

МЯСТОТО НА МОНТЕЛУКАСТ В ЛЕЧЕНИЕТО НА АСТМАТА ПРИ ВЪЗРАСТНИ

обзори

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

В. Пенчева

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ "Александровска", София

Резюме

Бронхиалната астма е широко разпространено хронично заболяване в световен мащаб, свързано със значителни икономически разходи. В основата на нейното лечение е противовъзпалителната терапия, в която главно място заемат инхалаторните кортикостероиди. Тя е алтернатива при лечението на астмата, представява групата на левкотриеновите антагонисти, към която принадлежи и монтелукаст. Освен като монотерапия, левкотриеновите антагонисти взимат участие и в комбинираната терапия за лечение на неконтролирана астма. Ефективността им по отношение контрола на болестта при самостоятелно приложение, или в различни терапевтични схеми е доказана чрез резултатите от редица международни проучвания. Левкотриеновите антагонисти имат значителни предимства и при лечението на пациенти с астма в комбинация с алергичен ринит. Терапията с тези медикаменти предоставя възможност за ефективен контрол на астмата при възрастни и подобряване качеството на живот в тази група пациенти.

Ключови думи: астма, левкотриенови рецепторни антагонисти, монтелукаст, алергичен ринит, инхалаторни кортикостероиди

THE PLACE OF MONTELUKAST IN THE TREATMENT OF ASTHMA IN ADULTS

V. Pencheva

Department of Propedeutic of Internal Diseases, UMHAT "Alexandrovska", Sofia

Abstract

Bronchial asthma is a globally widespread chronic disease which incurs significant economic costs. Anti-inflammatory medications, particularly the inhaled corticosteroids (ICS), are the basis of asthma treatment. The leukotriene receptor antagonists (LTRA), where montelukast belongs, are an alternative of the ICS. Apart from the possibility to be used as monotherapy, LTRA can also be used in combination with an ICS for treatment of uncontrolled asthma. The efficacy of LTRA in improving asthma control is proven in a number of international clinical trials, where they have been used alone or as part of different combined therapeutic approaches. LTRA show significant advantages in the treatment of patients with co-morbid asthma and allergic rhinitis. LTRA therapy offers an opportunity for effective asthma control in adults and a better quality of life for this group of patients.

Keywords: asthma, leukotriene receptor antagonists, montelukast, allergic rhinitis, inhaled corticosteroids

обзори

МЯСТОТО НА МОНТЕЛУКАСТ
В ЛЕЧЕНИЕТО НА АСТМАТА
ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

Бронхиалната астма е световен здравен проблем. Предполага се, че около 300 милиона души в света са засегнати от заболяването, като в различните държави честотата варира от 1% до 18%. Ежегодно в световен мащаб от астма умират около 250 000 души, като смъртността не корелира с честотата на заболяването. Икономическият ефект от бронхиалната астма включва, както директни разходи за лечение (медикаменти, болничен престой и др.), така и индиректни разходи, например свързани с отсъствие от работа. Изразходваните средства нарастват значително в случаите на неправилно лечение, което води до допълнително оскъпяване. Правилният терапевтичен подход и подобряване контрола на астмата намаляват не само тежестта на заболяването, но и отрицателния икономически ефект върху обществото (4).

В основата на лечението на астмата е противовъзпалителната терапия. Съгласно препоръките на GINA (Глобална Инициатива за Астма) инхалаторните кортикостероиди (ИКС) са средство на първи избор за контролираща терапия (4). В много случаи обаче, въпреки приложението на високи дози ИКС, симптомите на астма персистират. Това налага необходимостта от приложение на допълнителни медикаменти с цел постигане на добър контрол. Често ИКС се комбинират с дългодействащите бета2-агонисти (ДДБА) (4). Въпреки че добавянето на ДДБА към ИКС води до подобрене на симптомите и намалява честотата на пристъпите, проучванията показват, че недостатъчно контролираната астма остава съществен проблем дори при максимални дози ИКС + ДДБА (2, 11). Това налага търсенето на други медикаменти, които да бъдат добавени към терапията. Една от възможностите са левкотриеновите рецепторни антагонисти (ЛТРА).

