

# Безопасность и переносимость монтелукаста (Синглон®) у детей 6–14 лет при контроле легкой персистирующей бронхиальной астмы

Жерносек В.Ф.<sup>1</sup>, Войтович Т.Н.<sup>2</sup>, Пивоварова Н.П.<sup>3</sup>, Гаганова Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск

<sup>3</sup>13-я детская клиническая поликлиника, Минск

Zhemosek V.F.<sup>1</sup>, Voytovich T.N.<sup>2</sup>, Pivovarova N.P.<sup>3</sup>, Gaganova N.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>3</sup>13th Child Polyclinic, Minsk, Belarus

## Safety and tolerability of montelukast (Singlon®) in children 6–14 years in controlling mild persistent asthma

**Резюме.** Приведены данные о переносимости монтелукаста (Синглон®) детьми 6–14 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой в течение трех месяцев терапии.

Установлено, что препарат Синглон® у пациентов в возрасте 6–14 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой по лабораторным и клиническим показателям характеризуется высокой безопасностью применения и хорошей переносимостью. Полученные результаты могут служить основанием для продолжения клинического применения лекарственного средства Синглон® жевательные таблетки 5 мг у детей 6–14 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, Синглон®, безопасность, переносимость.

**Summary.** This article contains information about the portability of montelukast (Singlon®) in children 6–14 years old with mild persistent asthma within three months of therapy. Found that the drug Singlon® in patients aged 6–14 years old with mild persistent asthma in laboratory and clinical indicators of high security and well tolerated. The results can serve as a basis for the continuation of the clinical use of the drug Singlon® chewable tablets 5 mg for children 6–14 years old with mild persistent asthma.

**Keywords:** bronchial asthma, children, Singlon®, safety, tolerability.

Программа лечения пациента с бронхиальной астмой в рамках ICONPA сформирована следующим образом [1]:

1. Образование ребенка и его семьи.
2. Контроль триггеров.
3. Мониторинг астмы.

4. Фармакотерапия.

5. Иммуноterapia.

Краеугольным камнем программы ведения пациентов с бронхиальной астмой является базисная противовоспалительная терапия. Наиболее эффективные контролирующие препараты – ингаляционные

кортикостероиды и антилейкотриеновые средства. Среди лейкотриеновых модификаторов монтелукаст доступен во всем мире. Антилейкотриеновые препараты эффективны в улучшении симптомов и функции легких и предотвращении обострений во всех возрастах. Антилейкотриеновые средства рекомендуются как препараты второго выбора после низких доз ингаляционных кортикостероидов или как «альтернативное лечение первой линии» для начального этапа длительного лечения. В контексте последующих этапов лечения они также эффективны как дополнительные лекарственные препараты к ингаляционным кортикостероидам. Антилейкотриеновые препараты могут иметь практическое значение также в тех случаях, когда у пациента с астмой одновременно имеет место аллергический ринит [2–5].

В Республике Беларусь зарегистрирован препарат монтелукаста **Синглон® (Гёдеон Рихтер, Венгрия)**. Препарат выпускается в жевательных таблетках по 4 и 5 мг, таблетках по 10 мг, 14 и 28 таблеток в упаковке. Назначается 1 раз в сутки. Суточная доза зависит от возраста пациента: по 4 мг в 2–5 лет, 5 мг в 6–14 лет, 10 мг старше 15–лет.

Обобщение клинического опыта по переносимости и безопасности антилейкотриеновых препаратов

в реальной клинической практике педиатра будет способствовать совершенствованию оказания помощи детям с бронхиальной астмой.

Цель настоящего исследования – определить переносимость препарата Синглон® детьми 6–14 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой, не соответствующей контролируемой, в течение 3 месяцев терапии.

Выполнено простое открытое несравнительное проспективное исследование переносимости трехмесячного курса терапии препаратом Синглон® детьми 6–14 лет жизни с легкой персистирующей астмой, не соответствующей контролируемой. Исследование реализовано по протоколу, утвержденному Министерством здравоохранения Республики Беларусь, в соответствии с требованиями качественной клинической практики (GCP) в 13-й городской детской клинической поликлинике города Минска на 30 пациентах обоего пола в возрасте от 6 до 14 лет с легкой персистирующей астмой.

Критерии включения пациента в исследование: 1) подписанное информированное согласие законного представителя на участие в испытании, 2) дети обоего пола 6–14 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой, не соответствующей критериям контролируемой, которые в течение 3 месяцев до исследова-

ния не получали базисной терапии астмы.

