

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Монтелукаст в лечении аллергических болезней

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ — ОСНОВА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. В ОБЗОРЕ ПРЕДСТАВЛЕНА ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННОГО И ЭФФЕКТИВНОГО СРЕДСТВА ИЗ КЛАССА АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ — МОНТЕЛУКАСТА. СПЕЦИФИЧНЫЙ И ОБРАТИМЫЙ АНТАГОНИЗМ К ЛЕЙКОТРИЕНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ ОПРЕДЕЛЯЕТ ДВА ВАЖНЕЙШИХ ЭФФЕКТА ЭТОГО ПРЕПАРАТА: ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС И НА МЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ БРОНХОВ. В СТАТЬЕ ПОДРОБНО РАССМАТРИВАЮТСЯ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТА В АЛЛЕРГОЛОГИИ В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЭТОГО ПРЕПАРАТА, А ТАКЖЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ. ОБСУЖДЕНЫ ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОНТЕЛУКАСТА ДЛЯ МОНОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ЭТОГО КЛАССА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОСТНАГРУЗОЧНЫЙ БРОНХОСПАЗМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, МОНТЕЛУКАСТ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна,
кандидат медицинских наук,
врач аллерголог-иммунолог отделения
диагностики и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН,
ассистент кафедры детской аллергологии
и клинической иммунологии ФППО
Московской медицинской академии
им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 05.04.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

Нередко врач-аллерголог в своей практической деятельности сталкивается с ситуацией, когда пациент готов принимать любые лекарственные препараты, кроме «гормонов» [глюкокортикоидов (ГК)]. Особенно часто подобное негативное отношение к терапии ГК прослеживается среди родителей детей младшего возраста с аллергической патологией.

Современные представления о хроническом воспалении, лежащем в основе патогенеза аллергических заболеваний, определяют необходимость использования противовоспалительных препаратов, в первую очередь ГК. Бесспорно, ГК обладают высокой эффективностью; значительно уменьшая симптомы бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита, они позволяют достичь лучшего качества жизни пациентов. Тем не менее, у части больных с персистирующими симптомами монотерапия топическими ГК не позволяет добиться полного контроля над заболеванием даже при значительном увеличении их дозы. Кроме того, хорошо известна возможность развития толерантности к ГК при их длительном использовании. В последние годы появляется всё больше данных, что ГК не предотвращают прогрессирования и хронизации аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы.

Наконец, существует ещё один немаловажный аспект — эффективность терапии зависит не только от используемого препарата, но и от приверженности лечению самого пациента. «Стероидофобию» наблюдают у большинства больных. Особенно часто применение ГК пугает родителей маленьких пациентов. Среди них нарушения терапевтических рекомендаций врача — практически рядовая ситуация.

С учётом приведённых аргументов, просьбу больного выписать «любое лекарство, но только не гормоны» следует рассматривать с самых серьёзных позиций. Настоящий обзор посвящён одной из самых перспективных, но пока ещё недостаточно широко используемой в нашей стране группе лекарственных средств — антагонистам лейкотриеновых рецепторов и наиболее известному её представителю монтелукасту.

T.V. Kulichenko

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Montelukast in treating allergic diseases

ANTI-INFLAMMATORY MEDICATIONS ARE THE BASIS FOR PATHOGENETIC TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES. THE REVIEW COVERS DESCRIPTION OF THE MOST STUDIED AND EFFICIENT MEDICATION OF LEUKOTRIENE RECEPTORS' ANTAGONIST CATEGORY MONTELUKAST. SPECIFIC AND REVERSIBLE ANTAGONISM TO LEUKOTRIENE RECEPTORS SETS TWO MOST IMPORTANT EFFECTS OF THIS MEDICATION: TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESS AND INFLUENCE TO MUSCULAR CELLS OF BRONCHI. THE ARTICLE REVIEWS IN DETAIL THE POSSIBILITY OF APPLYING MONTELUKAST IN ALLERGOLOGY AS A BASIS THERAPY, PECULIARITIES OF ITS PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND SAFETY. ITS ADVANTAGES AND DISADVANTAGES FOR MONOTHERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS ARE DISCUSSED, AS WELL AS THE ROLE OF THIS CATEGORY OF MEDICATIONS IN COMBINED THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS, AND ITS INFLUENCE TO EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION.

KEY WORDS: ANTAGONISTS OF LEUKOTRIENE RECEPTORS, MONTELUKAST, BRONCHIAL ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS, TREATMENT, CHILDREN.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

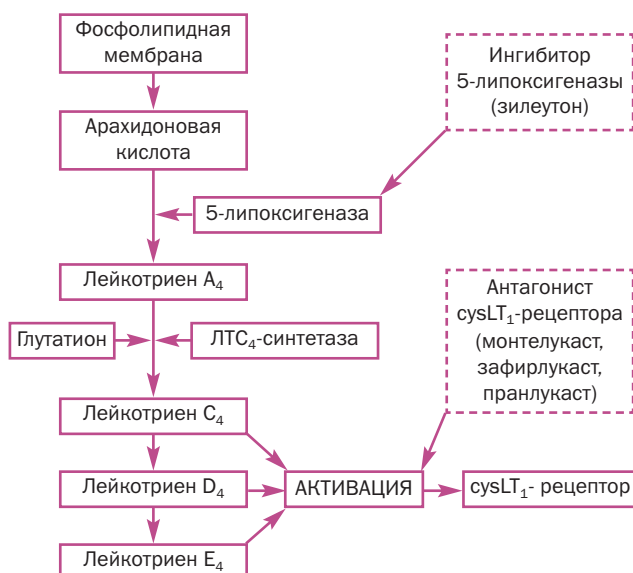
Лейкотриены (ЛТ) — важнейшие провоспалительные медиаторы, синтезируемые *de novo* клетками дыхательных путей (альвеолярными макрофагами и тучными клетками) и воспалительного инфильтрата (эозинофилами и нейтрофилами) при их активации. Цистеиновые лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 образуются из арахидоновой кислоты при участии 5-липоксигеназы и пептидаз (рис. 1). Эти медиаторы воспаления опосредуют бронхоконстрикцию, гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, снижение мукоцилиарного клиренса, хемотаксис эозинофилов в дыхательные пути, пролиферацию мышечных клеток бронхов. Кроме того, лейкотриены стимулируют дифференцировку миофибробластов, способствуя развитию субэпителиального фиброза [1–3].

История создания антилейкотриеновых препаратов ведёт отсчёт с 1980-х гг. Первое лекарственное средство этой группы противоастматических препаратов было зарегистрировано во второй половине 1990-х. Среди используемых сегодня зафирлукаста, пранлукаста (в РФ не зарегистрирован) и монтелукаста, последнему принадлежит несомненный приоритет в клинической практике как наиболее изученному и хорошо себя зарекомендовавшему. Механизм действия антилейкотриеновых препаратов основывается на противодействии эффектам лейкотриенов на уровне их рецепторов (рис. 1). В частности, монтелукаст — специфический конкурентный антагонист рецепторов типа 1 цистеиновых лейкотриенов ($cysLT_1$ -рецепторов) в дыхательных путях [4].

