

Роль монтелукасту в покращанні якості життя пацієнтів із персистуючою астмою

Бронхіальна астма (БА) визначається як хронічна непрохідність дихальних шляхів (ДШ) та їхня гіперреактивність, зумовлена імунологічно опосередкованим ремоделюванням. Етіологія БА є мультифакторною, включає складні генетичні механізми та зовнішні чинники, які грають взаємозамінні ролі (Maslan J., Mims J.W., 2014). Сьогодні астма – одне з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань. БА посідає 16-те місце серед провідних причин інвалідності та 28-ме – серед основних причин тягаря хвороб, що вимірюються за скорегованими на інвалідність роками життя (disability-adjusted life years, DALYs). У Глобальному звіті щодо астми (The Global Asthma Report, 2019) наголошується, що у 2018 році на неї страждали 339 млн людей в усьому світі. Неконтрольована або неадекватно керована астма значуще знижує якість життя та підвищує ризик передчасної смерті.

Основними респіраторними симптомами астми є кашель, хрипи й задишка; усі ці симптоми спричинені хронічним запаленням ДШ. У комплекс патолофізіологічних механізмів запального процесу при БА залучена ціла низка ефекторних клітин: еозинофіли, тучні клітини, нейтрофіли, макрофаги, Т-лімфоцити, дендритні та епітеліальні клітини ДШ. Усі вони генерують медіатори запалення – цитокіни та хемокіни, які відіграють ключову роль у розвитку патолофізіологічних процесів при БА, відповідають за характер перебігу запалення ДШ та його хронізацію. Так, активовані Т-лімфоцити-хелпери 1 та 2 типів синтезують інтерлейкіни (IL) IL-1, IL-5 та IL-13, які стимулюють продукцію імуноглобуліну Е (IgE) та еозинофілів, сприяючи розвитку гіперреактивності ДШ. Тучні клітини слизової оболонки виділяють медіатори бронхоспазму, які включають гістамін, простагландини, а також цистеніл-лейкотрієни (CysLTs) – потужні бронхоконстриктори (Hon K.L. et al., 2014). Активація CysLTs веде до скорочення гладкої мускулатури, підвищення проникності судин, зниження мукоциліарного кліренсу, збільшення продукції слизу і стимулює міграцію лейкоцитів у вогнище запалення. Ремоделювання ДШ також опосередковано дією CysLTs, оскільки вони стимулюють не тільки гладку мускулатуру бронхів, але й проліферацію епітелію та відкладення колагену (Liu M., Yokomizo T., 2015).

Матеріали та методи дослідження

В 2019 році протягом 3 міс (із січня по березень) амбулаторно у відділенні пульмонології госпіталю м. Лахор проводилося відкрите проспективне інтервенційне дослідження. Проведення дослідження було схвалено інституціональним етичним комітетом, і всі пацієнти надали інформовану згоду. У дослідженні взяли участь 112 дорослих пацієнтів (середній вік становив 23,6±8,4 року), які хворіли на легку або помірної тяжкості астму не менше ніж 1 рік, лікувалися з цього приводу амбулаторно і раніше ніколи не приймали монтелукаст. Критеріями виключення стали пацієнти, які хворіли на астму менше 1 року, або нещодавно мали загострення, або раніше приймали монтелукаст для контролю симптомів. Учасники, які повідомили про будь-які несприятливі явища під час прийому монтелукасту, також були виключені з дослідження і припинили прийом препарату.

Усі учасники в ході дослідження приймали монтелукаст у дозі 10 мг 1 раз на добу впродовж 4 тижнів в якості монотерапії, без додавання ІКС або БАТД. Якість життя пацієнтів оцінювалася за стандартною анкетною-опитуванням (Asthma Quality of Life Questionnaire – Standard, AQLQ-S). Пацієнти заповнювали анкету двічі: у день початку дослідження (0 день) та в кінці періоду спостереження, через місяць (30-й день). Загалом AQLQ-S являє собою 32-елементний інструмент оцінки якості життя, який включає 4 блоки питань щодо симптомів, щоденної активності, емоцій і контролю факторів довкілля. Кожен блок окремо та за загальною оцінкою вимірювався за 7-бальною шкалою Лірта; більш високий бал вказував на вищу якість життя та ефективність амбулаторного спостереження.

