

УДК 616.248-08:615.37-036.8

Н. Е. Моногарова

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Улучшение результатов лечения больных с бронхиальной астмой на фоне лечения монтелукастом

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, монтелукаст.

За последние несколько десятилетий распространенность бронхиальной астмы (БА) выросла, и на сегодняшний день около 300 миллионов людей во всем мире страдают от этого заболевания, особенно в индустриальных странах, каковой является и Украина. БА ассоциируется с более высокой смертностью, инвалидностью и экономическими затратами.

Бронхиальная астма — это хроническое заболевание, проявляющееся повторными эпизодами свистящих хрипов (визинга), кашля, затрудненного дыхания, ощущения сдавливания в грудной клетке, обычно ассоциированных с вариабельной обструкцией дыхательных путей и гиперреактивностью бронхов. Хроническое воспаление дыхательных путей признано основой патогенеза БА. Хронический воспалительный процесс характеризуется интенсивной инфильтрацией слизистой оболочки дыхательных путей возрастающим количеством активированных эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов. Иммунные клетки привлекаются воспалительными медиаторами, включая гистамин, простагландины и лейкотриены. Эти медиаторы играют наибольшую роль в инициации воспаления и бронхоконстрикции. Имея представление, что воспалительные клетки и медиаторы циркулируют в системном кровотоке, БА можно рассматривать как системное заболевание, требующее более широкого подхода к лечению с точки зрения воспаления, включая периферические мелкие дыхательные пути [13].

Бронхиальная астма у 80 % пациентов сочетается с аллергическим ринитом (АР), который известен как независимый фактор риска развития БА и ассоциируется с более тяжелым течением. По данным исследования Е. Р. de Groot и соавторов (2012), наличие АР приводит к ухудшению контроля БА в 2 раза, к тому же уровень эозинофильного воспаления также значительно

выше [1]. Соответственно, это необходимо учитывать при подборе пациенту адекватного индивидуального лечения [17].

Стандарты лечения

В настоящее время основной целью лечения БА признано достижение оптимального контроля заболевания. Важно предупредить также будущие риски, включая обострения и побочные эффекты от применяемой терапии. Существует немалый интерес в контроле не только клинических проявлений БА, но также воспаления и основных звеньев патогенеза при БА. На текущий момент установлено, что уменьшение воспаления позволяет добиться хорошего клинического контроля и уменьшить риск обострений. Тем не менее, из-за стоимости и/или недоступности тестов на определение эозинофилов мокроты и оксида азота в выдыхаемом воздухе, инвазивности эндобронхиальной биопсии, согласно существующим рекомендациям целью является контроль симптомов.

Международные и Украинские рекомендации отмечают, что важность обучения пациентов и контроль окружающей среды являются основой ведения пациентов с БА (GINA 2006–2011, приказ №128 МЗ Украины).

Учитывая, что БА — воспалительное заболевание, основой базисной терапии являются препараты, имеющие противовоспалительную активность. Наиболее универсальными противовоспалительными эффектами обладают ингаляционные кортикостероиды (ИГКС).

Короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) пациент должен использовать по требованию как препараты скорой помощи. Контролирующая терапия ИГКС должна быть назначена, если необходимо использование КДБА 3 и более раз в неделю. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (ЛТРА) рекомендуются как вторая линия

монотерапии у пациентов с плохой приверженностью к ИГКС на низких дозах или у пациентов, страдающих сопутствующим АР. Сохраняющиеся симптомы и недостаточный ответ на ИГКС как монотерапию может потребовать добавление других групп препаратов. Необходимо выбрать из существующих нескольких вариантов: добавление блокаторов лейкотриеновых рецепторов (ЛТРА), комбинация с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА), повышение дозы ИГКС. У части пациентов при отсутствии эффекта на предыдущих ступенях можно использовать анти-IgE терапию и пероральные стероиды (GINA 2006–2011, приказ №128 МЗ Украины).

