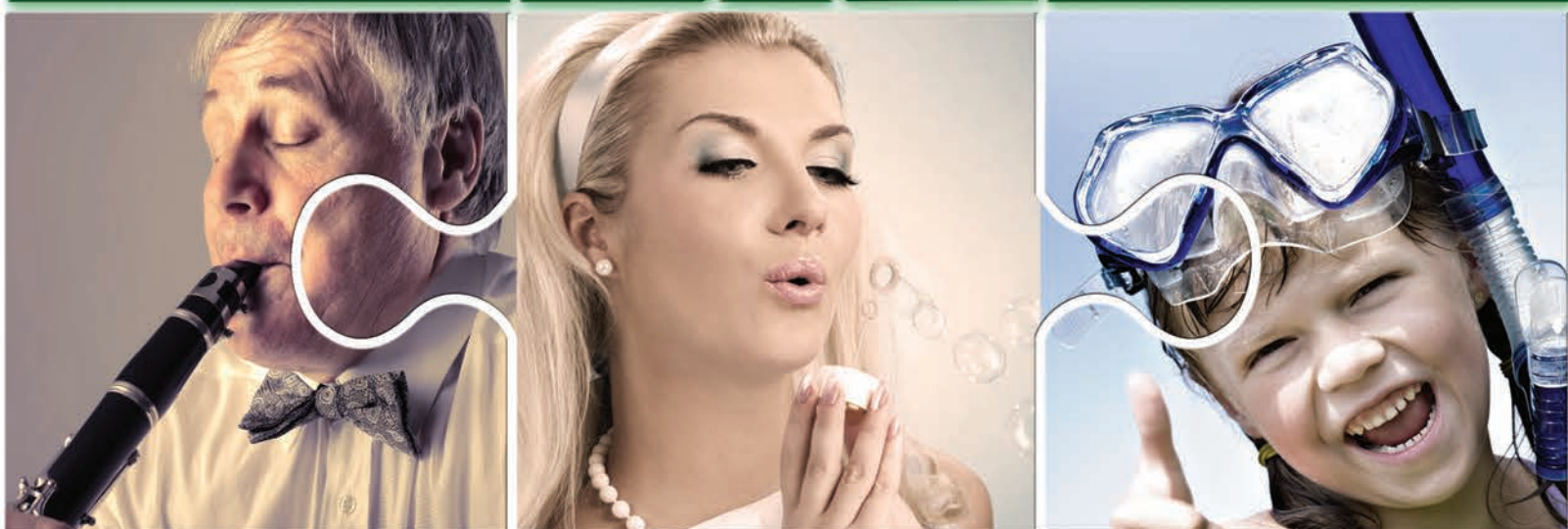


АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



МОНТЕЛ



- 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, пірекія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщівський 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.

Контроль лейкотриеновых механизмов воспаления при бронхиальной астме и аллергическом рините с помощью монтелукаста

По данным разных авторов, бронхиальной астмой (БА) страдают от 100 до 330 млн жителей планеты. Заболеваемость БА постоянно растет как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. В Украине в 2011 г. распространенность астмы достигала 515,9 случая на 100 тыс. взрослого населения (для сравнения: двумя годами ранее, в 2009 г., значение данного показателя было на уровне 501,9 случая на 100 тыс.). По оценкам экспертов ВОЗ, экономическая нагрузка, сопряженная с БА, превышает совокупную сумму затрат на лечение туберкулеза и ВИЧ/СПИДа. БА часто является причиной временной и стойкой нетрудоспособности, а также значительно ухудшает качество жизни пациентов.

