

Застосування антагоністів лейкотрієнових рецепторів: фокус на загострення вірус-асоційованої бронхіальної астми

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є одними з найпоширеніших захворювань як серед дорослих, так і серед дітей, особливо раннього віку та дошкільнят. В Сполучених Штатах Америки щороку близько 25 млн пацієнтів з ГРВІ потребують амбулаторної допомоги. Так, наприклад, в США у 1996 р. майже 2 млн візитів у відділення невідкладної допомоги було зроблено внаслідок ГРВІ (Egan Kozier, et al., 2012).

Для пацієнтів з ризиком розвитку бронхіальної астми (БА) або вже з існуючою БА ГРВІ можуть мати серйозні небажані наслідки, а саме загострення захворювання, втрату контролю над ним. Новітні дані доказової медицини продемонстрували, що епізоди wheezing у ранньому дитинстві зазвичай є асоційованими з респіраторними вірусами, особливо з такими, як респіраторно-синцитіальний вірус (РС-вірус), риновірус людини, метапневмовірус, парагрип, коронавірус. В подальшому житті частота таких вірус-асоційованих wheezing у більшості дітей зменшується, але у значній частини може бути ознакою дебюту БА. Існують також дані, що у пацієнтів з БА існують прогалини у противірусній активності внаслідок порушення цілісності епітеліального бар'єру дихальних шляхів, що збільшує ризик загострення основного захворювання, а також робить таких хворих більш сприйнятливими до тяжкого перебігу ГРВІ.

За даними епідеміологічних досліджень, 75–80 % загострень БА пов'язані з ГРВІ. У 89 % випадків вірусна інфекція у хворого на астму спричинює загострення останньої (P.A. Wark et al., 2002). Тобто з десяти пацієнтів з БА, хворих на ГРВІ, у дев'яти посилюються симптоми астми. Існує кореляція, яка особливо виражена в дітей, між сезонним підйомом захворюваності на ГРВІ та частотою госпіталізацій у зв'язку із загостренням БА (S.L. Johnston et al., 1996). Більш ніж у 40 % дітей віком від 4 до 12 років, які страждали на БА, через вісім тижнів після ГРВІ зберігалася РНК риновірусу. Мова йде про дітей, у яких напади БА носили тяжкий характер. Крім того, встановлено зв'язок між летальними загостреннями БА і респіраторною

вірусною інфекцією (M.J. Campbell et al., 1997). Отже зв'язок між ГРВІ та загостренням і навіть розвитком БА є очевидним та доведеним.

Розуміння механізмів, за якими ГРВІ спричиняє запалення в дихальних шляхах, передбачає можливі напрями терапевтичних заходів. Оскільки алергічне запалення змінює імунну відповідь до вірусної інфекції, профілактична протизапальна терапія може сприяти відновленню нормального механізму захисту від інфекцій. Зменшення вираженості алергічного запалення в дихальних шляхах зменшуватиме ймовірність тяжких атак БА, пов'язаних з вірусною інфекцією. Крім того, інтенсивність реакції на віруси пов'язана з інтенсивністю існуючої обструкції дихальних шляхів у дітей з астмою, тобто при більш тяжкому перебігу БА, коли найбільш виражена секреція прозапальних цитокінів, відповідь на вірусну інфекцію буде більш вираженою. Важливим фактором також є кількість еозинофілів у дихальних шляхах.

Таким чином, запобігання загостренню БА за умов розвитку ГРВІ шляхом зменшення алергічного запалення в дихальних шляхах є основною метою. Це дасть змогу зменшити частоту розвитку та посилення тяжкості бронхообструктивного синдрому у пацієнтів з БА (Н.А. Геппе, 1999). Досягнення зазначеної мети можливе за рахунок посилення базисної терапії БА, якщо така проводилась до ГРВІ, або застосування більш ефективного чи сприйнятного у кожному конкретному випадку засобу базисного лікування.

За сучасних умов одним з найефективніших засобів базисної протизапальної терапії БА є інгаляційні кортикостероїди (ІКС). Однак однозначних даних про те, що адекватна базисна терапія здатна запобігти вірус-індукованому загостренню астми, наразі немає. Так, низка досліджень (G. Connett et al., 1993; N. Wilson et al., 1995; I.J. Doull et al., 1997; N.M. Wilson, et al., 1990) не дає однозначних даних щодо ефективності ІКС у профілактиці вірус-залежного загострення БА. Не вказано і те, що лікування звичайної ГРВІ антибіотиками або противірусними препаратами запобігає розвитку інфекції дихальних шляхів.

