

Ефективність антагоністів лейкотрієнових рецепторів у профілактиці вірус-асоційованих загострень бронхіальної астми

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є причиною загострень бронхіальної астми (БА) у більш ніж 80 % дітей та 30–40 % дорослих з даною патологією (Erwin W. Gelfand, 2016). Найбільш значущими астма-асоційованими вірусами є респіраторно-синциціальний вірус, риновірус, метапневмовірус, вірус паргрипу, коронавірус та ін. (William W., et al., 2010).

Асоціації між ГРВІ та розвитком або загостренням БА було присвячено багато епідеміологічних досліджень (Fraenkel D. J., et al., 1995; Garofalo R., et al., 1994; Johnston S. L., 1999; Martinez F. D., 1998; Openshaw P. J., et al., 1998; Sigurs N., et al., 1998). У ранньому дитинстві у багатьох дітей можна спостерігати епізоди вірус-асоційованого wheezing, у більшості дітей їх частота з роками зменшується, однак у деяких такі епізоди можуть свідчити про початок розвитку БА (William W., et al., 2010). Так, за результатами дослідження українських педіатрів (Охотнікова О. М. та співавт., 2011) із застосуванням міжнародної уніфікованої методики ISAAC було продемонстровано, що рецидиви wheezing спостерігаються у 29,2 % дітей з ГРВІ, а більше ніж у половини дітей раннього віку під час гострого бронхіту виявляють ознаки бронхообструкції.

Низка досліджень припускає, що респіраторні інфекції (вірусні та бактеріальні) у дітей раннього віку можуть запобігти розвитку atopічних захворювань. Таке припущення отримало назву «гігієнічна теорія», суть якої полягає в тому, що ранній контакт з респіраторною інфекцією стимулює у дитини Th1-направлений імунітет, що здатне запобігти розвитку

Th2-обумовлених імунологічних реакцій (William W., et al., 2010), які розглядають як «проатопічні», і в рамках яких відбувається секреція таких цитокінів, як інтерлейкін-4, -5, (IL-4, -5), що сприяє проліферації опасистих клітин, продукції IgE, диференціюванню та залученню еозинофілів (Геппе Н. А., 1999).

Взаємодія між вірусами та організмом є дуже складною, і ця складність обумовлена впливом респіраторних вірусів на дихальні шляхи та їх функцію за допомогою клітинно-опосередкованої імунної відповіді на віруси (див. рисунок).

Розуміння механізмів, як саме респіраторна інфекція спричинює запалення, визначає напрями терапевтичного впливу. Оскільки алергічне запалення здатне змінювати імунну відповідь на вірусну інфекцію, профілактична протизапальна терапія може сприяти відновленню звичайного механізму захисту проти інфекцій. Зменшення інтенсивності алергічного запалення дихальних шляхів також знижуватиме вірогідність тяжкого вірус-асоційованого загострення БА.

Отже, безпосередніми механізмами загострення БА на тлі вірусної інфекції є (Царев С. В., 2015):

- збільшення гіперреактивності дихальних шляхів;
- неспецифічні і специфічні імунні механізми.

На тлі ГРВІ спостерігається посилення сенсibilізації до інгаляційних неінфекційних алергенів, а також утворення специфічних противірусних IgE. Рівень загального IgE при ГРВІ зростає у пацієнтів з atopією і не змінюється у осіб, які не страждають на atopічні захворювання (Skoner D. P., et al., 1995). ГРВІ здатні



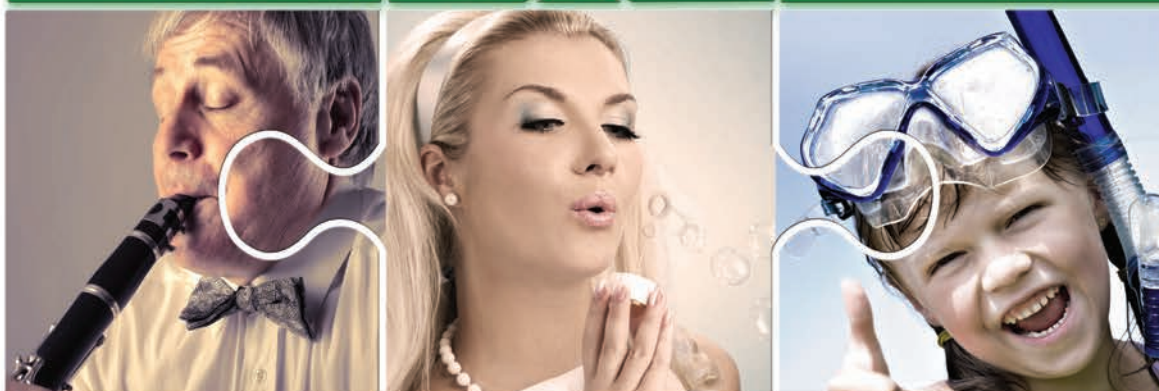
Рис. Фактори впливу на вірус-індуковану прозапальну імунну відповідь

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

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, 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 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 короткої 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. 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; порушення сну, дратівливість, тривога, гнів, збудження, тремор, депресія, ін.; головний біль, млявість, запаморочення, паростеїлітостезія, ін.; відчуття серцебиття; носові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансаміаз (АЛТ, АСТ), теплоти (у тому числі холестеринний, гелатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу); ангіоневротичні набряки, гематоми, кривав'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема; артралгія, міалгія; астенія, відчуття дискомфорту, набряка, прієксія, 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.

