

# Антагоністи лейкотрієнових рецепторів у терапії бронхіальної астми: ефективність, доведена часом

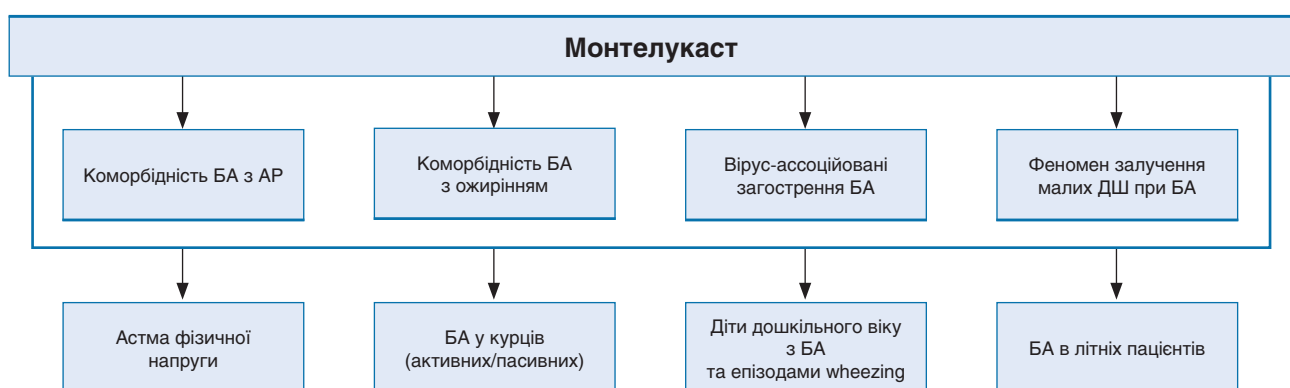
Згідно з даними звіту Global Strategy for Asthma Management and Prevention перегляду 2016 р., на бронхіальну астму (БА) страждає близько 300 млн осіб по всьому світу, а звіт The Global Asthma Report за 2014 р. стверджує, що число людей, які страждатимуть на астму, в світі може досягти 334 млн. І хоч останні цифри не є точними через певні прогалини в статистиці захворювання, можна з упевненістю стверджувати, що БА є глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки вражає усі вікові групи населення, а її зростаюча частота сприяє значному збільшенню витрат на лікування, що є тягарем як для самих пацієнтів, так і для суспільства загалом.

Хоча астма вже давно визнана гетерогенним захворюванням (Rackemann F.M.), тільки в останні роки її розглядають з точки зору декількох фенотипів, кожен з яких визначається унікальними взаємодіями між генетичними й екологічними факторами (Borish L., 2008). Так, приналежність до фенотипу БА обумовлена клінікою, тригерами або характером запалення, віком, в якому розвинулось захворювання, відповіддю на лікування, також виділяють астму аспірин-асоційовану, асоційовану з ожирінням та алергічну (Wenzel S.E., 2006). Зазначені фенотипи додатково класифікують на ендотипи згідно з патофізіологічними механізмами (Anderson G.P., 2008). Точне визначення фенотипу та ендотипу астми стає все важливішим, оскільки може додатково поліпшити розуміння патофізіологічних механізмів і передбачити, чи буде призначена терапія ефективною, особливо у пацієнтів з поганою

відповіддю на лікування, що проводиться (Cottini M. et al., 2013).

Вже є доведеним фактом, що традиційна базисна терапія БА, що впливає на хронічне запалення дихальних шляхів (ДШ), до якої відносять системні та інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР), пролонговані  $\beta_2$ -агоністи в комбінації з ІГКС, кромони (кромогліциєва кислота, недокроміл натрію), пролонговані теофілін і антитіла до IgE, не є однаково ефективною у всіх пацієнтів; відповідь на неї може варіювати від пацієнта до пацієнта. Так, наприклад, ІГКС, які мільйони пацієнтів з БА застосовують щоденно у монотерапії або комбінації з іншими протиастматичними засобами, у одного з трьох пацієнтів можуть бути неефективними (Drazen J.M., 2011). В сучасній літературі є досить велика кількість досліджень, які підтверджують, що при деяких фенотипах БА ефективними базисними препаратами є не ІГКС, а інша група протиастматичних препаратів – АЛТР, ефективність яких доведена великою кількістю досліджень у реальній клінічній практиці (Price D. et al., 2015).