ФАРМАКОДИНАМИКА

Афинность монтелукаста к лейкотриеновым рецепторам в 2,5–5 раз ниже, чем у LTD_4 , обладающего наибольшей афинностью среди эндогенных лигандов. Фармакокинетические исследования показали, что способность к связыванию с $cysLT_1$ -рецепторами приблизительно одинакова у монтелукаста и зафирлукаста, и превышает таковую пранлукаста. Специфичный и обратимый антагонизм к лейкотриеновым рецепторам определяет два важнейших эффекта этого класса лекарств: воздействие на воспалительный процесс и на мышечные клетки бронхов.

Рис. 1. Схема синтеза лейкотриенов (ЛТ) и точки приложения современных антилейкотриеновых препаратов



На сегодняшний день хорошо известно, что монтелукаст подавляет бронхоконстрикцию, вызываемую у восприимчивых пациентов ацетилсалициловой кислотой, ингаляцией аллергена и физической нагрузкой [5–7]. У взрослых больных с постнагрузочным бронхоспазмом монтелукаст оказывает благоприятный эффект на газообмен в процессе выполнения нагрузки и на физическую работоспособность в целом [8].

Монтелукаст не только оказывает противовоспалительное действие на дыхательные пути, но также обладает отчётливым системным противовоспалительным эффектом. Известно, что повышение количества эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей (оцениваемое по их содержанию в индуцированной мокроте и бронхиальной лаважной жидкости), а также степень эозинофилии крови являются маркерами индуцированного лейкотриенами воспаления и степени тяжести заболевания. В рандомизированных исследованиях у детей и взрослых с персистирующей бронхиальной астмой показано снижение степени эозинофилии в крови и бронхиальном секрете на фоне лечения монтелукастом [9, 10]. В отличие от кромоглициевой кислоты, монтелукаст также способствует снижению содержания эозинофилов и LTC_4 в назальном секрете у детей [11]. Вместе с тем известно, что этот эффект менее выражен у больных, не получавших ГК. Напротив, у больных бронхиальной астмой, недостаточно контролируемой ингаляционными ГК, комбинация последних с монтелукастом способствует существенному снижению степени эозинофилии в индуцированной мокроте [12, 13]. Этот факт свидетельствует о том, что ГК подавляют воспаление в недостаточной степени. Монтелукаст также способствует снижению содержания другого маркера воспаления дыхательных путей — оксида азота в выдыхаемом воздухе. Примечательно, что этот эффект более выражен при комбинации монтелукаста с ингаляционными ГК, что ещё раз подчёркивает системное действие монтелукаста на дыхательные пути [14]. Воспалительный процесс в дыхательных путях может приводить к структурным нарушениям, ремоделированию с развитием субэпителиального фиброза и гиперплазии мышечных клеток бронхов. В процессах ремоделирования, по-видимому, одну из ключевых ролей играют тучные клетки и миофибробласты. Участие тучных клеток в патогенезе ремоделирования бронхов при бронхиальной астме реализуется в том числе посредством продукции лейкотриенов. В отличие от ГК, монтелукаст противодействует развитию субэпителиального фиброза и гиперплазии гладких мышц бронхов. Этот эффект монтелукаста нуждается в дальнейшем изучении [15].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биодоступность пероральной дозы монтелукаста 10 мг в сут у взрослых составляет более 64%. Максимальная концентрация препарата в крови у взрослых достигается в течение 3–4 ч, а у детей до 8 лет, получающих монтелукаст в дозе 4–5 мг в сут, — в течение 2,6 ч. Пиковая концентрация в плазме составляет 0,5 мг/л у детей в возрасте 6–15 лет и 0,47 мг/л у детей 2–5 лет, получающих монтелукаст в дозе 5 и 4 мг в сут соответственно [4, 16].

Монтелукаст преимущественно выводится с жёлчью, подвергаясь метаболизму в печени с участием цитохрома P 450. Период полувыведения монтелукаста у детей 2–14 лет (доза — 4–5 мг) составляет 3–4 ч [17].

Монтелукаст в малой степени взаимодействует с другими лекарственными средствами при их одновременном применении. В исследованиях у взрослых пациентов не было выявлено клинически значимого взаимодействия при одновременном приёме монтелукаста (10 мг в сут) и варфари-

на, дигоксина, терфенадина, фексофенадина, пероральных контрацептивов, теофиллина, преднизолона. Метаболизм монтелукаста ускоряется на фоне приёма фенотербала, хотя рекомендации о корректировке дозы при совместном использовании с барбитуратами пока не разработаны. Фармакокинетика монтелукаста не зависит от времени приёма (в утренние или вечерние часы), а также от употребления пищи [18].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДОЗА

Взрослым и подросткам с 15 лет монтелукаст назначают по 10 мг 1 раз в сут. Доза для детей в возрасте 6–14 лет составляет 5 мг 1 раз в сут, для детей от 6 мес до 4 лет — 4 мг 1 раз в сут (в РФ эту дозировку препарата пока не используют). Для детей дошкольного возраста препарат выпускают в форме жевательных таблеток. Дозирование препарата у детей основывается на фармакокинетических данных о концентрации препарата в плазме крови, сопоставимой с терапевтической концентрацией у взрослых [17].

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

В настоящее время рассматривают следующие аспекты применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в аллергологии.

- ♦ Применение в качестве монотерапии бронхиальной астмы и аллергического ринита.
 - ♦ Применение в составе комбинированной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита.
 - ♦ Влияние на постнагрузочный бронхоспазм.
- Необходимо отметить, что результаты исследований эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов и, в частности, монтелукаста, сходны в различных возрастных группах: у взрослых и подростков старше 15 лет, у детей 6–14 лет и у детей 2–5 лет. С учётом этого, а также в связи с относительно небольшим периодом применения монтелукаста в клинической практике и постепенным расширением показаний к его использованию, нам представляется целесообразным не ограничивать данное обобщение рамками детского возраста.

ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Эффективность монтелукаста в качестве базисного препарата для лечения бронхиальной астмы была продемонстрирована в нескольких крупных рандомизированных контролируемых испытаниях у взрослых и детей. В двух 12-недельных исследованиях у взрослых, в которые были включены 1576 пациентов с лёгкой и среднетяжёлой бронхиальной астмой, монтелукаст оказывал значимый эффект как на клинические, так и на функциональные показатели течения заболевания, по сравнению с плацебо [7, 19, 20].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого испытания у 336 детей 6–14 лет с исходным значением ОФВ₁ от 50 до 85% должной величины, лечение монтелукастом в дозе 5 мг в сут в течение 8 нед способствовало значимому приросту ОФВ₁. У больных также существенно улучшались такие клинические показатели как частота обострений бронхиальной астмы, потребность в β-адреномиметиках и качество жизни [21]. По мере накопления опыта использования монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей стало очевидно, что препарат особенно эффективен в качестве монотерапии у больных с лёгкой формой болезни и достаточно высокими исходными показателями функции лёгких (ОФВ₁ более 75% должной). У этой группы

больных монтелукаст позволяет добиться полной стабилизации показателей бронхиальной проходимости и выраженного клинического улучшения [22].

Крупное многоцентровое исследование у 689 детей в возрасте 2–5 лет с персистирующей бронхиальной астмой показало, что монтелукаст в дозе 4 мг в сут, в отличие от плацебо, способствовал значимому снижению частоты дневных и ночных симптомов, уменьшал количество обращений к врачу, в том числе за экстренной медицинской помощью, а также снижал потребность в использовании ГК [23].

