

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  **bcfp**
www.bcfp.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 лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03DC03. **Показання.** Додаткове лікування персистуючої 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 короткострокової 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 персистуючою 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/гіпостезії, ін.; відчуття серцебиття; носові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), гепатит (у тому числі холестатичний, гепатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу); ангіоневротичні набряки, гематоми, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема; артралгія, міалгія; астения, відчуття дискомфорту, набряки, пірекія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщагівський 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.

Cottini Marcello, Lombardi Carlo (Италия)

Монтелукаст в терапии бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, в том числе среди детей. По данным исследования Global Burden of Disease Study, в Европе астмой страдают около 30 млн, в мире – более 300 млн человек. О гетерогенной природе астмы известно давно, однако только в последние годы медицинская наука пришла к пониманию, что БА – это не одно заболевание, а совокупность множественных фенотипов, каждый из которых определяется уникальной взаимосвязью между генетическими и внешними факторами.

В соответствии с исследованием Wenzel (2006) классификация фенотипов БА основывается преимущественно на клинических, связанных с теми или иными триггерами или воспалительных характеристиках (эозинофильная астма, астма с поздним началом, резистентная к лечению астма, аллергическая астма и т.д.). Предложенные фенотипы БА можно дополнительно разделить на подтипы в зависимости от определенного функционального или патофизиологического механизма – так называемые эндотипы. Точное определение фенотипа астмы становится все более важным, поскольку распознавание специфического субфенотипа может улучшить понимание патофизиологических механизмов и ответа на лечение, особенно у пациентов, резистентных к имеющейся сегодня терапии.

К сожалению, традиционные противоастматические препараты эффективны не у всех пациентов, имеет место значительная вариабельность ответа на лечение у разных больных. Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) в ежедневном режиме в моно- или комбинированной терапии используют миллионы пациентов с БА, однако примерно треть больных не получают пользы от такого лечения. С другой стороны, на сегодня накоплено достаточно доказательств, что некоторые фенотипы астмы являются чувствительными к антагонистам лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), особенно в условиях реальной клинической практики. Представитель класса АЛТР монтелукаст является особенно эффективным при астме, индуцированной физическими нагрузками, а также при астме, ассоциированной с аллергическим ринитом (АР). Другими фенотипами, при которых монтелукаст оказывает выраженный положительный эффект, являются астма у пациентов с ожирением, аспирииндуцированная БА и эпизоды свистящего дыхания, индуцированные вирусной инфекцией. Данный обзор приводит данные современных исследований эффективности монтелукаста в лечении различных фенотипов БА.

Монтелукаст в терапии БА

Современные руководства рекомендуют использование АЛТР в монотерапии у пациентов с персистирующей БА, в качестве альтернативы или в сочетании с ИКС, а также в качестве альтернативы повышению дозы ИКС либо добавлению длительнодействующего β_2 -агониста (ДДБА). В исследовании Price и соавт. (2011), опубликованном в авторитетном издании New England Journal of Medicine, в условиях реальной клинической практики изучали эффективность АЛТР у пациентов в возрасте от 12 до 80 лет с плохо контролируемой БА. Первичной конечной точкой было качество жизни пациентов, оцененное по опроснику MAQoLQ, после 2 мес лечения. В результате было установлено, что АЛТР эквивалентны ИКС на шаге 2 GINA (Глобальной инициативы по борьбе с астмой) и длительнодействующим β_2 -агонистам на шаге 3. В похожем исследовании Chen и соавт. (2014) начало терапии с ИКС или АЛТР у детей с астмой ассоциировалось с одинаковой частотой обострений БА, требующих госпитализации или назначения системных кортикостероидов. Таким образом, в условиях реальной клинической практики АЛТР демонстрируют очень высокую – сравнимую с ИКС – эффективность при БА, тем не менее при определенных фенотипах астмы назначение АЛТР является особенно оправданным.