Съгласно препоръките на GINA за лечение на астма при възрастни и деца над 5-годишна възраст, ЛТРА са алтернативно средство на избор на ниско дозираните ИКС на стъпка 2. На следващото ниво – стъпка 3, при недостатъчен контрол от монотерапия с ниско дозиран ИКС, могат да се добавят ЛТРА. Комбинацията ниско дозиран ИКС+ЛТРА е алтернатива на увеличаване дозата на кортикостероида или добавяне на ДДБА. От друга страна, при лечение с ИКС + ДДБА и незадоволителен контрол на астмата, ЛТРА могат да бъдат добавени към терапията на стъпка 4 от препоръките. Комбинирането на ИКС с ЛТРА при пациенти с умерена до тежка астма може да доведе до намаляване дозата на кортикостероида, въпреки че не може да замести изцяло лечението с ИКС (4).

Един от представителите на левкотриеновите рецепторни антагонисти е монтелукаст. Той се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT1 рецептора и инхибира мощно физиологичните действия на цистеинил левкотриените LTC₄, LTD₄, LTE₄, без никаква агонистична

Asthma is a health problem worldwide. It is estimated that about 300 million people around the world are affected by the disease and the prevalence in different countries varies from 1% to 18%. About 250 000 people worldwide die as a result of asthma each year and mortality does not correlate with morbidity. The economic effect of asthma includes both direct costs for asthma treatment (for medication, hospitalization, etc.) and indirect costs, such as absence from work. The expenses of improper treatment are even greater and lead to a total increase of costs. The correct therapeutic approach and better control of asthma reduce not only the burden of the disease, but also its negative economic impact on society (4).

Anti-inflammatory therapy is the basis of asthma treatment. According to the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines inhaled corticosteroids (ICS) are the first choice for controller therapy (4). However, in many cases symptoms persist despite the application of high doses of ICS. Therefore, the addition of new medication is needed in order to achieve asthma control. ICS are often combined with long-acting beta2-agonists (LABA) (4). Although the addition of LABA to ICS leads to an improvement of symptoms and reduces the frequency of exacerbations, clinical trials show that uncontrolled asthma remains a significant problem despite maximum doses of ICS + LABA (2, 11). This justifies the search for new medications that could be added to the therapy. One option is the leukotriene receptor antagonists (LTRA).

According to the GINA guidelines for the treatment of asthma in adults and children over the age of 5, LTRA are an alternative treatment of choice to low-dose ICS on step 2. If the asthma control is not sufficient while on low-dose ICS monotherapy, LTRA can be added to the low-dose ICS on the next level – step 3. The combination of a low-dose ICS + LTRA is an alternative to the increase of the ICS dose or the addition of LABA. Moreover, if the asthma control is insufficient while on ICS + DDBA, LTRA can be added to the therapy on step 4 of the guidelines. The addition of LTRA to ICS in patients with moderate to severe asthma can lead to a decrease of the ICS dose, although LTRA cannot totally replace the ICS therapy (4).

Montelukast is one of the products in the LTRA class. It binds with high affinity and selectivity to the CysLT1 receptor and strongly inhibits the physiologic effects of the cysteinyl leukotrienes LTC₄, LTD₄, LTE₄, with no agonist activity. In asthma patients montelukast leads to a powerful in-

активност. При пациенти с астма монтелукаст води до мощно потискане на цистеинил-левкотриеновите рецептори във въздухоносните пътища. Значителна блокада на LTD4-индуцираната бронхоконстрикция се постига с малки дози медикамент, от порядъка на 5 mg. Монтелукаст предизвиква бронходилатация в рамките на 2 часа след перорално приложение. Тези ефекти са в допълнение към бронходилатацията, предизвикана от бета-агонисти (12).