Что делать, если ИГКС недостаточно контролируют симптомы даже в комбинации с ДДБА? Такие ситуации бывают, даже если ИГКС назначаются в высокой дозе. Это не удивительно, поскольку кортикостероиды не уменьшают синтез лейкотриенов клетками (моноцитами, Т-лимфоцитами, эозинофилами), не уменьшают количество и активность CysLT1 рецепторов и могут только опосредованно уменьшать количество РНК, необходимой для синтеза лейкотриенов [14]. Mondino и коллеги показали, что прием 200 мкг флутиказона пропионата в течение 4 недель вызывает снижение LTE4 в выдыхаемом воздухе только на 18 % [15]. P. Gylfors и соавторы в исследовании у 13 пациентов с легкой БА за несколько дней до лечения и через 2 недели после лечения измеряли уровень LTD4 в моче как маркер биосинтеза лейкотриенов. Проводился также провокационный тест с метахолином и измерялся уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как маркер ответа на кортикостероиды. Пациенты получали 1000 мкг флутиказона пропионата. Это было двойное слепое плацебо-контролируемое с перекрестным дизайном по 2 недели в каждом периоде и трехнедельным периодом вымывания между периодами. Результаты показали, что флутиказона пропионат достоверно снижал метахолиновую гиперреактивность и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, но уровень LTD4 в моче у тех же пациентов не снижался [16]. Эти данные говорят о том, что ИГКС не предотвращают бронхоспазм, отек и гиперсекрецию, вызванную лейкотриенами. Таким образом, к факторам, которые вызывают недостаточную эффективность ИГКС у взрослых и детей старше 12 лет, относят наряду с плохой техникой ингаляций, продолжающимся воздействием аллергенов, курением, низкой приверженностью к терапии и недостаточное подавление лейкотриензависимых механизмов воспалительного ответа. Плохой комплаенс может быть обусловлен наличием побочных эффектов, таких как орофарингеальный кандидоз, дисфония, кашель, ассоциированный с приемом стероидов из-за постоянного раздражения верхних дыхательных путей. И, наконец, не все астматики отвечают на кортикостероидную терапию. Таким образом, возрастает роль ЛТРА как необходимого компонента базисной терапии.

Монтелукаст

В Украине разрешен к использованию единственный препарат из группы ЛТРА — монтелукаст натрия.

У оригинального монтелукаста — большая доказательная база, клиницисты имеют большой опыт его использования. Это первый медиатор-специфичный препарат, способный оказывать влияние на воспаление в нижних дыхательных путях и улучшать функцию дыхания. Монтелукаст впервые в мире был зарегистрирован в 1998 году для взрослых и немного позже (в 2001 году) — для детей в возрасте 2–5 лет. Оригинальный монтелукаст показан как дополнительное лечение БА у пациентов с персистирующей БА легкой и средней степени тяжести, которая недостаточно контролируется ингаляционными кортикостероидными препаратами, а также при недостаточном клиническом контроле БА β_2 -агонистами короткого действия, которые используются «по требованию»; монтелукаст показан как профилактика БА, при которой доминируют бронхоспазмы, вызванные физической нагрузкой. Также монтелукаст показан для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита [1, 3, 5].

Биохимия и механизм действия

Монтелукаст — это комплекс органических молекул, который весит 585,18 г/моль. Эта химическая формула $C_{35}H_{35}ClNNaO_3S$ требует 23 синтетических последовательных процесса до того момента, как появится таблетированная форма.

Лейкотриены — химические медиаторы воспаления дыхательных путей. Они являются линейными метаболитами арахидоновой кислоты и синтезируются эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами, тучными клетками и базофилами. Свободная арахидоновая кислота может превращаться как в простаноиды (простагландин, простаглицлин и тромбоксан), так и в лейкотриены посредством липооксигеназного пути. В результате образуются 2 вида лейкотриенов: не цистеиниловые — LTA4 и LTB4; цистеиниловые — LTC4, LTD4 и LTE4.

Цистеиниловые лейкотриены (CysLT) играют важную роль в патогенезе БА. Эти субстанции активизируют 1-й и 2-й типы лейкотриеновых рецепторов (CysLT1 и CysLT2) на клеточных мембранах клеток мишеней. CysLT1 рецепторы расположены на макрофагах, эозинофилах, базофилах, тучных клетках, CD4 Т-лимфоцитах, дендритных клетках, гемопоэтических стволовых клетках, гладкомышечных клетках дыхательных мышц бронхов, эпителиальных клетках бронхов, в меньшей степени — на нейтрофилах. Активация этих рецепторов лейкотриенами уменьшает активность ресничек мукоцилиарного аппарата, увеличивают количество бокаловидных клеток, что ведет к увеличению бронхиальной секреции. Лейкотриены, воздействуя на дендритные клетки, усиливают активацию и привлечение других клеток воспаления. Лейкотриены повышают продукцию тучными клетками интерлейкинов (IL-5, IL-8), фактора некроза- α (TNF- α), MIP-1b. MCP-1 — наиболее мощный фактор хемотаксиса моноцитов; MMP-9 участвует в ремоделинге структур внеклеточного матрикса; MIP-1b — макрофагальный воспалительный протеин, активирующий нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, а также индуцирующий синтез

других провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF- α , фибробластами и макрофагами; IL-5 у пациентов с БА важен для дифференциации, пролиферации, активации и длительности жизни эозинофилов. В результате сложного воспалительного оркестра, который исполняют лейкотриены, у пациентов с БА развивается отек, гиперсекреция, бронхоспазм. Кроме того, лейкотриены индуцируют пролиферацию гладких мышц бронхов и могут играть роль в ремоделировании бронхов при БА. Кроме того, цистеиновые лейкотриены на сегодня — один из самых мощных бронхоконстрикторов из всех открытых веществ, который превышает активность гистамина в 100–1000 раз. Они важны как в раннем, так и в позднем аллергическом ответе; а также играют роль при развитии приступа бронхоконстрикции, в частности, при БА физического напряжения [12].

Монтелукаст селективно связывается с CysLT₁ рецепторами, предупреждает их взаимодействие с лейкотриенами и предупреждает лейкотриеновые эффекты.

Монтелукаст известен антиэозинофильными свойствами и вызывает достоверное снижение количества эозинофилов в периферической крови и индуцированной мокроте, а также ингибирует созревание эозинофилов в красном костном мозге.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Таблетка монтелукаста (Сингуляра®) быстро всасывается в пищевом канале. Биодоступность пероральной таблетки 10 мг составляет 66 %. Употребление стандартной пищи не влияет ни на биодоступность, ни на пиковую плазменную концентрацию (C_{max}). C_{max} достигается через 3 часа после приема таблетки 10 мг. Около 99 % монтелукаста (Сингуляра®) связывается с белками плазмы крови. При исследовании обозначенного монтелукаста прохождение через гематоэнцефалический барьер было минимальным. За метаболизм отвечают следующие печеночные энзимы: цитохром P450, 3A4, 2A6 и 2C9. По данным исследований, выполненных на микросомах печени человека *in vitro*, показано, что в терапевтических концентрациях монтелукаст (Сингуляр®) не угнетает цитохромы P450, 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6. Монтелукаст (Сингуляр®) и его метаболиты практически полностью выводятся с желчью, тем не менее, нет необходимости корректировать дозу при печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести. Монтелукаст (Сингуляр®) не оказывает влияние на фармакокинетику теофилина, преднизолона, преднизона, пероральных контрацептивов, терфенадина, дигоксина и варфарина. При одновременном приеме с фенитоином, фенобарбиталом, рифампицином, концентрация монтелукаста (Сингуляра®) может снижаться. Хотя известно, что монтелукаст (Сингуляр®) не оказывает тератогенного эффекта у животных, необходимо избегать приема монтелукаста (Сингуляра®) во время беременности и кормления грудью из-за отсутствия достаточного доказательств, поддерживающих его использование у этой группы пациентов.

Эффективность монтелукаста в клинических исследованиях

Монтелукаст как добавление к ингаляционным стероидам

Пытаясь найти способ улучшить контроль БА, был проведен ряд плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, в которых оценивалась клиническая эффективность монтелукаста при добавлении к ИГКС при БА. В ходе исследований были использованы различные конечные точки, включая объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и пиковая скорость выдоха (ПСВ), а также клинические параметры, такие как количество обострений, госпитализаций, качество жизни, которые можно рассматривать как более «пациент-ориентированные» параметры.

В 2012 году были опубликованы данные мета-анализа, в который вошли исследования, выполненные до августа 2011 года. Из потенциально релевантных исследований для включения в мета-анализ ($n = 2774$) критериям включения соответствовали 13 исследований. В общей сложности в мета-анализ вошли 1217 пациентов. Исследователями был сделан вывод, что низкая доза ИГКС в сочетании с Сингуляром® так же эффективно улучшает ОФВ₁ и уменьшает выраженность эозинофильного воспаления, как высокая доза ИГКС. ИГКС в сочетании с Сингуляром® более эффективно уменьшает кратность использования β_2 -агонистов короткого действия, в сравнении с высокой дозой ИГКС [12].