Ефективність лікування монтелукастом та рівень контролю симптомів оцінювалися за допомогою астма-тестів (Asthma Control Test, ACT). Ці тести пацієнти теж проходили двічі: у день початку дослідження та в кінці (через місяць). Середній показник ACT <20 означав відсутність контролю астми, 20-24 свідчив про адекватний, а 25 – про відмінний контроль симптомів (табл.).

Таблиця. Значення шкал AQLQ-S і ACT на початку та через місяць терапії (n=93)			
Кінцеві точки	День 0	День 30-й	P
AQLQ-S шкала			
Загальний бал	4,04±0,66	5,24±0,93	<0,0001
Симптоми	3,84±0,72	4,12±0,37	0,001
Обмеження активності	4,46±1,76	5,09±0,94	0,002
Емоційна функція	4,43±1,95	4,59±1,14	0,49
Загальний стан	4,67±1,08	5,33±1,48	0,0006
ACT шкала			
Загальний бал	17,59±1,79	21,52±2,17	<0,0001

Результати та їх обговорення

Насамперед слід зауважити, що практична цінність дослідження полягає в тому, що воно підкреслило значення монотерапії монтелукастом в ефективному досягненні контролю астми та підвищенні якості життя пацієнтів. Так, за даними AQLQ-S, протягом періоду спостереження в пацієнтів було досягнуто статистично значуще покращання самопочуття в цілому (p≤0,0001) та підвищення щоденної активності внаслідок досягнення контролю симптомів і нормалізації емоційного стану зокрема. Якщо середній показник ACT на початку періоду спостереження становив 17,59±1,79, то наприкінці цього періоду – 21,52±2,17.

Отримані під час наукової роботи результати корелюють з опублікованими раніше даними літератури, що також доводить роль монтелукасту в терапії персистуючої БА.

В якості ще одного прикладу можна навести дослідження MONICA (MONtelukast In Chronic Asthma); пацієнти з персистуючою астмою щоденно, протягом 6 міс, приймали монтелукаст у дозі 10 мг на тлі терапії ІКС та/або БАТД. Наприкінці періоду спостереження було зафіксовано статистично значуще покращання як за анкетами mini-AQLQ, так і за даними ACT (Virchow J.C. et al., 2010).

Метааналіз 50 РКД, проведений М. Miligkos та співавт. (2015), продемонстрував зниження ризику загострень БА до 0,60 у 6 дослідженнях із використання АЛТР в якості засобу монотерапії; у 4 дослідженнях коефіцієнт ризику загострення становив 0,80 за умови додавання АЛТР до ІКС.

У свою чергу, А. Vozek та співавт. (2012) виявили значуще зменшення середньої кількості випадків загострень астми (з 1,6 до 1,2 пацієнта щороку)

Довідка ЗУ

Лейкотрієни (ЛТ) – найважливіші прозапальні медіатори, синтезовані de novo клітинами дихальних шляхів (альвеолярними макрофагами, опасистими клітинами) та запальним інфільтратом (еозинофілами й нейтрофілами) при їх активації. Ці медіатори запалення опосередковують бронхоконстрикцію, гіперсекрецію слизу, підвищення судинної проникності, погіршення мукоциліарного кліренсу, хемотаксис еозинофілів у дихальні шляхи, проліферацію м'язових клітин бронхів. Крім того, ЛТ стимулюють диференціювання міофібробластів, що сприяє розвитку субепітеліального фіброзу. Механізм дії антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) базується на протидії ефектам ЛТ на рівні їх рецепторів. Зокрема, монтелукаст – специфічний конкурентний антагоніст рецепторів типу 1 цистеїнілових ЛТ (cysLT1-рецепторів) у дихальних шляхах. Монтелукаст чинить протизапальну дію не тільки на дихальні шляхи, він характеризується доведеним системним протизапальним ефектом. Сучасні клінічні настанови рекомендують застосовувати АЛТР в якості монотерапії в пацієнтів із персистуючою БА як альтернативу або в поєднанні з топічними кортикостероїдами (ТКС), а також як альтернативу підвищенню дози ТКС або додаванню β₂-агоніста тривалої дії (БАТД). У дослідженні Price і співавт. (2011), опублікованому в авторитетному виданні New England Journal of Medicine, в умовах реальної клінічної практики вивчали ефективність АЛТР у пацієнтів у віці від 12 до 80 років з погано контрольованою БА. Первинною кінцевою точкою була якість життя пацієнтів, оцінена за опитувальником MAQoLQ, після 2 міс лікування. У результаті було встановлено, що АЛТР еквівалентні ТКС на кроці 2 GINA (Глобальної ініціативи з менеджменту астми) і БАТД на кроці 3. У схожому дослідженні Chen і співавт. (2014) початок терапії з ТКС або АЛТР у дітей з астмою асоціювався з однаковою частотою загострень БА, що вимагають госпіталізації або призначення системних кортикостероїдів. Таким чином, в умовах реальної клінічної практики АЛТР демонструють дуже високу – порівнянну з ТКС – ефективність при БА, проте за певних фенотипах астми призначення АЛТР є безумовно виправданим (коморбідність БА та алергічного риніту, БА, індукована фізичним навантаженням, БА курців, літніх хворих тощо).