Разом з тим у деяких пацієнтів більш ефективною базисною терапією, особливо щодо спірометричних показників та контролю над БА, є антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР). Згідно з переглядом GINA (Global Initiative for Asthma) 2016 р., як і з іншими редакціями документу, АЛТР є альтернативними препаратами вибору при легкій персистуючій БА (особливо за наявності алергічного риніту) або такими, що застосовують у комплексі з ІКС при БА середньої тяжкості та тяжкої, що дає змогу зменшити дозу ІКС та покращити контроль над захворюванням і досягти стійкого контролю.

За умови розвитку вірус-індукованого загострення БА має місце також нейтрофільний компонент запалення, а за даними *in vitro*, найбільш вивчений та уживаний представник АЛТР — монтелукаст — здатен впливати саме на нейтрофільне запалення за механізмом, не пов'язаним з блокадою цистеїнілових ЛТ-рецепторів, за рахунок неспецифічного інгібування циклічних нуклеотидних фосфодієстераз, результатом чого є цАМФ-залежне пригнічення прозапальної активності нейтрофілів (N. Rabinovitch et al., 2010). До того ж існує багато досліджень як серед дитячої популяції, так і серед дорослих, в рамках яких вивчали ефективність застосування АЛТР у менеджменті вірусіндукованих загострень БА (дослідження PREVIA, N. Rabinovitch, et al., 2010; R. Anderson, et al., 2009; тощо) і результати яких продемонстрували, що така терапія є ефективною.

Так, в рамках дослідження PREVIA (PREvention of Virally Induced Asthma; багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах тривалістю 12 міс), в якому взяли участь діти віком 2–5 років з вірус-індукованими загостреннями легкої персистуючої БА, було продемонстровано, що застосування монтелукасту сприяє зменшенню кількості загострень БА на 32 % та знижує потребу у призначенні ІКС. Як лікарі-дослідники, так і батьки пацієнтів позитивно оцінили вплив терапії монтелукастом протягом 12 міс у порівнянні з плацебо на симптоми БА, пов'язані із застудними захворюваннями (H. Bisgaard,

et al., 2004). В іншому дослідженні короткі курси монтелукасту, які призначають при перших ознаках респіраторної інфекції, також чинили сприятливий вплив на перебіг захворювання. Важливо відзначити, що призначення низьких доз ІКС в подібних клінічних ситуаціях видається малоефективним (О.В. Зайцева, 2013).

Підтвердила ефективність застосування монтелукасту при вірус-індукованих дослідженнях БА і низка інших досліджень: Н. Matsuse et al., 2013 — ретроспективне когортне дослідження демонструє зменшення тривалості епізодів ГРВІ та загострень у пацієнтів з БА, а також зниження загального числа загострень, асоційованих з ГРВІ; дослідження К.М. Клоерфер et al., 2011 — показало, що монтелукаст здатен ефективно запобігати погіршенню функції легень та підвищенню вмісту еозинофілів у мокротинні пацієнтів з ГРВІ на тлі вірусної інфекції.

Одним з представників групи АЛТР — монтелукасту — на сучасному фармацевтичному ринку України є препарат вітчизняного виробника ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» Монтел. Препарат представлений у двох формах випуску: у формі жувальних таблеток для дітей віком від 6 до 14 років у дозі 5 мг та таблеток, вкритих плівковою оболонкою, для дорослих у дозі 10 мг. Зручна форма випуску та дозування, що відповідає потребам як дитячої, так і дорослої категорії хворих на БА та економічна доступність є хорошою альтернативою при виборі препарату монтелукасту, що сприяє кращому комплаєнсу, а отже кращому контролю над захворюванням.

На сьогодні ефективність застосування монтелукасту при БА та її різноманітних фенотипах доведена великою кількістю контрольованих досліджень. Ефективність препарату як в монотерапії, так і в комбінації з ІКС, високий профіль безпеки, широкий вибір форм випуску для пацієнтів різного віку, зручний режим дозування робить монтелукаст одним з найуживаніших препаратів базисної терапії.

Підготувала Анна Артюх

Ⓢ