АНТИЛЕЙКОТРІЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРІЄНОВИХ 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» 03680 Україна, м. Київ-134, 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; астенія, відчуття дискомфорту, набряки, пірексія, 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.

Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст: точки приложения в клинической практике

Лейкотриены (в т. ч. цистеиниловые LTC_4, LTE_4, LTD_4, а также LTB_4) – провоспалительные медиаторы, которые синтезируются из арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути. Впервые они были получены из паренхимы легких морских свинок, подвергшихся воздействию яда кобры: после влияния антигенов прослеживалась продукция лейкотриенов. Последние участвуют в ранней фазе аллергической реакции немедленного типа, в сокращении гладкой мускулатуры дыхательных путей, повышают проницаемость сосудов, продукцию слизи и плазматическую экссудацию. Доказано, что цистеиниловые лейкотриены взаимодействуют с рецепторами $CysLT_1$ и $CysLT_2$.

Эффект цистеиниловых лейкотриенов при аллергическом рините (АР) и бронхиальной астме (БА) реализуется через рецептор $CysLT_1$, находящийся в комплексе с G-белком и экспрессирующийся на моноцитах, макрофагах, эозинофилах, базофилах, тучных клетках, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, интерстициальных клетках слизистой оболочки носа и перибронхиальных гладкомышечных клетках, на плюрипотентных гемопоэтических стволовых клетках (клетки-предшественники CD34+). Практически при всех заболеваниях с атопией отмечена экспрессия лейкотриеновых рецепторов на плюрипотентных гемопоэтических стволовых клетках (они постепенно дифференцируются в более зрелые клетки, но в 100% случаев имеют на поверхности лейкотриеновые рецепторы).

Лейкотриеновое воспаление характеризуется высокой мощностью (активность лейкотриенов в 1000 раз выше таковой гистамина и незначительно уступает данному параметру метахолина) и сопровождается выраженным отеком, увеличением секреции слизи и нарушением ее транспорта, повреждением эпителиальных клеток, сокращением и пролиферацией гладкомышечных клеток, миграцией в дыхательных путях клеток воспаления, в частности эозинофилов. Особая роль отводится лейкотриенам в гипертрофии гладкой мускулатуры дыхательных путей при БА. Лейкотриеновый механизм играет ведущую роль в патогенезе таких вариантов БА, как аспириновая, вирусиндуцированная и астма физического напряжения.

В ряде исследований было продемонстрировано, что при использовании блокаторов лейкотриеновых рецепторов обеспечивается профилактическое действие в отношении бронхоконстрикции, что имеет принципиальное значение в ведении пациентов с БА и/или АР.

В настоящее время существует 2 класса лекарственных средств, способных модифицировать активность лейкотриенов, – антагонисты лейкотриеновых рецепторов (ЛТРА: монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) и ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон, ZD2138, Bay X 1005, MK-0591). Следует учитывать, что ингаляционные кортикостероиды (ИКС) не блокируют лейкотриеновый механизм воспаления.

Монтелукаст – наиболее часто назначаемый в США и европейских странах представитель группы ЛТРА. Он одобрен к применению в качестве дополнительной терапии при БА, АР и их сочетании. При этом в отношении сравнительно недавно появившегося препарата уже накоплена обширная доказательная база.

В работе J.C. Virchow и соавт. (2010) с участием 5855 пациентов было показано, что добавление монтелукаста 10 мг/сут в схемы терапии БА и АР сопровождалось улучшением контроля астмы и способствовало уменьшению тяжести проявлений АР (чихания/зуда – на 84%, ринореи – на 82%, заложенности носа – на 79%, слезотечения и покраснения глаз – на 78% соответственно). Выраженное или заметное улучшение дневных симптомов БА констатировали 86,5% (n=4547) участников, ночных – 88,5% (n=4367).

В многоцентровом открытом проспективном исследовании MONICA длительностью 12 мес принимали участие 290 клинических центров Германии (Virchow J.C. et al., 2010). У пациентов старше 18 лет с БА, которая не контролируется на фоне лечения ИКС или их комбинацией с β_2-агонистами длительного действия, определяли эффективность назначения монтелукаста 10 мг 1 р/сут как дополнения к текущей терапии. Установлено, что количество пациентов с полностью и хорошо контролируемой БА на момент завершения испытания существенно возросло (более значимо – в подгруппе, исходно получающей монотерапию ИКС); улучшились качество их жизни, функция легких.

В работе Takemura и соавт. (2012) назначенная с учетом выраженности эозинофилии мокроты терапия кашлевого варианта БА с помощью ЛТРА (монтелукаст 10 мг курсом 4 нед) сопровождалась снижением реакции на провокационные пробы, улучшением параметров спирограммы и клинических проявлений.

Научное досье данного ЛТРА значительно пополнилось в последние годы. Представляем краткий обзор недавних исследований из авторитетной базы данных PubMed, сфокусированных на различных свойствах монтелукаста.