Наразі монтелукаст – найбільш широко використовуваний АЛТР, який ефективно впливає на численні біологічні та патолофізіологічні механізми БА. В якості монотерапії або в комбінації з ТКС монтелукаст може зменшувати потребу в препаратах швидкого реагування (системних кортикостероїдах тощо), покращувати легеневу функцію, зменшувати симптоми і знижувати ризик загострень у дорослих пацієнтів та в дітей з БА.

після додавання монтелукасту до терапії ІКС та БАТД протягом 2 років. Раніше W.A. Biernacki та співавт. (2005) також повідомляли про достовірне покращання результатів опитування за допомогою AQL у пацієнтів, яким монтелукаст був доданий до терапії ІКС.

Продовження на стор. 44.

Роль монтелукасту в покращанні якості життя пацієнтів із персистуючою астмою

Продовження. Початок на стор. 43.

У корейському дослідженні (Ye Y.M. et al., 2015) додавання монтелукасту до низькодозових ІКС при персистуючій астмі легкої та помірної тяжкості показало кращі результати в порівнянні зі збільшенням дози ІКС. При цьому було досягнуто підвищення показників об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду та зменшення частоти загострень симптомів, що визначилося відповідними змінами на шкалі АСТ.

У дослідженні S.A. Khan та співавт. (2019) порівнювалась ефективність монотерапії монтелукастом та ІКС у пацієнтів із персистуючою астмою. Було показано, що в 1-й і 3-й тижень монотерапії пікова швидкість видиху була достовірно вищою в групі монтелукасту ($p < 0,05$) та зіставною в обох групах із 4-го по 8-й тижень спостереження.

В іншому РКД вивчалася ефективність монотерапії монтелукастом у порівнянні з плацебо. Результати дослідження не виявили суттєвого впливу на АСТ, у той час як дані опитування його учасників за допомогою AQLQ-S продемонстрували значний прогрес (Baig S. et al., 2019).

У нещодавньому китайському дослідженні, проведеному X. Qi та співавт. (2018), було встановлено, що монтелукаст добре впливає на регуляцію клітинного балансу Т-хелперів 1 і 2 типів (співвідношення Th1/Th2), а також підсилює експресію CD4+CD25 і регуляторних Т-клітин. У пацієнтів з астмою це проявлялося зменшенням запалення ДШ та покращанням клінічних симптомів і легеневої функції.

М. Hoshino та співавт. (2018) довели, що, попри різні механізми дії, монтелукаст є еквівалентним тіотропію в якості додаткового засобу при терапії ІКС+БАДТ, який покращує легеневу функцію та знижує обструкцію бронхів.

Метааналіз 20 РКД, в яких вивчалася застосування монтелукасту як доповнення до терапії ІКС/БАДТ у дорослих із персистуючою астмою, показав значне зменшення кількості загострень ($\text{ВШ}=0,60$), підвищення пікової швидкості видиху та зниження потреби в системних кортикостероїдах (Zhang H.P. et al., 2014)

Загалом дані наукових публікацій свідчать про позитивну роль монтелукасту в терапії БА легкого та середнього ступеня тяжкості. Препарат допомагає полегшити симптоми, зумовлені хронічним запаленням ДШ, зменшити частоту загострень і підвищити якість життя пацієнтів. Монтелукаст застосовується переважно як додатковий препарат до ІКС/БАДТ у пацієнтів, в яких не вдається досягти контролю симптомів на тлі терапії тільки ІКС та/або БАДТ. Додаткова перевага монтелукасту також забезпечена можливістю його прийому 1 раз на добу та більш сприятливим фармакоекономічним аспектом проти ІКС або БАДТ. Обидва ці фактори значуще підвищують прихильність пацієнтів до терапії.

