

Засновники: Всеукраїнське громадське об'єднання «Асоціація алергологів України»,
Всеукраїнський освітній проєкт «Життя без алергії»
Випускається з лютого 2023 року

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

С.В. Зайков (президент ВГО
«Асоціація алергологів України»,
професор кафедри фтизіатрії
і пульмонології
Національного університету
охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика,
доктор медичних наук,
професор)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.Д. Бабаджан (м. Харків)
В.Д. Барзилович (м. Київ)
Л.В. Беш (м. Львів)
А.Є. Богомолів (м. Вінниця)
Б.Я. Булеза (м. Ужгород)
І.В. Гогунська (м. Київ)
М.І. Деркач (м. Івано-Франківськ)
Є.М. Дитятковська (м. Дніпро)
О.С. Єрмак (м. Харків)
І.А. Кадіна (м. Чернігів)
О.В. Катілов (м. Вінниця)

Х.О. Ліщук-Якимович (м. Львів)
М.А. Ликова (м. Київ)
М.Т. Макуха (м. Київ)
О.О. Наумова (м. Київ)
С.М. Недельська (м. Запоріжжя)
В.І. Осінцева (м. Одеса)
Л.І. Романюк (м. Київ)
Т.Р. Уманець (м. Київ)
П.М. Чорнобровий (м. Хмельницький)
В.Є. Хоменко (м. Київ)
Т.М. Янчук (м. Рівне)

ДИЗАЙН

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 25.09.2024 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік



Асоціація
алергологів
України

Життя Без Алергії

ЖИВИ ВІЛЬНО!

Супрастин®

хлоропірамін

ПОЛЕГШУЄ СИМПТОМИ АЛЕРГІЇ

максимум терапевтичного ефекту в межах першої години після прийому
виражена протисвербіжна дія



*Розчин для ін'єкцій Супрастин® можуть вводити лікар або медична сестра. Розчин Супрастин® вводять внутрішньом'язово. При гострих, тяжких алергічних реакціях рекомендовано розпочинати лікування з внутрішньовенного введення Супрастину®, потім переходити на внутрішньом'язове або пероральний прийом таблеток. Тривалість лікування визначає лікар. Діюча речовина — хлоропірамін. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТС R06A C03. Супрастин таблетки Р.П. № UA/9251/01/01, Супрастин ампули Р.П. № UA/0322/01/01. Умови відпуску: ампули — за рецептом, таблетки — без рецепта. Побічні реакції. Седативний ефект, стомленість, запаморочення, головний біль, ейфорія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, біль та дискомфорт в епігастральній ділянці, сухість у роті, фоточутливість та ін. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.
Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



У номері:

ALLERGYREVIEW

- 5 Хронічна кропив'янка: сучасний менеджмент і можливі виклики
- 24 Алгоритми в алергології: патогенез, діагностика та лікування хронічної спонтанної кропив'янки
- 30 Антигістамінні препарати в педіатричній практиці: пошук балансу ефективності й безпеки
- 59 Реферативний огляд настанов ААААІ/АСААІ JTFPP (2023) щодо лікування atopічного дерматиту (екземи)
- 72 Оновлені дані щодо призначення антигістамінних препаратів для лікування хронічної кропив'янки

КОНГРЕС

- 18 Земля святкових вогнів і квітів – Валенсія – на початку літа приймала алергологів та імунологів з усіх куточків світу
- 53 Роль тренування вродженого імунітету в профілактиці респіраторних інфекцій

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 20 Анафілаксія: оновлена настанова 2023 року. Частина 1

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 28 Синдром активації тучних клітин

У ФОКУСІ ЗНАНЬ

- 33 Українська молочна драбина для лікування IgE-опосередкованої алергії на білки коров'ячого молока в пацієнтів дитячого віку

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 37 Алергічний риніт: якими мають бути сучасні підходи для ефективного лікування

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 40 Монтелукаст: ефективність і безпека ад'ювантної терапії при алергічних респіраторних захворюваннях і нові можливості
- 48 Знову кропив'янка: що призначити цього разу?

МОНТЕЛУКАСТ: ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ І НОВІ МОЖЛИВОСТІ

Сьогодні алергічні хвороби входять до числа найпоширеніших хронічних захворювань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі налічується близько 1 млрд людей, які страждають на хронічні неінфекційні захворювання органів дихання, з яких 300 млн хворих на бронхіальну астму (БА) та 400 млн хворих на алергічний риніт (АР). Очікується, що кількість людей, які страждають на ці хвороби, збільшуватиметься; це пов'язано з широким спектром екологічних ризиків, включаючи куріння тютюну, забруднення довкілля, алергени та подразники довкілля [1].

Монтелукаст (МТК) широко використовується при лікуванні БА й АР у дорослих і дітей. Щороку ми опануємо нові знання, котрі допомагають нам успішно боротися з цими хворобами. І сьогодні можна з упевненістю сказати, що ми живемо в еру біологічної медицини, яка покликана індивідуалізувати лікування пацієнтів із різними алергічними хворобами, розширюючи можливості та потенціал МТК – потужного антагоніста цистеїніллейкотрієнового рецептора [1].

БІОСИНТЕЗ І МЕХАНІЗМ ДІЇ ЛЕЙКОТРИЄНІВ

Лейкотрієни (ЛТ), спочатку описані як речовини з повільною реакцією при анафілаксії, є прозапальними ліпідними медіаторами, отриманими з арахідонової кислоти [2, 3]. Ліпіди – основні компоненти клітинних мембран. Арахідонова кислота утворюється з мембрани під дією фосфоліпази А2. Існують два основні шляхи метаболізму арахідонової кислоти: цикло- та ліпооксигеназний. Перший шлях призводить до утворення простагландинів і тромбоксану А2, другий – до утворення ЛТ. Основним ферментом ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти є 5-ліпооксигеназа (5-ЛОГ), 12- і 15-ЛОГ відіграють меншу роль. Однак 12- і 15-гідропероксиєйкозотетраєнові кислоти, що утворюються в незначній кількості, відіграють важливу роль у запаленні.