Критерии невключения пациента в исследование: 1) сопутствующая хроническая патология других органов и систем, исключая аллергические заболевания, 2) реакции гиперчувствительности или непереносимости компонентов препарата Синглон® в анамнезе, 3) наличие симптомов острой респираторной инфекции.

Критерии исключения пациента из исследования: 1) добровольное прекращение приёма исследуемого препарата самим пациентом, который свободно может отказаться от дальнейшего участия в испытании без каких-либо последствий для будущего лечения, 2) пациент полностью завершил клиническое испытание согласно протоколу, 3) наличие какой-либо побочной реакции, которое, по мнению исследователя, является основанием для исключения пациента из клинического испытания, 4) отсутствие контроля заболевания в течение 30 дней от начала приема Синглона®, 5) серьёзное отклонение от протокола, 6) отзыв информированного согласия.

Для включения в клиническое испытание был проведен скрининг 30 человек, из которых в соответствии с критериями включения/исключения в клиническое испытание включены все 30 пациентов

с легкой персистирующей бронхиальной астмой, не соответствующей контролируемой. Степень контроля заболевания определяли по общепринятым критериям [5]. В исследование включено 16 лиц мужского пола в возрасте от 6 до 13,8 лет и 14 – женского в возрасте от 6,2 до 11,8 лет.

У всех 30 испытуемых установлен диагноз бронхиальной астмы с легким персистирующим течением, которая была частично контролируемой с ДН<sub>0</sub>. У 16 (53%) испытуемых сопутствующей аллергической патологией был аллергический ринит. У 4 (13%) имели место сопутствующий атопический дерматит и аллергический ринит, у 1 (3%) – атопический дерматит. У всех пациентов астма была аллерген-индуцированной, что было доказано положительными кожными пробами по немедленному типу с внутри- и внежилищными аллергенами и определением уровня IgE в венозной крови. Кожные скарификационные пробы с диагностическими внутри- и внежилищными аллергенами выполнены у 26 пациентов. У большинства из них они оказались положительными (20 обследованных). Чаще выявлялась сенсibilизация к внутрижилищным аллергенам (17 детей), у 1 пациента имела место сенсibilизация к внежилищным, у 2 – одновременно

к аллергенам обеих групп. У 15 пациентов выполнен анализ уровня IgE в венозной крови, у 9 из них он был повышен.

Возраст начала заболевания колебался от 1,3 до 10,5 лет (Me – 4,4 года, LQ:UQ – 3,3:6,0), длительность заболевания – от 0,8 до 10,7 лет (Me – 3 года, LQ:UQ – 3,9:5,0).

Безопасность Синглона® оценивалась посредством оценки частоты развития и тяжести развившихся побочных реакций, числа пациентов, прекративших терапию по причинам, связанным с безопасностью лечения Синглоном® за 3 месяца терапии, а также выявления аномальных резуль-

татов клинических лабораторных анализов во время проведения терапии.

Лабораторный контроль за нежелательными явлениями включал показатели общего и биохимического анализов крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, креатинин, билирубин (общий/прямой/непрямой)).

Общий анализ крови выполняли в лаборатории 13-й городской детской клинической поликлиники г. Минска, биохимический – на базе Больницы скорой медицинской помощи г. Минска.

Соответствующие данные заносили в специально разработанную карту, которую заполняли на каждо-

Таблица 1. Стадии исследования

Отбор больных в соответствии с критериями включения, начало исследования (начало приема Синглона®) (Визит 1)	1-е динамическое исследование, 30±3 день приема Синглона® (Визит 2)	2-е динамическое исследование, 60±3 день приема Синглона® (Визит 3)	Заключительный визит, 90±3 день от начала приема Синглона® (Визит 4)
Установление диагноза Определение степени контроля заболевания за 3 месяца до исследования Получение информированного согласия Обследование –определение функции внешнего дыхания, выполнение общего и биохимического анализа крови Отбор пациентов Выдача препарата	Определение контроля заболевания в течение месяца терапии Исследование функции внешнего дыхания Оценка переносимости по данным анамнеза	Определение контроля заболевания в течение 2 месяцев терапии Исследование функции внешнего дыхания Оценка переносимости по данным анамнеза	Определение контроля заболевания в течение 3 месяцев терапии Исследование функции внешнего дыхания Оценка переносимости препарата по данным анамнеза Выполнение общего и биохимического анализов крови