Ефикасността на монтелукаст за лечение на астмата е оценена в редица рандомизирани клинични изпитвания. Едно от тях е проучването CASIOPEIA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas), публикувано от Vaquerizo и сътр. през 2003 г. (13). Това 16-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване оценява ефикасността на добавянето на монтелукаст към будезонид спрямо плацебо. В него участват 639 пациенти на възраст от 18 до 70 години с ФЕО1 $\geq$ 55% от предвидения и наличие на предварително определено минимално ниво на симптоми на астма по време на двуседмичния период на включване. Пациентите са рандомизирани на лечение с монтелукаст 10 mg (n=326) или плацебо (n=313), добавени към постоянна доза инхалаторен будезонид (400–1600 μ g дневно). Първичен краен показател на изпитването е процентът дни с обостряне на астмата. Резултатите показват 35% по-ниска медиана на процента дни с обостряне на астмата (3.1% спрямо 4.8%; p=0.03) и 56% по-висока медиана на процента дни без симптоми на астма (66.1% спрямо 42.3%; p=0.001) в групата на монтелукаст, спрямо плацебо. Пациентите с монтелукаст са имали сигнификантно по-малко нощни събуждания (p<0.05), значимо намаление на употребата на бързодействащи бета-агонисти, както и нарастване на сутрешния върхов експираторен дебит (p<0.05). Данните от това клинично изпитване доказват, че добавянето на монтелукаст към лечението с инхалаторен будезонид осигурява значимо подобрене контрола на астмата при пациенти с лека бронхиална обструкция и персистиращи симптоми (13).

В проучването COMPACT (Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy), публикувано от Price и сътр. (9), е сравнена ефикасността от добавянето на монтелукаст към будезонид спрямо удвояване дозата на будезонида при възрастни пациенти с астма. В това рандомизирано контролирано клинично изпитване са включени 889 пациенти на възраст от 15 до 75 години с ФЕО1 $\geq$ 50% от предвидения. След 4-седмичен период на включване пациентите са рандомизирани за лечение с монтелукаст 10 mg + будезонид 800 μ g (n=448) или будезонид 1600 μ g + плацебо (n=441) за период от 12 седмици. Първичен краен показател на проучването е сутрешният върхов експираторен дебит. И две-

hibition of the CysLT receptors in the airways. A significant blockade of the LTD4-induced bronchoconstriction is achieved with small doses of the medication, as low as 5 mg. Montelukast induces bronchodilation within 2 hours of oral administration. These effects are in addition to the bronhodilation caused by beta-agonists (12).

The efficacy of montelukast for the treatment of asthma has been evaluated in a number of randomized clinical trials. One of them is the CASIOPEIA trial (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas), published by Vaquerizo et al. in 2003 (13). This 16-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluates the efficacy of the addition of montelukast to budesonide versus placebo. The study enrolled 639 patients aged 18 to 70 years with forced expiratory volume in 1 second (FEV1) $\geq$ 55% of predicted and the presence of a pre-defined level of asthma symptoms during the two-week inclusion period. The patients were randomly assigned to treatment with montelukast 10 mg (n=326) or placebo (n=313), added to a constant dose of inhaled budesonide (400–1600 μ g per day). The primary endpoint of the study is the percentage of days with asthma exacerbation. The results show a 35% lower median percentage of days with asthma exacerbation (3.2% versus 4.8%; p=0.03) and 56% higher median percentage of days without asthma (66.1% versus 42.3%; p=0.001) in the montelukast group versus the placebo group. Patients on montelukast had significantly less nighttime awakenings (p<0.05), significant reduction in the beta-agonist usage, as well as significant increase of the morning peak expiratory flow rate (PEF) (p<0.05). Data from this clinical trial show that the addition of montelukast to the treatment with inhaled budesonide provides significant improvement of asthma control in patients with mild bronchial obstruction and persistent symptoms (13).