Ефективність застосування АЛТР, зокрема найбільш вивченого та уживаного – монтелукасту, – доведена при таких фенотипах БА, як астма фізичної напруги та БА, асоційована з алергічним ринітом (АР). До інших фенотипів, де застосування монтелукасту є ефективним, відносять БА у пацієнтів з ожирінням, астму у курців, аспірин-індуковану астму, а також епізоди вірус-асоційованих wheezing (Pacheco Y. et al., 2014; див. рисунок).



Ефективність монтелукасту, доведена рандомізованими контрольованими дослідженнями (РКД) та real-life-дослідженнями, при різноманітних астма-фенотипах/-ендотипах

## Роль лейкотрієнів у розвитку БА

Роль лейкотрієнів (LT) як ключових медіаторів та модуляторів у патогенезі БА вже давно доведена як в експериментальних, так і клінічних дослідженнях.

LT є одними з основних медіаторів формування хронічного запалення ДШ у хворих на БА. Бронхоспазм, який спричинюють LT, хоч і настає пізніше, але в 1 000 разів потужніший та триваліший, ніж такий у гістаміну. LT зумовлюють підвищення проникності судин, збільшення продукції та секреції слизу слизовими залозами ДШ, збільшення клітинної інфільтрації слизової оболонки ДШ, ремоделювання бронхів, яке характеризується масовою загибеллю епітеліальних клітин, великою кількістю слизових пробок у бронхах, потовщенням базальної мембрани, гіпертрофією і гіперплазією келихоподібних клітин і серозних залоз, гіпертрофією гладеньких м'язів стінки бронхів (більш ніж на 200%), активним неоангіогенезом (Ghosh G. et al., 2006; Pelkonen A.S. et al., 2013).

LT утворюються шляхом дегідратації та різних реакцій переносу з гідроперокси- та гідроксипохідних жирних кислот, які є продуктами окиснення полієнових жирних кислот під дією ліпоксигенази. Вони були вперше виявлені в лейкоцитах, звідки й походить їх назва. Характерним для LT є наявність у складі їх молекули системи з трьох сполучених подвійних зв'язків. Існує 6 типів LT: A, B, C, D, E, F. У розвитку бронхіальної обструкції, гіперреактивності та запального ексудату в ДШ при БА беруть участь цистеїнові LT (CysLT) -C4, -D4, -E4.

Ефекти CysLT опосередковуються рецепторами. У людини знайдені щонайменше два види таких 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).

Додатковий інтерес до терапевтичного потенціалу саме антагоністів рецепторів CysLT1 випливає з того, що навіть ГКС не здатні гальмувати ані синтез LT, ані експресію їх рецепторів (Gyllfors P. et al., 2006; Negri J. et al., 2008). Серед представників антагоністів рецепторів CysLT1 найкращий профіль ефективності та безпеки вже багато років демонструє монтелукаст, який, як було зазначено вище, є також і найбільш вивченим серед усіх АЛТР.

Монтелукаст як засіб базисного лікування може застосовуватись як у монотерапії, так і в комбінації з ІГКС. В обох випадках у дітей та дорослих препарат демонструє ефективність, яка проявляється в зниженні потреби в  $\beta_2$ -агоністах короткої дії, покращенні функції легень, зменшенні симптомів БА та ризику розвитку загострень.

## Клінічна ефективність АЛТР

Сучасні гайдлайни рекомендують АЛТР для монотерапії при персистуючій БА легкої та помірної тяжкості, а також як альтернативну та додаткову терапію до ІГКС та альтернативу підвищенню дози ІГКС чи додаванню пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів (GINA, 2014). В рамках систематичних оглядів, які порівнюють ефективність АЛТР

та ІГКС в терапії БА у дітей та дорослих, визнають деяку перевагу ІГКС над АЛТР (особливо у пацієнтів з бронхіальною обструкцією середньої тяжкості; Chauhan V.F. et al., 2012) і схвалюють призначення ІГКС як препаратів першої ланки в лікуванні БА, а АЛТР – як альтернативні.

