лиц с БА и АР (Wang D. et al., 1994)	Монтелукаст снижает концентрацию эозинофильного катионного протеина в назальных смывах пациентов с БА (Volovitz B. et al., 1999)

отмечаемой у >½ лиц с НП (Patriarca G. et al., 1986), выявлена активизация 5-липоксигеназного пути, преимущественно в тучных клетках, что приводит к усиленной продукции лейкотриенов (Adamjee J. et al., 2006). Это скорее всего обусловлено «генетическим блоком» генов — регуляторов продукции циклооксигеназы-1 и запуском других путей метаболизма арахидоновой кислоты. В свою очередь, это приводит к накоплению токсических метаболитов, в том числе лейкотриенов, биологические эффекты которых играют ключевую роль в развитии хронического эозинофильного воспаления и выраженной интоксикации (Попович В.І. та співавт., 2013). А.Р. Sousa и соавторы (2002) приводят факты, свидетельствующие о повышении экспрессии рецептора CysLT₁ назальными субмукозными клетками у пациентов с хроническим риносинуситом, сопровождающим НП, и гиперсенситивностью к ацетилсалициловой кислоте. Показано, что *in vitro* антагонисты CysLT конкурируют с лейкотриеном D₄ за связь с рецепторами, присутствующими в мембранах клеток легких морских свинок и человека. Эти препараты блокируют лейкотриены D₄ и E₄, под их влиянием снижается концентрация медиаторов воспаления в зоне его развития, а также происходит блокада эффектов, возникающих под действием ацетилсалициловой кислоты (Попович В.І. та співавт., 2013).

Участие данных механизмов в патогенезе риносинусита и формирования НП, а также особенности эффектов антагонистов лейкотриеновых рецепторов дают основания предположить, что монтелукаст может быть эффективен при данной патологии и может применяться с целью уменьшения отека тканей, снижения риска рецидивирования НП и контроля симптомов сопутствующих аллергических заболеваний.

Клиническая эффективность монтелукаста у пациентов с АР и НП (результаты рандомизированных контролируемых испытаний)

В рандомизированном контролируемом клиническом испытании, проведенном J. van Adelsberg и соавторами (2003), приняли участие 1214 добровольцев с сезонным АР. После 2-недельного курса терапии в группе монтелукаста в сравнении с плацебо отмечали значимое улучшение в отношении дневных и ночных назальных и глазных симптомов, глобальной оценке АР и качестве жизни. В качестве активного контроля использовался лоратадин, который также продемонстрировал большую эффективность в сравнении с плацебо, подтверждая валидность результатов.

В другом исследовании Н. Yasar и соавторы (2011) оценивали влияние монтелукаста на уровень аргиназы в сыворотке крови. Выборка состояла из 25 пациентов с сезонным АР и 16 лиц без АР и астмы, составивших контрольную группу. После

4-недельной терапии монтелукастом (10 мг) в группе активной терапии отмечали достоверное снижение уровня аргиназы и симптомов ринита в сравнении с исходными показателями ($p=0,01$ и $p=0,001$ соответственно). Также зарегистрировали достоверные межгрупповые различия по уровню аргиназы в группе монтелукаста ($p=0,05$) и корреляцию между уровнем данного лабораторного показателя и симптомами ринита ($rs=0,40$; $p=0,05$).

Н. Yamamoto и соавторы (2012) в своем недавнем исследовании рассматривали эффективность профилактики сезонного АР, вызванного пылью японского кедр, с помощью монотерапии монтелукастом и комбинированной терапии монтелукаст + лоратадин. Прием монтелукаста в течение 1 мес до пика цветения данного дерева достоверно снижал количество баллов, набранных по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) относительно симптомов ринита (чихание, ринорея, заложенность носа, покраснение глаз, слезотечение). Клинические улучшения по данной шкале наблюдали у 69,3%. Добавление лоратадина к группе пациентов с недостаточно контролируемым ринитом способствовало достоверному снижению назальных симптомов, чихания и ринореи ($p<0,05$ по всем трем симптомам).

