

АНТАГОНІСТИ ЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЯК ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ ДО АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА КРОПИВ'ЯНКИ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД І МЕТААНАЛІЗ РАНДОМІЗОВАНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Підготувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Кропив'янка – поширене запальне захворювання, на яке у світі щорічно хворіють понад 160 млн людей. Стан характеризується наявністю свербіжів шкіри, появою папульозного висипу та можливим супутнім ангіоневротичним набряком [1, 2]. Симптоми, що тривають менш ніж 6 тижнів, класифікуються як гостра кропив'янка (ГК), триваліші – як хронічна [1].

Хронічна кропив'янка (ХК) вражає 1-2% людей по всьому світу [3, 4]. Внаслідок тривалих (персистивних або рецидивних) проявів ХК негативно впливає на якість життя пацієнтів (продуктивність, концентрацію), призводить до порушень сну, виникнення тривожних та/або депресивних станів [1, 5, 6].

За різних алергічних станів роль лейкотрієнів (ЛТ) може варіювати – бути вираженою при алергічному риніті й астмі та, навпаки, незначною при atopічному дерматиті, екземі або анафілаксії [10, 12].

ЛТ належать до клітинних медіаторів запалення разом з гістаміном і простагландинами. Джерелом ЛТ є еозинофіли, базофіли та тучні клітини, які залучені в патофізіологічний процес кропив'янки. Антагоністи ЛТ-рецепторів, як-от монтелукаст і зафірлукаст, є одними з найчастіше призначуваних препаратів (2021 року було виписано близько 32 млн рецептів, з них понад 7 млн у США та понад 3,8 млн – лікарями загальної практики у Великій Британії для лікування астми, алергічного риніту та кропив'янки в дітей і дорослих) [13, 14].

При цьому клініцисти зазвичай розглядають додавання антагоністів ЛТ-рецепторів у разі ХК за її рефрактерності до стандартного лікування антигістамінними препаратами [1].

Така тактика зумовлена суперечливістю наявних рекомендацій: настанови Американського коледжу алергії, астми й імунології (АССАІ) й Американської академії алергії, астми й імунології (ААААІ) від 2014 року [1] пропонують використовувати антагоністи ЛТ-рецепторів за рефрактерної

до антигістамінних засобів (АГЗ) ХК, тоді як міжнародні настанови (ЕААСІ/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI) [15], посилаючись на брак доказової бази, не надають рекомендацій щодо додаткового застосування антагоністів ЛТ-рецепторів. Також після додання 2020 року Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) застереження, що пов'язує використання антагоністів ЛТ-рецепторів з нервово-психічними побічними ефектами [16, 17], потрібно внести більшу ясність у питання користі та шкоди.

Передумовою створення огляду було прагнення авторів систематизовано узагальнити результати наявних досліджень. Огляд вивчає вплив антагоністів ЛТ-рецепторів як додаткової терапії при кропив'янці, оцінюється достовірність доказів у 34 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) за участю 3324 пацієнтів із кропив'янкою (рис.).

ВАЖЛИВІ ДЕТАЛІ МЕТОДОЛОГІЇ

- Систематичний огляд і метааналіз проведено відповідно до рекомендацій Cochrane [20] та системи GRADE [21, 22], подібних до методів попередніх систематичних оглядів Спільної робочої групи ААААІ/АССАІ.
- Звіт огляду створено за принципами PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).
- Пошук проводився в базах даних MEDLINE, Embase, Central, LILCAS, WPRIM, IBECs, CBM, CNKI, VIP,



МІЛУКАНТ

Монтелукаст

Таблетоване лікування БА та АР шляхом блокування лейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів¹

- Знижує кількість еозинофілів та частоту застосування β -агоністів за потребою¹
- Покращує респіраторну функцію і клінічний контроль бронхіальної астми¹
- Поліпшує ранкові показники ОФВ₁ та пікової швидкості видиху¹

СЕЗОННА УПАКОВКА ПРЕПАРАТУ
84
ТАБЛЕТКИ



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мілукант

Склад: монтелукаст натрію (montelukast sodium); 1 таблетка містить монтелукасту натрію 4,16 мг у перерахуванні на монтелукаст 4 мг; 1 таблетка містить монтелукасту натрію 5,20 мг у перерахуванні на монтелукаст 5 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), кросповідон, заліза оксид червоний (Е 172), гідроксипропілцелюлоза, динатрію едетат, ароматизатор вишневий, аспартам (Е 951), тальк, магнію стеарат. 1 таблетка містить монтелукасту натрію 10,4 мг у перерахуванні на монтелукаст 10 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, динатрію едетат, магнію стеарат; оболонка: Opadry® Yellow 20A82938 (гіпромелоза 6 ср, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172)).

Протипоказання: гіперчутливість до активної речовини чи будь-якої допоміжної речовини.

Показання: пацієнтам від 2 років. Як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також за недостатнього клінічного контролю астми за допомогою агоністів β -адренорецепторів короткої дії, які застосовують у разі необхідності. Як альтернативний метод лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів у пацієнтів з персистуючою астмою легкого ступеня, у яких протягом останнього часу не відзначали тяжких нападів бронхіальної астми, що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також у пацієнтів, які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного й цілолітнього алергічного риніту.