БА — это хроническое заболевание дыхательной системы, которое характеризуется оборотной обструкцией, гиперреактивностью, воспалением дыхательных путей и проявляется такими симптомами, как одышка, кашель, свистящие хрипы и ощущение стеснения в грудной клетке. При БА имеет место возникновение приступов — резкого ухудшения состояния, в роли триггеров которого могут выступать аллергены (пищевые или ингаляционные), физическая нагрузка, табачный дым (при активном или пассивном курении), гастроэзофагеальный рефлюкс, инфекционные заболевания (грипп, пневмония), резкие перепады температуры окружающей среды, прием некоторых медикаментов (аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, β -адреноблокаторов), эмоциональное перенапряжение, громкий смех, плач или пение. Распространенная ассоциация БА с аллергическим ринитом (АР), а также участие в патогенезе болезни воспалительных клеток (эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов, макрофагов) и медиаторов (гистамина, протео- и гликолитических ферментов, гепарина) позволяют относить БА к системным заболеваниям.

Не вызывает сомнения тот факт, что основным патогенетическим механизмом БА является чрезвычайно сложный каскад воспалительных процессов, в дальнейшем ведущий к ремоделированию бронхов и нарушению нейрогенной регуляции дыхания. В этом каскаде задействованы как гуморальные, так и клеточные иммунные механизмы, а также ряд хемокинов. Одной из групп эндогенных медиаторов воспаления являются цистеиниловые лейкотриены (ЦЛ) — вещества липидной природы, синтезирующиеся тучными клетками и альвеолярными макрофагами из арахидоновой кислоты при участии 5-липоксигеназы и пептидаз. ЦЛ играют значительную роль в возникновении аллергических заболеваний дыхательной системы — посредством стимуляции бронхоконстрикции, продукции слизи, отека слизистой оболочки, инфильтрации эпителия дыхательных путей эозинофилами и активации созревания дендритных клеток в процессе аллергического ответа. Кроме того, ЦЛ способствуют снижению мукоцилиарного клиренса и развитию субэпителиального фиброза легких (Laitinen L.A., 1993). Бронхоконстрикция под влиянием лейкотриенов примерно в 1000 раз сильнее, чем на фоне гистамина (Njomza L., 2015), что подчеркивает важность этих медиаторов в патофизиологическом механизме астмы.

Комплекс лейкотриенов C₄, D₄ и E₄, вызывающий длительный мощный спазм бронхов и желудочно-кишечного тракта, также называют медленно реагирующей субстанцией анафилаксии. Помимо спазма, этот комплекс ведет к хемотаксису клеток воспаления и увеличению проницаемости сосудов. Вышеперечисленные эффекты свидетельствуют о том, что воздействие на лейкотриеновый механизм воспаления является необходимым компонентом патогенетического лечения БА и АР.

До конца 1990-х гг. терапия БА базировалась на использовании β_2 -агонистов и глюкокортикоидов (ГК) с минимальной вспомогательной ролью других препаратов (теофиллина, кромонов). Новое направление — использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) — основано на влиянии не на синтез ЦЛ (как в случае ингибиторов 5-липоксигеназы), а непосредственно на механизм связывания лейкотриенов с их рецепторами. Представителями АЛР являются зафирлукаст, пранлукаст и монтелукаст, при этом последний продемонстрировал лучший профиль эффективности и безопасности. К тому же данный препарат является и наиболее изученным АЛР. Монтелукаст угнетает все эффекты лейкотриенов, высокоселективно блокируя цистеинил-лейкотриеновые рецепторы типа 1 (cysLT₁) иммунных, гладкомышечных клеток и эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. Благодаря этой блокаде монтелукаст реализует бронхопротекторное, бронходилатационное, противовоспалительное и противоаллергическое влияние. Будучи разработанным для лечения астмы, монтелукаст также применяется при АР в виде монотерапии или в комбинации с антигистаминными препаратами.

С момента появления монтелукаста на мировом фармацевтическом рынке было проведено значительное количество исследований его эффектов, как экспериментальных *in vitro* или *in vivo*, так и клинических. Доказано, что монтелукаст модифицирует патофизиологические механизмы БА, отличается хорошей переносимостью, а по профилю безопасности сопоставим с плацебо (Nayak A., 2007).

