

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Монтелукаст – антагонист
лейкотриеновых
рецепторов
в терапии бронхиальной
астмы у детей**



Репринт

№2 (48), 2015

Пульмонология
Аллергология

Монтелукаст – антагонист лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы у детей



Гепше Н.А., Фролкова Е.В.
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва

Монтелукаст представляет собой мощный специфический антагонист лейкотриеновых рецепторов, селективно ингибирующий CysLT₁-рецепторы цистеиновых лейкотриенов. Показаниями к применению монтелукаста являются профилактика и длительное лечение аллергического ринита (сезонного и круглогодичного), бронхиальной астмы, астмы в сочетании с аллергическим ринитом. Эффективность и безопасность препарата подтверждены многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями.

Хорошая переносимость и простой способ введения монтелукаста позволяют использовать его для начального контролирующего лечения у детей от 2 лет как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

У большинства детей бронхиальная астма (БА) начинается в первые годы жизни. Благодаря улучшению диагностики и современным достижениям терапии среди детей, больных БА, около 70% составляют пациенты с легкими и среднетяжелыми вариантами заболевания. Именно с такими формами БА ежедневно сталкиваются в своей практике детские аллергологи и пульмонологи, перед которыми встают задачи выбора начальной терапии или усовершенствования схемы лечения, оказавшейся недостаточно эффективной.

Причины недостаточной эффективности и отсутствия хорошего контроля астмы могут быть очень разнообразны: от невыполнения рекомендаций врача, неправильной техники ингаляции или наличия провоцирующих факторов (например, воздействия табака) до тяжелого

течения БА, при котором трудно подобрать терапию, или существования сопутствующих заболеваний (ринит, ожирение, гастроэзофагеальный рефлюкс и др.). В настоящее время предлагается выделение понятий «клинический фенотип», «молекулярный фенотип» и «эндотип», характеризующих группы пациентов с позиций соотношения между отдельными генетическими характеристиками и окружающей средой, механизмами развития заболевания, возможностями достижения терапевтического эффекта. Такой подход позволяет индивидуализировать лечение и улучшить его результаты.

Согласно современным представлениям, БА у детей – это аллергическое воспаление в дыхательных путях, сопровождающееся бронхиальной гиперреактивностью к различным стимулам. Повторные эпизоды респираторных заболеваний, которые сопровождаются бронхиальной обструкцией, как правило, формируют или усугубляют бронхиальную гиперреактивность. Лейкотриены участвуют в воспалении дыхательных путей и вносят вклад в патофизиологию

астмы и ринита. Цистеиновые лейкотриены обладают провоспалительными эффектами, следствиями которых являются бронхоспазм, связанная с ним бронхиальная гиперреактивность, отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи, увеличение сосудистой проницаемости и привлечение воспалительных клеток (в частности, эозинофилов) в дыхательные пути. Они влияют также на созревание дендритных клеток, участвующих в аллергической сенсibilизации. Увеличение продукции лейкотриенов наблюдается в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжелой астмой и во время обострений, индуцированных аллергической провокацией, а также в назальном лаваже при аллергическом рините, гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте, воздействию табачного дыма, при физических нагрузках, у пациентов с повышенным ИМТ.

Обзор современной литературы показывает, что содержание оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, концентрация LTE₄ (рецептор цистеиновых лейкотриенов) в моче, а также уровень эозинофилов в мокроте

представляют собой потенциальные биомаркеры в сочетании с обычными исследованиями функции легких, особенно у детей.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), обладающие селективным действием, стали новым за последние 20 лет классом препаратов для лечения БА.

Цель работы

Представить обзор исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность монтелукаста.

Монтелукаст представляет собой мощный специфический АЛР, селективно ингибирующий $CysLT_1$ -рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4). Эти рецепторы очень широко представлены в организме; в основном они присутствуют на сосудистой эндотелии и гладкомышечных клетках легочных сосудов и бронхов, но могут обнаруживаться также на воспалительных клетках, таких как эозинофилы, тучные клетки и базофилы.

Показаниями к применению монтелукаста у детей от 2 лет являются профилактика и длительное лечение аллергического ринита (сезонного и круглогодичного), БА, БА в сочетании с аллергическим ринитом. Суточная дозировка для детей 2–5 лет – 1 жевательная таблетка 4 мг, для детей старше 5 лет – 1 таблетка 5 мг, старше 15 лет – 1 таблетка 10 мг. Для лечения БА монтелукаст следует принимать на ночь, при лечении аллергического ринита – по желанию пациента в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов.

В рандомизированных контролируемых исследованиях специально оценивали возможность монотерапии монтелукастом у пациентов с астмой и сезонной чувствительностью к аэроаллергенам или с аллергическим ринитом. В крупном европейском observational исследовании с участием 5855 пациентов с астмой и аллергическим ринитом 86,5% и 88,5% больных сообщили о существенном ослаблении в дневное и ночное время симптомов астмы и ринита соответственно. Кроме того, 88,1% больных сократили сопутствующее лечение ринита после 4–6 недель применения

монтелукаста. В большом международном исследовании показана эффективность АЛР по сравнению с ингаляционными глюкокортикостероидами как первой линии терапии.