Монтелукаст в сравнении с ДДБА при добавлении к ИГКС

В случаях, когда не достигается клинический контроль на низкой дозе ИГКС, добавляют ДДБА. Был выполнен ряд исследований, в которых сравнивалась эффективность ДДБА и ЛТРА при добавлении к ИГКС. В 2011 году F. M. Ducharme и соавторами был опубликован мета-анализ, в который вошли 17 исследований, выполненных до 2010 года. Исследователи сделали вывод, что разница в эффективности добавления ЛТРА и ДДБА к низкой дозе ИГКС является статистически достоверной в пользу ДДБА, но очень небольшой, при этом добавление ДДБА ассоциируется с риском серьезных нежелательных явлений в 1,3 раза выше [3].

Безопасность ДДБА остается под вопросом, особенно при использовании без ИГКС. В 2010 году комитет FDA (Американский комитет по безопасности пищи и лекарственных препаратов), учитывая данные исследований, сделал заключение, что преимущество ДДБА продолжают перевешивать риски при надлежащем использовании. При этом, учитывая серьезные риски, FDA рекомендует назначать ДДБА пациентам, у которых контроль не может быть достигнут с помощью препаратов астма-контроллеров. Некоторые исследования показали, что использование ДДБА совместно с ИГКС снижает риски, другие исследования не подтвердили эти данные, поэтому FDA настаивает на том, что длительное использование ДДБА должно относиться к тем

случаям, когда пациенты действительно в них нуждаются [2].

ДДБА обладают еще одним эффектом, который не зависит от того, принимается ДДБА в одном ингаляторе или в различных ингаляционных устройствах. Отмечено, что при регулярном использовании ДДБА при контроле симптомов и функции легких, они не оказывают влияния на воспаление в дыхательных путях. McIvor и коллеги показали в своем исследовании, что доза кортикостероидов может быть снижена на 87 % при добавлении ДДБА, при этом симптомы будут отсутствовать, а уровень эозинофильного воспаления будет выраженным. Таким образом ДДБА могут маскировать нарастающее воспаление и приводить к тяжелым обострениям [10]. А мета-анализ 2006 года показал, что регулярное использование ДДБА, несмотря на прием ИГКС, может вызвать повышение риска тяжелых обострений [14]. Эти данные не были подтверждены двумя обзорами Cochrane, которые оценивали риск тяжелых обострений, требующих госпитализаций пациентов, которые получали ДДБА с ИГКС. Были сделаны выводы, что ДДБА должны рассматриваться как добавочная терапия к стандартной терапии ИГКС. При необходимости добавить ДДБА к ИГКС следует переключить пациента на фиксированную комбинацию. В то время как преимущества ДДБА сильно преувеличены, а потенциальные риски, озвученные выше, существуют, ЛТРА являются сравнимым выбором как добавление к ИГКС.

Монтелукаст в лечении бронхиальной астмы и сопутствующего аллергического ринита

Если мы поставили цель добиться оптимального контроля БА, в обязательном порядке необходимо назначить адекватную терапию сопутствующего АР. Приблизительно 20–40 % пациентов с АР имеют БА, и более 80 % пациентов с БА имеют АР. Эти два заболевания связаны общими патофизиологическими и иммунологическими механизмами. В частности, при обоих заболеваниях вовлекается слизистая оболочка дыхательных путей, что ассоциируется с одними и теми же провоспалительными медиаторами, которые запускают местный воспалительный эозинофильный процесс. Уровень воспаления в слизистой оболочке носа коррелирует с выраженностью воспаления в нижних дыхательных путях; воздействие аллергенов на слизистую оболочку носа влечет за собой развитие гиперреактивности дыхательных путей. Эта концепция названа «гипотеза единых дыхательных путей» и подразумевает понятие единства и взаимосвязанности воспалительного ответа верхних и нижних дыхательных путей.

