

РОЛЬ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

В ДОСТИЖЕНИИ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание, является гетерогенным по своей природе и вариабельным по своему течению. Гетерогенность астмы проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений и ответа на терапию. Цистеиниловые лейкотриены играют важную роль в патогенезе БА и аллергического ринита (АР), поэтому антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов зарекомендовали себя как эффективные препараты в контролирующей терапии астмы, особенно некоторых фенотипов. Эта обзорная статья посвящена современной роли монтелукаста в лечении БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы астмы, монтелукаст.

N.M. NENASHEVA, MD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

ROLE OF ANTILEUKOTRIENE DRUGS IN ACHIEVEMENT OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL

Bronchial asthma (BA) is a common chronic disease heterogeneous in nature and variable in its course. Heterogeneity in asthma is manifested in relation to the age of the onset, triggers, pattern of inflammation, severity of clinical manifestations and response to therapy. Cysteinyl leukotrienes play an important role in the pathogenesis of asthma and allergic rhinitis (AR), therefore, antagonists of leukotriene receptors approved themselves as effective drugs in controlling asthma therapies, particularly for some phenotypes. This review article is devoted to the modern role of Montelukast in asthma treatment.

Keywords: bronchial asthma, phenotypes of asthma, Montelukast.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп и встречается, по данным эпидемиологических исследований, у 1–18% лиц в зависимости от региона мира [1]. Особенно резкий рост заболеваемости астмой произошел с начала 1960-х гг., а пик распространенности и тяжести БА пришелся на конец 1990-х – начало 2000 гг. [2]. По данным эпидемиологических исследований, в России распространенность БА среди детей составляет от 5,6 до 12,1% [3], а среди взрослых – 5,6–7,3% [4]. БА является гетерогенным заболеванием по своей природе и вариабельным по своему течению. Важность гетерогенности БА ознаменована включением этого понятия в современное определение заболевания, представленное впервые в документе GINA (Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по бронхиальной астме) в 2014 г. [5].

Основные клинические фенотипы БА, которые возможно выделить в реальной клинической практике, включают следующие:

- **Аллергическая БА** – чаще возникает в детском возрасте, нередко ассоциирована с семейным анамнезом аллергических заболеваний, таких как экзема, АР, пищевая и лекарственная сенсibilизация. В мокроте, как правило, преобладают эозинофилы, и эти пациенты имеют хороший ответ на ингаляционные кортикостероиды (ИГКС).
- **Неаллергическая БА** – часть взрослых, страдающих астмой, не имеют связи с аллергическими заболеваниями. Клеточный профиль мокроты включает нейтрофилы,

эозинофилы или несколько типов воспалительных клеток (пангранулоцитарный). Эта часть пациентов хуже отвечает на терапию ИГКС.

- **Астма с поздним началом** – часть взрослых, преимущественно женщины, заболевают в более зрелом возрасте. Эти пациенты, как правило, не имеют связи с аллергией, им часто требуются более высокие дозы ИГКС или дополнительная терапия, поскольку больные более рефрактерны к ИГКС.

- **Аспирин-чувствительная астма** – приблизительно 5–10% всех взрослых больных БА, чаще встречается при неатопической астме, редко встречается у детей.

- **Астма с фиксированным ограничением воздухопотока** – у некоторых длительно болеющих пациентов этот фенотип, как полагают, связан с ремоделированием дыхательных путей.

- **Поздняя астма с ожирением** – некоторые пациенты с избыточной массой, страдающие БА, имеют более выраженные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление в дыхательных путях.

Определение фенотипа БА становится все более важным, поскольку появляются новые виды таргетной терапии заболевания, особенно тяжелой формы БА. Знание патофизиологических механизмов и ответных реакций на лечение наиболее значимо при выборе тактики терапии для пациентов, которые неадекватно реагируют на традиционные методы лечения. Как известно, по крайней мере половина пациентов с БА, при условии адекватной приверженности терапии и правильной техники ингаляции,

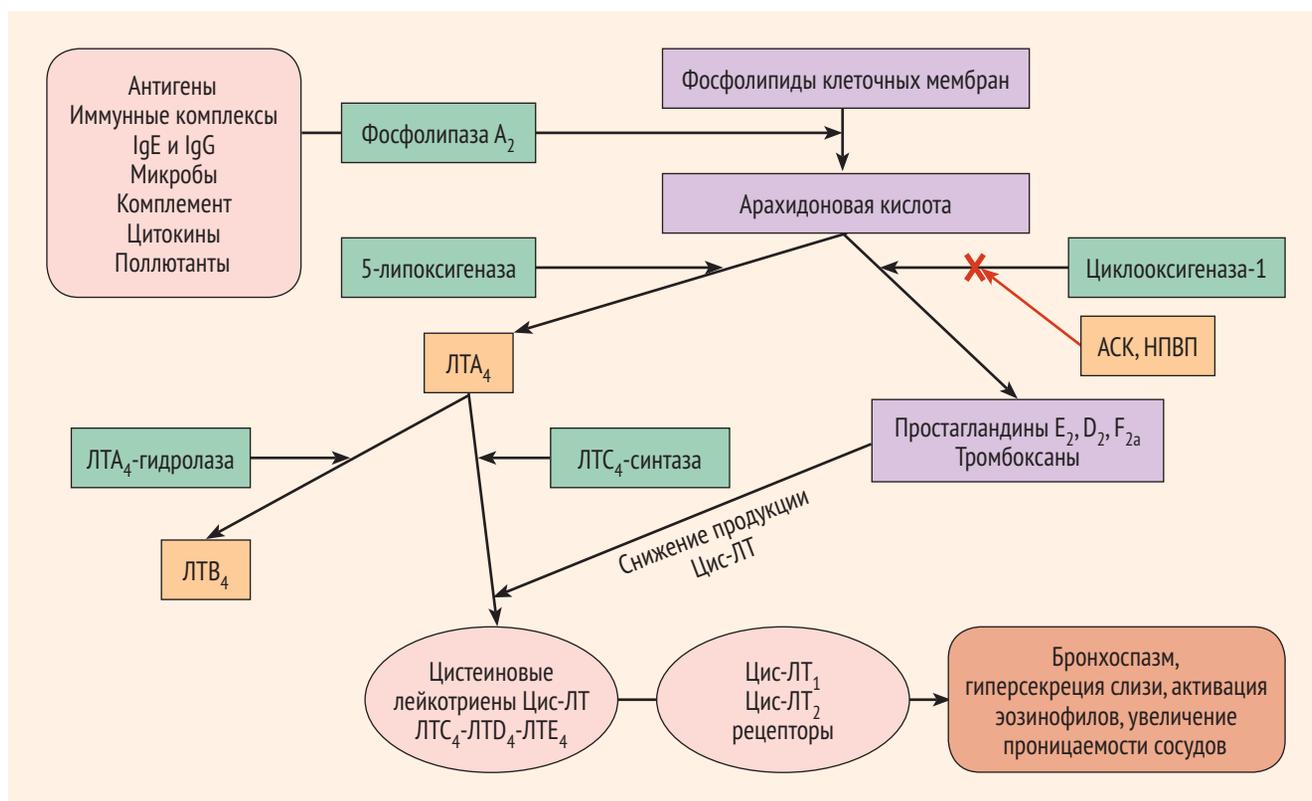
контролируют заболевание в результате лечения ИГКС и β_2 -агонистами. Однако у трети больных БА по разным причинам может отмечаться недостаточный эффект ИГКС [6]. Существует значительное количество доказательств, подтверждающих концепцию о том, что некоторые фенотипы астмы кажутся наиболее чувствительными к антилейкотриеновым препаратам (АЛП), особенно в условиях реальной клинической практики. Так, например, монтелукаст оказался особенно эффективным при БА с доминированием бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, при БА и АР. Другие фенотипы БА, при которых монтелукаст может быть эффективен в качестве монотерапии или дополнительной терапии к ИГКС, включают БА у пациентов с ожирением, БА курильщиков, аспириновую БА и вирусиндуцированную детскую БА.