ЛТ можуть бути розподілені на два класи залежно від їхньої хімічної структури та біологічної

активності: цистеїніллейкотрієни, а саме LTC₄, LTD₄ і LTE₄, що містять різні амінокислотні залишки; LTB₄ – дигідроксикислота. ЛТ (LTC₄, LTD₄, LTE₄) утворюються після дії алергену, прозапальних цитокінів або інших рецепторозалежних стимулів [3]. Коли ЛТ вивільняються з огрядних клітин, вони починають взаємодіяти зі специфічними цистеїніловими рецепторами (CysLT₁), експресованими на клітинах імунної системи (моноцитах, макрофагах, еозинофілах, базофілах, нейтрофілах, Т- і В-лімфоцитах, огрядних клітинах) і таргетних клітинах структурних органів, як-от гладком'язові клітини дихальних шляхів, епітеліальні й ендотеліальні клітини, а також фібробласти, дендритні клітини.

Спорідненість ЛТ до цього рецептора варіює в ряді LTD₄ > LTC₄ > LTE₄. LTC₄, LTD₄ та LTE₄ становлять групу CysLT, які діють через пов'язані з G-білком рецептори клітинної поверхні, двома класичними рецепторами котрих є CysLTR₁ і CysLTR₂. LTC₄ є агоністом CysLTR₁, тоді як LTD₄ зв'язує CysLTR₁ і CysLTR₂. LTE₄ описаний як агоніст CysLTR₃ (також відомого як рецептор GPR99) і пуринергічних рецепторів GPR17 і P2Y₁₂. Наразі немає доступного селективного антагоніста CysLT₂. Комерційні антагоністи ЛТ-рецепторів, як-от МТК, пранлукаст і зафірлукаст, вибірково діють на CysLT₁, але не на CysLT₂.

Взаємодія ЛТ з CysLT₁-рецепторами тісно пов'язана з багатьма аспектами імунопатогенезу БА й АР, як-от хронічне запалення, бронхоконстрикція, бронхіальна гіперреактивність, гіперсекреція

слизу та ремоделювання дихальних шляхів, а також вазодилатація. ЛТ є потужним протизапальним медіатором. Він у 100 разів активніший за гістамін. Еозинофіли, базофіли й огрядні клітини є головним джерелом ЛТ; вони, а також епідермальні клітини здатні до перетворення LTA4 на LTB4, LTC4 [3]. Біосинтез і роль ЛТ представлено на рисунку.

CysLTR беруть участь у патофізіології різних респіраторних алергічних захворювань, включаючи БА, астму фізичного навантаження й аспіринову астму, АР, а також atopічний дерматит і алергічний кон'юнктивіт. Слід зазначити, що ЛТ спочатку були виявлені в лейкоцитах, але вони також присутні в мозку. Мало того, що фермент 5-ЛОГ широко представлений у різних ділянках мозку (наприклад, у корі, гіпокампі та мозочку), CysLT також продукуються ендотеліальними клітинами судин, нейронами та гліальними клітинами при експресії LTA4-активованими нейтрофілами [4]. CysLTR1 широко експресується в корі головного мозку, гіпокампі та нігровістріатумі, а також у цереброваскулярних ендотеліальних клітинах, астроцитах, мікроглії та деяких типах нейронів. З іншого боку, CysLTR2 експресується в корі головного мозку, гіпокампі, чорній субстанції, астроцитах, мікроглії

та нейронах [5-7]. Ці рецептори зазвичай слабо виражені, якщо вони не активуються патологічними стимулами [7]. Деякі дослідження показали, що дія гострого пошкодження на нейрони пов'язана з підвищеним рівнем CysLTR1 і CysLTR2, а також зі збільшенням проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ).

Після активації CysLT рецептори запускають запальний каскад, активуючи прозапальні цитокіни. Цей каскад індукує нейрозапалення, порушення ГЕБ, посилює нейродегенерацію й інгібує нейрогенез, що в підсумку призводить до пошкодження нейронів [5, 8, 9].

ЗАСТОСУВАННЯ МОНТЕЛУКАСТУ

Із розумінням значення ЛТ в етіології неінфекційних захворювань і з'ясуванням їхньої структури з 1979 року розпочався пошук нових сполук, здатних блокувати ЛТ, як нових методів у лікуванні насамперед астми. Упродовж понад 10 років компанія Merck Frosst розробляла дві дослідницькі програми на цю тему, одна з яких спрямована на пошук інгібітора ключового біосинтезуального ферменту – 5-ЛОГ, а інша – на селективний