Однак РКД, в деякому сенсі, є наріжним каменем сучасної доказової медицини, вони узагальнюють досить велику кількість нюансів, з якими стикаються практичні лікарі щодня, оскільки критерії включення в РКД зазвичай є досить жорсткими та, як правило, включають пацієнтів без/або з незначною коморбідністю, задовільною технікою застосування інгаляційних препаратів, високою комплаєнтністю, що певною мірою робить висновки таких досліджень в деякому сенсі далекими від рутинної клінічної практики (Haughney J. et al., 2008). Через такі жорсткі критерії включення РКД можуть виключати приблизно 95% популяції пацієнтів з БА, з якою стикаються лікарі у повсякденній клінічній практиці (Herland K. et al., 2005).

Дослідження реальної клінічної практики (натуралістичні, прагматичні клінічні дослідження або обсерваційні) зазвичай включають в себе більш гетерогенну популяцію пацієнтів з БА, що сприяє більш ретельному дослідженню взаємодії захворювань при коморбідності, впливу факторів способу життя, індивідуальних особливостей пацієнта тощо. Однак такий вид дослідження все-таки має певні обмеження, а саме відсутність рандомізації, що сприяє менш чітким критеріям включення і унеможлиблює уникнення впливу деяких значущих факторів (Price D. et al., 2015).

Таким чином, золотим стандартом оцінки ефективності та безпеки того чи іншого препарату є РКД, але результати прагматичних або обсерваційних клінічних досліджень повинні доповнювати певним чином результати РКД, що забезпечить більш об'єктивну інформацію щодо зазначеної проблеми та наблизить отримані результати до реального життя клініциста (Price D. et al., 2014). Крім РКД саме дослідження реальної клінічної практики демонструють, що ефективність монтелукасту вища, ніж ІГКС при деяких фенотипах БА (Price D. et al., 2015).

Price D. et al. (2011) в рамках прагматичного дослідження, результати якого були опубліковані в «Медичному журналі Нової Англії» (New England Journal of Medicine), продемонстрували, що монтелукаст за своєю ефективністю у пацієнтів з БА був еквівалентним ІГКС. Ann Chen Wu et al. (2014) продемонстрували, що частота візитів у відділення невідкладної допомоги, госпіталізацій та необхідності у застосуванні системних ГКС у пацієнтів, які приймають ІГКС та АЛТР, не відрізнялась. Тобто ефективність АЛТР є порівнянною з такою ІГКС, а при деяких фенотипах БА, як було вже зазначено, навіть здатна перевищувати її.

Найбільш частим супутнім захворюванням БА є алергічний риніт (АР). Коморбідність БА з АР вже давно відома і задокументована низкою досліджень (Bousquet J. et al., 2012), підтверджена гіпотезою про «єдині ДШ – єдине захворювання», і дані з цього приводу продовжують накопичуватись. Пацієнти, які страждають на АР, мають підвищений ризик розвитку БА (Compalati E. et al., 2010), а недостатній контроль АР зазвичай може бути пов'язаний з погіршенням

контролю астми, та навпаки (Settipane G. et al., 1994; Ponte E.V. et al., 2008). Також АР є дуже важливою клінічною характеристикою ендотипу алергічної БА (Lötvall J. et al., 2011).

Більшає кількість досліджень, результати яких демонструють, що АЛТР грають важливу роль у патогенезі АР (Westergren V.S., et al., 2009). Систематичний огляд та метааналіз (Price D. et al., 2015) масштабних РКД показав, що АЛТР в лікуванні сезонного АР значно перевершують плацебо, покращуючи клінічні симптоми та якість життя (Wilson A.M. et al., 2004). Nayak et al. (2007) представили результати систематичного огляду досліджень, в рамках яких оцінювали ефективність монтелукасту в лікуванні сезонного та персистуючого АР з та без БА. У пацієнтів з АР та супутньою БА терапія монтелукастом демонструє значне покращання симптомів та якості життя з боку обох захворювань у порівнянні з плацебо, а з боку БА – навіть зменшення обсягу контролюючої терапії.