В нескольких исследованиях проведено сравнение монтелукаста с антигистаминными препаратами и оценена возможность его использования в дополнение к ним. У 924 пациентов с сезонным аллергическим ринитом и симптомами астмы продемонстрирована эффективность монтелукаста по сравнению с плацебо и показано, что она аналогична эффективности дезлоратадина в суточной дозе 5 мг. Положительные результаты монтелукаста и дезлоратадина были сопоставимы по всем параметрам (выраженность симптомов в баллах, ОФВ₁, частота использования β_2 -агонистов). M.L. Barnes и соавт. оценивали у пациентов с астмой и круглогодичным аллергическим ринитом терапию комбинациями «монтелукаст 10 мг + цетиризин 10 мг» и «монтелукаст 10 мг + цетиризин 10 мг + местные кортикостероиды (ингаляционный беклометазон 400 мкг/день и интраназальный беклометазон 200 мкг/день)» в течение 2 месяцев. При применении обеих схем сократилось количество эозинофилов крови, снизился уровень эозинофильного катионного белка и уменьшились назальные симптомы. Но сочетание с кортикостероидами было более эффективным в снижении уровня NO, уменьшении симптомов астмы и бронхиальной гиперреактивности (PD20 метахолина). Систематический обзор и мета-анализ 11 крупных рандомизированных контролируемых исследований показали, что АЛР являются более безопасными и эффективными при лечении сезонного ринита, чем плацебо; по своей эффективности они равны антигистаминным препаратам, но уступают назальным кортикостероидам. Исследования сочетания монтелукаста с антигистаминами ограничены небольшими группами больных и являются недостаточно продолжительными.

Рандомизированные контролируемые исследования монотерапии БА у детей дошкольного возраста немногочисленны. В работе H. Bisgaard и соавт. клиническая эффективность

будесонида по сравнению с плацебо была сходной с эффективностью монтелукаста (по дневным и ночным симптомам). В данном исследовании было выявлено 30,6% дней без симптомов при применении монтелукаста и 18,3% дней без симптомов при применении плацебо; относительно плацебо частота использования β -агонистов снижалась приблизительно на 3,4 дня в неделю в группе монтелукаста и на 3,8 дня в неделю в группе будесонида. Сходные результаты получены в исследовании с участием 395 пациентов в возрасте от 2 до 5 лет с БА легкого течения, не использовавших ингаляционные кортикостероиды, где было показано значительное клиническое преимущество монтелукаста над плацебо в течение 12 недель: применение монтелукаста снижало частоту приступов БА на 24,5%, статистически значимо уменьшало частоту обострений БА и увеличивало время до их возникновения у пациентов 2–5 лет, страдающих БА с интермиттирующими симптомами. Жевательные таблетки монтелукаста в дозе 4 мг были выбраны для этой возрастной группы на основании результатов открытого фармакокинетического исследования.

По нашим данным, монотерапия монтелукастом была эффективна у детей 6 лет с БА и аллергическим ринитом легкой и средней тяжести. В течение 20 месяцев были проведены четыре трехмесячных курса лечения монтелукастом с интервалами 2–4 месяца. Наблюдалось стойкое уменьшение симптомов БА и аллергического ринита, стало возможным снижение дозы базисных препаратов (кромонов, ингаляционных кортикостероидов).

У детей младшей возрастной группы (до 5 лет) часто выявляются симптомы БА, которые обычно связаны с респираторной инфекцией, носят эпизодический характер. Показано, что регулярное применение ингаляционных кортикостероидов у детей, страдающих интермиттирующей БА, индуцированной вирусной инфекцией, не влияет ни на риск, ни на частоту появления хрипов в легких. Хотя применение системных кортикостероидов при обострении может снизить количество госпитализаций, применение ингаляционных корти-

костероидов в поддерживающих дозах не показало статистически значимых клинических преимуществ при БА, индуцированной вирусной инфекцией.

С вирусными инфекциями, преимущественно с риновирусом и респираторным синцитиальным вирусом, связано до 85% случаев обострений БА как у детей, так и у взрослых. В настоящее время имеются доказательства того, что лейкотриены играют ключевую роль в патогенезе респираторных заболеваний, индуцированных вирусной инфекцией. В назофарингеальном секрете у детей младшей возрастной группы при вирусной инфекции с вовлечением нижних дыхательных путей выявлены более высокие концентрации лейкотриена C_4 , чем у пациентов того же возраста, имеющих лишь симптомы со стороны верхних отделов дыхательных путей. Эти изменения, обнаруживаемые в срок до 4 недель после дебюта респираторного заболевания, индуцированного вирусной инфекцией, указывают на необходимость длительного лечения.