V. Modgill и соавторы (2010) сравнивали эффективность добавления блокатора H₁-гистаминовых рецепторов или монтелукаста к топическому кортикостероиду флутиказону при АР в рамках проспективного рандомизированного контролируемого исследования. Выборку из 90 пациентов разделили на 3 равные группы: участники 1-й получали флутиказон в виде назального спрея 1 раз в сутки, 2-й — флутиказон + цетиризин, 3-й — флутиказон + монтелукаст. Данное исследование показало, что комбинированная терапия с монтелукастом в сравнении со стандартной терапией не уступает по эффективности в отношении контроля общих симптомов АР и более действенна в отношении контроля ночных симптомов. Кроме того, как отмечают авторы исследования, терапия монтелукастом в отличие от цетиризина не вызывает психомоторных нарушений.

Данные, полученные G. Philip и соавторами (2002), демонстрируют эффективность монтелукаста у пациентов с БА и сезонным АР. После 2 нед терапии разница между группой монтелукаста в сравнении с плацебо по шкале симптомов ринита составила в среднем $-0,12$ (95% доверительный интервал (ДИ) $-0,18... -0,06$; $p<0,001$). Схожие различия отмечали также по шкале дневных назальных ($-0,14$; 95% ДИ $-0,21... -0,07$; $p<0,001$) и ночных симптомов ($-0,10$; 95% ДИ $-0,16... -0,04$; $p<0,001$). Кроме того, достоверные различия в пользу монтелукаста зарегистрировали в отношении дневных глазных симптомов, качества жизни и глобальной оценки АР с позиции врача и пациента. Что касается симптомов БА, монтелукаст продемонстрировал достоверное снижение глобальной оценки тяжести БА с позиции пациента и врача в сравнении с плацебо ($-0,24$; 95% ДИ $-0,41... -0,06$;

$p=0,008$ и $-0,17$; 95% ДИ $-0,33... -0,01$; $p=0,037$ соответственно). Также в группе монтелукаста значимо снизилась потребность в приеме агонистов β -адренорецепторов ($p<0,005$).

Сравнение будезонида (в виде ингаляций + интраназально) и монтелукаста при АР в сочетании с БА показало, что данные препараты обладают сравнимой эффективностью в отношении снижения воспаления в нижних отделах дыхательных путей и симптомов АР. Различия в пользу будезонида отмечали лишь в уровне маркеров воспаления верхних отделов дыхательных путей (Wilson A.M. et al., 2001).

Ю.И. Фещенко и соавторы (2011) провели лечение 30 пациентов с БА и сопутствующей патологией верхних дыхательных путей (АР, вазомоторный ринит, назальный полипоз). Терапия включала применение монтелукаста (Лукаст®, «Pharma International», Иордания) в течение 3 мес. Средняя оценка по визуально-аналоговой шкале до начала лечения у пациентов с назальными симптомами ($n=12$) составила 7,8. Через 3 мес приема препарата этот показатель значимо снизился и составил 1,4 балла, при этом 4 пациента вообще перестали отмечать симптомы ринита.

Что касается НП, эффективность монтелукаста изучали преимущественно в сочетании с другими препаратами, а также у пациентов с сопутствующей аспириновой индуцированной астмой. Так, R.A Stewart и соавторы (2008) проводили терапию пациентов с НП с использованием преднизолона в таблетках (14 дней) в сочетании с будезонидом в виде назального спрея (8 нед, контрольная группа) и с добавлением монтелукаста (8 нед, основная группа). После проведенной терапии авторы отметили значительно меньшую встречаемость головной, лицевой боли ($p=0,013$ и $p=0,048$ соответственно) и чихания ($p=0,03$) в группе монтелукаста.