Возможности использования антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей раннего возраста сегодня находятся в фокусе внимания исследователей в связи с высокой эффективностью и безопасностью препаратов этой группы, преимуществами пероральной приёма перед ингаляционным в данной возрастной группе. С учётом системного противовоспалительного действия, перспективы применения препаратов этой группы представляются гораздо более широкими, чем использование их только как противоастматических. В частности, проведено крупное исследование эффективности монтелукаста у 549 детей в возрасте 2–5 лет с вирус-индуцированной бронхиальной обструкцией [24]. Установлено, что монтелукаст снижает частоту эпизодов бронхиальной обструкции на 32%. По результатам ретроспективного анализа, среднее количество обострений за 1 год составило 1,6 у детей, получавших монтелукаст, и 2,34 у детей из группы плацебо-контроля. Монтелукаст способствовал увеличению продолжительности ремиссий и снижению частоты использования ГК.

Дети дошкольного возраста с бронхиальной астмой, получающие монтелукаст, обращаются за медицинской помощью, в том числе по экстренным показаниям, не чаще, чем пациенты, получающие базисную терапию кромоглициевой кислотой или ингаляционными ГК. Такой вывод был сделан по результатам длительного (в среднем 330 дней) открытого сравнительного исследования у 506 детей младшей возрастной группы [25].

Известно, что перенесённый в грудном возрасте острый бронхит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом, способствует у некоторых больных возникновению рецидивов бронхиальной обструкции. Проводят исследования эффективности профилактики этих состояний с помощью антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Эффект монтелукаста как дополнения к симптоматической терапии при бронхитах, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, изучали в рандомизированном плацебо-контролируемом испытании у детей 3–36 мес. Установлено, что монтелукаст, назначаемый на 28 сут при симптомах бронхита, способствует уменьшению тяжести заболевания и вероятности последующих обострений [26].

Представляет интерес ещё одно исследование противовоспалительного эффекта монтелукаста у детей в возрасте 2–14 лет. Монтелукаст назначали детям при первых признаках острого респираторного заболевания или обострения бронхиальной астмы на период от 7 дней (минимум) до конца симптомов острого заболевания (максимум). Установлено, что продолжительность заболевания на фоне лечения монтелукастом не изменялась, однако выраженность симптоматики и частота ночных симптомов значимо уменьшались. Примечательно, что монтелукаст снизил частоту госпитализаций на 45,6%, а частоту обращений к врачу в целом — на 23,6%. За счёт уменьшения тяжести болезни также снизилось количество пропусков школы детьми и работы родителями пациентов [27].

После подтверждения эффективности антилейкотриеновых препаратов и возможности их использования в качестве базисной противоастматической терапии, встал во-

прос об их применении у больных с бронхиальной астмой различной степени тяжести. Учитывая существенно более высокую безопасность антилейкотриеновых препаратов по сравнению с ингаляционными ГК, были проведены многочисленные исследования по сравнению эффективности этих двух групп лекарственных средств, результаты которых весьма противоречивы. Следует отметить, что в качестве критериев эффективности лечения бронхиальной астмы обычно используют клинические и функциональные параметры. Клинические критерии, как правило, включают частоту обострений и ночных симптомов, продолжительность ремиссий, степень постнагрузочного бронхоспазма, потребность в бронхолитиках, частоту обращений за медицинской помощью. К функциональным критериям относят показатели бронхиальной проходимости — ОФВ₁ и ПСВ. Известна высокая взаимосвязь клинических и функциональных критериев у больных с бронхиальной астмой, с другой стороны, клиническая ремиссия не всегда сопровождается нормализацией функции лёгких, и наоборот, относительно сохранная функция лёгких может быть у пациента с неполной клинической ремиссией, что особенно часто наблюдают у детей. Эти аспекты важно учитывать при интерпретации результатов клинических исследований любого лекарственного средства, которые в определённой степени зависят от выбранных критериев оценки эффективности.

Сравнительные исследования эффективности монтелукаста и беклометазона у взрослых пациентов с бронхиальной астмой показали сопоставимую эффективность монотерапии обоими препаратами [28, 29]. Интересно отметить, что в исследовании E. Israel et al. (2002) было установлено, что при учёте только показателей функции лёгких, в частности динамики ОФВ₁, можно сделать вывод о существенных преимуществах беклометазона, поскольку монтелукаст в меньшей степени влияет на функциональные показатели [28]. С другой стороны, на все клинические критерии, включая частоту обострений, оба препарата влияли в одинаковой степени.

В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании с последующим 36-недельным открытым периодом наблюдения у 420 больных в возрасте 15–85 лет с лёгкой персистирующей астмой монтелукаст (10 мг в сут) и флутиказон (88 мкг 2 раза в сут) значительно улучшали качество жизни и снижали частоту симптомов (исследование MIAMI). Флутиказон превосходил монтелукаст как по влиянию на функциональные параметры лёгких, так и на частоту обострений бронхиальной астмы. Особенно значительным было различие у больных с исходно низкими показателями проходимости бронхов и высокой потребностью в бронхолитиках [30].

Аналогичные результаты были получены в крупном сравнительном исследовании эффективности монтелукаста и флутиказона у детей с лёгкой персистирующей бронхиальной астмой [31]. В течение 1 года 495 детей в возрасте 6–14 лет получали монтелукаст (5 мг в сут), 499 детей — флутиказон (200 мкг в сут). Качество жизни больных и функциональные показатели улучшились в обеих группах, однако монтелукаст существенно уступал флутиказону как по влиянию на частоту обострений, так и в плане улучшения функциональных показателей (исследование MOSAIC).

Таким образом, большинство исследований на сегодняшний день показали, что монтелукаст эффективен в качестве монотерапии лёгкой персистирующей бронхиальной астмы у детей и взрослых, хотя и уступает ингаляционным ГК. Вместе с тем необходимо отметить, что приверженность лечению у больных, получающих антагонисты лейкотриеновых рецепторов, значительно выше. При сопоста-

вимой эффективности приверженность лечению при применении монтелукаста почти вдвое превышает таковую при использовании ингаляционных ГК [32].

ВЛИЯНИЕ НА ПОСТНАГРУЗОЧНЫЙ БРОНХОСПАЗМ

Постнагрузочный бронхоспазм — частый симптом персистирующей бронхиальной астмы и достаточно хорошо коррелирует с тяжестью течения заболевания. Мнения о влиянии на постнагрузочный бронхоспазм ингаляционных противовоспалительных препаратов весьма противоречивы. В целом их протективный эффект в настоящее время признаётся недостаточным, с целью предотвращения бронхиальной астмы физического усилия обычно рекомендуют бронхолитики.

Появление антагонистов лейкотриеновых рецепторов открыло новые перспективы в профилактике постнагрузочных симптомов бронхиальной астмы. В отличие от β -адреномиметиков, механизм действия которых связан с прямой бронходилатацией, антагонисты лейкотриеновых рецепторов предотвращают развитие бронхоконстрикции при физической нагрузке [7].

Эффективность монтелукаста в профилактике постнагрузочного бронхоспазма была продемонстрирована во многих исследованиях. По сравнению с салметеролом, монтелукаст оказывает больший протективный эффект в течение всего периода лечения. По мнению авторов, это было связано со снижением эффективности салметерола, из-за развития толерантности к препарату. Этот феномен при лечении монтелукастом не наблюдали, вне зависимости от продолжительности курса терапии [33, 34].