РОЛЬ ЦИСТЕИНИЛОВЫХ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БА

Важными медиаторами, участвующими в патогенезе БА, являются *цистеиновые лейкотриены* (Цис-ЛТ) (ЛТС₄, LTD₄, LTE₄), обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами и образующиеся в результате обмена арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному (5-ЛО) пути из фосфолипидов клеточной мембраны под действием фосфолипазы A₂ (рис. 1). Цис-ЛТ генерируются эозинофилами, базофилами, тучными клетками, макрофагами и миелоидными дендритными клетками. Ацетилсалициловая кислота (АСК) и нестероид-

ные противовоспалительные препараты (НПВП) являются ингибиторами циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) – фермента, наряду с 5-ЛО участвующего в обмене арахидоновой кислоты и контролирующего образование простагландинов и тромбоксанов, поэтому при аспириновой БА, сопровождающейся непереносимостью АСК и НПВП, особенно значим уровень цис-ЛТ. Цис-ЛТ активируют по крайней мере два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, и на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов, причем в отношении влияния на сосудистую проницаемость они в 100 раз эффективнее гистамина. Кроме того, эти медиаторы усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофиibroбластов, таким образом способствуя развитию субэпителиального фиброза. Подавляющее большинство фармакологических эффектов Цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологии БА и АР, осуществляются через активацию специфических цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому применение фармакологических препаратов – *антагонистами цис-ЛТ₁-рецепторов* (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст) является довольно давно одобренной во многих странах мира и хорошо зарекомендовавшей себя фармакотерапией БА и АР у взрослых и детей. Монтелукаст – наиболее часто применяющийся в Европе и Северной Америке препарат из этой группы, тогда как

Рисунок 1. Метаболизм арахидоновой кислоты и образование цистеиновых лейкотриенов



пранлукаст применяется преимущественно в Японии и других странах Азии. Зафирлукаст был первым зарегистрированным в европейских странах, в т. ч. в России, препаратом – антагонистом цистеиниловых лейкотриенов. Его редкое применение в настоящее время обусловлено необходимостью назначения дважды в день, в отличие от монтелукаста, который применяется один раз в день, и возможным взаимодействием с пищей и другими лекарственными препаратами. Препарат zileuton – ингибитор 5-ЛО в нашей стране не зарегистрирован. Монтелукаст показал наилучший профиль эффективности/безопасность среди всех антилейкотриеновых препаратов и является на сегодняшний день наиболее изученным препаратом этой группы.

Кроме того, предполагается, что у монтелукаста есть дополнительные противовоспалительные свойства, которые, по-видимому, не связаны с обычным антагонизмом рецепторов цис-ЛТ, поэтому, вероятно, он может иметь более широкий спектр противовоспалительной активности, чем первоначально предполагалось [7].

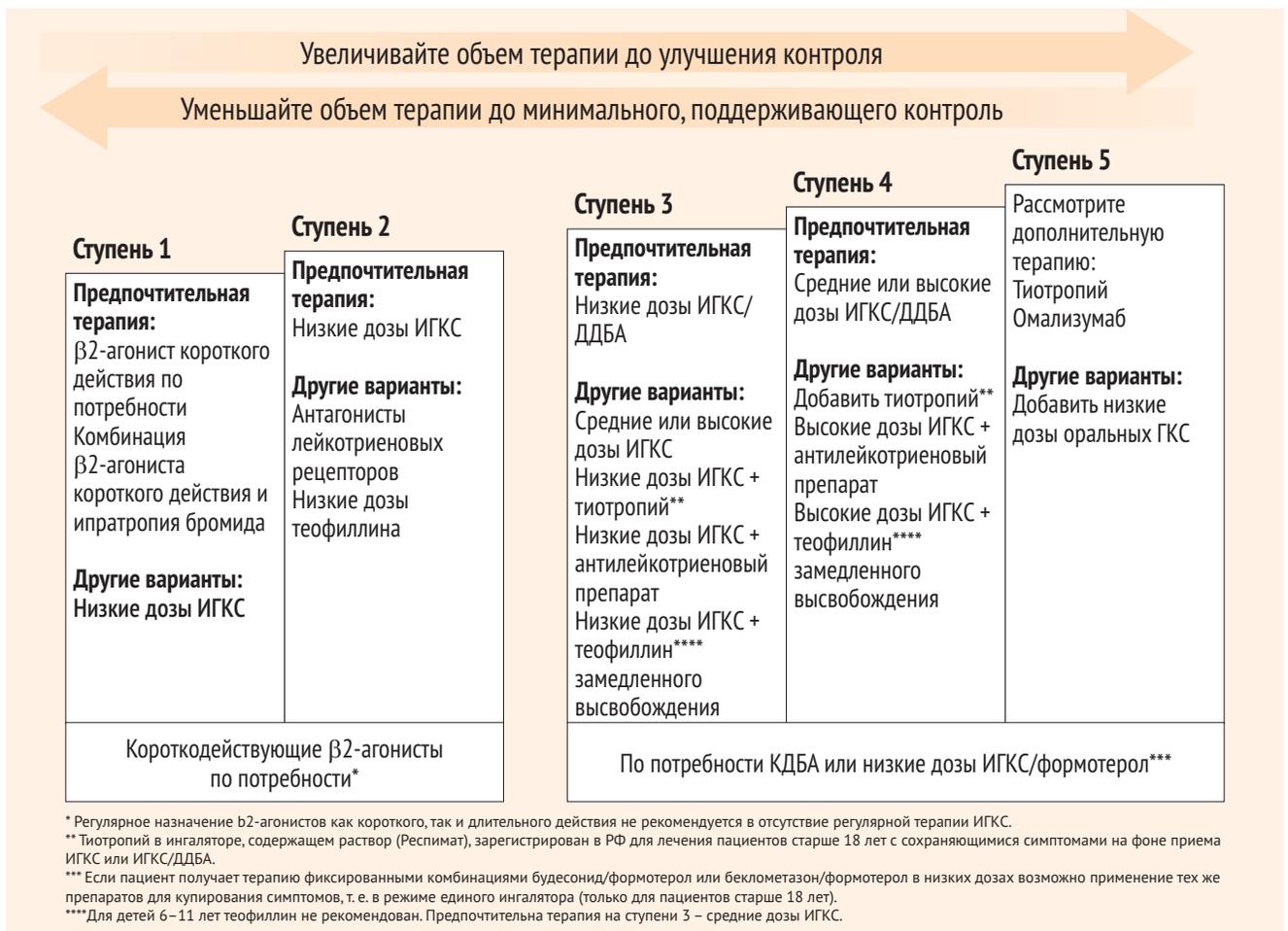
МОНТЕЛУКАСТ В ТЕРАПИИ БА

Существует большая доказательная база рандомизированных клинических исследований и исследований в

реальной практике, демонстрирующих эффективность монтелукаста, равно как и других препаратов – антагонистов лейкотриеновых рецепторов, в улучшении симптомов и легочной функции при БА, уменьшении частоты обострений астмы и потребности в короткодействующих β2-агонистах (КДБА), редукции эозинофилии крови и мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести [8, 9]. У пациентов с персистирующими симптомами БА, получавших только симптоматическую терапию КДБА, назначение монтелукаста улучшает контроль БА. Наше собственное исследование, проведенное несколько лет назад, убедительно показало клинико-функциональную эффективность монотерапии монтелукастом у взрослых больных с легкой персистирующей БА в отношении достижения контроля заболевания [10]. В результате 12-недельной монотерапии монтелукастом была отмечена достоверная положительная динамика дневных симптомов БА, уменьшилась потребность в КДБА, улучшилась функция легких [10].

Монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов (в частности, монтелукастом) может быть альтернативой ИГКС у пациентов с легкой персистирующей БА (ступень 2), не желающих или по каким-то причинам не могущих принимать ИГКС, что отмечено в федеральных и основных международных руководствах по БА (рис. 2) [11].

Рисунок 2. Ступенчатая терапия БА согласно федеральным клиническим рекомендациям по БА, 2016



На ступенях 3 и 4 монтелукаст может быть альтернативой длительно действующим β_2 -агонистам (ДДБА) в качестве дополнительной терапии к ИГКС (рис. 2) [11].