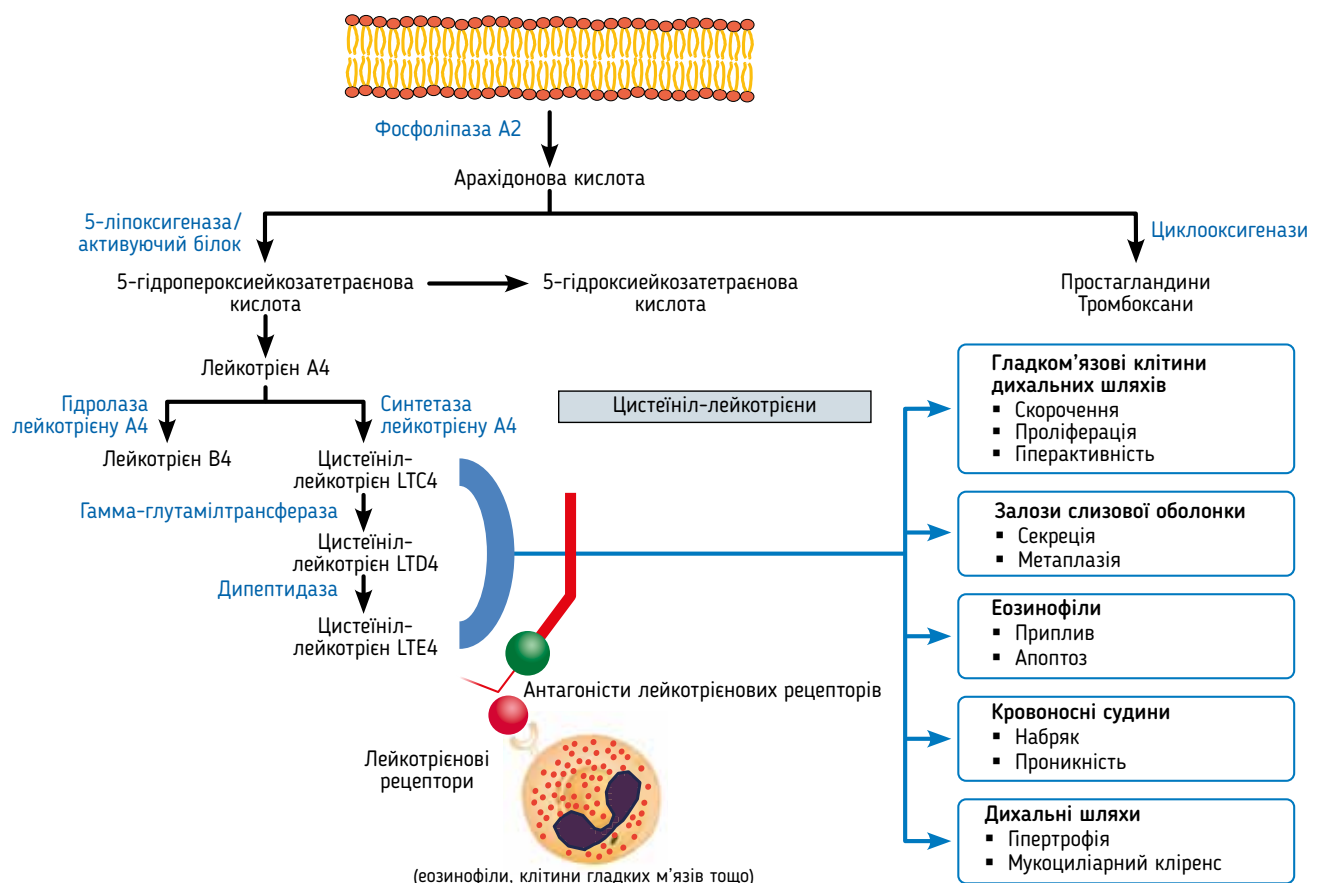


Рис. Біосинтез і роль лейкотрієнів (Yong Ju Lee, Chang-Keun Kim)

блокатор рецептора LTD4. Ці проєкти дали шість сполук, які були впроваджені в клінічні випробування за участю людей і врешті-решт сприяли вивільненню МТК. МТК був схвалений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) 1998 року для лікування астми, а 2002 року – для лікування АР. МТК – один із найпопулярніших препаратів групи антагоністів ЛТ-рецепторів. Окрім відомої здатності блокувати CysLT1-рецептори та зменшувати алергічні реакції й запалення, МТК має додаткові вторинні механізми протизапальної дії, пов'язані з інгібуванням 5-ЛОГ, значним зменшенням вивільнення цитокінів Th2-клітин і зростанням T1-F фактора росту в легеневій тканині, що може зменшити ремоделювання дистальної паренхіми легень та розвиток фіброзу легень [10]. Сьогодні МТК лікує мільйони пацієнтів по всьому світу, а ринкові продажі оцінюються приблизно в 5 млрд доларів США на рік. МТК – 16-й препарат серед найчастіше призначуваних у світі 2020 року [11].

У вихідній нейтральній формі МТК погано розчиняється у воді (0,2-0,5 мкг/мл, 25 °С), при цьому загальна розчинність збільшується до 100-1000 мкг/мл за рахунок утворення натрієвої солі. МТК має найкращу фармакокінетику серед препаратів цього класу. На відміну від інших антагоністів ЛТ-рецепторів МТК має високу біодоступність (60-70%), високу здатність зв'язування з білками плазми (>99%) і практично не підлягає гендерному впливу на його фармакокінетичні властивості [12, 13].

МТК інтенсивно окисно метаболізується в печінці ферментною системою цитохрому P450 за участю монооксидази CYP2C8 (72%), CYP3A4 (16%) і CYP2C9 (12%); потім виводиться із жовчу [14, 15]. Концентрація в плазмі досягає піку через 2-4 години після прийому внутрішньо, і препарат швидко виводиться. Середній період напіввиведення з плазми становить від 2,7 до 5,5 години [16].

Терапевтичні дози МТК не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику преднізолону, терфенадину, дигоксину, варфарину та пероральних контрацептивів. Одночасне застосування фенобарбіталу знижує майже на 40% криву концентрації в плазмі МТК [17, 18]. У разі прийому МТК натрію разом з індукторами 3A4, як-от фенітоїн, фенобарбітал і рифампіцин, слід бути обережними, оскільки МТК процесується цитохромом P450 3A4 [19, 20].

На фармацевтичному ринку доступний МТК у декількох пероральних формах, як-от звичайні таблетки з негайним вивільненням і жувальні таблетки, що дає змогу використовувати їх за неможливості пацієнта забезпечити правильну техніку інгаляції – в дітей і людей похилого віку. Безперечною перевагою цих препаратів є можливість прийому 1 раз на добу, що впливає на прихильність

до лікування. Порівняно з іншими засобами для лікування БА з можливістю перорального застосування (глюкокортикоїди, теофілін тривалого вивільнення, β_2 -агоністи) МТК має найвдаліший профіль безпеки, що поєднує широке терапевтичне вікно з низькою токсичністю при застосуванні в рекомендованих дозах [21, 22].