В одном из исследований, проведённых у больных с недостаточно контролируемой бронхиальной астмой, оценивали выраженность постнагрузочного бронхоспазма и эффективность β -адреномиметика короткого действия в зависимости от варианта комбинированной терапии (ингаляционный ГК с салметеролом или монтелукастом). В результате было показано, что у больных, получавших в составе комбинированной терапии монтелукаст, постнагрузочный бронхоспазм был менее выражен, а эффект β -адреномиметика короткого действия развивался быстрее [35].

Известно, что постнагрузочная бронхоконстрикция может протекать двухфазно: у некоторых больных непосредственно после нагрузки развивается немедленная фаза, а через 3–8 ч — поздняя. Монтелукаст оказывает протективный эффект в отношении обеих фаз [36].

Превентивный эффект монтелукаста на постнагрузочный бронхоспазм при однократном назначении сохраняется на протяжении суток вне зависимости от времени приёма [37, 38].

ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Системное противовоспалительное действие монтелукаста обуславливает возможность его использования и при аллергическом воспалении верхних дыхательных путей. Эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов как базисной терапии аллергического ринита доказана во многих исследованиях. В последние годы активно изучают возможность использования антилейкотриеновых препаратов как в качестве монотерапии аллергического ринита, так и в комбинации с антигистаминными препаратами.

Комбинированная терапия монтелукастом (10 мг в сут) и цетиризином (10 мг в сут) не уступает по эффективности лечению мометазоном (200 мкг в сут). В обеих группах пациентов отмечены существенное улучшение назальной проходимости по данным функциональных исследований, а также положительная динамика клинических симптомов [39].

Исследования эффективности монтелукаста и лоратадина показали достоверное улучшение состояния больных с аллергическим сезонным ринитом на фоне лечения как антигистаминным препаратом, так и антагонистом лейкотриеновых рецепторов по сравнению с плацебо. При этом лоратадин значительно уступал по эффективности монтелукасту. Наилучшие результаты достигнуты при комбинированной терапии аллергического ринита монтелукастом и лоратадином [40, 41]. Монтелукаст обеспечивает длительный стабильный эффект и имеет существенное преимущество в плане влияния на ночные симптомы, что значительно улучшает качество жизни больных [42].

В плацебо-контролируемом рандомизированном испытании (815 пациентов) установлено, что базисная терапия монтелукастом при бронхиальной астме в сочетании с сезонным аллергическим ринитом уменьшает выраженность симптомов обоих заболеваний [43].

ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Национальные и международные руководства рекомендуют для лечения персистирующей бронхиальной астмы в качестве препаратов первого выбора ингаляционные ГК. Вместе с тем на сегодняшний день очевидно, что эти препараты, даже при использовании в высоких дозах, не всегда обеспечивают желаемый уровень контроля над симптомами заболевания. Существует две терапевтические стратегии у больных с недостаточным уровнем контроля бронхиальной астмы: дальнейшее повышение дозы ингаляционных ГК или дополнительное назначение препаратов других групп, прежде всего β_2 -адреномиметиков длительного действия или антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Клиническая эффективность повышения дозы ингаляционных ГК не всегда однозначна. Существуют данные о постепенном уменьшении их влияния на симптомы бронхиальной астмы, то есть о формировании толерантности и необходимости дальнейшего повышения дозы для достижения достаточного эффекта. С другой стороны, при повышении дозы ингаляционных ГК увеличивается риск побочных эффектов, в частности угнетения коры надпочечников, снижения темпов роста у детей, развития остеопороза и катаракты. Последнее обстоятельство ставит под сомнение целесообразность такой стратегии у детей. Комбинированное применение ингаляционных ГК и антагонистов лейкотриеновых рецепторов имеет вполне логичное патофизиологическое обоснование. Провоспалительная активность лейкотриенов подавляется ГК в незначительной степени, тогда как антагонисты лейкотриенов влияют именно на это звено патогенеза аллергических болезней.

Эффективность комбинированной терапии бронхиальной астмы ингаляционными ГК и антагонистами лейкотриеновых рецепторов подтверждена во многих исследованиях. Все исследователи однозначно отмечают потенцирующий эффект антилейкотриеновых препаратов. В частности, в ходе 16-недельного исследования комбинированной терапии будесонидом (400–1600 мкг в сут) и монтелукастом (10 мг в сут) у взрослых пациентов, выявлено снижение частоты обострений бронхиальной астмы по сравнению с монотерапией ингаляционными ГК. Положительная динамика прослеживалась как по клиническим, так и по функциональным критериям (исследование CASIOPEA) [44].

Комбинированная терапия ингаляционными ГК и монтелукастом у детей с лёгким персистирующим течением бронхиальной астмы способствовала существенному улучшению показателей бронхиальной проходимости, снижению частоты обострений на 23%, снижению потре-

ности в β_2 -адреномиметиках и уменьшению степени эозинофилии в крови [45].

Большое значение имеет и ещё один аспект комбинированной терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов и ингаляционными ГК — возможность снижения дозы последних с течением времени. В одном из контролируемых рандомизированных испытаний было показано, что на фоне комбинированной базисной терапии с монтелукастом в течение 20 нед удалось уменьшить дозу ингаляционных ГК в среднем на 17% по сравнению с исходной. Вместе с тем у больных, получавших ингаляционные ГК и плацебо, за тот же период доза ГК была повышена в среднем на 64% от исходной [46].

В 2003 г. были опубликованы результаты крупнейшего многоцентрового исследования, которое позволило сделать однозначный вывод в пользу выбора комбинированной терапии в качестве стратегии повышения эффективности контроля над симптомами бронхиальной астмы [47]. В 12-недельном исследовании у 900 больных с недостаточно контролируемой персистирующей бронхиальной астмой, комбинированная терапия будесонидом (800 мкг в сут) и монтелукастом (10 мг в сут) была столь же эффективна, как и увеличение вдвое дозы будесонида. В обеих группах была достигнута отчётливая положительная динамика как по частоте симптомов заболевания, и по улучшению функциональных показателей. Дальнейший анализ результатов этого исследования показал, что особенно значимый эффект указанная комбинация препаратов оказывала у больных с сочетанием бронхиальной астмы и аллергического ринита. У больных с сочетанной аллергической патологией рост функциональных показателей на фоне комбинированной терапии будесонидом и монтелукастом был значительно выше, чем при увеличении вдвое дозы будесонида (исследование COMPACT) [48].

Таким образом, в многочисленных исследованиях с позиций доказательной медицины обоснованы большие эффективность и безопасность комбинированной терапии по сравнению с увеличением дозы ингаляционных ГК. Одновременно возник вопрос, какая комбинированная терапия наиболее эффективна: ингаляционные ГК в сочетании с ингаляционными формами пролонгированных бронхолитиков или антагонистами лейкотриеновых рецепторов? β_2 -адреномиметики длительного действия обеспечивают быстрый и стойкий бронходилатирующий эффект (табл. 1). Несмотря на существующие данные о возможном влиянии бронхолитиков длительного действия на количество эозинофилов и тучных клеток в биоптатах слизистой оболочки бронхов, особенно при их комбинированном применении с ингаляционными ГК, пока ещё преждевременно считать, что эти препараты обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом. Существует точка зрения, что комбинация ингаляционных ГК и антагонистов лейкотриеновых рецепторов, с учётом механизма действия последних, могла бы стать «золотым» стандартом в лечении аллергического воспаления [49]. Необходимы новые исследования, чтобы определить, насколько такое предположение соответствует действительности.