Эту гипотезу поддерживает ряд наблюдений. Индивидуумы с ринитом более склонны к развитию БА; те, кто получали иммунотерапию, менее склонны иметь БА в будущем. Пациенты, имеющие сопутствующий АР, в 2 раза чаще госпитализируются, больше используют препараты скорой помощи, нежели пациенты без ринита. Кроме того, что наличие АР ассоциируется с более тяжелым течением БА, АР приводит к ухудшению контроля БА в 2 раза. У этих пациентов эозинофильное

воспаление более выражено. Поскольку эозинофилы и лейкотриены играют важную роль в патогенезе и при БА, и при АР, ЛТРА исследовали как потенциальное лечение, направленное на оба этих заболевания. Была доказана эффективность монтелукаста (Сингуляра®) в лечении БА и ринита как в рандомизированных исследованиях, так и в исследованиях из «реальной клинической практики». Монтелукаст (Сингуляр®) на 4–6 недель добавляли к текущей терапии 5855 больным. Пациенты имели значительное улучшение как симптомов БА, так и АР, также в целом улучшилось качество жизни. Это говорит о том, что данные рандомизированных исследований об эффективности монтелукаста при АР можно транслировать на реальную клиническую практику. Поскольку БА и АР рассматриваются как клинические проявления одного и того же воспалительного процесса, очевидно, что монтелукаст (Сингуляр®) является в данном случае одним препаратом, который воздействует как на нижние, так и на верхние дыхательные пути.

Эффективность монтелукаста в реальной клинической практике

Важно учитывать, что данные о сравнительной эффективности монтелукаста с ИГКС в качестве монотерапии и добавления к ИГКС в сравнении с ДДБА взяты из рандомизированных контролируемых исследований, которые имели строгие критерии включения и исключения. Эти ограничения зачастую не позволяют перенести данные с рандомизированных исследований на реальную клиническую практику. Зачастую выявляется разница между результатами рандомизированных исследований и реальной клинической практикой. Это частично может объяснить неадекватное транслирование полученных результатов на клиническую практику. Интересно, что только 5,4 % пациентов с БА из общей когорты выбирается для включения в исследования вследствие того, что основная часть пациентов не соответствует строгим критериям включения в рандомизированные исследования [7]. Для того чтобы использовать результаты эффективности монтелукаста (Сингуляра®), исследования были сфокусированы на обсервационных исследованиях из «реальной клинической практики».

В 2005 году Dupont и соавторы провели исследование 313 пациентов в возрасте 15 лет и старше с персистирующей БА, которая неадекватно контролировалась ИГКС и ДДБА [4]. Добавление монтелукаста (Сингуляра®) достоверно улучшало контроль БА и повлияло на улучшение качества жизни по данным АСQ теста [4]. В 2009 году было опубликовано такое же открытое проспективное мультицентровое обсервационное исследование, которое оценивало роль монтелукаста (Сингуляра®) как второго контроллера. Когн и другие авторы оценили добавление монтелукаста (Сингуляра®) 4; 5 и 10 мг к ИГКС или ИГКС и ДДБА у 5700 пациентов, многие из которых были дети в возрасте 4 лет и старше. Было отмечено достоверное улучшение качества жизни, оцененного по АСQ тесту, и уменьшение симптомов БА [9]. В 2009 году

в исследовании SAS, а в 2010 году — в исследованиях STAR и MONICA было показано, что добавление монте-лукаста (Сингуляра®) к текущей терапии ИГКС или ИГКС с ДДБА улучшает контроль БА, качество жизни пациентов с БА, улучшает функцию легких [6, 15, 16]. Таким образом, данные из реальной клинической практики подтверждают эффективность монтелукаста (Сингуляра®) в контроле БА в реальной клинической практике, полученные в ходе рандомизированных исследований. Необходимость добавления монтелукаста для улучшения контроля БА объясняется способностью контролировать лейкотриеновый механизм развития воспаления при БА, который не могут полностью устранить кортикостероиды.