Возможность успешного лечения легкой БА, симптомы которой провоцируются вирусной инфекцией, препаратами, предназначенными для контроля симптомов БА, продемонстрирована в нескольких исследованиях. Целью двойного слепого многоцентрового исследования **Prevention of Virally Induced Asthma (PREVIA)** в параллельных группах было изучить значение монтелукаста для профилактики обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет с эпизодическими симптомами БА. В исследование включали пациентов с обострениями БА, связанными с респираторными инфекциями, и минимально выраженными симптомами между ними. Пациенты получали монтелукаст в дозе 4 или 5 мг в зависимости от возраста ($n=278$) или плацебо ($n=271$) 1 раз в день в течение 12 месяцев. Независимо от наличия респираторной инфекции с помощью ПЦР в назальном секрете были выявлены риновирусы (27,6%), коронавирусы – OC43, 229E (9,0%), респираторный синцитиальный вирус (8,3%), а также энтеровирусы, вирусы гриппа

(АН1, АН3, В), парагриппа (типы 1, 2 и 3), пневмовирусы, аденовирусы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Средняя частота обострений БА в течение 12 месяцев в группе монтелукаста снизилась на 31,9% и составила 1,6 против 2,34 в группе плацебо; количество случаев респираторных инфекций в группе детей, получавших монтелукаст, снизилось на 29% относительно результата в группе плацебо ($p=0,07$). По сравнению с плацебо прием монтелукаста снижал общую частоту применения кортикостероидов на 39,8% ($p=0,027$). Эффективность лечения монтелукастом была стабильной в течение всего года. Это показывает, что выявленные эффекты лечения могут быть связаны с обострениями, вызванными вирусной инфекцией. Нет доказательств, что данная терапия должна регулярно применяться в течение всего года. В связи с сезонностью обострений лечение монтелукастом предполагается начинать до сезона вирусных инфекций.

Обсуждается продолжительность терапии монтелукастом. Один из вариантов – короткий курс применения монтелукаста при интермиттирующей БА у детей. В течение 12 месяцев у 201 пациента в возрасте от 2 до 14 лет с интермиттирующей БА определяли, позволяет ли короткий курс терапии монтелукастом изменить тяжесть острых эпизодов БА и уменьшить расходы ресурсов здравоохранения на неотложную помощь при БА. В зависимости от возраста назначали 4 или 5 мг монтелукаста в сутки. Лечение начинали при первом появлении симптомов БА или вирусной инфекции верхних дыхательных путей и проводили в течение 7 дней и более или до 48 часов после разрешения симптомов БА, но не более 20 дней. Такая же терапия проводилась при каждом последующем обострении. Количество обращений в отделения неотложной помощи снизилось на 45,6% ($p<0,05$).

Профиль безопасности и переносимости монтелукаста изучали в двойном слепом многоцентровом многонациональном исследовании в 93 центрах по всему миру. В этом исследовании 689 детей с БА в возрасте от 2 до 5 лет были разделены на две группы: дети первой группы

($n=461$) в течение 12 недель получали монтелукаст в дозе 4 мг в форме жевательных таблеток, дети второй группы ($n=228$) – плацебо. За период лечения детей разного пола и расы практически все параметры контроля БА в группе монтелукаста стабильно улучшались относительно показателей в группе плацебо, наблюдавшиеся различия имели статистическую значимость. Не было выявлено статистически значимых различий при сравнении общей частоты побочных эффектов и частоты повышения уровней печеночных трансаминаз (2,4% в группе плацебо и 1,6% в группе монтелукаста).

Сходные результаты были получены в исследовании В. Кнопг и соавт. Из 1148 пациентов 2–5 лет с астмой в разных странах мира у 689 детей в течение 12 недель лечения процент дней с симптомами БА был статистически значимо ниже ($p=0,012$), а без симптомов БА – статистически значимо выше ($p=0,002$) в группе монтелукаста, чем в группе плацебо. С точки зрения клинической эффективности монтелукаст характеризуется быстрым развитием эффекта (в течение одного дня после приема дозы). Не выявлено различий в частоте побочных эффектов в группах монтелукаста и плацебо: обострения БА (30% в группе монтелукаста и 38% в группе плацебо), повышения температуры (27% в обеих группах), инфекций верхних отделов дыхательных путей (27% и 28%), рвоты (16% и 20%), фарингита (12% и 15%), кашля (13% и 11%), боли в животе (11% и 9%), диареи (10% и 8%). Статистически значимых различий между группами лечения при оценке частоты лабораторных побочных эффектов также выявлено не было. Следует отметить отсутствие тахифилаксии. У четырех детей из каждой группы имела место передозировка лекарственного препарата (52–72 мг, 13–18 таблеток) в связи с тем, что препарат бесконтрольно находился в зоне досягаемости детей. Побочные эффекты – жажда, мидриаз и сонливость. В течение 24 часов после приема препарата состояние детей восстановилось. При лечении монтелукастом регистрировались случаи синдрома Черджа-Стросса, однако в 97% случаев они были связаны с со-



путствующими отменой и снижением дозы системных кортикостероидов, что привело к манифестации ранее существовавшего синдрома. Сообщалось также о психоневрологических расстройствах, хотя ряд данных свидетельствует о том, что они могли быть связаны с самой аллергией или с тяжестью астмы. Тем не менее рекомендуется оценка истории поведенческих нарушений у пациентов перед началом лечения монтелукастом.