The COMPACT trial (Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy), published by Price et al. in 2003, compares the efficacy of the addition of montelukast to budesonide versus doubling the dose of budesonide in adult asthma patients (9). This randomized controlled trial enrolled 889 patients aged 15 to 75 years with FEV1 $\geq$ 50% of predicted. After a 4-week inclusion period patients were randomized to receive montelukast 10 mg + budesonide 800 μ g (n=448) or budesonide 1600 μ g + placebo (n=441) for a period of 12 weeks. The primary endpoint of the study is the morning PEF. Both therapeutic groups show progressive improvement of asthma control. The mean morning PEF increases similarly during the last 10 weeks of the study (33.5 l/min in the montelukast +

reviews

THE PLACE OF MONTELUKAST
IN THE TREATMENT OF ASTHMA
IN ADULTS

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

обзори

МЯСТОТО НА МОНТЕЛУКАСТ
В ЛЕЧЕНИЕТО НА АСТМАТА
ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

те терапевтични групи показват прогресивно подобрене в контрола на астмата. Средният сутрешен ВЕД се повишава сравнимо през последните 10 седмици на изпитването (33.5 l/min в групата на лечение с монтелукаст + будезонид спрямо 30.1 l/min в групата на лечение с двойна доза будезонид). През първите три дни от началото на лечението обаче отчетената промяна в сутрешния ВЕД е сигнификантно по-голяма в групата с монтелукаст + будезонид, спрямо тази с двойна доза будезонид (20.1 срещу 9.6 l/min, $p < 0.001$). Тези данни отчитат достигането на по-бърз начален ефект от комбинираното лечение на ИКС и монтелукаст спрямо монотерапията с ИКС. Доказва се ролята на добавянето на монтелукаст като ефикасна алтернатива на удвояване дозата на инхалаторния будезонид при възрастни пациенти с недостатъчен контрол на болестта (9).

Известно е, че 80% от пациентите с астма страдат от придружаващ алергичен ринит. Същевременно алергичният ринит е и независим рисков фактор за развитие на астма при деца и възрастни (1). С помощта на post hoc анализ на данни от проучването COMPACT, Price и сътр. (10) изследват ефикасността на добавянето на монтелукаст към будезонид спрямо удвояване на дозата на будезонид при пациенти с астма и придружаващ алергичен ринит. В групата на монтелукаст + будезонид пациентите с астма и алергичен ринит са 216, а в групата с двойна доза будезонид – 184 пациента. Както и в оригиналното изпитване са отчитани и сравнявани сутрешните стойности на ВЕД. Резултатите показват статистически значимо по-добра ефикасност на лечението в групата на монтелукаст + будезонид. След 12 седмици лечение наблюдаваното увеличение на сутрешния ВЕД е 9.2% в групата на монтелукаст + будезонид, спрямо 6% в групата с двойна доза будезонид ($p = 0.028$). Тези резултати подкрепят препоръките на ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) и доказват ползите от единния подход при лечение на възпалението на горните и долни дихателни пътища при пациенти с астма и алергичен ринит (10).

Проучването IMPACT (Investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy), публикувано от Bjermer и сътр. през 2003г. оценява ефикасността на монтелукаст спрямо салметерол, добавени към инхалаторен флутиказон пропионат при пациенти с астма и лош контрол от монотерапията с флутиказон (3). В това двойно-сляпо, многоцентрово, 52-седмично клинично изпитване участват общо 1 490 пациенти на възраст от 15 до 72 години. Необходими условия за включване са астма диагностицирана от поне 1 година и изходно ниво на ФЕО1 между 50% и 90% от предвидения. Като първичен краен показател е отчитан процентът пациенти с поне едно обостряне на астмата, дефинирано като непланирано посещение при лекар, спешна помощ,

budesonide group versus 30.1 l/min in the group with double dose of budesonide). However, during the first three days of treatment the measured change in the morning PEF is significantly greater in the montelukast + budesonide group, versus the double dose of budesonide (20.1 versus 9.6 l/min, $p < 0.001$). These data reflect the faster initial effect of combined treatment with montelukast + ICS versus ICS monotherapy. This is a proof to the role of the addition of montelukast as an efficacious alternative to doubling the dose of the inhaled budesonide in adult patients with poor asthma control (9).