Монтелукаст в лечении АР и БА

БА и АР часто сопутствуют друг другу. Тесная связь между этими заболеваниями позволяет говорить о том, что и БА, и АР являются системной патологией. У пациентов с АР повышен риск развития БА, а плохо контролируемый АР ассоциируется с ухудшением контроля БА. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что лейкотриены играют важную роль в патогенезе АР. Систематический обзор и метаанализ 11 исследований показали, что АЛТР значительно

лучше плацебо и не уступают антигистаминным препаратам в уменьшении симптомов и улучшении качества жизни пациентов с АР. Nayak и Langdon (2007) провели систематический обзор исследований, в которых монтелукаст применялся в лечении сезонного и круглогодичного АР, в том числе у пациентов с сопутствующей БА. У пациентов с БА монтелукаст значительно улучшал течение обоих заболеваний и позволил уменьшить применение противоастматических препаратов. В исследовании COMPACT сравнивали ответ на комбинированную терапию монтелукастом и будесонидом у пациентов с БА и коморбидным АР или без АР. В подгруппе больных с АР сочетанное применение монтелукаста и будесонида значительно эффективнее уменьшало бронхообструкцию по сравнению с удвоением дозы будесонида.

В 12-недельном открытом исследовании Virchow и соавт. (2010) наблюдали 1681 пациента с легкой и среднетяжелой астмой, неадекватно контролируемой ИКС или ИКС + ДДБА. В качестве дополнительной терапии пациенты получали монтелукаст 10 мг 1 р/сут и проходили обследование через 3, 6, 9 и 12 мес. Результаты показали, что добавление монтелукаста значительно улучшало оценку теста контроля астмы на протяжении 12 мес наблюдения у всех больных, однако у пациентов с АР улучшение было значительным. Результаты этих и других подобных исследований свидетельствуют о том, что назначение монтелукаста пациентам с БА и АР является рациональной терапевтической стратегией, эффективно воздействующей на оба заболевания.

Бронхоконстрикция, индуцированная физической нагрузкой (БИФН)

Согласно руководству GINA ограничение активности вследствие симптомов, вызываемых физической нагрузкой, является ключевым фактором ухудшения контроля БА. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что монтелукаст значительно уменьшает проявления БИФН у взрослых и у детей начиная с 6-летнего возраста, при этом в случае длительного применения препарата к нему не развивается толерантность. Значимая защита от БИФН достигается уже через 2 ч после приема лекарственного средства и сохраняется на протяжении 24 ч. Этот аспект действия препарата особенно актуален для детей, у которых активность на протяжении дня имеет частый и нерегулярный характер.

Stelmach и соавт. (2008) сравнивали эффекты ИКС будесонида; комбинации будесонида и ДДБА формотерола; комбинации будесонида и монтелукаста; монтелукаста в монотерапии и плацебо у детей в возрасте 6-18 лет с БИФН. Результаты показали, что лучшая защита от БИФН достигалась в двух группах, принимавших монтелукаст.

Fogel и соавт. (2010) сравнивали монтелукаст и ингаляционный салметерол, назначаемые дополнительно к ИКС у детей с персистирующей астмой и БИФН. Монтелукаст значительно эффективнее предупреждал снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду после физических нагрузок и ускорял восстановление этого показателя. Аналогичные результаты были получены в исследовании Storms и соавт. (2008).

БА у курильщиков

Распространенность курения среди пациентов с БА примерно такая же, как и в общей популяции. У больных БА активное курение ассоциируется с усугублением симптомов и ухудшением контроля над заболеванием, а также со сниженным ответом на кортикостероиды. Очевидно, по этой причине из большинства исследований ИКС и комбинированных препаратов исключали не только активных курильщиков, но и пациентов с анамнезом курения >10 пачко-лет.

С другой стороны, имеются убедительные доказательства, что курение стимулирует продукцию лейкотриенов, что обуславливает целесообразность применения АЛТР в этой популяции больных БА. В исследовании Lazarus и соавт. (2007) было подтверждено, что курильщики с БА малочувствительны к ИКС, в то же время монтелукаст оказывал выраженный положительный эффект на показатели пикфлоуметрии. В двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем курильщиков с БА, монтелукаст 10 мг 1 р/сут улучшал контроль БА так же эффективно, как и флутиказона пропионат 250 мг 2 р/сут (Price et al., 2013). При этом у пациентов с анамнезом курения более 11 пачко-лет наблюдалась отчетливая тенденция к более высокой эффективности монтелукаста.

Пассивное курение, особенно у детей, также может вызывать стероидрезистентность. В исследовании Rabinovich

и соавт. (2008) с участием детей школьного возраста было установлено, что монтелукаст, назначаемый в дополнение к базисной терапии, был более эффективным у детей, подверженных пассивному курению.

