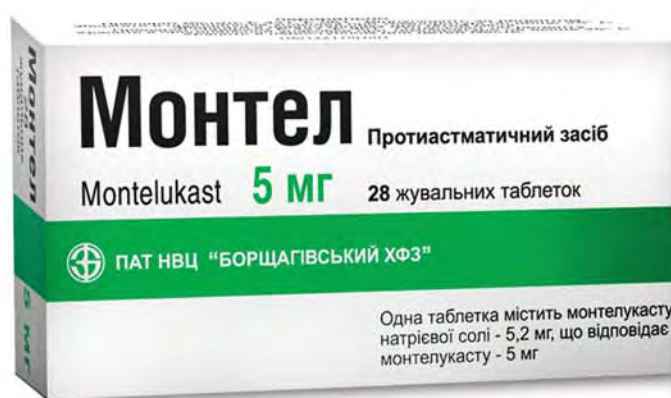


АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

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

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/16297/02/01 від 28.09.2017; Монтел, табл. 10 мг Р.П. № UA/16297/01/01 від 20.09.2017

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 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 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 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/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; астенія, 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.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: показания к применению расширяются?

Сегодня аллергические болезни входят в число самых распространенных хронических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 1 млрд людей, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями органов дыхания, из которых 300 млн больны бронхиальной астмой (БА), 400 млн – аллергическим ринитом (АР). Очевидно, что такой уровень распространенности БА вызывает обеспокоенность мирового медицинского сообщества, что отражается в постоянном совершенствовании схем лечения, привлечении к терапии БА новых классов препаратов, борьбе с факторами риска развития заболевания на глобальном уровне. Что касается нововведений в схемах лечения, то все чаще в мировых и европейских руководствах по менеджменту БА упоминаются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Сегодня мы поговорим о причинах, обуславливающих данную тенденцию, а также о перспективах расширения спектра показаний к применению АЛТР.

Согласно определению, данному в руководстве Глобальной инициативы по проблеме астмы 2017 г. (Global Initiative for Asthma, GINA-2017), БА является распространенным и потенциально серьезным хроническим заболеванием, которое тяжелым бременем ложится на пациентов, их семьи и все общество в целом. БА сопровождается респираторными симптомами, ограничивающими активность, а также обострениями (атаками), которые иногда требуют срочного медицинского вмешательства и потенциально могут быть смертельными.

К счастью, БА можно эффективно лечить, и большинство пациентов имеют возможность добиться хорошего контроля над симптомами заболевания. Когда БА находится под хорошим контролем, пациенты могут:

- избегать неприятных симптомов в течение дня и ночи;
- обходиться малым количеством медикаментов;
- вести продуктивный, физически активный образ жизни;
- иметь нормальную или почти нормальную функцию легких;
- избегать обострений БА.

В 2017 г. эксперты GINA включили в перечень препаратов, эффективность которых в лечении БА доказана, такие группы лекарственных средств: β-агонисты (короткого, КДБА, и длительного действия, ДДБА), глюкокортикостероиды (ингаляционные, ИКС, и системные, ГКС), ксантины (теофиллин), М-холинолитики длительного действия (МХДД), биологические препараты и, конечно же, АЛТР. Последние рекомендованы на Шаге 2 руководства GINA-2017 (ступенчатая терапия БА) при недостаточной эффективности схемы «низкие дозы ИКС + КДБА при необходимости»; на Шаге 3 в сочетании с низкими дозами ИКС в качестве альтернативы схеме «низкие дозы ИКС + ДДБА»; на Шаге 4 в сочетании с высокими дозами ИКС при неэффективности схемы «средние/высокие дозы ИКС + ДДБА». Как видим, сегодня АЛТР рекомендовано применять практически при всех степенях тяжести БА. Важно отметить, что речь идет о «чистой» БА, а при ее сочетании с АР показания к назначению АЛТР становятся еще шире.

Сегодня большинство практикующих врачей задаются вопросом: почему в описании схем лечения БА обязательно присутствуют альтернативные схемы? Почему не работают основные? Еще несколько лет назад ученые отвечали на него так: «Причинами неконтролируемого течения БА являются отсутствие приверженности пациентов к проводимой базисной терапии, нежелание выполнять все предписания врача, отсутствие элиминации из окружения больного всех причинных аллергенов, поздняя диагностика и неадекватная терапия на ранних этапах заболевания, избирательная чувствительность к различным средствам базисной терапии БА» (Г.А. Новик, 2014). Сегодня отличия в эффективности различных препаратов и их сочетаний у разных пациентов все чаще объясняются наличием фенотипов и эндотипов астмы.