В другом клиническом испытании эффективность монтелукаста оценивали у пациентов с назальным полипозом и БА с/без переносимости ацетилсалициловой кислоты). Испытуемых распределили на две группы с назначением топических и ингаляционных кортикостероидов в сочетании с монтелукастом либо плацебо. Оценку состояния пациентов проводили с помощью ВАШ, назальной эндоскопии, акустической ринометрии, измерения назальной пиковой скорости вдоха и выдоха, уровня оксида азота, оценки симптомов БА. В группе монтелукаста отмечали более существенное улучшение в симптомах НП среди пациентов с толерантностью к ацетилсалициловой кислоте ($p<0,01$) и в симптомах БА независимо от переносимости этого препарата ($p<0,05$) в сравнении с контролем. Также отмечали более существенное повышение пиковой скорости выдоха ($p<0,05$). По мнению авторов работы, результаты подтверждают, что монтелукаст эффективен в лечении пациентов с НП и астмой (Ragab S. et al., 2001).

В.Е. Mostafa и соавторы (2005) сравнивали эффективность монтелукаста ($n=20$) и беклометазона ($n=20$) в форме

назального спрея при применении после оперативного вмешательства по поводу НП. Существенную редукцию симптомов отмечали как в группе монтелукаста, так и в группе беклометазона. Однако изменения в таких симптомах, как зуд и головная боль, в группе монтелукаста были более существенны. В то же время беклометазон способствовал более значимому улучшению в отношении нарушения обоняния и назальной обструкции. Последующее наблюдение пациентов в течение 1 года не показало существенных межгрупповых различий в частоте возникновения рецидивов. Авторы отметили необходимость в более детальном изучении вопроса, каким из исследуемых препаратов следует отдавать предпочтение при лечении тех или иных пациентов.

Выводы

Таким образом, доступные на сегодняшний день данные демонстрируют большую эффективность монтелукаста в сравнении с плацебо и как минимум равную — с лоратадином в терапии АР. Сравнение с кортикостероидами при АР и БА показало схожее влияние данных препаратов на симптомы и функции внешнего дыхания, а применение монтелукаста в сочетании с флутиказоном позволяет лучше контролировать ночные симптомы в сравнении с добавлением к флутиказону цетиризина. Комбинированная терапия с применением монтелукаста как минимум не уступает по эффективности стандартной и более действенна в отношении контроля ночных симптомов АР и, в отличие от цетиризина, не вызывает психомоторных нарушений. Этот эффект достигается путем воздействия монтелукаста на все звенья клеточного воспаления при АР, что подтверждается результатами многих исследований (табл. 3).

Основываясь на результатах исследований по применению монтелукаста при АР, в зависимости от переносимости и ответа на терапию возможно его сочетание с антигистаминными препаратами или интраназальными кортикостероидами, что в последнем случае позволит не повышать дозу гормонального препарата и, таким образом, снизить риск возникновения побочных эффектов кортикостероидов.

Кроме того, активация 5-липоксигеназного пути и повышение экспрессии CysLT₁-рецепторов при НП позволяет судить о возможном положительном эффекте монтелукаста у пациентов с данной патологией. Результаты рандомизированных контролируемых испытаний наглядно демонстрируют более значимое улучшение состояния лиц с НП и БА, принимавших монтелукаст и кортикостероиды, чем при приеме только кортикостероидов, а также существенное улучшение в симптомах заболевания после хирургического удаления полипов, сравнимое с таковым при применении беклометазона со схожим риском рецидива НП.

Список использованной литературы

- Попович В.І., Герич О.М., Кошель І.В., Семоток М.М. (2013) Реакція носових поліпів на антилейкотриєнову терапію у хворих на аспіринову триаду. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 2: 51–52.
- Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Полянская М.А. и др. (2011) Результаты исследования применения модификаторов лейкотриенов у больных бронхиальной астмой. Астма та алергія, 4: 5–12.
- Adamjee J., Suh Y.J., Park H.S. et al. (2006) Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. J. Pathol., 209(3): 392–399.
- Almeida Arvizu V., Guidos Fogelbach G., Sánchez Sánchez B. et al. (2005) Montelukast: new

therapeutic option in patients with nasal polyps associated to respiratory allergic disease. Rev. Alerg. Mex., 52(4): 151–158.

Bachert C., Gevaert P., Holtappels G. et al. (2000) Nasal polyposis: from cytokines to growth. Am. J. Rhinol., 14(5): 279–290.