Висновки

Монтелукаст є ефективним засобом контролю симптомів у пацієнтів із персистуючою астмою легкої та помірної тяжкості. Препарат можна застосовувати як доповнення до терапії ІКС та/або БАДТ у пацієнтів із неконтрольованою астмою, а також як альтернативний засіб лікування.

За матеріалами: Ayesha Ikram et al., Cureus. 2019 Jun; 11(6): e5046.

Підготувала **Наталія Позднякова**

Довідка ЗУ

На вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстровано препарат Монтел (виробництва ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ»), одна таблетка якого містить 4, 5 або 10 мг монтелукасту. Після перорального прийому натще препарат швидко адсорбується з досягненням середньої плазмової концентрації протягом 3 год; бронходилатація настає вже через 2 год після прийому. При цьому біодоступність препарату становить 64% і не залежить від прийомів їжі, препарат активно метаболізується в печінці й практично повністю виводиться з організму. Монтел застосовується в якості додаткового засобу терапії у дітей та дорослих із персистуючою БА легкого й помірного ступеня тяжкості на тлі недостатнього контролю за допомогою ІКС та/або β_2 -агоністів короткої дії, які призначають на вимогу. Монтел також можна призначати разом з іншими препаратами, що застосовуються для запобігання загостренням або для тривалої терапії БА.

Важливими факторами, які забезпечують прихильність пацієнтів до лікування, є широкий профіль безпеки препарату, відсутність необхідності корекції дози у пацієнтів похилого віку з порушенням функції нирок або печінки, відсутність впливу на здатність керування транспортними засобами. Додатковими перевагами препарату Монтел є сприятливі фармакоекономічні характеристики, а також наявність трьох дозувань таблеток – для дітей різного віку та дорослих.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки: Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Організатори: LMT, ЕФ, Canon

Генеральний партнер: Canon

19–21 травня 2020 року

Виставковий центр ACCO International Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б ст. метро «Шулявська»

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 @ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 @ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

PRO/RE BIOTIC

PRO/RE BIOTIC 2020 II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС ПРО КОРИСНІ МІКРООРГАНІЗМИ
21 ЛЮТОГО 2020 року, м. Київ

PRO/RE BIOTIC 2020 – це:

- Єдиний конгрес в Україні з питань про- та пребіотичної терапії.
- Сертифікат - 50 БАЛІВ.
- Колаборація міжнародного та вітчизняного досвіду з питань використання про- та пребіотиків.
- 7 іноземних спікерів-експертів у сфері гастроентерології, педіатрії, нутриціології, гінекології.
- Доповіді від провідних українських експертів.
- Більше 25 наукових доповідей, **БЕЗ РЕКЛАМИ.**

ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ ЛІКАРІ НАСТУПНИХ СПЕЦІАЛІЗАЦІЙ:

- Педіатрія та сімейна медицина
- Гінекологія, акушерство та неонатологія
- Гастроентерологія (доросла та дитяча)
- Дієтологія
- Алергологія та імунологія
- Дерматологія та косметологія

ЗАРЕЄСТРУВАТИСЯ НА ПОДІЮ ВЖЕ СЬОГОДНІ:
WWW.PROPREBIOTIC.COM.UA
+38 099 018 73 69, Сніжана

BRUNO POT (Brussel)
ARTHUR OUWENHARD (Finland)
MARIYA PETROVA (Belgium)
ALOJZ BOMBA (Slovakia)
MAGALI COTDAILLAT-SIMMONS (France)
HANS VERSTRAELLEN (Belgium)
GORAN HAUSER (Croatia)

АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



- **1 РАЗ НА ДОБУ**
- **ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 2 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, 4 мг РП UA/16297/02/02 від 28.09.2017, 5 мг або 10 мг. РП. № UA/16297/01/01 від 20.09.2017; Монтел, табл. 10 мг РП. № UA/16297/01/01 від 20.09.2017

Склад: 1 таблетка містить монтелукасту 4 мг, 5 мг або 10 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. 10 мг – у дорослих та дітей з 15 років. Монтел, табл. жувальні, 5 мг застосовується у дітей віком від 6 до 14 років. Монтел 4 мг – у дітей віком від 2 до 5 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 «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.