Современная классификация фенотипов БА (Wenzel, 2006) 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. Сложный теоретический фундамент дифференциации БА на типы можно продемонстрировать на простых и понятных примерах. Так, ИКС в ежедневном режиме в моно- или комбинированной терапии используют миллионы пациентов с БА, однако примерно треть из них не получают выраженной пользы от такого лечения. При этом на сегодняшний день накоплено большое количество доказательств того, что некоторые фенотипы астмы являются особенно чувствительными к АЛТР.

Монтелукаст, как наиболее изученный и эффективный при БА АЛТР, является особенно эффективным при БА, индуцированной физическими нагрузками, а также при БА, ассоциированной с АР. Другими фенотипами, при которых монтелукаст оказывает выраженный положительный эффект, являются БА у пациентов с ожирением, аспирином-индуцированная БА и эпизоды свистящего дыхания, спровоцированные предшествующей вирусной инфекцией.

За счет чего же развиваются особенные эффекты монтелукаста? Ответ кроется в специфике фармакодинамики. Как известно, монтелукаст блокирует цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы типа CysLT. При этом роль лейкотриенов CysLT как ключевых медиаторов и модуляторов патогенеза БА доказана в экспериментальных и клинических условиях. CysLT продуцируются клетками врожденной иммунной системы, в частности базофилами, эозинофилами, тучными клетками и моноцитами/макрофагами. Взаимодействие CysLT с рецепторами I типа на этих клетках вызывает сокращение гладких мышц, усиливает бронхиальную гиперреактивность, нарушает мукоцилиарный клиренс, повышает секрецию слизи, сосудистую проницаемость и Th2-опосредованное эозинофильное воспаление дыхательных путей. Бронхоспастический эффект CysLT в респираторном тракте человека превышает таковой гистамина и метахолина. При персистирующей астме CysLT играют важную роль в ремоделировании дыхательных путей за счет повышения количества бокаловидных клеток, продукции слизи, неоангиогенеза и фиброза, а также гиперплазии гладкомышечных клеток и миофибробластов. В свою очередь, антагонисты рецепторов CysLT ингибируют ремоделирование дыхательных путей, эффективно противодействуя вышеперечисленным процессам. При этом кортикостероиды не влияют ни на синтез CysLT, ни на экспрессию рецепторов CysLT (Marcello, Carlo, 2016). Среди доступных антагонистов рецепторов CysLT1 монтелукаст обладает самой высокой эффективностью и лучшим профилем безопасности, а также является наиболее изученным препаратом класса. Кроме того, монтелукаст проявляет дополнительные противовоспалительные свойства, не связанные с антагонизмом к рецепторам CysLT. Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров монтелукаст при назначении в монотерапии или в комбинации с ИКС улучшает легочную функцию, уменьшает симптомы и снижает риск обострений у взрослых пациентов и у детей с БА. Так, в исследовании Price и соавт. (2011) в условиях реальной клинической практики (первичного звена медицинской помощи) 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 руководства GINA-2017 и ДДБА – на Шаге 3. В похожем исследовании Chen и соавт. (2014) начало терапии с ИКС или АЛТР у детей с БА ассоциировалось с одинаковой частотой обострений заболевания, требующих госпитализации или назначения ГКС. Монтелукаст является безопасным препаратом и ассоциируется с низкой частотой нежелательных явлений (НЯ). Общая частота НЯ для монтелукаста сравнима с таковой у плацебо, и назначение препарата в качестве дополнительной терапии не повышает риск возникновения НЯ по сравнению с терапией, основанной на ИКС или ДДБА (Marcello, 2016). Таким образом, в условиях реальной клинической практики АЛТР демонстрируют очень высокую – сравнимую с ИКС – эффективность при БА, тем не менее при определенных фенотипах БА назначение АЛТР является особенно оправданным.