It is known that 80% of asthma patients suffer from co-morbid allergic rhinitis. At the same time, allergic rhinitis is an independent risk factor for the development of asthma in adults and children (1). With the help of a post hoc analysis of the data from the COMPACT trial Price et al. (in 2006) investigate the efficacy of the addition of montelukast versus doubling the dose of budesonide in patients with asthma and co-morbid allergic rhinitis (10). There are 216 co-morbid patients in the montelukast + budesonide group and 184 in the double-dose budesonide group. As in the original publication, the morning PEF is compared. The results show significantly better efficacy of the treatment in the montelukast + budesonide group. After 12 weeks of treatment the observed increase of the morning PEF is 9.2% in the montelukast + budesonide group, compared to 6% in the double-dose budesonide group ($p = 0.028$). These results support the recommendations of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) and prove the benefits of the one airway approach in the treatment of the inflammation of the upper and lower airways in patients with asthma and allergic rhinitis (10).

The IMPACT trial (Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy), published by Bjermer et al. in 2003 evaluates the efficacy of montelukast, compared to that of salmeterol, both added to inhaled fluticasone propionate in patients with asthma, poorly controlled on fluticasone monotherapy (3). A total number of 1 490 patients aged 15 to 72 years take part in this double-blind, multicenter, 52-week clinical trial. The inclusion criteria that need to be fulfilled are at least 1 year medical history of asthma and a baseline FEV1 level between 50% and 90% of predicted. The primary endpoint is the percentage of patients with at least one asthma exacerbation, defined as an unplanned visit to a physician, emergency care, hospitalization or treatment with oral, intravenous or intramuscular cortico-

хоспитализация или лечение с перорални, интравенозни или интрамускулни кортикостероиди. Данните от изпитването показват сходни резултати от лечението с монтелукаст и флутиказон спрямо салметерол и флутиказон. В групата на монтелукаст + флутиказон 20.1% от пациентите са имали обостряне на астмата, а в групата на салметерол + флутиказон – 19.1%, като съотношението на риска е 1.05 (0.86 към 1.29). Нивата на еозинофили в кръвта са понижени в значимо по-голяма степен в групата на монтелукаст + флутиказон ($p=0.011$). Изводът на авторите е, че добавянето на монтелукаст при пациенти, чиито симптоми са недостатъчно контролирани с инхалаторен флутиказон, може да осигури еквивалентен клиничен контрол спрямо този, постигнат при добавянето на салметерол (3).

Информацията за ефикасността на монтелукаст се допълва от данните на редица отворени неинтервенционални клинични изпитвания. Те обхващат по-широка популация пациенти, тъй като подбора на участниците не е ограничен от строгите включващи и изключващи критерии на рандомизираните проучвания (15).

В едно двумесечно отворено клинично изпитване, Korn и сътр. доказват, че добавянето на монтелукаст към лечението с флутиказон/салметерол или будезонид/формотерол при пациенти с неконтролирана астма подобрява значимо контрола и спрямо изходните нива ($p < 0.001$) (6). В друго двумесечно отворено клинично изпитване, Keith и сътр. оценяват ефикасността на монтелукаст при пациенти с астма и придружаващ алергичен ринит, които са неконтролирани от лечението с ИКС или ИКС + ЛАБА. В това проучване добавянето на монтелукаст към настоящата терапия подобрява значимо контрола на астмата и алергичния ринит ($p < 0.001$) (5).

В 12-месечно отворено клинично изпитване Virchow и сътрудници изследват ефикасността на добавянето на монтелукаст 10 mg веднъж дневно към лечението с ИКС или ИКС + ЛАБА (14). Целта е да се установи ефекта от това комбиниране при различни подгрупи пациенти с астма. В изпитването са включени общо 1 681 пациенти. Контролът на болестта е оценен изходно и на 3, 6, 9 и 12 месец с помощта на тест за контрол на астмата. Първичен краен показател е оценката на контрола на астмата в общата популация. Проведен е вторичен post hoc анализ на следните подгрупи: възраст, пол, наличие на придружаващ алергичен ринит, давност на астмата, лечение с ИКС или ИКС + ЛАБА. Резултатите от изпитването показват значимо подобрене на средната оценка на контрола на астмата в общата популация (средната (SD) оценка за контрола на астмата е 14.6 (4.6) изходно и 20.3 (4.2) на 12-тия месец). Анализът на подгрупите показва, че пациентите с придружаващ алергичен ринит, както и тези на възраст под 30 години имат числено