Bäck M. (2007) Leukotriene receptors: crucial components in vascular inflammation. Scientific World Journal, 7: 1422–1439.

Bauchau V., Durham S.R. (2004) Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J., 24(5): 758–764.

Bautz F., Denzlinger C., Kanz L., Möhle R. (2001) Chemotaxis and transendothelial migration of CD34(+) hematopoietic progenitor cells induced by the inflammatory mediator leukotriene D4 are mediated by the 7-transmembrane receptor CysLT₁. Blood, 97(11): 3433–3440.

Becker K., Håkansson L., Rak S. (2002) Treatment of asthmatic patients with a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist montelukast (Singulair), decreases the eosinophil survival-enhancing activity produced by peripheral blood mononuclear leukocytes in vitro. Allergy, 57(11): 1021–1028.

Bielory L., Blaiss M., Fineman S.M. et al.; Joint Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology (2006) Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: position statement of the Joint Task Force for the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann. Allergy Asthma Immunol., 96(4): 514–525.

Boehmler A.M., Drost A., Jaggy L. et al. (2009) The CysLT₁ ligand leukotriene D4 supports alpha4beta1- and alpha5beta1-mediated adhesion and proliferation of CD34+ hematopoietic progenitor cells. J. Immunol., 182(11): 6789–6798.

Braconio F., Dorman S.C., O'byrne P.M. et al. (2002) The effect of cysteinyl leukotrienes on growth of eosinophil progenitors from peripheral blood and bone marrow of atopic subjects. J. Allergy Clin. Immunol., 110(1): 96–101.

Brehler R., Klimek L., Kopp M.V., Christian Virchow J. (2013) Specific immunotherapy-indications and mode of action. Dtsch. Arztezt. Int., 110(9): 148–158.

Crystal-Peters J., Crown W.H., Goetzl R.Z., Schutt D.C. (2000) The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. Am. J. Manag. Care, 6(3): 373–378.

Таблица 3		Краткий обзор исследований эффективности монтелукаста при АР			
Исследование	Выборка	Исследуемые группы	Период наблюдения	Конечные точки	Результаты
van Adelsberg J. et al., 2003	Сезонный АР	Монтелукаст (n=522, М) Лоратадин (n=171, Л) – активный контроль Плацебо (n=521, П)	2 нед	Назальные симптомы Ночные глазные симптомы Дневные глазные симптомы Глобальная оценка АР (пациент) Глобальная оценка АР (врач) Качество жизни	М>П (то есть достоверные различия в пользу монтелукаста) по всем конечным точкам Л>П по всем конечным точкам, что подтверждает валидность результатов
Yamamoto H. et al., 2012	Сезонный АР	Монтелукаст (n=137, М) Монтелукаст + лоратадин (n не указан, М+Л) Монтелукаст + плацебо (n не указан)	М – 1 мес М + Л или М + П – при недостаточном контроле АР 6 дней	Симптомы ринита по ВАШ (общая оценка) Чихание Ринорея Заложенность носа Глазные симптомы	М – снижение оценки по ВАШ в сравнении с исходными М+Л>М+П (p<0,05) М+Л>М+П (p<0,05) М+Л>М+П (p<0,05) Без достоверных различий Без достоверных различий
Modgill V. et al., 2010	Сезонный АР	Флутиказон (n=30, Ф) Флутиказон + цетиризин (n=30, Ф + Ц) Флутиказон + монтелукаст (n=30, Ф + М)	Не указано	Ночные симптомы Дневные симптомы	Ф+М>Ф+Ц Ф+Ц>Ф+М (без достоверных различий)
Philip G. et al., 2002	Сезонный АР	Монтелукаст (n=348, М) Лоратадин (n=602, Л) Плацебо (n=352, П)	2 нед	Симптомы АР Качество жизни	М=Л>П М=Л>П
Wilson A.M. et al., 2001	Сезонный АР + БА	Монтелукаст (n=12) Будезонид (n=12) Плацебо (n=12)	Кроссоверное исследование 2 нед активной терапии + 1 нед плацебо + 2 нед активной терапии	АМФ РС20* Ингаляция NO Пиковая объемная скорость выдоха Общие симптомы АР Назальные симптомы	Б>П и М>П (недостоверно) Б>М Б>П и М>П Б>П Б>П и М>П Б>П

*Бронхопровокационный тест со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 20% при применении аденозинмонофосфата.