Систематические обзоры, в которых сравнивалась эффективность АЛП и ИГКС в терапии персистирующей БА у взрослых и детей, показали большую эффективность ИГКС в качестве монотерапии, особенно у пациентов с умеренно выраженной обструкцией дыхательных путей [12], поэтому ИГКС являются предпочтительной терапией, тогда как АЛП – альтернативной контролирующей терапией. Вместе с тем исследования, выполненные в реальной клинической практике, говорят о высокой эффективности АЛП в достижении контроля БА. Реальная клиническая практика отличается от рандомизированных клинических исследований, включающих, как правило, «рафинированных» пациентов с БА. Критерии включения в эти исследования не позволяют участвовать в них курящим пациентам с БА, пациентам, имеющим значимые сопутствующие заболевания и коморбидные состояния, пациентам с недостаточной обратимостью обструкции бронхов, а также, как правило, пожилым пациентам. D. Price et al. [13] было проведено два исследования в условиях реальной клинической практики продолжительностью каждое 2 года. В первом (326 пациентов 12–80 лет) исследовании сравнили эффективность антагонистов ЛТ-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) и ИГКС в качестве начальной терапии БА у пациентов, не получавших ранее лечение для контроля симптомов. Во втором исследовании (361 пациент 12–80 лет) сравнили антагонисты ЛТ-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) и ДДБА в качестве дополнительной терапии у пациентов с неконтролируемой на монотерапии ИГКС БА. Основным критерием оценки служил мини-вопросник по качеству жизни с БА (Mini AQLQ), следующими критериями были вопросник по контролю БА (ACQ), и мини-вопросник по качеству жизни с риноконъюнктивитом (Mini RQLQ), кроме того, оценивали частоту обострений БА (назначение оральных ГКС или госпитализация). В данных исследованиях антагонисты ЛТ-рецепторов по своей эффективности оказались, по сути, эквивалентными ИГКС в качестве базисной терапии первой линии для лечения БА и ДДБА, а в качестве дополнительной терапии – у пациентов, уже получающих ИГКС. По крайней мере эта эквивалентность была достоверно показана через 2 мес. терапии. Эквивалентность, оцененная через 2 года терапии, была недостоверной по главному критерию мини AQLQ, но динамика второстепенных критериев (ACQ и пиковая скорость выдоха) была одинаковой в группах сравнения. Исследования продолжались, как уже говорилось, 2 года, поэтому их результаты отражают реальную клиническую практику со всеми ее преимуществами (разнообразие пациентов) и недостатками (отсутствие объективного плацебо-контроля). В этих исследованиях была отмечена высокая приверженность больных лечению АЛП, которая составила в первом исследовании 65% (при приеме ИГКС – 41%). Во втором исследовании приверженность к АЛП в качестве дополнительной терапии к ИГКС составила 74%, тогда как к ДДБА – 46% [13]. Приверженность лечению является основополагающим фактором в достижении контроля заболевания, и более

высокая приверженность АЛП может объяснить их эффективность в условиях реальной практики.

Как и в отношении других лекарственных препаратов для длительного контроля БА, терапевтический ответ на монтелукаст довольно сильно различается от пациента к пациенту, что может быть обусловлено и особенностями генетики пациента [14]. Однако в настоящее время нет конкретных биомаркеров, которые могут предсказать положительный ответ на АЛП, поэтому важно ориентироваться на клинические характеристики пациента с БА для определения лучшего ответа на монтелукаст.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Эпидемиологические исследования последовательно и убедительно демонстрируют сильные связи между ринитом и астмой. Клинические и фундаментальные научные исследования последних лет свидетельствуют, что эти два заболевания имеют общие анатомические, физиологические, иммунопатологические и терапевтические факторы. Важность проблемы АР обусловлена высокой распространенностью заболевания, существенным влиянием на качество жизни пациентов, на профессиональную деятельность и способность к обучению, а также его тесной связью с БА. Большинство пациентов с БА отмечают сопутствующий ринит, подтверждая концепцию «одни дыхательные пути – одна болезнь». По результатам исследований, более 80% больных астмой страдают от симптомов ринита, и от 10 до 40% больных ринитом имеют БА [15]. Неконтролируемый АР влияет на течение БА. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что пациенты, страдающие астмой в сочетании с ринитом, в 4–5 раз чаще имели неконтролируемую БА по сравнению с больными с изолированной БА [16]. Улучшение симптомов ринита сопровождается улучшением симптомов сопутствующей БА, и наоборот: ухудшение симптомов ринита ассоциировано с утяжелением и персистенцией астматических симптомов. Эта взаимосвязь происходит от единства триггерных и патогенетических факторов АР и БА, особенно если речь идет об atopической природе болезни, а также от внутренних связей, существующих между верхними и нижними дыхательными путями. Цис-ЛТ являются медиаторами, активно участвующими в формировании воспаления как в верхних дыхательных путях при АР, так и в нижних – при БА, поэтому АЛП наиболее полно отвечают принципу единой системной терапии БА и АР. Существует множество исследований, доказывающих эффективность этой терапии у пациентов с АР и астмой. В систематическом обзоре исследований, которые оценивали монтелукаст в лечении сезонного и круглогодичного АР с и без сопутствующей БА, показано, что у пациентов с АР и БА лечение монтелукастом привело к значительному улучшению контроля обоих заболеваний по сравнению с плацебо и позволило снизить использование противоастматических лекарственных препаратов [17]. В другом клиническом исследовании монтелукаста в качестве дополнительной терапии к ИГКС было выявлено, что больные БА с сопутствующим АР по-разному реагируют на будесонид плюс монтелукаст, в

отличие от пациентов без сопутствующего АР, с точки зрения контроля астмы (функция легких). В подгруппе пациентов с БА и АР комбинированный подход к лечению, включающий монтелукаст и будесонид, обеспечивал значительно большую эффективность в улучшении функции легких по сравнению с удвоением дозы будесонида [18]. Несколько обсервационных исследований оценивали эффективность и безопасность монтелукаста у пациентов с БА и АР в реальной клинической практике. В 12-месячное исследование был включен 1681 пациент с легкой и среднетяжелой БА, недостаточно контролируемой ИГКС или ИГКС + ДДБА [19]. Пациентам был назначен монтелукаст 10 мг в день в качестве дополнительной терапии, оценка контроля выполнялась через 3, 6, 9 и 12 мес. Показатель АСТ (тест по контролю над астмой) в общей популяции был основной конечной точкой исследования. Дополнительная терапия монтелукастом продемонстрировала значительное улучшение симптомов БА в течение 12 мес. у всех пациентов в исследовании, но у пациентов с АР был показан значительно более высокий уровень контроля по АСТ по сравнению с теми, у кого не было АР. Авторы пришли к выводу, что сопутствующий АР является значимым предиктором лучшего контроля БА в результате дополнительной терапии монтелукастом [19].

ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННАЯ БА У ДЕТЕЙ

В последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании роли вирусных инфекций в развитии БА. Вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами (риновирусы, метапневмовирусы, РС-вирусы, грипп и парагрипп), являются наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей. В одном из популяционных исследований было показано, что наличие в анамнезе перенесенных в раннем детстве бронхоолитов или крупа, связанных с вирусной инфекцией, является предиктором повышенной бронхиальной гиперреактивности (БГР) и атопии в последующие годы [20]. В проспективном долговременном исследовании детей, рожденных от родителей-аллергиков, были отмечены инфекции верхних дыхательных путей за 1–2 мес. до начала аллергического заболевания у ребенка. В некоторых исследованиях показано, что ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания; предполагается, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и вирусной инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение.