steroids. Data from the study show similar results of the treatment with montelukast + fluticasone and salmeterol + fluticasone. In the montelukast + fluticasone 20.1% of patients had an asthma exacerbation, versus 19.1% in the salmeterol – fluticasone group, the risk ratio being 1.05 (0.86 to 1.29). The blood eosinophils are decreased to a significantly greater degree in the montelukast + fluticasone group ($p=0.011$). The authors conclude that the addition of montelukast in patients, whose symptoms are inadequately controlled with inhaled fluticasone, can provide equivalent clinical control, compared to the one achieved with the addition of salmeterol (3).

The information about the efficacy of montelukast is enhanced by the data from a number of open-label non-interventional clinical trials. They enroll a wider patient population, because the patient selection is not limited by the strict inclusion and exclusion criteria of the randomized trials (15).

In a two-month open-label clinical trial, Korn et al. prove that the addition of montelukast to the treatment with fluticasone/salmeterol or budesonide/formoterol in patients with uncontrolled asthma significantly improves asthma control, compared to baseline levels ($p < 0.001$) (6). In another two-month open-label clinical trial, Keith et al. evaluate the efficacy of montelukast in patients with asthma and concomitant allergic rhinitis, who are uncontrolled despite the treatment with ICS or ICS + LABA. The addition of montelukast to the current therapy in this study significantly improves the control of both asthma and allergic rhinitis ($p < 0.001$) (5).

In a 12-month open-label clinical trial Virchow et al. investigate the efficacy of adding montelukast 10 mg once daily to the treatment with ICS or ICS + LABA (14). Their purpose is to establish the efficacy of that combination in different subgroups of patients with asthma. A total of 1 681 patients are enrolled in the study. Asthma control was evaluated at baseline and on months 3, 6, 9 and 12 using Asthma Control Test. The primary endpoint is the asthma control results for the entire patient population. A post hoc analysis of the following sub-groups was performed: age, gender, the presence of co-morbid allergic rhinitis, duration of asthma, treatment with ICS or ICS + LABA. The results of the study show significant improvement of the average asthma control test score in the total patient population (the average (SD) asthma control score was 14.6 (4.6) at baseline and 20.3 (4.2) on month 12). The subgroup analysis shows that the patients with concomitant allergic rhinitis as well as those below 30 years of age have numerically better results compared to those without concomitant allergic

reviews

THE PLACE OF MONTELUKAST
IN THE TREATMENT OF ASTHMA
IN ADULTS

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

обзори

МЯСТОТО НА МОНТЕЛУКАСТ
В ЛЕЧЕНИЕТО НА АСТМАТА
ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

по-добри резултати спрямо тези без придружаващ алергичен ринит и над 30-годишна възраст съответно. По-голямо подобрене в контрола на астмата е отчетено и при пациентите с давност на заболяването < 5 години, както и тези, лекувани с монотерапия с ИКС, без ЛАБА. Като цяло, добавянето на монтелукаст показва значимо подобрене на симптомите на астма за период от 12 месеца при всички пациенти, но наличието на придружаващ алергичен ринит, по-младата възраст, по-малката давност на астмата и лечението само с ИКС са прогностични за по-добър контрол след добавяне на монтелукаст (14, 15).