Собственный опыт использования монтелукаста у пациентов с бронхиальной астмой

Цель исследования — оценить эффективность монтелукаста в комбинации с ИГКС ($\pm \beta_2$ -агонист длительного действия) у пациентов с БА.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 47 больных БА в возрасте от 19 до 70 лет (средний возраст — 44,3 года). Длительность заболевания — в среднем $25,4 \pm 7,8$ года. Все больные БА заполнили «Тест по контролю над астмой» (АСТ ТМ), который состоит из 5 вопросов, на которые надо ответить, выбрав один из вариантов готовых ответов. Каждому ответу соответствует определенное количество баллов (от 1 до 5). Оценивали социальный статус, семейное положение, образование. Всем больным проводилась спирометрия (спирограф Master Scope), пикфлоуметрия, по показаниям — эхокардиографии, спиральная компьютерная томография, фиброгастроуденоскопия, консультация невропатолога, отоларинголога. Двадцати восьми больным проводилось аллергологическое обследование (кожные пробы с бытовыми, пыльцевыми и эпидермальными аллергенами и специфический IgE 17 больным). Оценивали также уровень и эффективность базисной терапии.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных больных тяжелое течение БА отмечалось у 7 пациентов, средне-тяжелое персистирующее — у 35, легкое персистирующее — у 4. Большинство больных имели высшее образование — 64 %, среднее специальное — 17 %, учащиеся — 19 %. Медицинских работников среди обследованных было 14,8 %. Большинство пациентов не курили — 66 %, курило ранее 11 (23 %) больных, курящих в настоящее время — 5 (10,6 %). Среднестатистическое потребление препаратов для снятия удушья было 2,1 ингаляции в сутки, ночные пробуждения отмечались у 46,8 % участников.

Тест по контролю БА показал следующие результаты: у 6 (13 %) пациентов — 25 баллов; у 24 (51 %) — от 20 до 24 баллов, у остальных 17 (36 %) — менее 20 баллов. Сопутствующая патология была выявлена у 40 (85 %)

больных, в основном — другие аллергологические заболевания (аллергический ринит — у 24 (51 %), пищевая и медикаментозная аллергия — у 13 пациентов), патология сердечно-сосудистой системы — у 21 (45 %) больного, пищевого канала — у 32 %, сахарный диабет — у 4 %, другие заболевания — у 17 %. Положительные аллергологические пробы отмечали у 89 % обследованных. Показатели ОФВ₁ в среднем $62,4 \pm 5,8$ % от должных величин. Количество обострений БА — $2,7 \pm 1,2$ в год; количество госпитализаций — $2,2 \pm 1,4$ в год. В отделениях интенсивной терапии лечилось 3 (6 %) больных с тяжелыми обострениями БА. Объем базисной терапии: 20 больных получали комбинированные препараты (ИГКС + β_2 -агонист длительного действия), остальные — ИГКС в средней суточной дозе 400 мкг по будесониду. Регулярно получало базисную терапию 62 % больных. При оценке уровня контроля отмечено, что неадекватный контроль над симптомами БА наблюдался при наличии сопутствующей патологии (прежде всего — аллергического ринита), нерегулярном использовании базисной терапии, наличии длительного анамнеза заболевания (более 10–15 лет).

Пациентам, у которых не был достигнут контроль ($n = 41$), дополнительно к базисной ингаляционной терапии назначался Сингуляр® 10 мг в сутки.

Наблюдение в течение 3 месяцев за пациентами, которые получали комбинацию ИГКС (или ИГКС + β_2 -агонист длительного действия) + монтелукаст (Сингуляр®), показало улучшение показателей функции внешнего дыхания (прирост ОФВ₁ до 75,7 % от должных величин против 62,4 % до проводимого лечения), уменьшение дневных и ночных симптомов, улучшение контроля БА.

Выводы

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание, которое часто сочетается с АР. ИГКС являются краеугольным камнем терапии БА. Добавление монтелукаста к текущей терапии ИГКС сравнимо по эффективности и является альтернативой повышению дозы стероида у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести. Особенно эффективен монтелукаст у пациентов, испытывающих симптомы на низкой и средней дозе ИГКС, даже при нормальной технике ингаляций, а также у пациентов с сопутствующим АР. Исследования из «реальной клинической практики» у детей и у взрослых показали, что использование монтелукаста (Сингуляра®) в качестве терапии — добавления к монотерапии ИГКС или фиксированной комбинации ИГКС и ДДБА — ведет к улучшению контроля БА и качества жизни. Учитывая отличную переносимость, простой режим приема и существующие данные доказательной медицины, монтелукаст является необходимым и оправданным компонентом базисной терапии.

Наш опыт лечения больных БА с применением комбинации монтелукаста (Сингуляра®) и ИГКС ($\pm \beta_2$ -агонист продленного действия) показал улучшение контроля над симптомами заболевания, нормализацию функции легких и улучшение качества жизни.