Кроме этого, существует множество неопровержимых доказательств связи обострений БА с респираторными вирусными инфекциями. В исследовании Johnston et al. [21] с помощью метода ПЦР была показана связь обострений БА с вирусной инфекцией у школьников, страдающих астмой. Пики обострений астмы, требующие стационарного лечения, чаще всего происходят в сентябре, в период возвращения в школу после летних каникул, что совпадает с пиком риновирусной инфекции. В канадском исследовании респираторные вирусы были выделены в

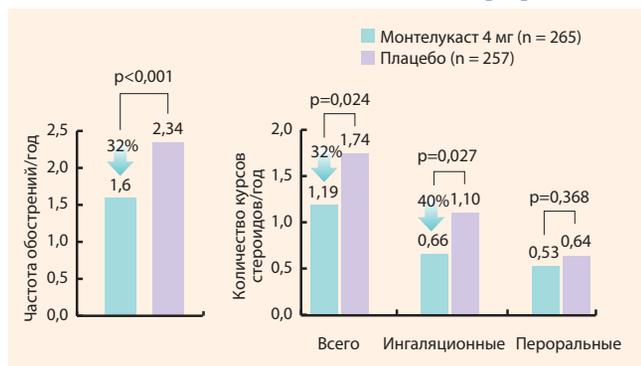
62% случаев, а пикорнавирусы – в 52% случаев обострений БА, по сравнению с 41% и 29% соответственно в контрольной группе, которую составили дети аналогичного возраста, страдающие БА такой же степени тяжести, но не имеющие обострения, требовавшего госпитализации. Риновирусы оказались преобладающими вирусами в группе пикорнавирусов (более 80%) [21].

Цис-ЛТ являются важными медиаторами в развитии вирус-индуцированных обострений БА, однако отмечается мало исследований *in vitro* и *in vivo*, изучавших эту проблему. Респираторные вирусные инфекции активируют 5-липоксигеназу в слизистой оболочке бронхов (что было показано у здоровых субъектов в период легкой риновирусной инфекции [22]), обеспечивая таким образом повышенный синтез цис-ЛТ в нижних дыхательных путях. Повышение концентрации цис-ЛТ, в частности ЛТС₄, было отмечено в назальном секрете взрослых пациентов в период риновирусной, РС-вирусной инфекции и гриппа А [23], свидетельствуя о повышенном синтезе цис-ЛТ в дыхательных путях в период ОРВИ. У детей с РС-вирус-индуцированным бронхоолитом, а также с синдромом свистящего дыхания был отмечен повышенный уровень цис-ЛТ в назофарингеальном секрете [24]. Цис-ЛТ усиливают вирус-индуцированное воспаление в дыхательных путях, активируя легочные дендритные клетки, потенцируя эффекты воспалительных нейропептидов и проявляя собственную фармакологическую активность.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут эффективно предотвращать развитие обострений у больных с легкой БА. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании N.W Johnston. et al. [25] изучали эффективность монтелукаста, добавленного к обычной терапии БА, в отношении сокращения дней с ухудшением симптомов астмы и незапланированных визитов к врачу в период с 1 сентября по 15 октября (осенний пик) у детей разных возрастных групп. Как показали результаты исследования, у детей, получавших терапию монтелукастом, на 53% снизилось количество дней с ухудшением симптомов по сравнению с детьми, получавшими плацебо (3,9% по сравнению с 8,3%), и на 78% сократилось количество незапланированных визитов к врачу по поводу БА (4 – монтелукаст и 18 – плацебо). Примечательно, что эффективность монтелукаста была отмечена у детей, получавших регулярную терапию ИГКС, и у тех, кто не получал ИГКС, а также у тех, кто отмечал проявление РВИ, и у тех, кто не отметил проявление простуды в течение исследования. Была выявлена некоторая разница в эффективности в зависимости от возраста и пола. Мальчики в возрасте 2–5 лет проявили большую эффективность в результате применения монтелукаста, чем мальчики постарше (0,4% по сравнению с 8,8% дней с ухудшением симптомов БА), тогда как среди девочек более значимый эффект проявился в возрасте 10–14 лет (4,6% – монтелукаст и 17,0% – плацебо) [25].

В другом, хорошо известном исследовании Bisgaard et al. [26] изучалась эффективность монтелукаста в предотвращении вирус-индуцированных обострений БА у детей 2–5 лет с интермиттирующей БА. Это было 12-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у

Рисунок 3. Монтелукаст эффективно снижает вирус-индуцированные обострения астмы у детей 2–5 лет с интермиттирующей БА (адаптировано из [26])



пациентов с анамнезом вирус-индуцированных обострений БА и минимальными проявлениями вне этих обострений. Пациенты получали 4 мг монтелукаста или плацебо однократно на протяжении 12 мес. В результате терапии монтелукастом значительно снизилось число обострений БА – на 31,9%, увеличилось время до первого обострения БА на 2 мес. по сравнению с плацебо ($p = 0,024$). Кроме этого, у детей, получавших монтелукаст, было отмечено сокращение курсов ИГКС по сравнению с плацебо ($p = 0,027$) (рис. 3). Результаты этого исследования имеют особую значимость в сезон вирусных инфекций, ибо, как известно, 85% обострений БА у детей и 60% обострений БА у взрослых индуцированы респираторными вирусными инфекциями, причем преимущественно вызванными риновирусами, против которых не существует вакцин вследствие большого числа серологических вариантов возбудителя.

Метаанализ клинических исследований, изучающих влияние монтелукаста на бронхообструктивный синдром (БОС), развивающийся в результате РС-вирусной бронхоолита у маленьких детей, показал, что препарат может уменьшить частоту БОС без развития каких-либо значимых побочных эффектов [27].

У взрослых в небольшом пилотном исследовании была продемонстрирована эффективность добавления антагониста ЛТ-рецепторов (пранлукаста) к оральному преднизолону при вирус-индуцированном (РС-вирусы или вирусы гриппа были определены в назофарингеальном смыве у большинства больных) обострении БА [28]. Добавление пранлукаста привело к уменьшению кумулятивной дозы преднизолона и сокращению времени, необходимого для купирования обострения.

Итак, РВИ часто вызывают обострения БА не только у детей, но и у взрослых, и эти обострения могут быть редуцированы с помощью регулярной терапии ИГКС. Повысить эффективность ИГКС и одновременно снизить их дозу возможно путем добавления ДДБА или АЛП. Как уже обсуждалось выше, уровень цис-ЛТ повышается при вирус-индуцированном обострении БА, и ГКС практически не влияют на их продукцию [29], что делает вполне обоснованным назначение АЛП пациентам с частыми вирус-индуцированными обострениями БА.

БРОНХОСПАЗМ, ВЫЗВАННЫЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Еще одно важное свойство АЛП заключается в выраженном бронхопротективном эффекте в отношении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БВФН) у больных БА. Элементы БВФН отмечаются у 70–80% больных с неконтролируемой астмой и персистирующими симптомами, но особенно БВФН характерен для детей и подростков, у которых он может быть единственным проявлением БА. Бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой, сопровождается высвобождением таких медиаторов, как простагландины, цис-ЛТ (C4, D4, E4) и гистамин [30]. Первые демонстрации эффективности монтелукаста при БВФН были получены еще в середине 1990-х гг., когда были опубликованы результаты исследований защитного действия препарата в отношении бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой. В этих исследованиях не наблюдалось снижения эффективности при продолжительном лечении монтелукастом. Влияние однократной дозы монтелукаста у пациентов с легкой астмой, у которых отмечался только БВФН, оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании [31]. Оказалось, что первоначальная разовая доза монтелукаста способна обеспечить значительную защиту от БВФН через 2 ч с сохранением эффекта до 24 ч. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях была специально оценена эффективность монтелукаста при БВФН у детей. В двойном слепом плацебо-контролируемом 3-дневном исследовании монтелукаст гарантировал защиту от БВФН с 1-го по 8-й час после первого применения препарата. Однако была отмечена индивидуальная восприимчивость к протективному действию препарата в отношении БВФН [32]. De Benedictis et al. оценивали развитие толерантности к защитному эффекту монтелукаста при индуцированной физической нагрузкой бронхоконстрикции у детей в разные моменты времени в течение 4-недельного периода лечения. Монтелукаст был значительно более эффективен, чем плацебо, в отношении БВФН в каждый момент времени, без развития устойчивости к бронхопротективному эффекту [33].