Побічні реакції: загалом Мілукант добре переноситься. У клінічних дослідженнях тривалого лікування в різних вікових групах демонструє незмінність профілю безпеки. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки. З боку нервової системи: запаморочення і млявість, сонливість, парестезія/гіпестезія, напади, головний біль. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття (див. повну інструкцію).

Категорія відпуску: за рецептом.

РП № UA/10397/01/01, № UA/10397/01/02, № UA/10397/02/01 від 06.02.2020.

Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Мілукант в Україні.

Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для індивідуальної відповіді на запит про лікарський засіб.

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду, БА – бронхіальна астма, АР – алергічний риніт.

1. Інструкція для медичного застосування препарату.

UA-MIL-001-AM-0225-P

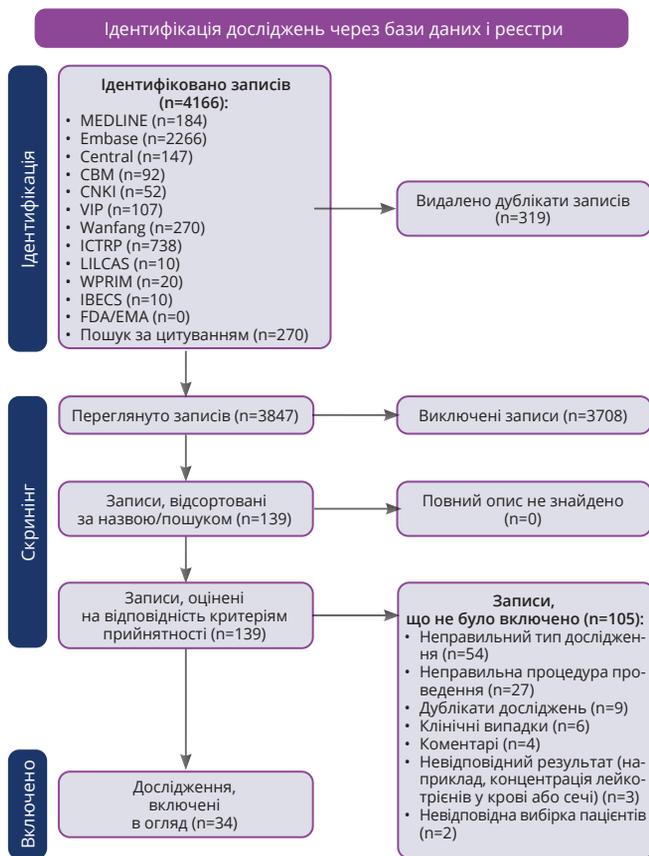


Рис. Відбір досліджень і схема процесу згідно з принципами PRISMA

Wanfang і Міжнародній платформі реєстрації клінічних досліджень від моменту створення бази даних до 18 грудня 2023 року (й додатково в базах FDA та Європейського агентства з лікарських засобів).

- Критерії пошуку – РКД будь-якою мовою, в яких оцінювали комбінацію антагоністів ЛТ-рецепторів і АГЗ порівняно з лише АГЗ для лікування хронічної або гострої кропив'янки, що супроводжувалася або не супроводжувалася ангіоневротичним набряком.
- До вилучення та перекладу даних залучено авторів, що вільно володіють китайською мовою.
- Парні рецензенти незалежно перевіряли цитування, вилучали дані й оцінювали ризик упередженості.

Основна відмінність від попередніх оглядів: попередні огляди, присвячені застосуванню антагоністів ЛТ-рецепторів у разі ХК, обмежуються узагальненнями лише англійських публікацій і не розглядають достовірність (якість) доказової бази [18, 19].

Також сильною стороною роботи є залучення групи лікарів первинної ланки, експертів з ХК (алергологи, дерматологи), самих пацієнтів та осіб,

що здійснюють догляд за хворими, з метою визначення пріоритетності важливих для пацієнта результатів терапії (активність кропив'янки, вираженість свербіж, висипів, порушень сну, якість життя, пов'язана зі здоров'ям, активність ангіоневротичного набряку, будь-які небажані явища, припинення лікування через небажані явища, нервово-психічні небажані явища та смерть).

Систематичний пошук дав 3847 унікальних цитат і 139 потенційно релевантних повнотекстових документів, з яких було включено 34 унікальні РКД [42-75], у яких оцінювали дані 3324 пацієнтів. Десять РКД [42-51] індексували свої результати в англійських базах даних, а 24 [52-75] – у китайських базах даних.

30 РКД [42-71] включали пацієнтів з ХК, а 4 [72-75] – пацієнтів з ГК. Із 34 РКД 6 включали лише дітей, 21 – лише дорослих, 6 – і тих, і інших, а в 1 випробуванні не повідомлялося про розподіл учасників за віком.

Хоча більшість досліджень (22 з 30), що оцінювали ХК, не повідомляли про підтипи ХК, 5 РКД включали пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою, 2 – з хронічною індукованою кропив'янкою (фізичними чинниками), а 1 випробування включало обидва підтипи ХК.