Drake-Lee A.B. (1994) Medical treatment of nasal polyps. *Rhinology*, 32(1): 1-4.

Figueras D.J., Borish L., Baramid D. et al. (2003) Expression of cysteinyl leukotriene synthetic and signaling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 33(10): 1380-1388.

Fregonese L., Sivestri M., Sabatini F., Rossi G.A. (2002) Cysteinyl leukotrienes induce human eosinophil locomotion and adhesion molecule expression via a CysLT1 receptor-mediated mechanism. *Clin. Exp. Allergy*, 32(5): 745-750.

Janson C., Anto J., Burney P. et al. (2001) The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II. Eur. Respir. J.*, 18(3): 598-611.

Klosek J.M., Neukirch F., Pribil C. et al. (2005) Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*, 60(2): 233-237.

Lee E., Robertson T., Smith J., Kilfeather S. (2000) Leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors reverse survival in eosinophils of asthmatic individuals. *Am. J. Crit. Care Med.*, 161(6): 1881-1886.

Modgil V., Badyal D.K., Verghese A. (2010) Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 32(9): 669-674.

Montuschi P. (2010) Role of leukotrienes and leukotriene modifiers in asthma. *Pharmaceuticals*, 3(6): 1792-1811.

Mostafa B.E., Abdel Hay H., Mohammed H.E., Yamani M. (2005) Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 67(3): 148-153.

Naclerio R.M. (1991) Drug Therapy: allergic rhinitis. *N. Engl. J. Med.*, 325(12): 880-889.

Patriarca G., Romano A., Schiavino D. et al. (1998) ASA disease: the clinical relationship of nasal polyposis. *Arch. Otorhinolaryngol.*, 243(1): 16-19.

Peters-Golden M., Gleason M.M., Toggas A. (2006) Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 36(6): 689-703.

Phillip G., Malmstrom K., Hampel F.C. et al. (2002) Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the spring. *Clin. Exp. Allergy*, 32(7): 1020-1028.

Ragab S., Parikh A., Darby Y.C., Scadding G.K. (2001) Any open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 31(8): 1385-1391.

Scadding G.K., Durham S.R., Miralikian R. et al. (2008) BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 38(1): 19-42.

Schlipfer C., Noga O., Koch B. et al. (2011) Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 21(1): 51-58.

Settipane G.A., Chafee F.H. (1977) Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6037 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 59(1): 17-21.

Settipane R.A. (1999) Complication of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*, 20(4): 209-213.

Sousa A.R., Parikh A., Scadding G. et al. (2002) Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N. Engl. J. Med.*, 347(19): 1493-1499.

Spada C.S., Nieves A.L., Krauss A.H., Woodward D.F. (1994) Comparison of leukotriene B4 and D4 effects on human eosinophil and neutrophil motility in vitro. *J. Leukoc. Biol.*, 55(2): 183-191.

Stenke L., Mansour M., Relzenstein P., Lindgren J.A. (1993) Stimulation of human myeloperoxidase by leukotrienes B4 and C4: interactions with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*, 81(2): 352-356.

Stewart R.A., Ram B., Hamilton G. et al. (2008) Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid

therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 139(5): 682-687.

Thomas M., Yawn B.P., Price D. et al. (2008) EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 — a summary. *Prim. Care Respir. J.*, 17(2): 79-89.

van Adelsberg J., Philip G., LaFoe C.F. et al. (2003) Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 90(2): 214-222.

Virchow J.C., Faehndrich S., Nassenstein C. et al. (2001) Effect of a specific cysteinyl leukotriene-receptor 1-antagonist (montelukast) on the transmigration of eosinophils across human umbilical vein endothelial cells. *Clin. Exp. Allergy*, 31(6): 836-844.