Таковыми фенотипами, согласно результатам недавнего метаанализа, проведенного Marcello и Carlo (2016), являются:

- БА, сочетанная с АР (у пациентов с БА монтелукаст значительно улучшает течение обоих заболеваний и позволяет уменьшить применение противоастматических препаратов);
- бронхоконстрикция, индуцированная физической нагрузкой (сопровождается высвобождением CysLT, следовательно, их блокада (или чувствительных к ним

рецепторов) сопровождается улучшением состояния больного);

- БА курильщиков (курение стимулирует продукцию CysLT, что обуславливает целесообразность применения АЛТР в этой популяции больных БА);

- БА на фоне ожирения (пациенты с ожирением хуже отвечают на кортикостероиды и бронходилататоры. Это обусловлено повышенной экспрессией 5-липоксигеназы и других ключевых медиаторов синтеза CysLT в жировой ткани, что приводит к повышению уровней CysLT);

- аспирином-индуцированное респираторное заболевание (в патогенезе заболевания задействована гиперэкспрессия 5-липоксигеназы и синтазы лейкотриена C₄, что приводит к конститутивной повышенной продукции CysLT и их пиковому высвобождению после приема аспирина. Кроме того, при аспирином-индуцированном респираторном заболевании наблюдается повышенная экспрессия рецепторов CysLT);

- БА у возрастных пациентов (у пациентов пожилого возраста вследствие когнитивных нарушений и других факторов часто наблюдаются трудности с соблюдением техники ингаляций, что ассоциируется с ухудшением контроля БА. Монтелукаст рассматривается как перспективный препарат для лечения данной категории пациентов, поскольку благодаря простому режиму применения позволяет значительно повысить комплаенс);

- БА фенотипа «малых дыхательных путей» (экспрессия рецепторов CysLT в малых бронхах примерно в 30 раз выше по сравнению с крупными бронхами, что объясняет мощную антагонистическую активность монтелукаста в отношении ремоделирования малых дыхательных путей);

- БА и свистящее дыхание у детей (в связи с риском развития побочных реакций на фоне приема ИКС монтелукаст является препаратом выбора у детей в возрасте до 6 лет);

- острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у пациентов с БА.

Давайте рассмотрим этот вариант подробнее.

У детей и взрослых с установленной ранее БА острые ОРВИ являются самой распространенной причиной обострения заболевания – в 80% случаев эпизод бронхиальной обструкции сочетается с вирусной инфекцией. Многочисленные изменения в дыхательных путях во время ОРВИ способны усиливать существующее воспаление и гиперреактивность.

Результаты обследования пациентов, попадающих в отделения неотложной терапии с обострением БА на фоне ОРВИ, показывают, что их мокрота содержит большое количество полиморфноядерных лейкоцитов и высокую концентрацию нейтрофильной эластазы, альбумина, муцина, триптазы тучных клеток и провоспалительных интерлейкинов. Увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов особенно выражено у больных, у которых симптомы ОРВИ предшествуют обострению БА. Все это позволило установить, что механизм обострения БА провоцирует нормальный воспалительный ответ на вирусную инфекцию, выраженность которого может отличаться в зависимости от вида вируса. Однако независимо от вида возбудителя основной задачей в лечении БА при ОРВИ является уменьшение аллергического воспаления в нижних отделах дыхательных путей. С этой задачей с успехом справились бы ИКС, если бы не одно «но» – использование стероидов на фоне инфекционного заболевания может негативно отразиться на его исходе. Следовательно, нужен противовоспалительный препарат, не уступающий по эффективности ИКС, но не влияющий на флору. С этой задачей справится монтелукаст. Множество зарубежных исследований подтвердили клиническую эффективность АЛТР при купировании обострений БА, вызванных ОРВИ. Так, в исследовании Matsue и соавт. (2012) оценивалась комбинация АЛТР и преднизолона при лечении обострений БА, индуцируемых ОРВИ. В ходе исследования было установлено, что добавление АЛТР к терапии ГКС существенно снижает необходимую дозу последних и клиническое улучшение наступает раньше, чем при монотерапии преднизолоном. Высокий уровень безопасности монтелукаста позволяет говорить об отсутствии опасности развития инфекционных осложнений ОРВИ, возникающих у пациента с БА.

Таким образом, монтелукаст (Монтел®, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) является высокоэффективным средством терапии БА с обширной доказательной базой и поддержкой экспертов инициативы GINA-2017. Важно подчеркнуть, что при некоторых фенотипах БА Монтел® может и должен быть рекомендован в качестве препарата первой линии.

Подготовила **Елена Рыженко**