КДБА, принимаемые непосредственно перед началом физической нагрузки, обеспечивают значительную защиту от БВФН у большинства пациентов. Однако когда они принимаются ежедневно, возникают некоторые отрицательные аспекты, касающиеся снижения бронхопротективной эффективности. Ежедневное использование КДБА вызывает десенситизацию и снижение регуляции β_2 -рецепторов, что проявляется сниженным ответом на КДБА. Несколько исследований с ДДБА показали защитное действие на БВФН в течение 10–12 ч, но при регулярном использовании также возникает толерантность, тем более ДДБА нельзя принимать при БА в качестве монотерапии. ИГКС также являются эффективными препаратами в защите против БВФН. Проведено несколько исследований, сравнивающих ИГКС и монтелукаст в отношении профилактики БВФН. В одном показан больший эффект монтелукаста в виде монотерапии или комбинации с ИГКС, в другом – больший эффект будесонида.

Таким образом, монтелукаст обладает значительным бронхопротективным эффектом в отношении снижения $ОФВ_1$ после физической нагрузки по сравнению с плацебо, при этом важно, что эффект проявляется быстро (после первой дозы), на препарат не формируется тахифилаксия, и на протяжении длительного приема он сохраняет свою эффективность. Стало быть, у детей и подростков, страдающих БА с доминированием БВФН, а также у взрослых назначение монтелукаста в качестве монотерапии при легкой БА или комбинированной терапии с ИГКС при среднетяжелой БА может быть оптимальным выбором с целью достижения контроля и профилактики БВФН.

БА И КУРЕНИЕ

Распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35% случаев [34, 35]. А если учесть бывших курильщиков, доля которых среди больных астмой составляет от 22 до 43% [34, 35], то общее число курящих или бывших курильщиков, больных БА, достигает почти 50% всех взрослых пациентов. Курение отрицательно влияет на течение БА. Курящие больные значительно чаще имеют неконтролируемую БА и обострения, чем некурящие пациенты. Курение приводит к большему нарушению и потере функции легких у больных БА по сравнению с некурящими пациентами. Причем не только активное курение негативно влияет на течение БА, но и пассивное. Курение родителей приводит к более частым обострениям БА у детей, потребности в неотложной помощи и интубации [36]. Пассивное курение детей связано с более выраженными симптомами и тяжестью БА, сниженной функцией легких, большей потребностью в препаратах неотложной помощи. Сокращение пассивного курения приводит к лучшему контролю БА и уменьшению частоты визитов в отделение неотложной помощи и госпитализаций у детей с БА [37].

Заслуживает внимания участие цис-ЛТ в формировании воспаления у курящих больных БА. В исследовании К. Kontogianni et al. [38] было показано, что в индуцированной мокроте курильщиков, страдающих астмой, уровень цис-ЛТ значительно выше, чем у некурящих пациентов, при этом он коррелировал с уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте. У некурящих пациентов такой взаимосвязи отмечено не было. В этом исследовании, включившем 98 пациентов с БА (47 – курильщики), у всех был выявлен эозинофильный тип воспаления (>3% эозинофилов в индуцированной мокроте), несмотря на терапию ИГКС. Эти результаты свидетельствуют о гетерогенном воспалении у курящих пациентов с БА и о необязательном доминировании нейтрофилов, хотя процент нейтрофилов все же был выше в мокроте у курящих больных, чем у некурящих (44% vs 28% соответственно). Повышенный уровень цис-ЛТ у курящих больных БА по сравнению с некурящими может быть вследствие дополнительной активации 5-липоксигеназы никотином, что косвенно подтверждается исследованиями, отметившими повышенный уровень цис-ЛТ в моче у активных или пассивных курильщиков, независимо от наличия БА [39].

Монтелукаст может быть вариантом лечения курящих больных БА, особенно если они имеют сниженный ответ на ИГКС.

В 8-недельном двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном (все пациенты, включенные в исследование, получили оба вида терапии), проведенном S.C. Lazarus et al. [40], изучалось влияние низкой дозы ИГКС (160 мкг беклометазона дипропионата (БДП) дважды в день) или монтелукаста (10 мг однократно вечером) на клинико-функциональные параметры ($ОФВ_1$ и пиковая скорость выдоха (ПСВ)) и маркеры воспаления (БГР и эозинофилы индуцированной мокроты) у курящих и некурящих пациентов с легкой персистирующей БА. Курящие больные имели лучший функциональный ответ на терапию монтелукастом. Увеличение утренней ПСВ у них было значимо выше по сравнению с таковым в ответ на БДП, а прирост $ОФВ_1$ был одинаковым, хотя противовоспалительный эффект, оцениваемый по редукции эозинофилов и эозинофильного катионного протеина в мокроте, был значительно более выраженным в результате применения БДП как у некурящих, так и у курящих больных. Тем не менее приоритетный функциональный ответ курящих пациентов на монтелукаст свидетельствует об участии цис-ЛТ в воспалении и последующих функциональных нарушениях при БА у этой категории пациентов.

В другом, более обширном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании изучалась эффективность монтелукаста (10 мг однократно вечером) в сравнении с флутиказона пропионатом (ФП) (250 мкг в день) и плацебо у курящих пациентов (18–55 лет) с персистирующей БА [41]. Первичным критерием эффективности являлся процент дней контролируемой БА в течение исследования, которое продолжалось 6 мес. 347, 336 и 336 курящих пациентов с БА получали монтелукаст, ФП и плацебо соответственно. Средний процент дней контролируемой БА был 45% у пациентов, лечившихся монтелукастом ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо), 49% – у больных, получавших ФП ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), и 39% – у пациентов, получавших плацебо. Разница в проценте дней контролируемой БА в результате применения монтелукаста или ФП оказалась незначимой ($p = 5,14$). Этот факт демонстрирует отсутствие существенной разницы в отношении контроля БА в результате терапии монтелукастом и ФП у курящих больных БА. В ходе данного исследования была отмечена важная тенденция: больные, имеющие индекс курения меньше или равный 11 пачек/лет, проявляли лучший ответ на ФП, тогда как пациенты с индексом курения больше 11 пачек/лет имели лучший ответ на монтелукаст. Это наблюдение позволяет предположить, что более длительное и интенсивное курение приводит к преимущественно нейтрофильному воспалению в слизистой бронхов и снижению ответа на ИГКС, поэтому терапия антагонистами ЛТ-рецепторов может иметь определенные преимущества у этой группы больных.

Таким образом, терапия антагонистами ЛТ-рецепторов, в частности монтелукастом, имеет определенный приоритет у курящих больных астмой в отношении улучшения функции легких и достижения контроля. Препарат может

применяться как в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА у курящих подростков, отличающихся особенно низкой приверженностью ИГКС, так и в качестве аддитивной терапии, усиливающей влияние ИГКС у курящих пациентов со среднетяжелой персистирующей БА.

БА И ОЖИРЕНИЕ

Избыточный вес и ожирение в настоящее время имеют те же тенденции эпидемического распространения, что и БА, в связи с чем они часто присутствуют у одного и того же пациента, формируя особый фенотип БА, характеризующийся преобладанием женщин, поздним дебютом БА, среднетяжелым или тяжелым течением БА, умеренным снижением функции легких с некоторой обратимостью, зачастую незозинофильным воспалением слизистой бронхов и менее частой атопией. Вместе с тем существует категория больных с ранним (в детском возрасте) дебютом БА и присоединившимся позже ожирением. Эти пациенты, как правило, молодого возраста, имеют атопическую БА, выраженную бронхиальную гиперреактивность и обратимость обструкции, среди них преобладают лица мужского пола, они чаще требуют назначения ГКС, дебют их астмы произошел раньше развития ожирения, в отличие от фенотипа поздней БА и ожирения [42]. Стало быть, фенотип БА, сопровождающейся ожирением, неоднороден, но у всех этих пациентов изменяется течение астмы под влиянием ожирения.

Уровень цис-ЛТ Е4 в моче значимо положительно коррелирует с ИМТ пациентов с БА, что, возможно, является результатом действия лептина [43]. Для фенотипа БА – ожирение, как показало исследование M. Peters-Golden et al. [44], присуща неоднозначность ответа на контролируемую фармакотерапию. В этом исследовании был проведен ретроспективный анализ 4-х двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, включавших 3073 взрослых пациента с персистирующей среднетяжелой БА, получавших монтелукаст (n = 1439), БДП (n = 894) или плацебо (n = 740). Первичной оценкой эффективности являлся процент дней контролируемой БА.