В 2003 г. были опубликованы результаты двух многоцентровых контролируемых испытаний, в которых оценивали эффективность комбинированной терапии ингаляционными ГК в комбинации с монтелукастом и сальметеролом у больных с персистирующей бронхиальной астмой с исходным показателем ОФВ₁ в пределах 50–90% должной величины. В этих исследованиях в качестве критериев эффективности были выбраны частота обращений за медицинской помощью в связи с обострениями бронхиальной астмы, в том числе по экстренным показаниям, а также

Таблица 1. Основные эффекты β_2 -адреномиметиков длительного действия и антагонистов лейкотриеновых рецепторов

β_2 -Адреномиметики длительного действия	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
Ингаляционные формы (местное действие)	Пероральные формы (системное действие)
Длительная мощная бронходилатация	Умеренный бронходилатирующий эффект (за счёт противовоспалительного действия)
Отсутствие клинически значимого противовоспалительного эффекта	Противовоспалительный эффект (дополнительный к эффекту ГК)

потребность в лечении системными ГК. По данным исследования, проведённого в Европе и Южной Америке (1490 пациентов), монтелукаст и салметерол в сочетании с ингаляционными ГК были одинаково эффективны. Обе комбинации лекарственных препаратов в одинаковой степени снижали частоту обострений и улучшали качество жизни. Частота побочных эффектов и переносимость обеих комбинаций также были сопоставимы. В отличие от салметерола, монтелукаст способствовал снижению количества эозинофилов в индуцированной мокроте и крови у больных [50]. Другое исследование с таким же дизайном, проведённое в США (1473 пациентов), выявило значительное улучшение течения болезни у 80% больных при комбинированной терапии с монтелукастом и у 83% при комбинированной терапии с салметеролом. В этом исследовании было выявлено статистически значимое преимущество комбинации ингаляционных ГК с салметеролом перед монтелукастом [44].

Большая эффективность салметерола по сравнению с монтелукастом в составе комбинированной терапии с ингаляционными ГК была продемонстрирована и в других исследованиях. Комбинированная терапия ингаляционными ГК и бронхолитиками длительного действия в большей степени влияла на функцию лёгких и частоту симптомов бронхиальной астмы [51, 52]. Следует отметить, что в этих исследованиях в качестве критериев включения, как правило, применяли функциональные показатели: исходное значение ОФВ₁ в диапазоне 50–80% должной величины и прирост этого показателя в стандартном тесте с бронхолитиком на 15%. Например, в исследовании Н. Nelson et al. (2000) обратимость бронхиальной обструкции составляла 23 и 24% соответственно в группах, получавших монтелукаст и салметерол, то есть в исследовании были включены пациенты с исходно хорошим ответом на β_2 -адреномиметики [51]. Стоит также отметить, что в большинстве сравнительных исследований салметерола и монтелукаста в качестве основного критерия оценки эффективности рассматривали функциональные показатели. В тех случаях, когда в качестве критериев эффективности терапии применяли не только функциональные показатели, а также маркёры воспаления, в частности, гиперреактивность дыхательных путей, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе, эозинофилию мокроты и крови, исследователи отмечают преимущественный эффект монтелукаста на характеристики активности воспаления [53]. Сравнительные исследования монтелукаста с препаратами теофиллина в составе комбинированной терапии с ин-

галяционными ГК свидетельствуют о значительных преимуществах монтелукаста как по динамике клинико-функциональных показателей, так и в плане переносимости и безопасности [54].

РОЛЬ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Выбор препарата для базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы зависит от степени тяжести течения заболевания. Основная цель лечения — профилактика обострений. Согласно современным национальным и международным руководствам по лечению и профилактике бронхиальной астмы, тяжесть течения заболевания определяют как клинические показатели частоты обострений заболевания, так и функциональные характеристики проходимости дыхательных путей. Как уже обсуждалось, эти параметры не всегда взаимосвязаны. Особенно часто несоответствие клинических показателей течения болезни и степени нарушения функции лёгких наблюдают у детей. К сожалению, современные классификации тяжести течения бронхиальной астмы, а вместе с ними и подходы к базисной терапии, не включают оценку степени выраженности воспаления дыхательных путей. Измерение уровня различных маркёров воспаления, таких как содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе, эозинофилия индуцированной мокроты, оценка гиперреактивности дыхательных путей, пока ещё не относятся к рутинным исследованиям. В связи с этими несоответствиями дискуссия о преимуществах выбора того или иного средства для противовоспалительной терапии неизбежна, особенно если они имеют сопоставимую клиническую эффективность и различные точки приложения на уровне патогенетических механизмов [49].

В современной редакции GINA рекомендации по применению антагонистов лейкотриеновых рецепторов выглядят следующим образом (табл. 2). В отношении использования препаратов этого класса при лёгкой персистирующей бронхиальной астме (ступень 1) в целом вопросов не возникает. Они несколько уступают по эффективности ингаляционным ГК, но вполне могут рассматриваться как альтернативная терапия на этом этапе. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов имеют отчётливое преимущество у больных с лёгкой бронхиальной астмой и низкой переносимостью физических нагрузок с развитием постнагрузочного бронхоспазма, у детей младшего возраста с лёгкой бронхиальной астмой, в том числе с интермиттирующей, с обострениями бронхиальной астмы на фоне вирусных инфекций. У больных со среднетяжёлой персистирующей бронхиальной астмой, плохо контролируемой низкими дозами инга-

Таблица 2. Рекомендации по применению антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей и взрослых (GINA)

Ступень 1	В качестве монотерапии у больных с лёгкой персистирующей бронхиальной астмой, особенно при наличии постнагрузочного бронхоспазма
Ступень 2	В качестве дополнительной терапии у больных, получающих ингаляционные ГК в низкой дозе
Ступень 3	В качестве дополнительной терапии у больных, получающих ингаляционные ГК в средней дозе
Ступень 4	В качестве дополнительной терапии у больных, получающих ингаляционные ГК в высокой дозе

ляционных ГК, монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов не показана. На этом этапе они могут рассматриваться как дополнение к базисной терапии ингаляционными ГК.

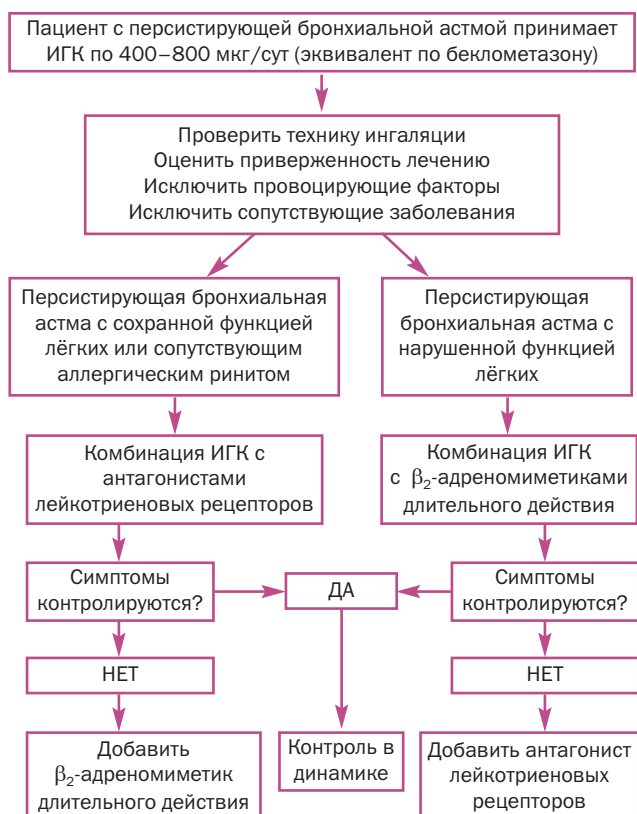
На уровне ступеней 2–4 возникает вопрос о преимуществах выбора для комбинированной терапии антагонистов лейкотриеновых рецепторов и β_2 -адреномиметиков длительного действия. Мы уже отмечали, что обе группы препаратов обладают своими преимуществами и недостатками. На основании комплексного анализа всех существующих на современном этапе данных по сравнительной эффективности различных вариантов комбинированной терапии, был предложен алгоритм выбора препаратов для базисной терапии, представленный на рис. 2 [55]. В нём максимально учтены все особенности механизма действия обсуждаемых лекарственных средств. Этот алгоритм подразумевает более корректный подбор больных для выбора базисной терапии, нежели градация по степени тяжести течения бронхиальной астмы.