Застосування монтелукасту також дозволяє знизити обсяг та дози контролюючих протиастматичних препаратів, зокрема ІГКС та  $\beta_2$ -агоністів. Це є вкрай важливим, коли підвищення дози ІГКС не є бажаним через ризик розвитку небажаних побічних ефектів, особливо коли йдеться про дитячу популяцію з БА, або у літніх пацієнтів через ризик побічної дії  $\beta_2$ -агоністів.

На сучасному українському фармацевтичному ринку зареєстровано багато препаратів монтелукасту, один з них – вітчизняного виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» – Монтел. Препарат представлений у двох можливих дозах – 5 мг у формі жувальних таблеток для дітей віком від 6 до 14 років та 10 мг у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, для дітей віком від 15 років та дорослих.

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 біодоступність для жувальних таблеток становить 73% і зменшується до 63% при прийомі з їжею. Середня біодоступність для таблеток, вкритих оболонкою, – 64%. Прийом звичайної їжі не впливає на Стах в плазмі крові і біодоступність таблеток, вкритих оболонкою.

Монтел зарекомендував себе як сучасний ефективний препарат з високим профілем ефективності та безпеки навіть при тривалому застосуванні, а зручне дозування та форма випуску препарату як для дітей, так і для

дорослих сприяє збільшенню комплаєнсу та підвищує ефективність лікування. З огляду на те, що Монтел виробляється в Україні, це робить його доступним для широкого кола пацієнтів, що є особливим важелем в умовах сучасної соціально-економічної ситуації.

## Висновки

Таким чином, дані досліджень реальної клінічної практики (натуралістичні, прагматичні клінічні дослідження) та РКД демонструють, що монтелукаст (найбільш вивчений та уживаний представник АЛТР) є ефективним щодо багатьох біологічних та патофізіологічних механізмів, які беруть участь у патогенезі хронічного запалення при БА. Монтелукаст, як в монотерпії, так і за умови додавання до ІГКС, сприяє зменшенню потреби у рятівних інгаляторах ( $\beta_2$ -агоністах короткої дії), покращує функцію легень, зменшує клінічні симптоми захворювання та ризик розвитку загострень у дорослих та дітей з БА. Зручна форма та режим застосування монтелукасту сприяє покращенню комплаєнсу та довготривалому контролю симптомів БА на противагу до поганої прихильності до терапії ІГКС, яка серед пацієнтів з БА зустрічається досить часто і загрожує погіршенням чи втратою контролю симптомів астми і, як наслідок, погіршенням стану, ризиком розвитку тяжких загострень, госпіталізацій та візитів до відділень інтенсивної терапії.

Існує значна кількість доказів, які підтверджують концепцію, що деякі фенотипи астми є більш чутливими/демонструють кращу відповідь на застосування монтелукасту, особливо в умовах повсякденної клінічної практики. Препарат показав високу ефективність при застосуванні у пацієнтів з БА фізичної напруги, коморбідності БА та АР. До інших фенотипів БА, в лікуванні яких монтелукаст зарекомендував себе як ефективний засіб лікування, відносять астму у пацієнтів з ожирінням, астму в курців, аспірин-асоційовані респіраторні захворювання та вірус-індуковані епізоди свистячого дихання.

На сьогодні, на жаль, не існує інших фенотипічних ознак або доступних рутинних методів лабораторної діагностики, які б могли передбачити відповідь на терапію АЛТР тих чи інших пацієнтів, що має бути об'єктом подальших досліджень.

Підготувала Анна Артюх

①

# АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ  
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



- 1 РАЗ НА ДОБУ
- ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 6 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, 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. Фармакологічна 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; реакції гіперчутливості; порушення сну, дратівливість, тривога, гнів, збудження, тремор, депресія, ін.; головний біль, млявість, запаморочення, парестезії/постезії, ін.; відчуття серцебиття, носові кровотечі, диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансаміаз (АЛТ, АСТ), гепатит (у тому числі холестатичний, гепатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу); ангіоневротичні набряки, гематоми, кров'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема, артралгія, міалгія; астенія, відчуття дискомфорту, набряки, перекісія, відчуття спраги. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщягівський ХФЗ» (фасування і 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.