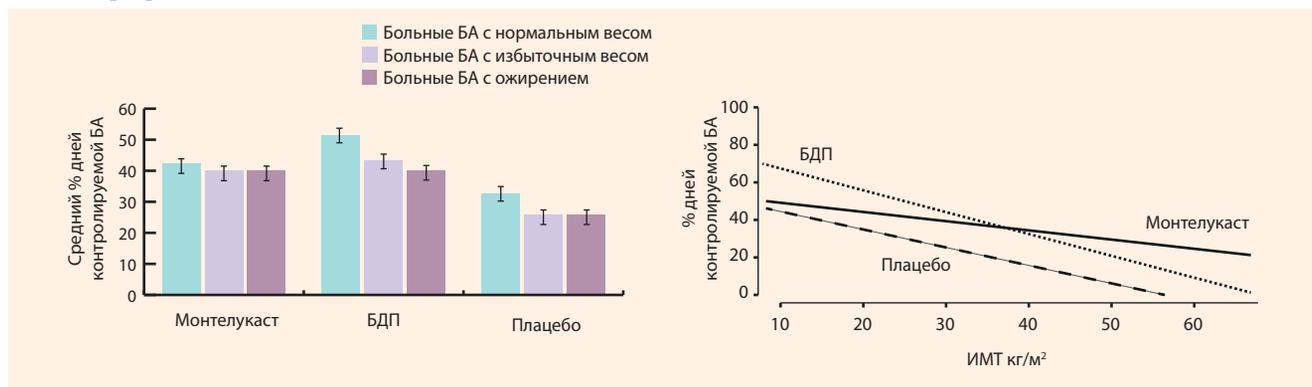
52% больных, включенных в анализ, имели нормальный вес, 32% – повышенный ИМТ, 16% больных были с ожирением. Как показал анализ, повышенный ИМТ и ожирение влияют на возможность достижения контроля БА, приводя к снижению процента дней контролируемой БА. Ответ на ИГКС (БДП) также снижался с увеличением ИМТ, но не на монтелукаст. Не было отмечено различий в проценте дней контролируемой БА в ответ на терапию монтелукастом между пациентами с нормальным, повышенным ИМТ или пациентами с ожирением (рис. 4). В двух других ретроспективных анализах применение ИГКС или ИГКС/ДДБА с монтелукастом у пациентов с БА и избыточным весом и ожирением, ИГКС и ИГКС/ДДБА оказалось последовательно более эффективным, чем монтелукаст у больных с различным ИМТ [45].

По-видимому, необходимы дополнительные клинические исследования по изучению сравнительной эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов у больных, страдающих БА и ожирением.

АСПИРИНОВАЯ БА

Аспириновая БА относится к группе респираторных заболеваний, обостряющихся после приема аспирина и других НПВП, – AERD (Aspirin-exacerbated respiratory disease). Этот фенотип астмы встречается у взрослых, чаще у женщин, и связан с хроническим гиперпластическим риносинуситом, назальными полипами и приступами БА после приема аспирина и других неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОК), которые блокируют ЦОК-1 [46]. Распространенность AERD у взрослых с БА составляет примерно 10–25% [47]. Этот фенотип астмы часто характеризуется тяжелым течением. Вызванное аспирином респираторное заболевание частично объясняется повышенной экспрессией 5-липоксигеназы и лейкотриеновой С4-синтазы (LTC4S), что приводит к конститутивному гиперсинтезу цис-ЛТ, особенно усиливаемому после приема аспирина и НПВП. Кроме того, AERD характеризуются избыточной экспрессией рецепторов цис-ЛТ. Пациенты с аспириновой БА имели более высокий базо-

Рисунок 4. Гетерогенность ответа на ИГКС (беклометазона дипропионат (БДП)) и антагонисты ЛТ-рецепторов (монтелукаст) в отношении достижения контроля БА у больных с нормальным, избыточным весом тела и ожирением (адаптировано из [44])



вый уровень цис-ЛТ в слюне, мокроте, крови и моче, чем пациенты с обычной, неаспириновой БА [46], что подтверждает роль цис-ЛТ в патогенезе аспириновой БА. Больные с этим фенотипом БА часто недостаточно эффективно реагируют на ИГКС и, как правило, имеют существенную пользу от дополнительного назначения АЛП.

В плацебо-контролируемом исследовании у 80 взрослых пациентов с аспириновой БА была изучена эффективность монтелукаста, добавленного к ИГКС (средние и высокие дозы), которые пациенты уже получали ранее [48]. Группа больных, получавшая монтелукаст, продемонстрировала значительное улучшение БА, тогда как в группе, получавшей плацебо, никаких изменений не произошло. Улучшенная легочная функция в группе пациентов, принимающей монтелукаст, была связана с меньшим количеством симптомов астмы и обострений БА. В другом исследовании сравнили клинический ответ на монтелукаст у больных с аспириновой БА и аспириин-толерантных больных БА. После 3-недельного приема монтелукаста по 10 мг в день по сравнению с плацебо обе группы пациентов продемонстрировали аналогичное значительное улучшение контроля БА, утренней и вечерней ПСВ и качества жизни [49]. Недавно в исследовании были проанализированы восприятие и качество жизни пациентов с AERD, а также их оценка эффективности проводимого лечения [50]. Результаты показали, что пациенты не удовлетворены текущими вариантами лечения, о чем свидетельствуют стойкие симптомы, неблагоприятное воздействие на качество жизни и стремление к различным альтернативным вариантам терапии. Было показано, что из всех методов лечения десенситизация аспирином является наиболее эффективной, за ней следуют АЛП и комбинация разных лекарств. В этом опросе половина респондентов отметили эффективность АЛП.

Таким образом, избыточное образование и патогенетическая роль цис-ЛТ при аспириновой БА, а также результаты клинических исследований свидетельствуют, что лечение монтелукастом, как правило, в качестве дополнительной терапии к ИГКС, может улучшить контроль БА и носовые симптомы у пациентов с AERD.

БА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Несмотря на то, что БА зачастую рассматривается как заболевание лиц молодого возраста, детей и подростков, существенная часть пациентов зрелого и пожилого возраста также страдают БА. БА в пожилом возрасте может быть результатом персистенции заболевания, начавшегося в детстве, юности или молодом возрасте, а может быть вновь возникшей болезнью. По сравнению с БА, начавшейся в молодом возрасте, БА с поздним дебютом (после 40 лет) характеризуется более тяжелым и прогрессирующим течением, чаще развивается у женщин, нередко приводит к формированию персистирующей фиксированной обструкции бронхов. В недавнем ретроспективном исследовании показано, что возраст, независимо от длительности БА, является фактором риска тяжелой астмы, и вероятность формирования тяжелой формы заболевания повышается на 7% с каждым годом до возраста 45 лет, после

которого она продолжает увеличиваться, особенно у мужчин. Важным отягощающим моментом является наличие коморбидных заболеваний у этой группы больных. Ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ГЭРБ, ночное апноэ – все эти болезни усугубляют течение и препятствуют достижению контроля БА.

Лечение пожилых больных БА не отличается от терапии молодых пациентов, за исключением того, что у пациентов пожилого возраста могут отмечаться сниженный терапевтический ответ на традиционную противоастматическую терапию и повышенная частота нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты для лечения БА. Кроме того, ингаляционные лекарственные препараты требуют достаточной силы вдоха, а дозированные аэрозольные ингаляторы – хорошей координации «вдох – ингаляция», что может быть проблемой у пожилых пациентов и может влиять на достижение контроля БА. У пожилых пациентов более простой путь введения монтелукаста по сравнению с ингаляционными препаратами может представлять более привлекательную стратегию лечения БА, с учетом того, что непреднамеренное несоблюдение правильной техники ингаляционной терапии может привести к значительному нарушению контроля БА.