Наконец, антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут составлять основу базисной терапии у больных с аспириновой астмой в силу специфики их механизма действия.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

Пероральная форма монтелукаста характеризуется хорошей переносимостью у пациентов независимо от возраста. Частота нежелательных эффектов, возникающих у больных на фоне лечения монтелукастом, не отличается от таковой в группе плацебо-контроля [21, 23]. В целом побочные эффекты лечения отмечают редко, характеризуются пациентами как лёгкие и умеренные, и в большинстве случаев представлены головной болью или диспепсией.

Рис. 2. Рекомендуемый алгоритм ступенчатой комбинированной терапии у больных с персистирующей бронхиальной астмой, получающих низкие и средние дозы ингаляционных ГК (ИГК) (по Currie G. et al., 2005)



Изучение профиля безопасности монтелукаста у детей в возрасте 2–5 лет показывает, что частота побочных эффектов значимо не различается у больных, получающих монтелукаст и плацебо. Этот вывод сделан на основании результатов двойного слепого плацебо-контролируемого испытания, включавшего 689 детей указанной возрастной группы [23]. Нежелательные симптомы были отмечены у 8% больных на фоне лечения монтелукастом в дозе 4 мг в сут и проявлялись чаще всего в виде кашля (13%), болей в животе (11%) и диареи (10%). По данным других исследователей, самым частым побочным эффектом монтелукаста у детей раннего возраста является диарея.

Развитие побочных эффектов на фоне лечения монтелукастом детей в возрасте 6–14 лет также не превышает их частоту в группе плацебо-контроля. По результатам рандомизированного двойного слепого испытания у 336 детей, получавших монтелукаст в дозе 5 мг/день, нежелательные эффекты отмечены в 6% случаев [21]. Наиболее частыми симптомами были фарингит (14%), присоединение интеркуррентной вирусной инфекции (8,5%) и лихорадка (7,5%). Длительный приём монтелукаста (более 1,5 лет) не увеличивает частоту и характер побочных эффектов препарата [18]. У взрослых пациентов и подростков, по данным метаанализа, включавшего 10 рандомизированных контролируемых испытаний, переносимость монтелукаста и плацебо также не различалась. Монтелукаст, применявшийся у взрослых в течение недели в дозах, превышающих рекомендуемую (10 мг в сут) в 20–90 раз, не вызывал появления побочных эффектов [18].

В литературе описаны случаи непреднамеренной передозировки монтелукаста у детей. Так, в одном случае однократный приём ребёнком монтелукаста в дозе 150 мг в сут не повлёк за собой каких-либо неблагоприятных последствий. В большинстве случаев при передозировке препарата не возникало нежелательных эффектов, а среди описанных симптомов в основном отмечают жажду, сонливость, мидриаз, гиперкинезы и боли в животе [56]. Известно, что некоторые противоастматические препараты, в том числе и антагонисты лейкотриеновых рецепторов, могут вызывать системную эозинофилию, что обуславливает потенциальную возможность развития эозинофильного васкулита (синдрома Черджа–Стросс). Описано развитие этого состояния на фоне лечения антагонистами лейкотриеновых рецепторов, ингаляционными ГК, кромоглициевой кислотой, недокромилом, салметеролом.

Проведённый системный анализ данных 11 рандомизированных контролируемых испытаний показал, что ни у одного из получавших монтелукаст больных не было зарегистрировано такого побочного эффекта как синдром Черджа–Стросс. На сегодняшний день количество больных, получавших монтелукаст, превысило 33 млн. человек. Этот опыт позволяет сделать вывод, что вероятность развития системного эозинофильного васкулита при лечении антагонистами лейкотриеновых рецепторов не превышает таковую в общей популяции больных бронхиальной астмой [18]. Недавнее эпидемиологическое исследование, в которое было включено 36 230 больных бронхиальной астмой, не получавших антагонисты лейкотриеновых рецепторов, продемонстрировало, что частота синдрома Черджа–Стросс составляет от 0 до 67 на 1 000 000 в зависимости от критериев диагностики и определения этого состояния [57].

Синдром Черджа–Стросс, как правило, развивается у взрослых пациентов с бронхиальной астмой, получавших значительное количество различных противоастматических препаратов, в том числе системные ГК. Клинические проявления эозинофильного васкулита обычно возникают во время или после снижения дозы системных ГК.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ СИНГУЛЯР®†

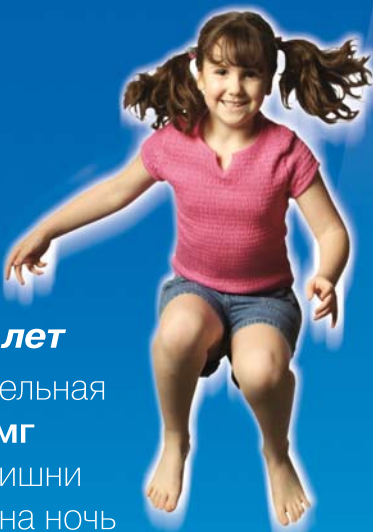
(монтелукаст натрия, MSD)

БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ – ПРЕЖДЕ ВСЕГО

- Блокирует рецепторы цистеиновых лейкотриенов – важных медиаторов воспаления при астме^{1,2}
- Эффективно уменьшает симптомы астмы^{1,2,3}
- Имеет хороший профиль переносимости^{1,2,3}
- Прост в применении³

Дети от 6 до 14 лет

Одна жевательная
таблетка **5 мг**
со вкусом вишни
ежедневно на ночь



Пациенты в возрасте 15 лет и старше

Одна таблетка **10 мг**
ежедневно на ночь



ИНСТРУКЦИЯ для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР® / SINGULAIR®