МТК рекомендується для профілактики та тривалого лікування астми в дорослих і дітей віком 12 місяців і старше [23, 24], застосування в осіб віком 6 років і старше для профілактики астми, спричиненої фізичним навантаженням, бронхоспазму [25], зменшення симптомів сезонної алергії в пацієнтів віком понад 2 роки та симптомів постійного АР у хворих віком понад 6 місяців [26], контролю астми в дітей і підлітків [27]. МТК схвалено спеціальними регулювальними органами для профілактики та тривалого лікування астми [24], а також для запобігання бронхоконстрикції, спричиненої фізичними вправами, в різному віці, тому що немає різниці в метаболізмі між дорослими та дітьми [28]. Ба більше, як зазначають R.I. Farah і співавт., при використанні з цією метою МТК вважається корисним або окремо, або в поєднанні з іншими препаратами, дозволеними для підтримувального лікування БА [29]. Одночасне використання МТК й інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) може показати синергічний ефект для контролю астми або допомогти знизити необхідну дозу ІКС, зберігаючи при цьому клінічну стабільність [30]. МТК, ІКС або ІКС у поєднанні з β -агоністом тривалої дії застосовуються в осіб, у яких іще спостерігаються симптоми астми [31]. Наявні дані свідчать: використання МТК як ад'ювантної терапії було ефективнішим, аніж терапія ІКС і β -агоністом тривалої дії, при лікуванні дорослих пацієнтів із кашльовою астмою [32].

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МТК

МТК вважається безпечним препаратом. Він добре переноситься, підходить для тривалого застосування. Це препарат із низькою токсичністю та відносно незначними побічними ефектами [33].

Основними побічними ефектами МТК є зубний біль, утом, лихоманка, закладеність носа, біль у горлі, кашель, захриплість голосу, висипи на шкірі, перепади настрою, тремор, головний біль, біль у шлунку, печія, розлад шлунка, нудота, блювання. Однак є дослідження, котрі показують, що МТК може спричиняти деякі нейропсихіатричні побічні ефекти [34, 35], які можуть негативно впливати на якість життя пацієнтів. Є припущення, що нервово-психічні ефекти препарату розвиваються при його проникненні крізь ГЕБ і блокуванні ЛТ-рецепторів

у головному мозку [36]. Загальні нервово-психічні ефекти МТК включають дратівливу поведінку, збудження, занепокоєння, нічні кошмари, депресію, тривогу, галюцинації, порушення сну, а також суїцидальні думки та спроби [37-40]. У дослідженні Yilmaz Bayer і співавт. зазначається, що найпоширенішими нейропсихіатричними знахідками, які розвинулися після лікування МТК, були дратівлива поведінка (13,2%), кошмари (7,4%). Іншими нейропсихіатричними проявами були розлади поведінки та настрою (5,9%), розлади сну (4,4%), галюцинації (4,4%) та занепокоєння (2,9%) [37]. В іншому аналогічному дослідженні за даними літератури після лікування МТК найчастіше спостерігали такі нервово-психічні ефекти, як дратівливість, агресивна поведінка та порушення сну [38]. У дітей переважно відзначаються безсоння, дратівливість, генералізована тривожність, агресія, галюцинації та гіперактивність [34, 41]. Причому найчастіші нервово-психічні ефекти, що спостерігаються при застосуванні МТК у дітей, схожі [42, 43].

Утім, результати дозорного дослідження FDA не продемонстрували підвищеного ризику нейропсихіатричних подій у разі лікування МТК порівняно з ІКС у пацієнтів віком від 6 років, а також у пацієнтів із психічними розладами в анамнезі [44]. Крім того, інші добре сплановані ретроспективні дослідження також не виявили цього зв'язку [41, 45, 46]. Ці результати свідчать про те, що підвищений ризик нейропсихіатричних подій, пов'язаний із застосуванням МТК, все ще є предметом дискусій і потребує подальшого вивчення [47].

При застосуванні МТК також описано випадки залучення імунної системи у вигляді еозинофільного гранулематозу з поліангіітом (синдром Черджа – Стросс). Окрім того, він може спричиняти реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію й еозинофілну інфільтрацію. Спостерігалися також гепатобілярні, панкреатичні й уропоетичні порушення. Деякі з цих випадків асоціюються з тяжким прогнозом (тобто неврологічним дефіцитом і фатальною гепатотоксичністю) [48]. Є дані про інтенсивну й іноді небезпечну для життя абстиненцію й після припинення прийому МТК, включаючи серйозні нейропсихіатричні побічні ефекти, зокрема тривогу, депресію, безсоння, суїцидальні думки та дії. Зареєстровано довгострокові психічні травми й неврологічні ускладнення, як-от когнітивні, сенсорні та рухові порушення, що також можуть виявлятися у вигляді емоційної нестабільності, значних порушень регуляції поведінки та судом у найтяжчих випадках [49, 50].

У зв'язку з побічними ефектами МТК і високою поширеністю астми в дітей FDA (2020) попередило, що застосування цього препарату треба негайно

припинити в разі виникнення побічних ефектів [51, 52], і заявило про необхідність додавання на етикетку упаковки МТК попередження про можливі побічні дії на психіку (суїцидальні думки). FDA рекомендує використовувати альтернативні препарати, обмежуючи МТК пацієнтами з неадекватною відповіддю або непереносимістю інших методів лікування [53-55].

За даними глобальної бази даних Всесвітньої організації охорони здоров'я з небажаних реакцій на ліки (ADR) Vigibase [56], до серпня 2021 року було подано 26 253 повідомлення, причому 22% зареєстрованих небажаних реакцій виникли в дітей віком від 2 до 11 років. Психіатричні розлади та розлади нервової системи є найчастішими поряд із гепатобілярними, панкреатичними й уропоетичними порушеннями, а також порушеннями регуляції імунної системи. Важливо підкреслити обмеження системи звітування щодо ADR. Оскільки звітність щодо ADR є добровільною, а пацієнти та лікарі повідомляють про них лише за підозри на кореляцію між препаратом і небажаними реакціями, очікується, що про небажані реакції, пов'язані з МТК, не повідомляється. З іншого боку, деякі нейропсихіатричні явища, що переживаються пацієнтами, корелюють не лише з МТК, а й з іншими фізіопатологічними, економічними та соціальними станами, як-от депресія й позбавлення сну [57]. З огляду на нещодавній систематичний пошук усіх досліджень, присвячених нейропсихіатричним явищам у користувачів МТК (проводився в PubMed, Кокранівській бібліотеці та Embase від часу початку випробування до 7 вересня 2022 року; дослідження на тваринах і тези конференцій були виключені), в якому було розглянуто 59 випробувань (21 дослідження фармаконагляду, 4 огляди зі 172 рандомізованих контрольованих досліджень, 20 обсерваційних досліджень), Chris Wai Hang Lo та співавт. дійшли висновку, що МТК не пов'язаний із подіями, асоційованими із суїцидом і депресією, в пацієнтів з астмою та що люди похилого віку можуть бути особливо сприйнятливими до тривоги й порушень сну [58].