Volovitz B., Tabachnik E., Nussinovitch M. et al. (1999) Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 104(6): 1162-1167.

Wang D., Clement P., Smitz J., Derde M.P. (1994) Concentration of chemical mediators in nasal secretions of patients with hay fever during natural allergen exposure. *Acta Otolaryngol.*, 114(5): 552-555.

Wilson A.M., Dempsey O.J., Sims E.J., Lipworth B.J. (2001) A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 31(4): 616-624.

Yasar H., Kiran B., Cagatay T. et al. (2011) The effect of montelukast sodium on serum arginase levels in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 25(4): e153-155.

Yamamoto H., Yamada T., Sakashita M. et al. (2012) Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*, 33(2): e17-22.

Реферативна інформація

Витамин С уменьшает выраженность бронхоспазма, возникающего на фоне физической нагрузки



Витамин С способен существенно снизить риск развития бронхоконстрикции, спровоцированной физической нагрузкой — к такому выводу пришли ученые из Хельсинкского университета (University of Helsinki), Финляндия. Данные метаанализа

«Воздействию витамина С на уменьшение выраженности бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой» («Vitamin C may alleviate exercise-induced bronchoconstriction») опубликованы в «BMJ Open» 7 июня 2013 г.

Под бронхоконстрикцией, индуцированной физической нагрузкой, понимают транзиторное сужение просвета бронхов, возникающее во время или после физической нагрузки. Это состояние сопровождается такими симптомами, как кашель, свистящее дыхание, нехватка воздуха, одышка. Ранее такое состояние называли астмой физического усилия.

Как правило, установление диагноза бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой, базируется на выявлении $\geq 10\%$ снижения показателя объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), развивающегося на фоне физической нагрузки. От данной патологии страдает около 10% населения в общей популяции, однако среди спортсменов, занятых в некоторых зимних видах спорта, ее распространенность повышена до 50%.

Ранее выявлены свойства витамина С значительно снижать частоту развития простудных заболеваний среди людей, практикующих интенсивные кратковременные физические нагрузки, на основании чего возникло предположение о наличии других возможных эффектов витамина С у лиц с повышенными физическими нагрузками.

Новый обзор акцентирован на результатах клинических исследований по изучению воздействия витамина С на степень снижения ОФВ₁ после физической нагрузки у лиц с данным типом бронхообструкции. Для анализа отобраны три соответствующих клинических (как рандомизированных, так и нерандомизированных) двойных слепых перекрестных плацебо-контролируемых исследований. Общее число участников в указанных исследованиях составило 40 человек. Суммарный относительный эффект преднагрузочного приема витамина С по уменьшению выраженности постнагрузочного снижения показателя ОФВ₁ в данных исследованиях составил 48% (95% доверительный интервал 33–64). Во всех трех исследованиях подтверждена способность витамина С уменьшать выраженность снижения показателя ОФВ₁ индуцированного нагрузочными тестами, на 50%.

Ученые полагают, что ценовая доступность и безопасность витамина С, а также доказанная эффективность его применения в рандомизированных клинических исследованиях позволяют вполне обоснованно рекомендовать его применение в индивидуальном режиме физически активным людям, имеющим определенные респираторные симптомы на фоне физических нагрузок (кашель, одышку и т.д.).

Cohen H.A., Neuman I., Nahum H. (1997) Blocking effect of vitamin C in exercise-induced asthma. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 151: 367-370.

Hemila H. (2013) Vitamin C may alleviate exercise-induced bronchoconstriction: a meta-analysis. *BMJ Open* [Epub ahead of print].

Schachter E.N., Schlesinger A. (1982) The attenuation of exercise-induced bronchospasm by ascorbic acid. *Ann. Allergy*, 49: 146-151.

Tecklenburg S.L., Mickelborough T.D., Fly A.D. et al. (2007) Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir. Med.*, 101: 1770-1778.

University of Helsinki (2013) Vitamin C may be beneficial against exercise-induced bronchoconstriction. *ScienceDaily*, June 13 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/06/130612101855.htm>).

Ольга Федорова