През 2011г. Price и сътр. публикуват резултатите от две паралелни, многоцентрови, отворени клинични изпитвания (8). В едното авторите сравняват ефективността на монотерапията с ЛТРА спрямо тази с ИКС при нелекувани до този момент пациенти. Във второто, при пациенти на монотерапия с ИКС поне от 12 седмици преди включване в изпитването и недостатъчен контрол на астмата, е сравнена ефикасността на комбинацията ИКС + ЛТРА спрямо ИКС + ЛАБА. И в двете проучвания пациентите са на възраст от 12 до 80 години, с нарушено качество на живот поради астмата или неконтролирането ѝ, оценени със съответен въпросник, както и върхов експираторен дебит > 50% от предвидения. В клиничното изпитване, което сравнява ЛТРА и ИКС като първа линия на терапия, са включени 148 пациенти в групата на ЛТРА (89% монтелукаст, 11% зафирлукаст) и 158 пациенти в групата на ИКС. Във второто изпитване, към лечението с ИКС е добавен ЛТРА при 170 пациенти (95% монтелукаст, 5% зафирлукаст), и ДДБА при 182 пациенти. Първичен краен показател за оценка ефекта от лечението е мини-въпросник за оценка качеството на живот, свързано с астмата, който е попълван в края на втория месец и в края на втората година от началото на проучванията (8). Резултатите от двете клинични изпитвания са сходни. Точковата оценка за качеството на живот, свързано с астмата, се увеличава с 0.8 до 1.0 точки за период от две години. В края на втория месец подобренето в качеството на живот е еквивалентно, както при сравнението между ИКС и ЛТРА, като първа линия на терапия, така и между групите с добавени ЛТРА или ДДБА към ИКС. Критериите за еквивалентност не са изпълнени в края на втората година. Авторите отбелязват по-доброто придържане към лечението с ЛТРА спрямо останалите терапевтични схеми. Честотата на придържане към терапията е числено по-висока при ЛТРА спрямо ИКС като първа линия на терапия (65% спрямо 41%), и статистически значимо по-висока при ЛТРА спрямо ДДБА при добавянето им към ИКС (74% спрямо 46%) (8).

Бронхиалната астма е често срещано заболяване, с голяма социална значимост, което при много пациенти се придружава и от алергичен

rhinitis and above 30 years of age, respectively. Greater improvement of asthma control was also observed in patients with asthma duration < 5 years, as well as those treated with ICS monotherapy, without LABA. As a whole, the addition of montelukast provides significant improvement of asthma symptoms for a period of 12 months for all patients, but the presence of concomitant allergic rhinitis, younger age, shorter duration of asthma and treatment with ICS are only predictive for better control after the addition of montelukast (14, 15).

In 2011 Price et al. published the results of two parallel, multicenter, open-label clinical trials. In the first one, the authors compare the effectiveness of the LTRA monotherapy versus ICS monotherapy in currently untreated patients. In the second one, the efficacy of the ICS + LTRA combination is compared to ICS + LABA in patients who have been insufficiently controlled after at least 12 weeks of ICS monotherapy prior to inclusion in the study. Both studies enrolled patients aged 12 to 80 years with impaired asthma-related quality of life, evaluated by a questionnaire, as well as > 50% of predicted. In the clinical trial that compares LTRA versus ICS as a first-line therapy, 148 patients are enrolled in the LTRA group (89% montelukast, 11% zafirlukast) and 158 patients are included in the ICS group. In the second trial, LTRA is added to the ICS in 170 of the patients (95% montelukast, 5% zafirlukast), and LABA was added to the treatment in 182 of the patients. The primary endpoint used to evaluate the effect of treatment is the Mini asthma quality of life questionnaire (Mini AQLQ), filled at the end of the second month and at the end of the second year after the beginning of the trials (8). The results are comparable for both clinical studies. The mean Mini AQLQ score increased with 0.8 to 1.0 points for a period of two years. At the end of the second month the improvement of the quality of life is equivalent in both two groups of monotherapy in the first trial. There also is an equal improvement in the groups with LTRA or LABA added to an ICS in the second trial. The equivalence criteria were not fulfilled at the end of the second year. The authors note the better adherence to LTRA treatment, compared to the other therapeutic options. The rate of adherence is numerically higher for LTRA versus ICS as first-line therapy (65% versus 41%), and significantly higher in LTRA versus LABA, when added to an ICS (74% versus 46%) (8).