Отже, на сьогодні рекомендується призначати МТК з урахуванням співвідношення користі та шкоди для пацієнтів з астмою, його використання не має бути кращим за інші альтернативи лікування пацієнтів з АР [57].

ПЕРЕПРОФІЛЬОВАНІ ЕФЕКТИ МОНТЕЛУКАСТУ

Перепрофілювання ліків – це стратегія виявлення для вже схвалених ліків нових застосувань, що виходять за межі початкового медичного показання. Ця стратегія має низку переваг порівняно

з розробленням абсолютно нового препарату ля певного показання, зменшуючи час і витрати на доклінічні дослідження та визначення профілю безпеки, а також скорочуючи час затвердження [59].

Однак перепрофілювання МТК суперечить нервово-психічним побічним реакціям, що спричиняються препаратом. Хоча кількість зареєстрованих небажаних реакцій є значною, жодних основних механізмів не запропоновано. А зв'язку між метаболізмом і токсичністю досі не було виявлено; це вказує на те, що токсичність МТК, імовірно, опосередкована взаємодією з біологічними шляхами, а не хімічною реакцією з біомолекулами [60].

Механізми, за допомогою яких МТК захищає функцію нейронів головного мозку, різноманітні. Зокрема, встановлено, що препарат може проникати крізь ГЕБ і, зв'язуючись із центральним CysTL1R, інгібує передачу сигналів ЛТ, тим самим зменшуючи нейрозапалення та сприяючи реконструкції ГЕБ, надаючи захисну дію. Крім того, на мишачій моделі черепно-мозкової травми, спричиненої оклюзією середньої мозкової артерії, дослідники виявили, що МТК захищає функцію нейронів головного мозку, пригнічуючи експресію та вироблення речовин, які ушкоджують нейрони головного мозку, як-от матриксні металопротеїнази, цитокіни. Він також запобігає руйнуванню білків ендотеліальної сполуки головного мозку, тим самим захищаючи цереброваскулярну функцію [61].

Роль CysLT та їхніх рецепторів за різних захворювань центральної нервової системи, включаючи епілепсію та хворобу Альцгеймера, стає дедалі очевиднішою. Наприклад, J. Michael і співавт. спостерігали, що МТК покращує пам'ять, когнітивні функції, нейрозапалення й апоптоз із вираженішим терапевтичним ефектом у жінок [62]. Аналогічно R. Zhao та співавт. повідомили, що МТК знижує окислювальний стрес, обсяг інфаркту головного мозку, атрофію мозку та втрату нейронів, тим самим покращуючи поведінкову функцію [63]. На мишачій моделі деменції з тільцями Леві, заснованої на β -синуклеїні, терапія МТК продемонструвала зниження навантаження β -синуклеїном і відновлення пам'яті [64].

Нещодавні дослідження продемонстрували багатонадійне суб'єктивне поліпшення пам'яті й інших симптомів, пов'язаних із деменцією та хворобою Паркінсона, при застосуванні МТК [62, 65, 66]. Yuan Li та співавт. довели, що застосування МТК у реанімації було достовірно пов'язане зі зменшенням внутрішньолікарняного делірію (відносний ризик [ВР] 0,705; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,497-0,999; $p=0,049$) та 90-денною смертністю (ВР 0,564-0,9; $p=0,005$). Асоціація була значнішою в пацієнтів без інфаркту міокарда (ВР 0,856; 95% ДІ 0,383-0,896;

$p=0,014$) і може бути посилена шляхом збільшення тривалості використання. Причинно-наслідковий аналіз показав, що зменшення делірію частково опосередковує зв'язок між МТК та 90-денною смертністю (ВР 0,053; 95% ДІ 0,0142-0,0002; $p=0,020$) [47].

Низка досліджень показали, що протизапальні й антиоксидантні властивості МТК покращують дисфункцію та дефекти мозку, а також підвищують виживання нейронів в умовах окислення [67-69]. Однак механізми, за допомогою яких МТК захищає функцію нейронів головного мозку, все ще потребують подальшого вивчення.

Доклінічні спостереження дають змогу припустити, що протизапальні властивості цього класу препаратів благотворно впливають не лише за цереброваскулярних, але й за серцево-судинних патологічних процесів. Зокрема, МТК знижував індуквану холестеринемією ліпопротеїнів низької густини адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин, пригнічуючи експресію VCAM-1 та E-селектину, затримував прогресування атеросклерозу й гіперплазії інтими [70] шляхом інгібування експресії білка-хемо металопротеїнази [71], а також запобігав дилатації, розриву та розвитку аневризми аорти [72]. МТК зменшував площу гіпоксії міокарда [73], покращував функцію серця після кріоіндукованого пошкодження міокарда та послаблював пошкодження міокарда, спричинене ліпополісахаридом [74], можливо, завдяки його протизапальній і антиоксидантній діям. Ба більше, на моделі попереженого звуження аорти в мишей МТК покращував функціональні й морфологічні зміни серця [75]. M. Muluhiye та співавт. у своїх дослідженнях переконливо продемонстрували здатність МТК протидіяти дезадаптивним станам, зумовленим інфарктом міокарда, тим самим підтримуючи скоротливість серця. Отримані результати свідчать про «перепрофілювання» МТК при інфаркті міокарда [76].

G. Sener і співавт. в аналізі експериментальних робіт показали протизапальний ефект МТК в експериментальних моделях ішемічного/реперфузійного ушкодження нирок, яєчників, головного та спинного мозку [77-80].