Майже в усіх РКД оцінювали монтелукаст, лише в 1 – зафірлукаст [42]. Більшість досліджень (33 з 34) порівнювали комбінацію «антагоніст ЛТ-рецепторів + стандартна доза АГЗ» із застосуванням лише стандартної дози АГЗ. Усі включені РКД оцінювали сучасні АГЗ.

Включені дослідження оцінювали вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на активність кропив'янки (поєднання свербіж та висипу), вираженість свербіж, вираженість висипу, вираженість порушень сну, якість життя, пов'язану зі здоров'ям, активність ангіоневротичного набряку, будь-які небажані явища та серйозні небажані явища.

▣ Вплив на активність кропив'янки

28 РКД (n=2579) інформували про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на активність кропив'янки, що вимірювалася за шкалою активності кропив'янки протягом 7 днів (UAS7) [42-45, 47-68, 70, 71]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додавання антагоністів ЛТ-рецепторів зменшує активність кропив'янки (помірна достовірність).

▣ Вплив на інтенсивність свербіж

Вісім РКД (n=542) надали інформацію про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на інтенсивність свербіж, виміряного за Цифровою рейтинговою шкалою (NRS) [43, 45, 47, 48, 54, 57, 58, 62]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ

комбінація «антагоніст ЛТ-рецепторів + стандартна доза АГЗ» зменшує вираженість свербіж (помірна достовірність).

▣ **Вплив на вираженість висипів**

Вісім РКД (n=542) повідомляли про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на вираженість шкірного висипу, виміряного за NRS [43, 45, 47, 48, 54, 57, 58, 62]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додавання антагоніста ЛТ-рецепторів зменшує вираженість шкірних висипів (помірна достовірність).

▣ **Порушення сну**

У 2 РКД (n=124) вивчався вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на порушення сну, виміряного за NRS [43, 45]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додавання антагоніста ЛТ-рецепторів може мати незначний вплив або взагалі не впливати на вираженість порушень сну (низька достовірність).

▣ **Якість життя**

Чотири РКД (n=430) інформували про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на якість життя, виміряну за Дерматологічним індексом якості життя (DLQI) [47, 49, 54, 71]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додаткове призначення антагоністів ЛТ-рецепторів може покращити якість життя (низька достовірність).

▣ **Активність ангіоневротичного набряку**

Одне РКД (n=23) повідомляло про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на активність ангіоневротичного набряку, виміряного за NRS, і показало покращення порівняно із застосуванням лише АГЗ (дуже низька достовірність).

▣ **Параметри безпеки**

19 РКД (n=1884) вивчали вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на виникнення небажаних явищ. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додаткове призначення антагоністів ЛТ-рецепторів, імовірно, має незначну або нульову різницю щодо небажаних явищ (помірна достовірність). У 2 РКД (n=125) були застосовані критерії, що стосувалися серйозних небажаних явищ [46, 47], і в результатах досліджень не повідомлялося про жодну подію.

ПИТАННЯ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ ПОДАЛЬШОГО ВИВЧЕННЯ

- З огляду на те що було виявлено лише 1 невелике дослідження, в якому розглядалися результати лікування ангіоневротичного набряку, вплив додаткового призначення антагоніста ЛТ-рецепторів на активність ангіоневротичного набряку залишається невизначеним.
- Систематичний огляд виявив, що більшість РКД вивчали комбінацію «антагоніст ЛТ-рецепторів + стандартні дози АГЗ», і показав, що жодне РКД на сьогодні не порівнювало використання цієї комбінації з використанням АГЗ у дозі, що в 4 рази вища за стандартну, чи з додаванням антагоніста ЛТ-рецепторів до вищих, нестандартних доз АГЗ [1], що має бути враховано в подальших роботах.

ВИСНОВКИ

Цей метааналіз свідчить: існують докази того, що додаткове призначення антагоніста ЛТ-рецепторів (монтелукасту) до АГЗ помірно зменшує активність кропив'янки, вираженість свербіж та шкірного висипу, а також може покращувати якість життя, а отже, потрібно стимулювати оновлення клінічних настанов.

При лікуванні кропив'янки додавання антагоніста ЛТ-рецепторів до АГЗ, ймовірно, забезпечує помірне зниження активності кропив'янки з незначною або нульовою різницею в загальній частоті побічних ефектів. Утім, це не виключає індивідуального підходу в оцінюванні ризиків і користі терапії для кожного пацієнта.

Використання монтелукасту як додаткового компонента в лікуванні кропив'янки, що є рефрактерною до стандартних доз АГЗ, узгоджується як з патогенетичними принципами стану (адже лейкотрієни є важливими прозапальними факторами, що подовжують тривалість загострення), так і з основною метою лікування – максимально купіювати симптоми.

Комбінована терапія з використанням монтелукасту впливає на декілька ланок запалення одночасно, що особливо важливо для лікування спонтанної кропив'янки, коли неможливо визначити провокувальний чинник і виключити його вплив, та інших видів кропив'янки, за яких складно мінімізувати вплив тригера (фізичні чинники, автоімунні процеси).