Физическая нагрузка является частым триггером симптомов астмы и бронхоспазма, которые ведут к ограничению физической активности и могут серьезно ухудшать повседневную жизнь, в особенности у детей. Роль лейкотриенов как медиаторов воспаления в дыхательных путях при бронхоспазме из-за нагрузки при астме подтверждается в различных работах и систематических обзорах. Показано, что монтелукаст дает лучший бронхопротективный эффект, чем плацебо, при астме у детей 6–14 лет. Этот эффект сохраняется независимо от того, дается монтелукаст в виде однократной суточной дозы или в виде регулярной терапии. Защитные эффекты монтелукаста характеризовались значительным снижением максимального падения $ОФВ_1$, измеренного после нагрузки, и более быстрой по сравнению с плацебо обратимостью симптомов бронхиальной обструкции, связанных с нагрузкой. Протективный эффект монтелукаста, полученный после приема разовой дозы, сохраняется на срок до 24 часов [20].

D.G. Peroni и соавт. оценивали действие монтелукаста по сравнению с плацебо в течение 3 дней лечения в различные интервалы времени (1, 2, 3, 4, 5, 6 и 8 часов) на первый и третий дни у 69 детей с БА. Авторы выявили значительное улучшение параметра $ОФВ_1$ с первого часа после лечения (11,4%, 95% ДИ 3,2–19,6%), остающееся относительно постоянным в течение долгого времени. Около 50% пациентов не ответили на лечение, что указывало на отсутствие

индивидуальной чувствительности к препарату. Одним из факторов, лежащих в основе индивидуальной чувствительности, вероятно, является генетический полиморфизм. Долгосрочный бронхозащитный эффект монтелукаста оценен в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Улучшение функции легких наблюдалось после 4, 8 и 12 недель применения монтелукаста при легкой астме у взрослых (10 мг) и детей (5 мг) через 12 недель лечения, причем толерантность к бронхопротективному эффекту не развивалась. Стойкое дальнейшее улучшение и через 8 недель после прерывания лечения монтелукастом отличает этот препарат от других лекарственных средств, используемых для лечения бронхоспазма на физическую нагрузку (β_2 -агонисты, кортикостероиды и кромогликат натрия). Время приема препарата (утром или вечером) не влияет на эффективность монтелукаста.

Сальбутамол был значительно более эффективным, чем монтелукаст (100% и 55% полностью защищенных пациентов соответственно), однако по сравнению с длительно действующими β_2 -агонистами монтелукаст является более эффективным средством для краткосрочной защиты от бронхоспазма при физической нагрузке. Монтелукаст лучше, чем будесонид (сам по себе или в комбинации с формотеролом), защищал от бронхоспазма из-за физической нагрузки.

S.C. Lazarus и соавт. сравнивали действие монтелукаста и беклометазона (160 мкг 2 раза в день) на курящих и некурящих пациентах с легкой астмой. В течение 8 недель улучшение при приеме ингаляционных кортикостероидов ($ОФВ_1$, пиковая скорость выдоха и PD20) отмечено только у некурящих, что подтверждает снижение эффективности у курильщиков. Лечение монтелукастом приводило к росту пиковой скорости выдоха у курильщиков, однако показатели качества жизни улучшились только у

некурящих. Полученные результаты позволили предположить, что АЛР могут быть альтернативным методом лечения для курильщиков, страдающих астмой. Изучение влияния пассивного курения у детей школьного возраста в течение 5 месяцев на эффект терапии монтелукастом или плацебо в дополнение к их стандартному лечению показало, что дети с высокой степенью воздействия сигаретного дыма реагировали на монтелукаст уменьшением клинических симптомов, а также снижением концентрации $ЛТЕ_4$ в моче и потребления β_2 -агонистов.

Все большее число эпидемиологических и клинических данных свидетельствует о том, что ожирение может оказывать значительное влияние на риск развития астмы, ее тяжесть и контроль. Ожирение считается частично ответственным за неконтролируемость астмы и изменение ответа на противоастматическое лечение. Повышение уровня лейкотриенов в моче было зарегистрировано у пациентов с более высоким ИМТ. Это позволяет предположить, что АЛР могут обеспечить эффективное лечение при данном клиническом фенотипе.