Дослідження, проведене за участю групи пацієнтів, уперше показало застосування антагоністів CysLTR-1 для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, включаючи ішемічний інсульт [81]. А нещодавнє ретроспективне спостереження виявило значний взаємозв'язок між застосуванням МТК і зменшенням частоти серйозних ішемічних серцево-судинних подій, як-от інфаркт міокарда чи ішемічний інсульт, у пацієнтів з астмою [82]. В іншому дослідженні показано, що МТК може знижувати рівні біомаркерів запалення, пов'язаних із серцево-судинними хворобами, як-от С-реактивний

білок, і рівні ліпідів [83]. Також дослідження показали, що МТК може забезпечити нейропротекцію для полегшення розладів центральної системи, як-от хвороби Паркінсона й Альцгеймера, епілепсія [84]. J. Lai та співавт. у межах Національного опитування щодо здоров'я й харчування (National Health and Nutrition Examination Survey) за участю 44 828 пацієнтів підтверджують гіпотезу про те, що застосування антагоністів CysLT1R

(МТК/зафірлукаст) у дорослих може запобігти генералізованому запаленню [85].

Отже, це дослідження підкреслює потенціал МТК, що виходить за межі його традиційного використання при респіраторних захворюваннях і може сприяти розробленню нових терапевтичних стратегій лікування для пацієнтів із хворобами центральної нервової системи (нейродегенеративними хворобами, епілепсією та делірієм), серцево-судинної системи й нирок.

ВИСНОВКИ

1. МТК має велике значення для лікування пацієнтів з АР і БА та є найкращим серед антилейкотрієнових препаратів, оскільки позбавлений клінічно значущих лікарських взаємодій.
2. МТК схвалений для профілактики та тривалого лікування БА, а також для запобігання бронхоконстрикції, спричиненої фізичними вправами, в дорослих і дітей від 2 років. Він є додатковим ефективним лікуванням у пацієнтів із персистивною БА від легкого до середнього ступеня, котра погано контролюється іншими лікарськими засобами, а також сприяє полегшенню симптомів сезонного та постійного АР.
3. МТК варто призначати за показаннями згідно з інструкцією для застосування та в разі виникнення побічних ефектів негайно припинити прийом препарату.
4. Потенціал МТК виходить за межі його традиційного використання при респіраторних захворюваннях, що може сприяти розробленню нових стратегій лікування інших запальних станів, зокрема центральної нервової системи (нейродегенеративних захворювань, епілепсії, делірію), серцево-судинної системи та нирок.

Література

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study (2019). 2020; 396: 1204-1222.
2. Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R., et al. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *J. Imm. Res.* 2014. ID 608930: 16. doi: 10.1155/2014/608930.
3. Iversen L., Kristensen P., Gron B., et al. Human epidermis transforms exogenous leukotriene A4 into peptide leukotrienes: possible role in transcellular metabolism. *Arch. Dermatol. Res.* 1994; 286 (5): 261-267.
4. Marschallinger J., Schäffner I., Klein B., et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat. Commun.* 2015. doi: 10.1038/ncomms9466.
5. Zhao C.Z., Zhao B., Zhang X.Y., et al. Cysteinyl leukotriene receptor 2 is spatiotemporally involved in neuron injury, astrocytosis and microgliosis after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* 2011; 189: 1-11.
6. Zhang Y., Zhang L., Ye Y., et al. Cysteinyl leukotriene receptors CysLT1 and CysLT2 are upregulated in acute neuronal injury after focal cerebral ischemia in mice. *Acta Pharmacol. Sin.* 2006; 27: 1553-1560.
7. Wang Y., Yang Y., Zhang S., et al. Modulation of neuroinflammation by cysteinyl leukotriene 1 and 2 receptors: implications for cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Aging.* 2020; 87: 1-10.
8. Fang S.H., Wei E.Q., Zhou Y., et al. Increased expression of cysteinyl leukotriene receptor-1 in the brain mediates neuronal damage and astrogliosis after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* 2006; 140: 969-979.
9. Michael J., Marschallinger J., Aigner L. The leukotriene signaling pathway: a druggable target in Alzheimer's disease. *Drug Discov. Today.* 2019; 24: 505-516.
10. Gobato N.B., de Souza F.C., Fumagalli S.B., et al. Antileukotriene reverts the early effects of inflammatory response of distal parenchyma in experimental chronic allergic inflammations. *Biomed. Res. Int.* 2013: 523761. doi: 10.1155/2013/523761.
11. Open Prescribing. Montelukast (0303020G0). 2020. Available at: <https://openprescribing.net/chemical/0303020G0>.
12. Cheng H., Leff J.A., Amin R., et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast sodium (MK-0476) in healthy males and females. *Pharm. Res.* 1996; 13: 445-448.
13. Merck Sharp & Dohme Corp. Full Prescribing Information: Singulair. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020829s073,020830s075,021409s0511bl.
14. Challa B.R., Awen B.Z., Chandu B.R., et al. Method development and validation of montelukast in human plasma by HPLC coupled with ESI-MS/MS: application to a bioequivalence study. *Scientia Pharmaceutica.* 2010; 78 (3): 411-422. doi: 10.3797/scipharm.1002-07.
15. Honkalammi J., Niemi M., Neuvonen P.J., et al. Dose-dependent interaction between gemfibrozil and repaglinide in humans: strong inhibition of CYP2C8 with subtherapeutic gemfibrozil doses. *Drug Metabolism and Disposition.* 2011; 39 (10): 1977-1986. doi: 10.1124/dmd.111.040931.
16. Barbosa J.S., Almeida Paz F.A., Braga S.S. Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceuticals to technological formulations. *Drug Delivery.* 2016; 23 (9): 3257-3265. doi: 10.3109/10717544.2016.1170247.
17. Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: a systematic review. *Pediatric Pulmonology.* 2018; 53 (12): 1670-1677. doi: 10.1002/ppul.24176.
18. Hoffman B.C., Rabinovitch N. Urinary leukotriene E4 as a biomarker of exposure, susceptibility, and risk in asthma: an update. *Immunology and Allergy Clinics.* 2018; 38 (4): 599-610. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.011.
19. Sripalakit P., Kongthong B., Saraphanchotiwitthaya A. A simple bioanalytical assay for determination of montelukast in human plasma: application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B.* 2008; 869 (1-2): 38-44. doi: 10.1016/j.jchromb.2008.05.017.
20. Filppula A.M., Laitila J., Neuvonen P.J., et al. Reevaluation of the microsomal metabolism of montelukast: major contribution by CYP2C8 at clinically relevant concentrations. *Drug Metabolism and Disposition.* 2011; 39 (5): 904-911. doi: 10.1124/dmd.110.037689.
21. Steinhilber S., Sandsund M., Sue-Chu M., et al. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Chest.* 2004; 126 (4): 1154-1160.
22. Failla M., Crimi N., Vancheri C. Exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7 (3): 25-31.
23. Rothwell P.M. Factors that can affect the external validity of randomized controlled trials. *PLoS Clin. Trials.* 2006; 1 (1). doi: 10.1371/journal.pctr.0010009.
24. Levonorgestrel I. Drugs and lactation database. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2019: 63-67. doi: 10.1300/J115v26n01_05.
25. Macchione A.F., Anunziata F., Haymal B.O., et al. Brief ethanol exposure and stress-related factors disorganize neonatal breathing plasticity during the brain growth spurt period in the rat. *Psychopharmacology.* 2018; 235 (4): 983-998. doi: 10.1007/s00213-017-4815-2.