Торговое название: СИНГУЛЯР®. Международное непатентованное название: монтелукаст. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой/таблетки жевательные. СОСТАВ. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит: активное вещество: монтелукаст – 10 мг; вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, натрия кроскармеллоза, гипролоза, магния стеарат. Состав оболочки, покрывающей таблетку: гипролоза, гипромеллоза, титана диоксид, красители – железа оксид красный и железа оксид желтый и воск карнаубский. 1 таблетка жевательная содержит: активное вещество: монтелукаст – 5 мг; вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, краситель – железа оксид красный, натрия кроскармеллоза, ароматизатор вишневый, аспартам и магния стеарат. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Лейкотриеновых рецепторов блокатор. КОД АТХ: R03DC03. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой астмы и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы дозу препарата следует принимать вечером. Взрослые в возрасте 15 лет и старше. Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. Дети в возрасте от 6 до 14 лет. Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки. Подбора дозировки для этой возрастной группы не требуется. Общие рекомендации. Терапевтическое действие СИНГУЛЯРа на показатели, отражающие течение астмы, развивается в течение первого дня. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды обострения астмы. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется. Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы. СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными глюкокортикостероидами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. В целом СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРа, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь, зуд, крапивницу и очень редко – эозинофильные инфильтраты печени); необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая аффективное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРа пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг в сутки, в течение 22 недель и в дозе 900 мг в сутки в течение 1 недели не выявлено. Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРа у детей профилю безопасности у взрослых и пожилых пациентов. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. Лечение бронходилататорами. СИНГУЛЯР можно добавить к лечению пациентов, у которых астма не контролируется применением одних бронходилататоров. При достижении терапевтического эффекта (обычно после первой дозы) на фоне терапии СИНГУЛЯРом дозу бронходилататоров можно постепенно снижать. Ингаляционные глюкокортикостероиды. Лечение СИНГУЛЯРом обеспечивает дополнительный терапевтический эффект пациентам, получающим лечение ингаляционными глюкокортикостероидами. При достижении стабилизации состояния пациента возможно снижение дозы глюкокортикостероидов. Дозу глюкокортикостероидов нужно снижать постепенно, под наблюдением врача. У некоторых пациентов прием ингаляционных глюкокортикостероидов может быть полностью отменен. Не рекомендуется резкая замена терапии ингаляционными кортикостероидами назначением СИНГУЛЯРа. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При острых приступах астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирования и предупреждать приступы астмы терапии. Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯРа влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

Список литературы: 1. Knorr B, Matz J, Bernstein JA et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: A randomized double-blind trial. JAMA 1998;279:1181–1186. 2. Price DB, Hernandez D, Magyar P et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003;58:211–216. 3. Данные компании MSD.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной Инструкцией для Врачей.



121059 Москва, площадь Европы, 2, гостиница "Славянская-Рэдиссон", Южное крыло.
Тел. (495) 941-82-75; факс (495) 941-82-76. www.msd.ru

† СИНГУЛЯР® (монтелукаст натрия) – зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, USA
Авторские права компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA, 2006. Все права защищены. 07-2007-SGA-06-RUCB-013-JA

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР®
(монтелукаст натрия, MSD)
Под контролем

Во всех описанных случаях развитию синдрома Черджа–Стросс у больных бронхиальной астмой предшествовала отмена ГК [58]. Причинная связь между использованием антагонистов лейкотриеновых рецепторов и синдромом Черджа–Стросс не доказана.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В последние годы отчётливо прослеживается тенденция создания комбинированных лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза заболеваний. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в этом смысле весьма перспективны. Например, в недавнем эксперименте был продемонстрирован синергетический эффект монтелукаста и антитромбоксана [59]. Очевидно, представляет интерес изучение комбинации антигистаминных препаратов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов в связи с ключевым значением в патогенезе аллергических болезней двух интегральных факторов — гистамина и лейкотриенов. Современные сведения о роли в развитии и персистировании воспаления при бронхиальной астме различных цитокинов дали стимул к изучению антицитокиновых лекарственных средств.

В последнее время появляется всё больше доказательств, что ингаляционные ГК, существенно повышая качество жизни больных с персистирующей бронхиальной астмой, всё же не влияют на прогрессирующее снижение функции лёгких. В этой связи особый интерес представляет изучение влияния длительного применения монтелукаста на функцию лёгких при бронхиальной астме. В последние годы проводят исследование влияния антагонистов лейкотриеновых рецепторов на процессы ремоделирования тканей [60].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов отличаются от других классов противоастматических препаратов специфичностью своего патогенетического воздействия, что определяет системный эффект при сочетанной аллергичес-

кой патологии. Уже сегодня можно говорить о том, что препараты этой группы имеют значимые преимущества в лечении больных с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом. Следует отметить, что не только аллергический, но и неаллергический ринит ассоциируется сегодня с повышенным риском развития бронхиальной астмы. У больных, страдающих хроническим риносинуситом, выявляют гиперпродукцию лейкотриенов вне зависимости от наличия у них атопии. В этой связи представляются весьма перспективными исследования антагонистов лейкотриеновых рецепторов при хроническом неаллергическом рините.

Клиническую эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов с учётом механизма их действия исследуют в настоящее время при целом ряде нереспираторных заболеваний, таких как отиты, крапивница, сезонный кератоконъюнктивит, атопический дерматит, воспалительные болезни желудочно-кишечного тракта, муковисцидоз. Представляют интерес результаты исследования эффективности монтелукаста у детей со средним отитом. Монтелукаст, назначавшийся дополнительно к амоксициллину в острый период заболевания, значимо снижал риск развития перфорации у больных в течение последующих 5 нед от начала болезни по сравнению с плацебо. Эти результаты ещё раз подчеркивают выраженный системный противовоспалительный эффект препарата [61].

Таким образом, антагонисты лейкотриеновых рецепторов на современном этапе представляются эффективными противовоспалительными препаратами для профилактики обострений бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей и взрослых. Со времени первых клинических испытаний до сегодняшнего дня область применения этого класса лекарств постепенно расширяется. Вряд ли можно считать, что роль антилейкотриеновых средств в аллергологии и иммунологии уже чётко обозначена. Повидимому, возможности их применения в ближайшем будущем будут расширяться.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lazarus S.C. Inflammation, inflammatory mediators and mediator antagonists in asthma // *J. Clin. Pharmacol.* — 1998. — V. 38. — P. 577–582.
2. Hisamatsu K., Gando T., Nakazawa T. et al. Effect of leukotriene C4 exposure on ciliated cells of the nasal mucosa // *Prostaglandins*. — 1996. — V. 51. — P. 69–79.
3. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T. et al. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways // *Lancet*. — 1993. — V. 341. — P. 989–990.
4. Muijsers R.B., Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age // *Paed Drugs*. — 2002. — V. 4, № 2. — P. 123–139.
5. Kuna P., Malmstorm L., Dahen S.E. et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1995. — V. 73. — P. 191–201.
6. Diamant Z., Grootendorst D.C., Veselic-Charvat M. et al. The effect of montelukast, a cysteinil leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell counts in asthma // *Clin. Exp. Allergy*. — 1999. — V. 29. — P. 42–51.
7. Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 393, № 3. — P. 147–152.
8. Steinshmann S., Sandsund M., Sue-Chu M., Bjerner L. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction // *Chest*. — 2004. — V. 126. — P. 1154–1160.
9. Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F. et al. Montelukast reduces eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial // *Eur. Respir. J.* — 1999. — V. 14. — P. 12–18.
10. Jayaram L., Pizzichini E., Lemiere C. et al. Steroid naive eosinophilic asthma: antiinflammatory effects of fluticasone and montelukast // *Thorax*. — 2005. — V. 60. — P. 100–105.
11. Volovitz B., Tabachnik E., Nussinovitch M. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotriens in the respiratory tract of children with persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — V. 104. — P. 1162–1167.
12. Robinson D.S., Campbell D., Barnes P.J. Addition of leukotriene antagonist to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2001. — V. 357, № 9273. — P. 2007–2011.
13. Jayaram L., Duong M., Pizzichini M.M. et al. Future of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high-dose corticosteroid-dependent asthma // *Eur. Respir. J.* — 2005. — V. 25. — P. 41–46.
14. Ghio L., Zanconato S., Rampon O. et al. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children // *Eur. Respir. J.* — 2002. — V. 20, № 3. — P. 630–634.
15. Henderson W.R.Jr., Tang L.O., Chu S.J. et al. A role for cysteinil leukotriens in airway remodeling in a mouse model // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — V. 165, № 1. — P. 108–116.
16. Muijsers R.B., Noble S. Spotlight on montelukast in asthma in children 2 to 14 years of age // *Am. J. Respir. Med.* — 2002. — V. 1, № 3. — P. 225–228.
17. Knorr B., Holland S., Rogers D. et al. Montelukast adult (10 mg film-coated tablet) and pediatric (5 mg-chewable tablet) dose selection // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 106. — S171–178.
18. Storms W., Michele T.M., Knorr B. et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥ 6 years // *Clin. Exp. Allergy*. — 2001. — V. 31, № 1. — P. 77–87.