Закключение

В ответе на лечение бронхиальной астмы (БА) участвуют различные факторы: генетический полиморфизм, тяжесть БА и связанные с ней сопутствующие заболевания, воздействие табачного дыма. Необходимо отметить, что приведенные рекомендации основаны на многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, доказавших эффективность и хорошую переносимость оригинального монтелукаста. Хорошая переносимость и простой способ введения монтелукаста позволяют использовать его для начального контролирующего лечения легкой астмы у детей, астмы в сочетании с аллергическим ринитом, вирус-индуцированной астмы как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. ■

Список литературы

1. Результаты лечения детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом антагонистами лейкотриеновых рецепторов в сочетании с интервальными гипоксическими тренировками / Н.А. Геппе, И.М. Фарбер, У.С. Малявина, Т.В. Курчакова [и др.] // *Вопр. практ. педиатрии*. 2009. №3. С. 28–33.
2. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy / N.W. Johnston, P.J. Mandhane, J. Dai, J.M. Duncan [et al.] // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120. N3. P. e702–e712.
3. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis / H. Bisgaard; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003. Vol. 167. N3. P. 379–383.
4. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics / P. Giouleka, G. Papatheodorou, P. Lyberopoulos, A. Karakatsani [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest*. 2011. Vol. 41. N1. P. 30–38.
5. Busse W.W. The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 1996. Vol. 26. N8. P. 868–879.
6. Combined mediator blockade or topical steroid for treating the unified allergic airway / M.L. Barnes, D. Menzies, T.C. Fardon, P. Burns [et al.] // *Allergy*. 2007. Vol. 62. N1. P. 73–80.
7. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma / C.E. Baena-Cagnani, W.E. Berger, L.M. DuBuske, S.E. Gurne [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2003. Vol. 130. N4. P. 307–313.
8. Ducharme F.M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children / F.M. Ducharme, F.Di Salvo // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2004. N1: CD002314.
9. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma / I. Stelmach, T. Grzelewski, P. Majak, J. Jerzynska [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. N1. P. 383–389.
10. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity / W.W. Busse, T.B. Casale, M.S. Dykewicz, E.O. Meltzer [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2006. Vol. 96. N1. P. 60–68.
11. Efficacy of montelukast in patients aged 2 to 5 years with mild asthma / H. Bisgaard, A. Swern, C.A. Tozzi, Q. Yu [et al.] // *Eur. Respir. J*. 2004. Vol. 24. Suppl. 48. P. S2350.
12. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2011. URL: <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp> (дата обращения – 15.09.2013).
13. Grzelewski T. Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: a comparative systematic review of the available treatment options / T. Grzelewski, I. Stelmach // *Drugs*. 2009. Vol. 69. N12. P. 1533–1553.
14. Hallstrand T.S. An update on the role of leukotrienes in asthma / T.S. Hallstrand, W.R. Jr. Henderson // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2010. Vol. 10. N1. P. 60–66.
15. Kelsay K. Assessing risk: Data from montelukast clinical trials // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009. Vol. 124. N4. P. 697–698.
16. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group / B. Knorr, J. Matz, J.A. Bernstein, H. Nguyen [et al.] // *JAMA*. 1998. Vol. 279. N15. P. 1181–1186.
17. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma / H. Bisgaard, S. Zielen, M.L. Garcia-Garcia, S.L. Johnston [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005. Vol. 171. N4. P. 315–322.
18. Montelukast reduces viral-induced asthma exacerbations: The PREVIA Study / H. Bisgaard, M.L. Garcia-Garcia, S.L. Johnston, L. Gilles [et al.] // *Eur. Respir. J*. 2004. Vol. 24.
19. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children / J.P. Kemp, D.P. Skoner, S.J. Szeffler, K. Walton-Bowen [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1999. Vol. 83. N3. P. 231–239.
20. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast / D.S. Pearlman, J. van Adelsberg, G. Philip, S.A. Tilles [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2006. Vol. 97. N1. P. 98–104.
21. Peters-Golden M. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis / M. Peters-Golden, M.M. Gleason, A. Togias // *Clin. Exp. Allergy*. 2006. Vol. 36. N6. P. 689–703.
22. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction / J.H. Kim, S.Y. Lee, H.B. Kim, B.S. Kim [et al.] // *Pediatr. Pulmonol*. 2005. Vol. 39. N2. P. 162–166.
23. Rabinovitch N. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast / N. Rabinovitch, M. Strand, K. Stuhlman, E.W. Gelfand // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 121. N6. P. 1365–1371.
24. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empt Study. 100th International Conference American Thoracic Society. May 21–26, 2004, Orlando, Florida, USA / C.F. Robertson, R.L. Henry, C. Mellis, D. Fitzgerald [et al.]. Abstract. P. A53.
25. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction / G. Philip, D.S. Pearlman, C. Villaran, C. Legrand [et al.] // *Chest*. 2007. Vol. 132. N3. P. 875–883.
26. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma / S.C. Lazarus, V.M. Chinchilli, N.J. Rollings, H.A. Boushey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007. Vol. 175. N8. P. 783–790.
27. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis / G. Philip, A.S. Nayak, W.E. Berger, F. Leynadier [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin*. 2004. Vol. 20. N10. P. 1549–1558.
28. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction / D.G. Peroni, L. Pescolliderungg, M. Sandri, I. Chinellato [et al.] // *Respir. Med*. 2011. Vol. 105. N12. P. 1790–1797.
29. Virchow J.C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis / J.C. Virchow, C. Bachert // *Respir. Med*. 2006. Vol. 100. N11. P. 1952–1959.
30. Wilson A.M. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis / A.M. Wilson, P.M. O'Byrne, K. Parameswaran // *Am. J. Med*. 2004. Vol. 116. N5. P. 338–344.