26. Lemanske Jr R.F., Busse W.W. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125 (2): 95-102. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30202-8.
27. Mayoral K., Lizano-Barrantes C., Zamora V., et al. Montelukast in pediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2023; 32: 230124. doi: 10.1183/16000617.0124-2023.
28. Chiba M., Xu X., Nishime J.A., et al. Hepatic microsomal metabolism of montelukast, a potent leukotriene D4 receptor antagonist, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 199; 25: 1022-1031.
29. Farah R.I., Damkier P., Christiansen A., et al. Early discontinuation of montelukast treatment; a Danish Nationwide Utilization Study. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018; 123 (1): 78-83. doi: 10.1111/bcpt.12986.
30. Lassila T., Hokkanen J., Aatsinki S.M., et al. Toxicity of carboxylic acid-containing drugs: the role of acyl migration and CoA conjugation investigated. *Chemical Research in Toxicology*. 2015; 28 (12): 2292-2303. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00315.
31. Schwimbeck F., Staffen W., Höhn C., et al. Cognitive effects of montelukast: a pharmaco EEG study. *Brain Sciences*. 2021; 11 (5): 547. doi: 10.3390/brainsci11050547.
32. Xu Q., Lu T., Song Z., et al. Efficacy and safety of montelukast adjuvant therapy in adults with cough variant asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Clinical Respiratory Journal*. 2023; 17: 986-997.
33. Araújo A.C., Tang X., Haeggström J.Z. Targeting cysteinyl-leukotrienes in abdominal aortic aneurysm. *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.* 2018; 139: 24-28.
34. Glockler-Lauf S.D., Finkelstein Y., Zhu J., et al. Montelukast and neuropsychiatric events in children with asthma: a nested case-control study. *J. Pediatr.* 2019; 209: 176-182.
35. Jordan A., Toennesen L.L., Eklof J., et al. Psychiatric adverse effects of montelukast – a nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11: 2096-2103.
36. Park H.J. Scientific update of singularir-focused on neuropsychiatric disorder. *Obstr. Lung Dis.* 2021; 9: 59-63.
37. Yilmaz Bayer O., Turktaş I., Karagol E., et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast impair the quality of life in children with asthma. *J. Asthma*. 2022; 59: 580-589.
38. Benard B., Bastien V., Vinet B., et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700148. doi: 10.1183/13993003.00148-2017.
39. Aldea Perona A., García-Sáiz M., Sanz Álvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase®. *Drug Saf.* 2016; 39: 69-78.
40. Kovesi T. Neuropsychiatric side effects of montelukast. *J. Pediatr.* 2019; 212: 248.
41. Paljarvi T., Forton J., Luciano S., et al. Analysis of neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation. *JAMA Netw.* 2022; 5: 2213643. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643.
42. Al-Shamrani A., Alharbi S., Kobeisy S., et al. Adverse drug reactions (ADRs) of montelukast in children. *Children*. 2022; 9: 1783.
43. Altaş U., Altaş Z.M., Öz F., et al. Evaluation of neuropsychiatric effects of montelukast-levocetirizine combination therapy in children with asthma and allergic rhinitis. *Children*. 2023; 10 (8): 1301. doi: 10.3390/children10081301.
44. Sansing-Foster V.V. In neuropsychiatric adverse events and montelukast: observational safety analyse. FDA: Silver Spring. 2019. 37 p.
45. Ali M.M., O'Brien C.E., Cleves M.A., et al. Exploring the possible association between montelukast and neuropsychiatric events among children with asthma: a matched nested case-control study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2015; 24: 435-445.
46. Schumock G.T., Stoyner L.T., Valuck R.J., et al. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130: 368-375.
47. Li Y., Zhang M., Yang G. Promising effects of montelukast for critically ill asthma patients via a reduction in delirium. *Pharmaceuticals*. 2024; 17 (1): 125. doi: 10.3390/ph17010125.
48. Mohammed L.S.Y., Al-Allaf L.I.K. Montelukast: a review of articles on the experimental. *Annals of the College of Medicine*. 2023; 45 (2): 227-236. doi: 10.33899/mmed.2023.139539.1199.
49. Els I., Wells S. Neuropsychiatric event on withdrawal of montelukast. *J. of Paediatrics and Child Health*. 2022; 58: 721. doi: 10.1111/jpc.15937.
50. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500 (7464): 541-546. doi: 10.1038/nature12506.
51. Eriksson Y., Boström M., Sandelius Å., et al. The antiasthmatic drug, montelukast, modifies the neurogenic potential in the young healthy and irradiated brain. *Cell Death Dis.* 2018; 9 (7): 775. doi: 10.1038/s41419-018-0783-7.
52. Tseng Y.T., Cox T.M., Grant G.D., et al. In vitro cytotoxicity of montelukast in HAP1 and SH-SY5Y cells. *Chem. Biol. Interact.* 2020; 326: 109134. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109134.
53. Clarridge K., Chin S., Eworuke E., et al. Boxed warning for montelukast: The FDA perspective. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9: 2638-2641.
54. Calapai G., et al. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology*. 2014; 94: 60-70.
55. Sansing-Foster V., Haug N., Mosholder A., et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9: 385-393.
56. Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess – WHO Programme for International Drug Monitoring. 2021. Available at: <https://www.vigiaccess.org>.
57. U.S. Food and Drug Administration. 2023. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.