Литература

1. Вознесенский, Н. А. Роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы [Текст] / Н. А. Вознесенский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2006. — № 4 (23). — С. 22–25.
2. Badrul, A. The FDA and safe use of long acting beta-agonists in the treatment asthma [Text] / Badrul A. [et al.] // N. Eng. J. Med. — 2010. — April 13. — P. 362.
3. Ducharme, F. M. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta 2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma [Text] / Ducharme F. M. [et al.] // The Cochrane Library. — 2011. — Issue 8.
4. Dupont, L. Improving asthma control in patients suboptimally controlled on inhaled steroids and long acting beta agonists: the additions of montelukast in an open-label pilot study [Text] / Dupont L. [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. — 2005. — Vol. 21 (6). — P. 863–942.
5. de Groot, E. P. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma [Text] / E. P. de Groot // Thorax. — 2012. — Vol. 67. — P. 582–587.
6. FitzGerald, J. M. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the management of asthma (SAS trial) [Text] / FitzGerald J. M., Foucart S., Coyle S. [et al.] // Can. Respir. J. — 2009. — Vol. 16 (Suppl. A). — P. 5A–14A.
7. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger «real life» population of patients with obstructive lung disease? // Respir. Med. — 2005. — Vol. 99. — P. 11–19.
8. Gyllfors, P. Bronchial responsiveness to leukotriene D4 is resistant to inhaled fluticasone propionate [Text] / Gyllfors P., Dahlén S. E., Kumlin M. [et al.] // Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 118 (1). — P. 78–80.
9. Korn, D. Efficacy of add-on montelukast in patients with non-controlled asthma: a Belgian open label study [Text] / D. Korn // Curr. Med. Res. Opin. — 2009. — Vol. 25 (2). — P. 489–497.
10. McIvor, R. A. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma [Text] / R. A. McIvor [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158 (3). — P. 924–930.
11. Mondino, C. Effects of inhaled corticosteroids on exhaled leukotrienes and prostanoids in asthmatic children [Text] / Mondino C., Ciabattini G., Koch P. [et al.] // Montuschi Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 114 (4). — P. 761–767.
12. Negri, J. Corticosteroids as inhibitors of Cysteinyl leukotriene metabolic and signaling pathways [Text] / J. Negri, S. B. Early, J. W. Steinke, L. J. Borish // Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 21 (5). — P. 1232–1237.
13. Salima, A. Montelukast for the treatment of asthma in the adult population [Text] / Salima A. [et al.] // Expert Opin. Pharmacother. — 2011. — Vol. 12 (3). — P. 2119–2128.
14. Salpeter, S. R. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths [Text] / S. R. Salpeter [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 144 (12). — P. 904–912.
15. Schlick, W. Evaluation of 3–5 months add-on therapy with montelukast in patients with non-controlled asthma in Austria: the STAR open-label, real world, observational study [Text] / Schlick W., Pohl W., Pfeiffer K. P. [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. — 2010. — Vol. 26 (3). — P. 561–570.
16. Virchow, J. C. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6 month open label study: The montelukast in chronic asthma (MONICA) study [Text] / J. C. Virchow, A. Mehta, L. Ljungblad, H. Mitfessel // Respir. Med. — 2010. — Vol. 104 (5). — P. 644–651.
17. Yong Cao. Comparison of leukotriene receptor antagonist in addition to inhaled corticosteroid and inhaled corticosteroid alone in the treatment of adolescents and adults with bronchial asthma: a meta-analysis [Text] / Yong Cao, Jianmiao Wang [et al.] // Asian Pac. J. Allergy Immunol. — 2012. — Vol. 30. — P. 130–138.

ПОЛІПШЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ МОНТЕЛУКАСТОМ

Н. Е. Моногарова

Резюме. У статті представлено особливості використання антагоністів лейкотрієнових рецепторів у лікуванні бронхіальної астми, узагальнено матеріали клінічних досліджень, представлено власний досвід.

Ключові слова: бронхіальна астма, контроль, монтелукаст.

IMPROVE TREATMENT OUTCOMES
IN PATIENTS WITH ASTHMA
DURING TREATMENT BY MONTELUCAST

N. Monogarova

Summary. In this article presents the characteristics of leukotriene receptor antagonists in the treatment of asthma, generalized materials clinical study, presented their own experience.

Key words: asthma, control, montelukast.

Данная информация предоставлена
в качестве информационной поддержки врачам.

Мнения, изложенные в материале,
отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают
с точкой зрения компании MSD.