БА и ожирение

У пациентов с БА и ожирением заболевание хуже контролируется традиционной противоастматической терапией, что ассоциируется со снижением качества жизни и повышенными расходами на лечение. Исследования с участием взрослых и детей с БА свидетельствуют о том, что пациенты с ожирением хуже отвечают на ИКС и бронходилататоры. Peters-Golden и соавт. (2006) наблюдали пациентов с БА и ожирением и установили, что этот тип астмы лучше отвечает на лечение монтелукастом.

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (АИРЗ)

АИРЗ – широко распространенный фенотип астмы с началом во взрослом возрасте, который ассоциируется с риносинуситом, назальными полипами и приступами БА после приема аспирина и других неселективных ингибиторов циклооксигеназы. По разным данным, распространенность АИРЗ среди взрослых составляет 10-25%.

В исследовании Dahlen и соавт. (2002) оценивали эффективность монтелукаста у пациентов с плохо контролируемой БА и непереносимостью аспирина, из которых 90% уже получали средние и высокие дозы ИКС. В группе монтелукаста наблюдалось значительное улучшение контроля заболевания по сравнению с группой плацебо. При этом улучшение легочной функции при лечении монтелукастом сопровождалось уменьшением симптомов БА и снижением частоты обострений. Результаты этого исследования и множества подобных работ свидетельствуют о том, что монтелукаст может значительно улучшать контроль астмы и назальных симптомов у пациентов с АИРЗ.

БА у пожилых пациентов

Как известно, у пожилых пациентов вследствие когнитивных нарушений и других факторов часто наблюдаются трудности с соблюдением техники ингаляций, что ассоциируется с ухудшением контроля астмы. Монтелукаст рассматривается как перспективный препарат для лечения данной категории пациентов, поскольку благодаря простому режиму применения он позволяет значительно улучшить комплаенс.

Ye и соавт. (2013) сравнивали эффективность добавления монтелукаста и удвоения дозы ИКС у пожилых пациентов с астмой. После 12 нед лечения контроль заболевания улучшался примерно одинаково в обеих группах, однако в группе монтелукаста наблюдалась значительно более низкая частота обострений, требовавших системного приема кортикостероидов, и более низкая частота фарингита. В исследовании Vozek и соавт. (2012) добавление монтелукаста к терапии ИКС и длительнодействующим β_2 -агонистом позволило почти в 2 раза увеличить количество дней без астмы и уменьшить потребность в скоромощных препаратах.

Безопасность

Общая частота нежелательных явлений (НЯ) для монтелукаста сравнима с таковой плацебо, и назначение препарата в качестве дополнительной терапии не повышает риск НЯ по сравнению с терапией, основанной на ИКС или β_2 -агонистах. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе сравнивали эффективность и безопасность АЛТР и плацебо у подростков и взрослых. Процент пациентов с НЯ был сопоставимым в основной группе и группе сравнения. В 5 исследованиях НЯ не наблюдались вовсе. Кроме того, не было зарегистрировано ни одного случая серьезных НЯ. Авторы пришли к выводу, что частота НЯ и досрочного прекращения лечения вследствие НЯ или усугубления БА была аналогичной для АЛТР и плацебо, что свидетельствует об исключительно благоприятном профиле безопасности и переносимости АЛТР.

Таким образом, монтелукаст, наиболее широко используемый АЛТР, эффективно воздействует на многие биологические и патофизиологические механизмы БА. При назначении в монотерапии или в комбинации с ИКС монтелукаст может уменьшать потребность в скоромощных препаратах, улучшать легочную функцию, уменьшать симптомы и снижать риск обострений у взрослых пациентов и у детей с астмой.

По сравнению с ингаляционными препаратами монтелукаст имеет более простой путь назначения и благодаря этому может представлять более эффективную стратегию улучшения приверженности к лечению астмы. Безусловным преимуществом монтелукаста является благоприятный профиль безопасности: препарат хорошо переносится, частота побочных реакций при его применении сравнима с таковой плацебо.

Marcello C., Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma Res Pract.* 2016 Aug 12; 2: 11.

Реферативный перевод с англ. Елены Рыженко



Справка 3У

На украинском фармацевтическом рынке монтелукаст представлен препаратом Монтел[®] производства Борщаговского химико-фармацевтического завода (Киев, Украина). Препарат давно знаком практикующим врачам, имеет 2 дозировки (5 и 10 мг), что позволяет использовать его как во взрослой, так и в детской практике. Использование монтелукаста с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату от отечественного производителя с безупречной репутацией позволяет лечить пациентов с аллергическими состояниями не только эффективно и безопасно, но и сделать терапию более доступной.