У взрослых пациентов, принимавших монтелукаст на протяжении 12 нед, потребность в приеме ингаляционного ГК (ИГК) уменьшилась на 47% (Jarvis B., 2000).

На современном этапе развития медицинской науки принято говорить не о лечении БА, а о контроле ее симптомов. Поскольку БА является варибельным заболеванием, терапию следует постоянно мониторировать и корректировать в ответ на изменение состояния больного: при ухудшении — наращивать интенсивность терапии, а при улучшении — снижать медикаментозную нагрузку для минимизации расходов пациента и повышения безопасности лечения. Основным показателем контроля астмы является количество дней без симптомов заболевания. В исследовании D. Price (2013) монтелукаст сравнивался с флутиказоном у курящих больных БА. Оба препарата увеличивали количество дней контролируемой астмы почти в 2 раза, вместе с тем при стаже курения ≥ 11 лет было продемонстрировано преимущество монтелукаста.

Еще одним специфическим полем для назначения АЛР является так называемая астма физического напряжения. При этой патологии монтелукаст рекомендуется как для лечения, так и для профилактики бронхоспазма. Отмечается также, что ожирение сопровождается уменьшением ответа на лечение ИГК, в то время как эффект монтелукаста остается стабильно высоким (Peters-Golden M., 2006). Кроме того, фенотипом БА, исключительно хорошо отвечающим на лечение антилейкотриеновыми препаратами, является астма, индуцированная салицилатами (аспириновая астма, аспириновая идиосинкразия, синдром Samter's). Точные эпидемиологические данные относительно аспириназависимой астмы неизвестны, но некоторые авторы указывают, что указанный симптомокомплекс присутствует у 40% пациентов с БА (Княжеская Н.П., 2000).

Согласно Унифицированному клиническому протоколу первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи при БА у детей, утвержденному приказом МЗ Украины от 08.10.2013 г. № 868, в терапии персистирующей БА легкой степени и вирусиндуцированной бронхиальной обструкции у детей с интермиттирующей БА рекомендуется применять ИГК или АЛР. Делая выбор, врачу следует помнить о распространенной среди украинских пациентов стероидофобии, что может привести к недостаточному комплаенсу и неполному контролю астмы. Кроме того, ГК у детей могут вызвать снижение скорости линейного роста и нарушения метаболизма костной ткани.

При недостаточном уровне контроля БА на фоне использования ИГК рекомендованы две терапевтические стратегии: повышение дозы ИГК или назначение препаратов других групп (β_2 -агонистов длительного действия, АЛР). Увеличение дозы ИГК ведет к увеличению риска развития осложнений: угнетения коры надпочечников, остеопороза, катаракты и т. д. Кроме того, существуют данные о возникновении толерантности и постепенном уменьшении влияния ИГК на симптоматику БА. Поэтому с клинической точки зрения более обоснованным является назначение АЛР, которые дополняют и потенцируют действие ИГК, влияя на другие звенья патогенеза БА. Это подтверждает исследование СОМРАСТ, в котором увеличение функциональных показателей на фоне комбинированной терапии будесонидом и монтелукастом было более значительным, чем при удвоении дозы будесонида (Price D.B., 2006). В исследовании Vjetmer и соавт. (2003) сравнивалась эффективность сочетанного лечения комбинациями флутиказон + сальметерол и флутиказон + монтелукаст на протяжении года. Клинический контроль был одинаково успешным для обоих сочетаний, но добавление к флутиказону монтелукаста ассоциировалось с более значимым уменьшением эозинофилии. Масштабные

систематические обзоры показали, что при коротком периоде исследования эффективность сальметерола в совокупности с ИГК может быть выше, но при длительном применении (≥ 48 нед) схема ИГК + монтелукаст демонстрирует высокую результативность на фоне меньшего количества побочных явлений (Joos et al., 2008). Недавнее наблюдательное исследование с участием пациентов (n=1681) с астмой, не контролируемой на фоне лечения ИГК или комбинацией ИГК и β_2 -агониста длительного действия, показало, что добавление в комплексную терапию монтелукаста улучшило как контроль БА, так и качество жизни наблюдаемых больных (Virchow et al., 2010). Существует мнение, что сочетание ИГК с антилейкотриеновыми препаратами должно стать стандартом лечения БА (Diamant Z., 2005).