Антилейкотриеновые препараты, блокирующие $CysLT_1$, применяются в случае воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, в частности при БА и АР. CysLT реализуют провоспалительный и профибротический эффекты, способствующие выраженному хроническому риносинуситу и полипозу носа. Анализ имеющихся на сегодня данных позволил установить, что применение препаратов, влияющих на активность лейкотриенов, сопряжено как минимум со стабилизацией течения назального полипоза (Cingi C. et al., 2015). Терапия монтелукастом сопровождалась субъективным клиническим улучшением при назальном полипозе, уменьшением уровня эозинофилов в сыворотке после оперативных вмешательств на пазухах носа, положительным влиянием на назальные и легочные симптомы. При БА стратегии использования ИКС в средних/высоких дозах, ИКС и ЛТРА и ИКС в низких дозах были одинаково результативны. При АР эффективность антилейкотриеновых препаратов не вызывает сомнений.

«Может ли ответ на однократную дозу предсказать эффект монтелукаста на приступы астмы, индуцированные физической активностью?» – таким вопросом задались ученые из Нидерландов и Швеции (Kersten E.T. et al., 2015). Оказалось, что у подростков с БА, недостаточно хорошо контролируемой на фоне приема низких доз ИКС, однократный прием монтелукаста лишь незначительно предопределял положительный терапевтический эффект при физических нагрузках. Вместе с тем регулярное использование данного препарата у $^2/_3$ подростков ассоциировалось с существенным профилактическим действием в отношении обострений астмы после физического усилия.

Назначение монтелукаста в дополнение к ИКС у детей со стабильным течением БА продемонстрировало ряд клинических преимуществ в работе I. Stelmach и соавт. (2015): удалось снизить суммарную дозу ИКС, сократить число обострений БА и достичь лучшего контроля бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой.

У пациентов пожилого возраста добавление монтелукаста к терапии ИКС в низких дозах (400 мг будесонида) по сравнению с приемом указанных препаратов в средних дозах (800 мг будесонида) обеспечивает меньшее количество обострений БА. Авторы работы, группа корейских ученых, возглавляемая Y.M. Ye (2015), подчеркнули, что обе стратегии были сопоставимыми по частоте достижения контроля над заболеванием, однако в плане снижения частоты обострений БА, требующих назначения пероральных стероидов, и меньшей вероятности появления боли в горле сочетание монтелукаста с терапией ИКС в низких дозах имело неоспоримые преимущества.

Какая стратегия является лучшей в качестве терапии второй линии БА? Четкого и однозначного ответа на этот вопрос у клиницистов пока нет. Прояснить ситуацию попытались M.J. Rajanandh и соавт. (2015): среди протестированных ими сочетаний (будесонид/монтелукаст, будесонид/тиотропий, будесонид/доксофиллин) «пальму первенства» получила комбинация будесонида и монтелукаста, оставив конкурентов далеко позади по показателям эффективности при сопоставимой переносимости.

БА отмечается у 4-8% беременных. Предполагают, что наличие этого заболевания, особенно в случае неконтролируемого его течения, может неблагоприятным образом сказаться на исходах беременности и иметь отдаленные негативные последствия для здоровья новорожденного. Американские ученые (Van Zutphen A.R. et al., 2015) проследили, существует ли взаимосвязь между приемом будущими мамами медикаментов для лечения БА в течение месяца до зачатия и в первом триместре беременности и риском врожденных пороков сердца. Проанализированы данные 7638 детей, имеющих подобные нарушения, и 8106 новорожденных без патологических изменений со стороны сердца. Среди женщин, применявших бронходилататоры, свыше 85% отдавали предпочтение сальбутамолу. В структуре противовоспалительной терапии распределение оказалось следующим: 46% – флутиказон, 16% – преднизолон, 15% – монтелукаст. К счастью, статистически значимой связи между сообщениями о фармакотерапии во время беременности и врожденными аномалиями не отмечено; ученые сообщили, что женщинам с БА не стоит отказываться от базисного лечения из-за опасений увеличения риска врожденных пороков сердца у малыша.

Рекомендации согласительных документов

В соответствии с алгоритмом GINA 2015 ЛТРА используются как альтернативная терапия БА на шаге 2 (в виде монотерапии), на шаге 3 (в комбинации с низкими дозами ИКС), на шаге 4 (в сочетании с высокими дозами ИКС).

В ARIA Pocket Guide (Management of Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma, 2007) указано, что монтелукаст характеризуется отличной переносимостью и эффективно купирует проявления ринита и глазные симптомы.

На украинском фармацевтическом рынке представлен отечественный монтелукаст – препарат Монтел (Борщаговский ХФЗ) в форме жевательных таблеток по 5 мг (для детей 6-14 лет) и таблеток по 10 мг (для взрослых). Режим приема препарата очень удобен – по 1 таблетке 1 р/сут.

ЛТРА монтелукаст (Монтел, Борщаговский ХФЗ) используется:

- как дополнительное лечение персистирующей БА легкой и средней степени тяжести, которая недостаточно контролируется на фоне ИКС, а также при недостаточном клиническом контроле симптомов БА с помощью β_2-агонистов короткого действия;
- в качестве симптоматического средства для терапии сезонного АР у пациентов с БА;
- перед физическими нагрузками с целью профилактики приступа БА;
- в виде альтернативы ИКС в низких дозах у пациентов с персистирующей БА легкой степени, у которых в последнее время не отмечены тяжелые приступы, либо на фоне непереносимости ИКС (у детей и подростков).

Приведенные данные и практический опыт применения позволяют рассматривать монтелукаст (Монтел, Борщаговский ХФЗ) как препарат с обширной доказательной базой и большими перспективами.

Подготовила ***Ольга Радучич***