19. Noonan M.J., Chervinsky P., Brandon M. et al. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast: asthma study group // *Rur. Respir. J.* — 1998. — V. 11, № 6. — P. 1232–1239.
20. Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J. et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast clinical research study group // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — V. 158, № 11. — P. 1213–1220.
21. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-years-old children: a randomised, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group // *JAMA.* — 1998. — V. 279, № 15. — P. 1181–1186.
22. Becker A., Swern A., Tozzi C.A. et al. Montelukast in asthmatic patients 6–14-years-old with an FEV1>75% // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20, № 10. — P. 1651–1659.
23. Knorr B., Franchi I.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics.* — 2001. — V. 108, № 3. — E48.
24. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — V. 171, № 4. — P. 315–322.
25. Davies G.M., Dasbach E.J., Santanello N.C. et al. The effect of montelukast versus usual care on healthcare resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma // *Clin. Ther.* — 2004. — V. 26, № 11. — P. 1895–1904.
26. Bisgaard H., Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — V. 167, № 3. — P. 379–383.
27. Robertson C.F., Henry R.L., Mellis C. et al. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empr Study. Presented at the American Thoracic Society International Conference, USA, [A53] Poster C71, May 2004.
28. Israel E., Chervinsky P.S., Friedman B. et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 110, № 6. — P. 847–854.
29. Baumgartner R.A., Martinez G., Edelman J.M. et al. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone // *Eur. Respir. J.* — 2003. — V. 21, № 1. — P. 123–128.
30. Zeiger R.S., Bird S.R., Kaplan M.S. et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial // *Am. J. Med.* — 2005. — V. 118. — P. 649–657.
31. Garcia G., Wahn U., Gilles L. et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC Study // *Pediatrics.* — 2005. — V. 116. — P. 360–369.
32. Maspero J., Duenas-Meza E., Volovitz B. et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2001. — V. 17, № 2. — P. 96–104.
33. Villaran C., O'Neill S.J., Helbing A. et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise study Group // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — V. 104, № 3 (pt1). — P. 547–553.
34. Edelman J.M., Turpin J.A., Bronsky E.A. et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomised, double-blind trial. Exercise study Group // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — V. 132, № 2. — P. 97–104.
35. Storms W., Chervinsky P., Ghannam A.F. et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge // *Resp. Med.* — 2004. — V. 98. — P. 1051–1062.
36. Melo R., Sole D., Naspitz C. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 111. — P. 301–307.
37. Pajaron-Fernandez M., Garcia-Rubia S., Sanchez-Solis M., Garcia-Marcos L. Montelukast administered in the morning or evening to prevent exercise-induced bronchoconstriction in children // *Pediatr. Pulmonol.* — 2006. — V. 41, № 3. — P. 222–227.
38. Kemp J.P., Dockhorn R.J., Shapiro G.G. et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14-year-old children with asthma // *J. Pediatr.* — 1998. — V. 133. — P. 424–428.
39. Wilson A.M., Orr L.C., Sims E.J., Lipworth B.J. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonist in seasonal allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — V. 31, № 1. — P. 61–68.
40. Philip G., Malmstorm K., Hampel F.C. et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring // *Clin. Exp. Allergy.* — 2002. — V. 32, № 7. — P. 1020–1028.
41. Chervinsky P., Philip G., Malice M.P. et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — V. 92, № 3. — P. 367–373.
42. Van Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J. et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period // *Allergy.* — 2003. — V. 58, № 12. — P. 1268–1276.
43. Philip G., Nayak A.S., Berger W.E. et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20, № 10. — P. 1549–1558.
44. Vaquerizo M.J., Casan P., Castillo J. et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma // *Thorax.* — 2003. — V. 58, № 3. — P. 204–210.
45. Simons F.E., Villa J.R., Lee B.W. et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 138, № 5. — P. 694–698.
46. Phipatanakul W., Greene C., Downes S.J. et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — V. 91, № 1. — P. 49–54.
47. Price D.B., Hernandez D., Magyar P. et al. Randomized controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma // *Thorax.* — 2003. — V. 58, № 3. — P. 211–216.
48. Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // *Allergy.* — 2006. — V. 61. — P. 737–742.
49. Diamant Z., van der Molen T., Treating asthma: is there a place for leukotriene receptor antagonists? // *Respir. Med.* — 2005. — V. 99. — P. 655–662.
50. Bjerner L., Bisgaard H., Bousquet J. et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial // *BMJ.* — 2003. — V. 327. — P. 891–897.
51. Nelson H.S., Busse W.W., Kerwin E. et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 106, № 6. — P. 1088–1095.
52. Fish J.E., Israel E., Murray J.J. et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy // *Chest.* — 2001. — V. 120. — P. 423–430.
53. Currie G., Lee D., Haggart K. et al. Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid-treated patients with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — V. 167. — P. 1232–1238.
54. Shah A.R., Sharples L.D., Solanki R.N., Shah K.V. Double-blind, randomised, controlled trial assessing controller medications in asthma // *Respiration.* — 2006. — V. 481 / Published online 09.01.06: www.karger.com.
55. Currie G.P., Lee D., Srivastava P. Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? // *Chest.* — 2005. — V. 128. — P. 2954–2962.
56. Merck and Co. Inc. Singulair (montelukast) prescribing information. Rahway (NJ). 2001.
57. Loughlin J.E., Cole J.A., Rothman K.J., Johnson E.S. Prevalence of serious eosinophilia and incidence of Churg-Strauss syndrome in a cohort of asthma patients // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 88, № 3. — P. 319–325.
58. Kemp J.P. Recent advances in the management of asthma using leukotriene modifiers // *Am. J. Respir. Med.* — 2003. — V. 2. — P. 139–156.
59. Wohlson A., Martin C., Vollmer E. et al. The early allergic response in small airways of human precision-cut lung slices // *Eur. Respir. J.* — 2003. — V. 21, № 6. — P. 1024–1032.
60. Pifferi M., Caramella D., Ragazzo V. et al. Montelukast and airway remodeling in children with chronic persistent asthma: an open study // *Ped. Allergy Immunol.* — 2004. — V. 15, № 5. — P. 472–473.
61. Cobs J.T. The effect of montelukast sodium on the duration of effusion of otitis media // *Clin. Pediatr.* — 2004. — V. 43, № 6. — P. 529–533.