

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 промышленных 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. Имунные 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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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, простациклин 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- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 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- $\alpha$ , 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, цистеиниловые 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<sub>max</sub>). C<sub>max</sub> 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 (ОФВ<sub>1</sub>) 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 ОФВ<sub>1</sub> и уменьшает выраженность эозинофильного воспаления, как высокая доза ИГКС. ИГКС в сочетании с Сингуляром® более эффективно уменьшает кратность использования  $\beta_2$ -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. Когп 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 монтелукаста (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 Score), 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, пищеварительного канала – у 32 %, сахарный диабет – у 4 %, другие заболевания – у 17 %. Положительные аллергологические пробы отмечали у 89 % обследованных. Показатели ОФВ<sub>1</sub> 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 +  $\beta_2$ -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 +  $\beta_2$ -агонист длительного действия) + монтелукаст (Сингуляр®), показало улучшение показателей функции внешнего дыхания (прирост ОФВ<sub>1</sub> 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 пролонгированного 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 лейкотриєнових 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.

\*\*\*