Согласно Государственному формуляру лекарственных средств (2015), в Украине зарегистрировано 7 препаратов монтелукаста. В этом перечне единственным медикаментом отечественного производства является Монтел («Боршаговский химико-фармацевтический завод»). Препарат выпускается в двух лекарственных формах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и жевательные таблетки. Наличие последних облегчает использование препарата у детей и пациентов с дисфагией.

После перорального приема монтелукаст быстро и практически полностью всасывается, а затем активно метаболизируется. Прием обычной пищи не влияет на биодоступность таблетированной формы монтелукаста и концентрацию действующего вещества в плазме крови. Монтелукаст вызывает значительное блокирование цистеинил-лейкотриеновых рецепторов дыхательных путей, что ведет к угнетению бронхоконстрикции даже в условиях приема невысокой дозы препарата (5 мг). Лечение Монтелом подавляет бронхоспазм как на ранней, так и на поздней стадии аллергического ответа, снижая реакцию на антигены. Этому лекарственному средству присуще быстрое начало действия: бронходилатация возникает уже через 2 ч после приема препарата, а улучшение функции легких и уменьшение дозы необходимых β_2 -агонистов проявляются на протяжении дня после начала терапии. Блокада монтелукастом рецепторов к проастрматическим медиаторам ведет к уменьшению назальной обструкции, бронхоспазма и выделения мокроты. На фоне приема Монтела как у взрослых пациентов, так и у детей отмечаются значительное улучшение ОФВ₁, уменьшение уровня эозинофилов периферической крови и дыхательных путей (согласно анализу мокроты), а также повышение качества жизни.

В случае необходимости данный препарат может выступать альтернативой гормональным медикаментам. В исследовании с участием 534 пациентов с БА, успешно контролируемой с помощью ИГК, замена последних на монтелукаст обеспечила хороший контроль и значительное улучшение комплаенса более чем у 75% пациентов (McIvor et al., 2009).

Благодаря специфическому противовоспалительному механизму действия эффект Монтела является аддитивным к влиянию как ИГК, так и β_2 -агонистов. Таким образом, Монтел является оптимальным препаратом для использования в комплексной терапии с вышеуказанными группами медикаментов.

Что касается использования препарата в педиатрической практике, то многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование монтелукаста при астме у детей (Montelukast Study of Asthma in Children, MOSAIC) продемонстрировало сопоставимость эффектов и профиля переносимости монтелукаста и флутиказона. Препарат Монтел разрешен к применению у детей с 6 лет.

Дополнительным преимуществом препарата является однократность приема, что обеспечивает высокую приверженность к терапии и позволяет пациентам вести активный образ жизни.

Прием всех антилейкотриеновых препаратов, в том числе Монтела, должен быть длительным и не прекращаться при достижении контроля БА или во время обострения. При применении Монтела у лиц с почечной/печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется, что упрощает использование препарата в клинической практике.

Таким образом, Монтел («Боршаговский химико-фармацевтический завод») может быть препаратом выбора как в монотерапии АР и персистирующей БА легкой степени, так и в составе оптимальной комбинации с ИГК (при БА средней тяжести и тяжелой БА). Особо следует отметить целесообразность назначения Монтела при непереносимости ИГК, а также у курящих больных с длительным стажем никотиновой зависимости, лиц с повышенным индексом массы тела, пациентов с аспириназависимой астмой и астмой физического напряжения.

Подготовила Лариса Стрильчук