Впервые опубликовано в журнале «Доктор. РУ. Пульмонология», №8(86), 2013, стр. 46–50.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

АСМЕНОЛ

Торговое название

Асменол

Международное непатентованное название

Монтелукаст

Лекарственная форма

Таблетки жевательные 4 мг, 5 мг

Состав

Одна таблетка содержит **активное вещество** – монтелукаст натрия (эквивалентно монтелукасту) 4,16 (4,0) мг и 5,2 (5,0) мг **вспомогательные вещества**: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, натрия кроскармеллоза, аспартам, магния стеарат, ароматизатор малиновый, железа (III) оксид красный Е 172.

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, розового цвета, с вкраплениями (для дозировки 4 мг) Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, розового цвета, с вкраплениями, с риской с одной стороны (для дозировки 5 мг)

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для лечения бронхиальной астмы для системного применения. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Код АТС R03D C03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. При приеме натощак максимальная концентрация в плазме крови у детей в возрасте 2–5 лет и взрослых достигается через 2 часа после приема. Биодоступность составляет 73%, и снижается до 63% после приема стандартной пищи.

Более 99% монтелукаста связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста составляет в среднем 8–11 литров.

Монтелукаст активно метаболизируется в печени.

В процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450 CYP (3A4, 2A6 и 2C9), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450 CYP: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6.

Выделение монтелукаста из плазмы крови в среднем составляет 45 мл/мин. После перорального приема монтелукаста, 86% его количества выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% – с мочой, что подтверждает то, что монтелукаст и его метаболиты экскретируются почти исключительно с желчью.

Период полувыведения монтелукаста составляет от 2,7 до 5,5 часов.

Фармакодинамика

Монтелукаст специфически ингибирует СуsLT1-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (ЛТС4, ЛТД4 и ЛТЕ4) – медиаторов хронического персистирующего воспаления, поддерживающего гиперреактивность бронхов при бронхиальной астме. Уменьшает выраженность спазма гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, отека, миграцию эозинофилов и макрофагов, уменьшает секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный транспорт. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь; и проявляет синергизм с β2-адреномиметиками.

В клинических исследованиях монтелукаст показал свою эффективность при ингибировании бронхоконстрикции, вызванной ингаляционным LTD4 в низких дозировках, таких как 5 мг. Бронходилатация наблюдалась в течение 2 часов после перорального введения. Эффект бронходилатации, вызванный β-адреномиметиками, дополнял таковой, возникающий под действием монтелукаста. Лечение монтелукастом ингибировало и раннюю, и позднюю фазу бронхоконстрикции, вследствие действия антигена. Монтелукаст по сравнению с плацебо снижал количество эозинофилов в периферической крови у взрослых лиц и детей. В отдельном исследовании лечение монтелукастом значительно снижало количество эозинофилов в дыхательных путях (по исследованиям мокроты) и в периферической крови при улучшении клинического контроля. У взрослых лиц и детей в возрасте 2–14 лет монтелукаст по сравнению с плацебо снижал количество эозинофилов в периферической крови при улучшении клинического контроля астмы.

Показания к применению

- профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой
- профилактика и лечение персистирующей астмы легкой и средней тяжести в качестве дополнительной терапии, при лечении ингаляционными кортикостероидами, короткодействующими β-агонистами
- как альтернатива низко дозированным ингаляционным кортикостероидам при легкой персистирующей астме, у которых в анамнезе нет недавно перенесенных серьезных приступов астмы, а также при лечении пациентов, которые не могут применять ингаляционные кортикостероиды

Способ применения и дозы

Внутрь 1 раз в сутки, ежедневно вечером за 1 час до или через 2 часа после еды.

Для детей в возрасте 2–5 лет – жевательные таблетки в дозе 4 мг.

Для детей в возрасте 6–14 лет – жевательные таблетки в дозе 5 мг.

Необходимости коррекции дозы в этих возрастных группах нет.

Общие рекомендации

Терапевтическое действие Асменолола на показатели, отражающие течение бронхиальной астмы развивается в течение первого дня. Пациентам следует продолжать принимать Асменол, как при улучшении течения заболевания, так и во время периода ухудшения.

Пациентам пожилого возраста, а также пациентам с нарушением функции печени легкой и умеренной степени или с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Когда лечение Асменололом сочетается с терапией ингаляционными кортикостероидами, не следует резко отменять монтелукаст.