посиливати реакції гіперчутливості як сповільненого, так і негайного типу у відповідь на алергенну стимуляцію;

- порушення нейрорегуляторних механізмів: підвищення активності парасимпатичної нервової системи за рахунок зниження функціональної активності M2-рецепторів і M2-незалежних факторів, збільшення вивільнення нейропептидів, зниження рівня нейтральної ендопептидази, зниження провідності NO;

- структурно-механічні зміни стінки бронхів.

Лікування та профілактика вірус-асоційованого загострення БА можливі за двома основними напрямками: перший – це лікування та профілактика власне вірусних інфекцій респіраторного тракту; другий – лікування та безпосередня профілактика розвитку загострення БА. Розглядаючи другий напрям лікування, а саме лікування і профілактику загострення БА, необхідно звичайно зупинитись на базисній терапії, до якої, згідно з Глобальною ініціативою з боротьби з бронхіальною астмою (GINA) і всіма існуючими на сьогодні рекомендаціями та протоколами, відносять інгаляційні кортикостероїди (ІКС), антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) – монтелукаст, який є найбільш вивченим і застосовуваним у практичній медицині, зафірлукаст, а також стабілізатори мембран опасистих клітин (кромони).

Низка досліджень (Connett G., et al., 1993; Wilson N., et al., 1995; Doull I. J., et al., 1997; Wilson N. M., et al., 1990) не дає однозначних даних щодо ефективності ІКС в профілактиці вірус-залежного загострення БА. Разом з тим існує багато досліджень як серед дитячої популяції, так і серед дорослих, в яких вивчали ефективність застосування АЛТР в менеджменті вірус-індукованих загострень БА (дослідження PREVIA, Rabinovitch N., et al., 2010; Anderson R., et al., 2009; тощо).

Так, в ретроспективному когортному дослідженні ефективності терапії АЛТР в профілактиці загострень БА, обумовлених інфекціями верхніх дихальних шляхів (Matsuse H., et al., 2013), було продемонстровано значне зменшення тривалості епізодів гострої респіраторної інфекції (ГРІ) та загострень у пацієнтів з БА, а також зниження загального числа загострень, асоційованих з ГРІ. Таким чином, застосування препаратів АЛТР у дорослих пацієнтів з БА здатне знизити частоту виникнення ГРІ і загострень пов'язаних з ними захворювань.

В іншому дослідженні ефективності монтелукасту у пацієнтів з БА після експериментальної інокуляції їм людського риновірусу-16 (Kloepfer K. M., et al., 2011) взяли участь пацієнти з нетяжким перебігом БА. Аналіз вторинної кінцевої точки продемонстрував, що застосування монтелукасту здатне ефективно запобігати зменшенню функції легень та підвищенню

вмісту еозинофілів у мокротинні пацієнтів з ГРІ на тлі вірусної інфекції.

З 2010 р. експерти GINA, аналізуючи недостатню ефективність покрокового підходу до терапії БА у деяких хворих, виділили два основних фенотипи захворювання: з еозинофільним (хороша відповідь на ІКС) і нейтрофільним (ІКС менш ефективні) запаленням. Як вже зазначалося, при вірус-асоційованому загостренні БА має місце нейтрофільний компонент запалення. За даними дослідження *in vitro*, монтелукаст може впливати саме на нейтрофільне запалення за механізмом, що не пов'язаний з блокадою цистеїнілових LT-рецепторів, за рахунок неспецифічного інгібування циклічних нуклеотидних фосфодіестераз, результатом якого є цАМФ-залежне пригнічення прозапальної активності нейтрофілів (Rabinovitch N., et al., 2010).

На сучасному фармацевтичному ринку монтелукаст представлений препаратом Монтел вітчизняного виробництва ПАТ НВЦ «Боршагівський хіміко-фармацевтичний завод». Існує дві форми випуску та два дозування – для дітей та дорослих. Для дітей віком від 6 до 14 років Монтел доступний у формі жувальних таблеток в дозі 5 мг; для дорослих – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, в дозі 10 мг.

Монтел спричиняє бронходилатацію протягом 2 год після перорального застосування, цей ефект є адитивним до бронходилатаційної терапії β-агоністами. Лікування препаратом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадії, зменшуючи реакцію на антигени. Після прийому Монтел швидко і практично повністю всмоктується. Після вживання натщесерце препарату у формі жувальних таблеток у дозі 5 мг Стах досягається через 2 год. Середня пероральна біодоступність становить 73 % і зменшується до 63 % при прийманні з їжею. Понад 99 % препарату зв'язується з білками плазми крові. При дослідженні міченого монтелукасту проходження через гемато-енцефалічний бар'єр було мінімальним. У всіх інших тканинах концентрації міченого радіоізотопом матеріалу через 24 год після прийому дози також виявились мінімальними.

Високий профіль безпеки застосування монтелукасту як у дітей, так і дорослих, який був доведений великою кількістю рандомізованих досліджень, багатий досвід застосування, зручна форма випуску та режим дозування, які забезпечують хороший стійкий комплаєнс, а також економічна ефективність застосування вітчизняного препарату Монтел роблять його препаратом вибору у пацієнтів з БА та вірус-асоційованими загостреннями БА як в монотерапії, так і в комбінації з ІКС.

Підготувала Анна Артюх

①