В сравнительном рандомизированном открытом исследовании оценили эффективность добавления монтелукаста к будесониду в низкой дозе (400 мкг/день) по сравнению с увеличением дозы будесонида в два раза (800 мкг/день) на контроль БА у пожилых пациентов. Эффективность 12-недельного лечения с помощью комбинации монтелукаст + будесонид 400 мкг была сопоставима с эффективностью 800 мкг будесонида в отношении контроля БА, но при этом была связана с меньшей частотой обострений БА, требующих оральных стероидов, и частотой локальных нежелательных побочных эффектов (боль в горле) [51]. Vozek et al. [52] оценили 512 пожилых пациентов (> 60 лет) с тяжелой формой БА в течение 24 мес. терапии: первые 12 мес. с использованием ИГКС + ДДБА и вторые 12 мес. с добавлением монтелукаста (у 2/3 пациентов, а оставшаяся 1/3 – контрольная группа). В течение первого года лечения с использованием ИГКС и ДДБА наблюдались увеличение среднего процента дней без симптомов астмы, а также уменьшение доли дней с использованием КДБА. Эти различия были значительно выше при добавлении монтелукаста к терапии (78,4 и 39,5% соответственно). Такое улучшение не наблюдалось в контрольной группе. Было показано, что АЛП безопасны у пожилых пациентов с БА, хотя описаны единичные случаи острого гепатита и возникновения синдрома Чардж – Стросса. Остается открытым вопрос, являются ли эти реакции случайными и связаны ли они с возрастом [53].

Таким образом, применение монтелукаста в качестве дополнения к ИГКС (вместо ДДБА) или в качестве альтернативы ИГКС при легких симптомах БА у пожилых пациентов, является эффективной и хорошо переносимой терапией.

МОНТЕЛУКАСТ И МЕЛКИЕ БРОНХИ

Как известно, для любой БА характерно поражение не только крупных и средних бронхов, но и мелких, дисталь-

Воздуха хватит на всех!



Монтелукаст

АЛМОНТ



4 мг №28, №98

5 мг №28, №98

10 мг №28, №98

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ*
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
РИНИТА 1,2,3,4

1. Зайцева О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / Медицинский совет. — 2013; 1: 34–41. **2.** GINA 2016. **3.** Национальная программа Бронхиальная астма у детей. «Стратегия лечения и профилактики», 2012 г. **4.** ARIA 2012 ***Базисная терапия** — противовоспалительная терапия, под которой понимают регулярную, длительную применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей

Алмонт. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название препарата: Алмонт. Международное непатентованное название: монтелукаст. Лекарственная форма: таблетки жевательные: 4 мг или 5 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой — 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство — лейкотриеновых рецепторов блокатор. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и подростков с 15-ти лет, включая: предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания; лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте; предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой; облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита (у взрослых и подростков с 15-ти лет). Таблетки жевательные 4 и 5 мг: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей, включая: предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания (для детей от 2-х лет и старше); лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (для детей от 6-ти лет и старше); предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (для детей от 2-х лет и старше); облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита у детей с 2-х лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к активному или какому-либо вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 2-х лет (для дозировки 4 мг), до 6-ти лет (для дозировки 5 мг), до 15 лет (для дозировки 10 мг); пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; для дозировки 4 и 5 мг — фенилкетонурия (содержит аспартам). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** (Полная информация — см. инструкцию по применению): Для дозировки 4 и 5 мг: Внутрь, таблетку следует разжевать. Препарат Алмонт следует принимать за 1 час до или через 2 часа после еды. Для дозировки 10 мг: Внутрь, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Взрослым и подросткам с 15-ти лет принимать 1 таблетку препарата Алмонт 10 мг в день вечером.

При бронхиальной астме или бронхиальной астме и аллергическом рините: Для детей в возрасте от 2 до 6 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки вечером. Для детей в возрасте от 6 до 14 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки вечером. При аллергическом рините: Для детей в возрасте от 2 до 6 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки и для детей в возрасте от 6 до 14 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки в индивидуальном режиме в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов. Не требуется коррекции дозы внутри данных возрастных групп. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** (Полная информация — см. инструкцию по применению): инфекции верхних дыхательных путей, повышение слонности к кровотечениям, реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика, эозинофильная инфильтрация печени, патологические сновидения, галлюцинации, бессонница, раздражительность, головная боль, головокружение, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, диарея, сухость во рту, увеличение активности АЛТ и АСТ, крапивница, кожный зуд, артралгия, миалгия, недомогание. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Рег. номер: ЛП-002647, ЛП-002407.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам. Реклама.

ALMO-RU-00060-D0C

teva

За дополнительной
информацией обращаться:
ООО ТЕВА, Россия, 115064,
Москва, ул. Валуева, д. 35
Тел.: +7 495 644-22-34
Факс: +7 495 644-22-35

ных. Исследования показывают, что постоянное неконтролируемое воспаление в периферических дыхательных путях может препятствовать достижению контроля и, напротив, способствовать увеличению БГР и числа обострений. Следовательно, дистальные дыхательные пути являются очень важной мишенью при любой терапевтической стратегии БА. Монтелукаст является препаратом, назначаемым *per os*, т. е. он обладает системным эффектом, а стало быть, может достигать как крупных, так и мелких бронхов. Лейкотриеновые рецепторы по-разному экспрессируются в фибробластах периферических дыхательных путей по сравнению с центральными [54], что может объяснить ремоделирование, вызванное цис-ЛТ, главным образом в периферических дыхательных путях, и это может приводить к преобладающему эффекту монтелукаста в дистальных бронхах. В исследовании Mechiche et al. было показано, что цис-ЛТ оказались в 30 раз более мощными в мелких бронхах, чем в крупных, и что монтелукаст проявил сильную антагонистическую активность против бронхоконстрикторного действия цис-ЛТ в изолированных мелких бронхиолах [55].

В нескольких исследованиях было показано, что терапия монтелукастом привела к небольшому, но значимому повышению плотности легочной ткани (уменьшение выраженности воздушных ловушек) по сравнению с плацебо или увеличению некоторых функциональных показателей, в частности, остаточного объема легких, что позволяет говорить о возможном влиянии монтелукаста на воспаление в мелких бронхах у больных БА [56–58].

БЕЗОПАСНОСТЬ МОНТЕЛУКАСТА

Монтелукаст считается довольно безопасным лекарственным препаратом, с появлением на фоне его приема лишь нескольких побочных реакций, обычно по виду и частоте не отличающихся от реакций, возникающих на фоне приема плацебо. Общая распространенность нежелательных побочных реакций, как показали результаты клинических исследований, свидетельствует, что она сопоставима с таковой при приеме плацебо, и назначение монтелукаста в качестве дополнительной терапии не увеличивает частоту этих реакций по сравнению с терапией ИГКС и ДДБА. В систематическом обзоре и метаанализе сравнивали эффективность и безопасность АЛП и плацебо у взрослых и подростков [59]. Пропорция пациентов с неблагоприятными событиями была одинакова среди больных, получавших монтелукаст и плацебо. Во всех клинических исследованиях, включенных в метаанализ, не было зафиксировано серьезных побочных реакций на монтелукаст. Авторы пришли к выводу, что частота нежелательных явлений, прекращение терапии из-за нежелательных явлений и ухудшение астмы были сходными для АЛП и плацебо, что отражает благоприятный профиль безопасности и переносимости для АЛП. Другой обзор клинических исследований обобщил информацию о безопасности и переносимости монтелукаста у детей и подростков (2751 пациент: дошкольники и школьники). Лечение монтелукастом в целом хорошо переносится.

Наиболее частые нежелательные побочные реакции, отмеченные во всех клинических исследованиях, были связаны с инфекцией верхних дыхательных путей, ухудшением астмы, фарингитом и лихорадкой [60].