Побочные действия

Часто

- головная боль
- боли в животе
- жажда

Редко

- повышенная склонность к кровотечениям
 - реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, эозинофильную инфильтрацию печени
 - нарушения сна, включая ночные кошмары, галлюцинации, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, возбуждение, в том числе агрессивное поведение и тремор), депрессия и бессонница
 - головокружения, сонливость, парестезии/гипестезии, судороги
 - сердцебиение
 - диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота
 - повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ), холестатический гепатит
 - ангионевротический отек, кровоподтеки, крапивница, зуд, сыпь
 - артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы
 - астения/утомляемость, недомогание, отек
- Очень редко*
- синдром Черга-Страусса (СЧС)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- детский возраст до 2 лет (безопасность и эффективность жевательных таблеток не установлены)
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Асменол можно принимать с другими лекарственными препаратами, применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. В исследованиях лекарственных взаимодействий рекомендованная доза Асменолола не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллина, преднизона, преднизолона, оральных контрацептивов (этинилэстрадиола/норэтиндрона 35/1), терфенадина, дигоксина и варфарина.

Площадь под кривой концентрации в плазме крови (AUC) снижалась приблизительно у 40% пациентов при совместном введении фенотерола, однако коррекции режима

дозирования Асменолола таким пациентам не требуется.

Поскольку монтелукаст метаболизируется при помощи CYP A4, следует соблюдать осторожность, особенно у детей, когда Асменол применяется совместно с индукторами CYP 3A4, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Лечение бронходилататорами: Асменол можно добавлять к лечению пациентов, у которых бронхиальная астма не контролируется применением одних бронходилататоров. При достижении терапевтического эффекта (обычно после первой дозы) на фоне терапии Асменололом, дозу бронходилататоров можно постепенно снижать.

Ингаляционные глюкокортикостероиды: Лечение Асменололом 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 глюкокортикостероидами назначением Асменолола.

Особые указания

Не следует использовать монтелукаст перорально для лечения острых приступов астмы и продолжать прием обычных приемлемых и доступных препаратов для неотложной помощи. При возникновении острого приступа следует применять короткодействующие ингаляционные β-адреномиметики.

Асменол не следует резко заменять ингаляционными или пероральными кортикостероидами.

Больным фенилкетонурией необходимо соблюдать особую осторожность при применении монтелукаста, так как Асменол содержит аспартам, источник фенилаланина.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами

Учитывая возможность развития побочных эффектов на фоне лечения препаратом Асменол, нужно проявлять особую осторожность при управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: боль в животе, сонливость, жажда, головная боль, рвота, психомоторная гиперактивность.

Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ОПА/фольга алюминиевая/ПВХ/фольга алюминиевая.

По 2 контурной упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не употреблять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Фармацевтический завод АО «Польфарма» ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьский, Польша

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан,

ул. Рашидова, б/н, т/ф: 56-08-82

Телефон: 8(7252)56-13-42

Факс: 8(7252)56-13-42

Адрес электронной почты standart@santo.kz

PK-ЛС-5 №018860 от 27.04.2015. годен до 27.04.2017

PK-ЛС-5 №018861 от 27.04.2015. годен до 27.04.2017

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

АСМЕНОЛ

Торговое название

Асменол

Международное непатентованное название

Монтелукаст

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – монтелукаст натрия (эквивалентно монтелукасту) 10,40 мг (10,00)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза (тип LF), натрия кроскармеллоза, магния стеарат
оболочка Опадрай белый 20A28671: гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид E171.

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для лечения бронхиальной астмы для системного применения. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Код АТС R03D C03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. У взрослых при приеме натощак таблеток, покрытых оболочкой 10 мг максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3 часа. Биодоступность при приеме внутрь составляет 64%.

Более 99% монтелукаста связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста составляет в среднем 8–11 литров.

В процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450 CYP (3A4, 2A6 и 2C9), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450 CYP: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6.

После перорального приема монтелукаста, 86% его количества выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% – с мочой, что подтверждает то, что монтелукаст и его метаболиты экскретируются почти исключительно с желчью.

Период полувыведения монтелукаста составляет от 2,7 до 5,5 часов.

Фармакодинамика

Монтелукаст специфически ингибирует CysLT₁-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (ЛТС₄, ЛТД₄ и ЛТЕ₄) – медиаторов хронического персистирующего воспаления, поддерживающего гиперреактивность бронхов при бронхиальной астме. Уменьшает выраженность спазма гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, отека, миграцию эозинофилов и макрофагов, уменьшает секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный транспорт. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь и проявляет синергизм с β₂-адреномиметиками.

В клинических исследованиях монтелукаст показал свою эффективность при ингибировании бронхоконстрикции, вызванной ингаляционным LTD₄ в низких дозировках, таких как 5 мг. Бронходилатация наблюдалась в течение 2 часов после перорального введения. Эффект бронходилатации, вызванный β-адреномиметиками, дополнял таковой, возникающий под действием монтелукаста. Лечение монтелукастом ингибировало и раннюю, и позднюю фазу бронхоконстрикции, вследствие действия антигена. Монтелукаст по сравнению с плацебо снижал количество эозинофилов в периферической крови у взрослых лиц и детей. В отдельном исследовании лечение монтелукастом значительно снижало количество эозинофилов в дыхательных путях (по исследованиям мокроты) и в периферической крови при улучшении клинического контроля. У взрослых лиц и детей старше 15 лет монтелукаст по сравнению с плацебо снижал количество эозинофилов в периферической крови при улучшении клинического контроля астмы.