Asthma is a frequent disease with great social significance, which is accompanied by allergic rhinitis in many patients (4, 7). According to the

ринит (4, 7). Съгласно препоръките на GINA, ИКС остават в основата на контролиращата терапия на астмата (4, 15). Монтелукаст може да бъде алтернатива на монотерапията с ИКС при нелекуваните пациенти. Същевременно добавянето на монтелукаст към лечението с ИКС представлява клинично ефективна алтернатива на увеличаването на дозата на ИКС или добавяне на ДДБА при пациентите с лека до умерено тежка астма (9). Монтелукаст предоставя изразени клинични ползи при пациентите с астма и придружаващ алергичен ринит (10, 14). Данните от няколко обсервационни проучвания показват, че добавянето на монтелукаст към лечението с ИКС или ИКС + ДДБА води, както до по-добър контрол на болестта, така и до подобряване качеството на живот на пациентите (5, 6, 14, 15). Монтелукаст предоставя ефективна възможност за постигане на оптимален контрол на астмата при неконтролирани болни (1).

Статията е публикувана със съдействието на MSD.

GINA guidelines, ICS remain the basis of asthma controller therapy (4, 15). Montelukast can be an alternative to ICS monotherapy for untreated patients. At the same time, the addition of montelukast to the ICS treatment is a clinically effective alternative of increasing the dose of ICS or ICS-LABA combination for patients with mild to moderate asthma (9). Montelukast provides pronounced clinical benefits for patients with asthma and concomitant allergic rhinitis (10, 14). Data from several observational studies show that the addition of montelukast to the treatment with ICS or ICS + LABA leads to better control of asthma, as well as improved quality of life of the patients (5, 6, 14, 15). Montelukast is an effective option for achievement of optimal control of asthma in uncontrolled patients (1).

This article is sponsored by MSD.

reviews

THE PLACE OF MONTELUKAST
IN THE TREATMENT OF ASTHMA
IN ADULTS

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

Книгопис:

References:

1. Amlani S, Nadarajah T, McIvor RA. Montelukast for the treatment of asthma in the adult population. Expert Opin Pharmacother. 2011 Sep;12(13):2119-28.
2. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:836-44.
3. Bjerner L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haastela T, Holgate ST, Picado C, Menten J, Doss SB, Leff JA, Polos PG. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. BMJ. 2003 Oct 18; 327(7420):891.
4. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>.
5. Keith PK, Koch C, Djandji M, Bouchard J, Psaradellis E, Sampalis JS, Schellenberg RR, McIvor RA. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial). Can Respir J. 2009 May-Jun;16 Suppl A:17A-31A.
6. Korn D, Van den Brande P, Potvin E, Dramaix M, Herbots E, Peché R. Efficacy of add-on montelukast in patients with non-controlled asthma: a Belgian open-label study. Curr Med Res Opin. 2009 Feb;25(2):489-97.
7. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. J Allergy Clin Immunol. 2000 Nov;106(5 Suppl):S201-5.
8. Price D, Musgrave SD, Shephstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, Juniper EF, Ayres JG, Kemp L, Blyth A, Wilson EC, Wolfe S, Freeman D, Mugford HM, Murdoch J, Harvey I. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. N Engl J Med. 2011 May 5;364(18):1695-707.
9. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA; Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax. 2003 Mar;58(3):211-6.
10. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. Allergy. 2006 Jun; 61(6):737-42.
11. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:40e7.
12. Singulair 10 mg SPC, 07/2011.
13. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiña M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, Vereja H, Viejo JL, Villasante C, Gonzalez-Esteban J, Picado C; CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevención de Exacerbaciones Asmáticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. Thorax. 2003 Mar; 58 (3):204-10.
14. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. J Asthma. 2010 Nov; 47 (9):986-93.
15. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H; MONICA study group. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. Respir Med. 2010 May; 104 (5):644-51.

Кореспонденция:

Д-р Венцислава Пенчева
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
УМБАЛ „Александровска“
Ул. „Св. Георги Софийски“ 1
София 1431

Correspondence:

Ventsislava Pencheva MD
Department of Propedeutic of Internal Diseases
UMHAT "Alexandrovska"
"St. Georgi Sofijski" str.
Sofia 1431

e-mail: pencheva.bg@abv.bg

Платена публикация
Advertorial