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке появилось несколько дженериков монтелукаста. Один из них – препарат под торговым названием Алмонт (компания «Тева»), дозировка и спектр применения которого соответствуют таковым оригинального препарата. Препарат обладает высоким профилем эффективности/безопасность и доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату. И.В. Сидоренко и Т.В. Захаржевской в 2015 г. проведено исследование в реальной практике – наблюдательная программа, посвященная изучению практики назначения препарата Алмонт больным БА и АР [61]. В программе участвовали 545 пациентов. Согласно полученным данным, применение препарата Алмонт (таблетки 10 мг 1 р/сут) у больных БА, АР и с сочетанием БА и АР является эффективным, безопасным и способствует улучшению контроля симптомов БА и АР. Положительный эффект терапии препаратом Алмонт отмечен у 98,7% больных. Ухудшение состояния не зафиксировано ни у одного пациента. Приверженность терапии была высокой и составила 98,7%, что обусловлено клиническим эффектом и таблетированной формой препарата, являющейся удобной для пациента [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и исследований в реальной клинической практике, а также многолетний опыт применения монтелукаста свидетельствуют о его эффективности в качестве препарата для длительного контроля БА у детей, подростков и взрослых. Монтелукаст, применяемый в качестве монотерапии или добавленный к ИГКС, способен уменьшать симптомы БА, потребность в КДБА, улучшать легочную функцию и уменьшать риск обострений у детей и взрослых с БА. Более простой путь применения монтелукаста по сравнению с ингаляционными препаратами может представлять эффективную стратегию улучшения приверженности терапии БА. В настоящее время не выявлены биомаркеры, которые могли бы предсказать ответ на лечение монтелукастом, поэтому следует ориентироваться на фенотипические характеристики БА. Существует достаточно большое количество доказательств, подтверждающих концепцию фенотип-специфической терапии антилейкотриеновыми препаратами. Некоторые фенотипы БА проявляют большую чувствительность к монтелукасту, особенно в реальной жизни. Монтелукаст оказался особенно эффективным при БА с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку, БА, связанной с аллергическим ринитом, при БА курильщика, аспириновой БА, вирусиндуцированной БА у детей, возможно, при БА и сопутствующем ожирении. Монтелукаст хорошо переносится, частота и вид побочных реакций, возникающих на препарат, не отличаются от таковых на прием плацебо. 

ЛИТЕРАТУРА

- Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*, 2010, 65: 152-167.
- Thomas AE, Platts-Mills The Allergy Epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 3-13.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017 [электронный ресурс] http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf (дата обращения 24.08.2017).
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N et al. Chronic Respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD*, 2014, 9: 963-974.
- GINA 2014. www.ginasthma.org.
- Drzen JM. A step toward personalized asthma treatment. *N Engl J Med*, 2011, 365(13): 1245-1246. doi: 10.5555/NEJMe1102469.
- Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, Anderson R. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? *Scientific World Journal*, 2010, 10: 2403-2413. doi: 10.1100/tsw.2010.229.
- Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015, 163(10): 756-767. doi: 10.7326/M15-1059.
- Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(4): 278-287. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745.
- Ненашева Н.М. Настоящее и будущее антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы и аллергических заболеваний. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*, 2012, 4: 10-17.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы, пересмотр 2016 г. [электронный ресурс] <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812> (дата обращения 24.08.2017).
- Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 16(5): CD002314.
- Price D, Musgrave S, Shepstone L et al. Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy. *NEJM*, 2011, 364: 1695-1707.
- Drzen JM, Yandava CN, Dubé L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet*, 1999, 22(2): 168-70. doi: 10.1038/9680.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy*, 2008, 63(Suppl 86): 1-160.
- Clatworthy J, Price D, Ryan D, Haughney J, Horne R. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim Care Respir J*, 2009, 18: 300-305.
- Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*, 2007, 67: 887-901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005.
- Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy*, 2006, 61(6): 7377-742. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01007.x.
- Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. *J Asthma*, 2010, 47: 986-993. doi: 10.1080/02770905.2010.494753.
- Frick OL, German DF, Mills J. Development of allergy in children. I. Association with virus infections. *J Allergy Clin Immunol*, 1979, 63(4): 228-241.
- Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115: 132-138.
- Seymour ML, Gilby N, Bardin PG et al. Rhinovirus infection increases 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in bronchial biopsy specimens from non-atopic subjects. *J Infect Dis*, 2002, 185: 540-544.
- Gentile DA, Fireman P, Skoner DP. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 91: 270-274.
- van Schaik SM, Tristram, DA, Nagpal, IS et al. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103: 630-636.
- Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics*, 2007, 120: e702-712.
- Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 315-322.
- Peng WS, Chen X, Yang XY, Liu EM. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(2): 143-150.
- Matsuse H, Fukahori S, Tsuchida T et al. Effects of a short course of pranlukast combined with systemic corticosteroid on acute asthma exacerbation induced by upper respiratory tract infection. *J Asthma*, 2012, 49(6): 637-641.
- Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149: 953-959.
- Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of EIA is... *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(3): 453-9.
- Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendele L et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Immunol*, 2006, 97: 98-104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4.
- Peroni DG, Pescolluderung L, Sandri M, Chinnellato I, Boner AL, Piacentini GL. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med*, 2011, 105(12): 1790-1807. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.007.
- De Benedictis FM, Del Giudice MM, Forenza N et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J*, 2006, 28: 291-295.
- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet L-P. Global Asthma Prevalence in Adults. *BMC Public Health*, 2012, 12(204).
- Peters JM, Avol E, Navidi W et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution: I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 760.
- Leson S, Gershwin ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. I. Observations in children. *J Asthma*, 1995, 32: 285-294.
- Gerald LB, Gerald JK, Gibson L et al. Changes in environmental tobacco exposure and asthma morbidity among urban school children. *Chest*, 2009, 135: 911-916.
- Kontogianni K, Bakakos P, Kostikas K et al. Levels of prostaglandin E2 and Cysteinyl-leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma: the effect of smoking. *Clinical & Experimental Allergy*, 2012, 43: 616-624.
- Gaki E, Papatheodorou G, Ischaki E et al. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD—the effect of smoking habit. *Respir Med*, 2007, 101: 826-832.
- Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 783-790.
- Price D, Popov T, Bjerner L et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 763-771.
- Holguin F, Bleecker ER, Busse WW et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127: 1486-1493.
- Giouleka P, Papatheodorou G, Lyberopoulos P et al. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics. *European Journal of Clinical Investigation*, 2011, 41(1): 30-38.
- Peters-Golden M, Swern A, Bird S et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*, 2006, 27: 495-503.
- Sutherland ER, Camargo CA, Jr, Busse WW et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc*, 2010, 31(1): 20-25. doi: 10.2500/aap.2010.31.3307.
- Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(6): 653657.
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAE investigators. European network on aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*, 2000, 16(3): 432-436.
- Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 9-14.
- Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M, Mejza F, Pierzchalska M, Bazan-Socha S et al. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32(12): 949-955.
- White A, Ta V. Survey-defined patient experiences with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3: 711-718.
- Ye YM, Kim SH, Hur GY, Kim JH, Park JW, Shim JJ, Jung KS, Lee HY, Park HS, PRANA Group. Addition of Montelukast to low-dose inhaled corticosteroid leads to fewer exacerbations in older patients than medium-dose inhaled corticosteroid Monotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7(5): 440-448. doi: 10.4168/air.2015.7.5.440.
- Bozek A, Warkocka-Szoltyszek B, Filipowska-Gronska A, Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *J Asthma*, 2012, 49: 530-534.
- Schilone N, Ventura MT, Bonini M, Braidò F, Bucca C, Caminati M et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. *Clin Mol Allergy*, 2015, 13(1): 7.
- Mechiche H, Naline E, Candenas L, Pinto FM, Birembault P, Advenier C, Devillier P. Effects of cysteinyl leukotrienes in small human bronchus and antagonist activity of montelukast and its metabolites. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(7): 887-894.
- Nakaji H, Petrova G, Matsumoto H, Iwata T, Ito I, Oguma T et al. Effects of 24-week add-on treatment with ciclesonide and montelukast on small airways inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110(3): 198-203.
- Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J*, 2006, 27(2): 307-315.
- Fritscher LG, Rodrigues MT, Zamel N, Chapman KR. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma. *Respir Med*, 2009, 103(2): 296-300.
- Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szefer SJ et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96(4): 541-549.
- Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015, 163(10): 756-767. doi: 10.7326/M15-1059.
- Nwokoro C, Pandya H, Turner S, Eldridge S, Griffiths CJ, Vulliamy T et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(10): 796-803.
- Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В. Эффективность и безопасность монтелукаста при лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы. *РАЖ*, 2016, 2: 44-53.