У пациентов с аспириновой астмой, получающих сопутствующее лечение ингаляционными и/или пероральными кортикостероидами, лечение монтелукастом по сравнению с плацебо привело к значимому улучшению контроля астмы (изменение от исходного ОФВ₁ 8,55% против – 1,74% и снижение общего объема применения β-агонистов от исходного уровня – 27,78% против 2,09%).

Показания к применению

- профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и подростков с 15 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой
- профилактика и лечение персистирующей астмы легкой и средней тяжести в качестве дополнительной терапии, при лечении ингаляционными кортикостероидами, короткодействующими β-агонистами
- как альтернатива низко дозированным ингаляционным кортикостероидам при легкой персистирующей астме, у которых в анамнезе нет недавно перенесенных серьезных приступов астмы, а также при лечении пациентов, которые не могут применять ингаляционные кортикостероиды
- купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов и круглогодичных аллергических ринитов

Способ применения и дозы

Внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Для лечения *бронхиальной астмы* Асменол следует принимать вечером.

При лечении *аллергических ринитов* доза может приниматься в любое время суток.

Пациенты, страдающие бронхиальной астмой и аллергическими ринитами должны принимать одну таблетку Асменоло 10 мг один раз в сутки вечером.

Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку, покрытую оболочкой 10 мг в сутки.

Общие рекомендации

Терапевтическое действие Асменоло на показатели, отражающие течение бронхиальной астмы, развивается в течение первого дня. Пациенту следует продолжать принимать Асменол, как при улучшении течения заболевания, так и во время периода ухудшения.

Пациентам пожилого возраста, а также пациентам с нарушением функции печени легкой и умеренной степени или с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Когда лечение Асменолом сочетается с терапией ингаляционным кортикостероидом, не следует резко отменять монтелукаст.

Для детей в возрасте 2–5 и 6–14 лет рекомендуются Асменол жевательные таблетки с дозировкой 4 мг и 5 мг соответственно.

Побочные действия

Часто

- головная боль

- боли в животе

Редко

- повышенная склонность к кровотечениям

- реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, эозинофильную инфильтрацию печени

- нарушения сна, включая ночные кошмары, галлюцинации, психомоторная гиперреактивность (включая раздражительность, беспокойство, возбуждение, в том числе агрессивное поведение и тремор), депрессия, бессонница, суицидальные мысли и поведение (суицидальность)

- головокружение, сонливость, парестезии/гипестезии, судороги

- сердцебиение

- диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота

- повышение уровней сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ), холестатический гепатит

- ангионевротический отек, кровоподтеки, крапивница, зуд, сыпь, узловатая эритема

- артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы

- астеня/утомляемость, недомогание, отек

Очень редко

- синдром Черга-Страусса (СЧС)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата

- детский возраст до 15 лет

- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Асменол можно принимать с другими лекарственными препаратами, применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. В исследованиях лекарственных взаимодействий рекомендованная доза Асменоло не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллина, преднизона, преднизолона, оральных контрацепти-

вов (этинилэстрадиола/норэтиндрона 35/1), терфенадина, диклофенака и варфарина.

Площадь под кривой концентрации в плазме крови (AUC) снижалась приблизительно у 40% пациентов при совместном введении фенобарбитала, однако коррекции режима дозирования Асменоло таким пациентам не требуется.

Поскольку монтелукаст метаболизируется при помощи CYP A4, следует соблюдать осторожность, особенно у детей, когда Асменол применяется совместно с индукторами CYP 3A4, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Лечение бронходилататорами: Асменол можно добавлять к лечению пациентов, у которых бронхиальная астма не контролируется применением одних бронходилататоров. При достижении терапевтического эффекта (обычно после первой дозы) на фоне терапии Асменолом, дозу бронходилататоров можно постепенно снижать.

Ингаляционные глюкокортикостероиды: Лечение Асменолом 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 глюкокортикостероидами назначением Асменоло.

Особые указания

Не следует использовать монтелукаст перорально для лечения острых приступов астмы и продолжать прием обычных приемлемых и доступных препаратов для неотложной помощи. При возникновении острого приступа следует применять короткодействующие ингаляционные β-адреномиметики.

Асменол не следует резко заменять ингаляционными или пероральными кортикостероидами.

Обезопасность влияния лекарственного препарата на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами

Учитывая возможность развития побочных эффектов на фоне лечения препаратом Асменоло, нужно проявлять особую осторожность при управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: боль в животе, сонливость, жажда, головная боль, рвота и психомоторная гиперреактивность.

Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ОПА/фольга алюминиевая/ ПВХ/ фольга алюминиевая.

По 2 контурной упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не употреблять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Фармацевтический завод АО «Польфарма»

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан,

ул. Рашидова, 6/н, т/ф: 56-08-82

Телефон: 8(7252)56-13-42

Факс: 8(7252)56-13-42

Адрес электронной почты standart@santo.kz

PK-LC-5 №018869 от 27.04.2015 годен до 27.04.2017