58. Chris W.H. Lo, Pathadka S., Qin S.X., et al. Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review. *European Respiratory Review*. 2023; 32: 230079. doi: 10.1183/16000617.0079-2023.
59. Pushpakom S., Iorio F., Eyers P.A., et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18: 41-58.
60. Marques C.F., Marques M.M., Justino G.C. Leukotrienes vs. montelukast – activity, metabolism, and toxicity hints for repurposing. *Pharmaceuticals*. 2022; 15 (9): 1039. doi: 10.3390/ph15091039.
61. Zhou L., Sun X., Shi Y., et al. Cysteinyl leukotriene receptor type 1 antagonist montelukast protects against injury of blood-brain barrier. *Inflammopharmacology*. 2019; 27: 933-940.
62. Michael J., Zirknitzer J., Unger M.S., et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast attenuates neuroinflammation and affects cognition in transgenic 5x^{FAD} mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (5): 2782. doi: 10.3390/ijms22052782.
63. Zhao R., Shi W.Z., Zhang Y.M., et al. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, attenuates chronic brain injury after focal cerebral ischaemia in mice and rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 2011; 63: 550-557.
64. Marschallinger J., Altendorfer B., Rockenstein E., et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast reduces alpha-synuclein load and restores memory in an animal model of dementia with Lewy bodies. *Neurotherapeutics*. 2020; 17: 1061-1074. doi: 10.1007/s13311-020-00836.
65. Rozin S.I. Case series using montelukast in patients with memory loss and dementia. *The Open Neurology Journal*. 2017; 11: 7. doi: 10.2174/1874205X01711010007.
66. Ye P., Bi L., Qiu Y., et al. Neuroinflammation protective efficacy of montelukast in a mouse model of Parkinson's disease revealed by [18F]GSK1482160 PET quantification targeting P2X7R. *Research Article*. 2024. 30 p. doi: 10.21203/rs.3.rs-3913696/v1.
67. Li Z., Wang J., Ma Y. Montelukast attenuates interleukin 1β-induced oxidative stress and apoptosis in chondrocytes by inhibiting CYSLTR1 (Cysteinyl Leukotriene Receptor 1) and activating KLF2 (Kruppel Like Factor 2). *Bioengineered*. 2021; 12: 8476-8484.
68. Yates A.G., Kisilitsyna E., Martin A.B., et al. Montelukast reduces grey matter abnormalities and functional deficits in a mouse model of inflammation-induced encephalopathy of prematurity. *J. Neuroinflamm.* 2022; 19: 265.
69. Rostevanov I.S., Betesh-Abay B., Nassar A., et al. Montelukast induces beneficial behavioral outcomes and reduces inflammation in male and female rats. *Front. Immunol.* 2022; 13: 981440.
70. Jawien J., Gajda M., Wołkow P., et al. The effect of montelukast on atherogenesis in apoE/LDLR-double knockout mice. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59: 633-639.
71. Liu D., Ge S., Zhou G., et al. Montelukast inhibits matrix metalloproteinases expression in atherosclerotic rabbits. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2009; 23: 431-437.
72. Gennaro A.D., Araújo A.C., Busch A., et al. Cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonism prevents experimental abdominal aortic aneurysm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115: 1907-1912.
73. Nobili E., Salvado M.D., Folkersen L., et al. Cysteinyl leukotriene signaling aggravates myocardial hypoxia in experimental atherosclerotic heart disease. *PLoS One*. 2012; 7: 1-9.
74. Khodir A., Ghoneim H., Rahim M., et al. Montelukast attenuates lipopolysaccharide-induced cardiac injury in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2016; 35 (4): 388-397.
75. Wu Y., Cui C., Bi F.-F., et al. Montelukast, cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, inhibits cardiac fibrosis by activating APJ. *Eur. J. Pharmacol.* 2022; 923: 174892.
76. Muluhi M., Castiglioni L., Rzemieniec J., et al. Montelukast, an available and safe anti-asthmatic drug, prevents maladaptive remodelling and maintains cardiac functionality following myocardial infarction. *Sci. Rep.* 2024; 14: 3371.
77. Sener G., Sehirli O., Veliöglu-Oğünç A., et al. Montelukast protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Pharmacol. Res.* 2006; 54: 65-67.
78. Yu G.-L., et al. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, dose- and time-dependently protects against focal cerebral ischemia in mice. 2005; 73: 31-40.
79. Korkmaz K., Gedik H.S., Budak A.B., et al. Effect of montelukast on spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Turk. Neurosurg.* 2015; 25: 757-765.
80. Gideroglu K., Yilmaz F., Aksoy F., et al. Montelukast protects axial pattern rat skin flaps against ischemia/reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 2009; 157: 181-186.
81. Ingelsson E., Yin L., Bäck M. Nationwide cohort study of the leukotriene receptor antagonist montelukast and incident or recurrent cardiovascular disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 702-707.
82. Hoxha M., Tedesco C.C., Quaglin S., et al. Montelukast use decreases cardiovascular events in asthmatics. *Front. Pharmacol.* 2021; 11: 611561.
83. Allayee H., Hartiala J., Lee W., et al. The effect of montelukast and low-dose theophylline on cardiovascular disease risk factors in asthmatics. *Chest*. 2007; 132: 868-874.
84. Abdelzahr W.Y., Mostafa-Hedeab G., Bahaa H.A., et al. Leukotriene receptor antagonist, montelukast ameliorates L-NAME-induced pre-eclampsia in rats through suppressing the IL-6/Jak2/STAT3 signaling pathway. *Pharmaceuticals*. 2022; 15: 914.
85. Lai J., Furgeson S., Bjornstad P., et al. Leukotriene antagonist use is associated with lower systolic blood pressure in adults kidney. *International Reports* 2023; 8 (2): 373-375.