го пациента. Стадии исследования представлены в табл. 1.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы R (©R Project, 2013) в среде R Studio. Переменные оценены на соответствие нормальному распределению (тест Шапиро – Уилка). Полученные данные представлены в виде  $Me (LQ \div UQ)$ , где  $Me$  – медиана,  $LQ$  – первый квартиль,  $UQ$  – третий квартиль. Поскольку в большинстве случаев данные отличались от нормально распределенных, использовались методы непараметрической статистики (тест Манна – Уитни, Уилкоксона,

Краскела – Уоллеса, тест Фишера для частот/пропорций). Различия считались достоверными при вероятности  $p < 0,05$  и мощности метода не менее 80%. В статистический анализ включены данные пациентов, полностью выполнивших программу исследования.

Показатели общего анализа крови у испытуемых до начала терапии Синглоном® приведены в табл. 2. Необходимо отметить, что у 15 (50%) испытуемых исходно наблюдалась эозинофилия (>6%).

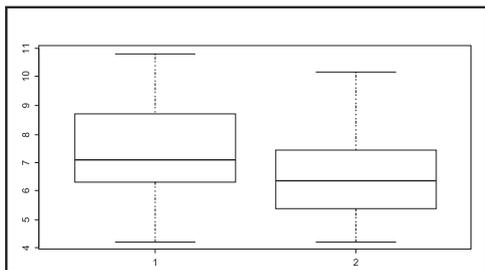
Анализ динамики показателей клеточного состава крови выявил достоверное снижение уровня лейкоцитов после 3 месяцев терапии

**Таблица 2. Динамика показателей клеточного состава периферической крови пациентов с легкой персистирующей бронхиальной астмой на фоне терапии Синглоном®,  $Me (LQ \div UP)$**

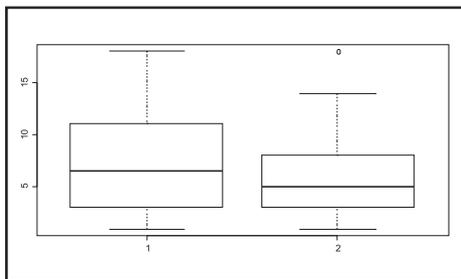
Показатель	Период		P <sub>1,4</sub>
	До начала терапии	Через 3 мес. от начала терапии	
Гемоглобин, г/л	133,25 (128,3÷141,5)	131,5 (126,5÷137,0)	0,2652
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,735 (4,570÷5,078)	4,755 (4,618÷4,903)	0,8357
Лейкоциты, $10^9/л$	7,11 (6,37÷8,58)	6,38 (5,46÷7,40)	0,0154
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,5 (3,0÷4,0)	4,0 (3,0÷5,8)	0,5639
Сегментоядерные нейтрофилы, %	38,0 (30,8÷40,8)	35,0 (31,5÷43,5)	0,9260
Лимфоциты, %	47,5 (46,0÷54,2)	51,0 (41,0÷523,7)	0,9080
Моноциты, %	4,0 (3,0÷5,0)	4,0 (2,0÷5,0)	0,5483
Эозинофилы, %	6,5 (3,0÷10,8)	5,0 (3,3÷8,0)	0,071 <sup>1</sup>
Базофилы, %	0,4 (0,2÷0,6)	0,4 (0÷0,6)	0,8624
СОЭ, мм/ч	4,0 (3,0÷6,0)	4 (3,0÷5,0)	0,7687

Примечание: <sup>1</sup>Односторонний тест Уилкоксона:  $p=0,035$  (R функция: wilcox.test (x2, x1, paired=TRUE, alternative = «less»)).

**Рисунок 1** Динамика уровня лейкоцитов периферической крови в процессе лечения Синглоном® (1 – исходный уровень, 2 – через 3 месяца терапии Синглоном®),  $P=0,0154$



**Рисунок 2** Динамика уровня эозинофилов периферической крови в процессе лечения Синглоном® (1 – исходный уровень, 2 – через 3 месяца терапии Синглоном®),  $P=0,041$  (двусторонний),  $P=0,035$  ( $X^2 < X1$ )



Синглоном®, что косвенно может свидетельствовать об уменьшении активности воспаления в бронхах на фоне терапии (рис. 1). Также выявлено снижение уровня эозинофилов в периферической крови, что может говорить об уменьшении интенсивности иммуновоспалительных реакций (рис. 2). Каких-либо патологических изменений параметров клеточного состава крови, имеющих

клиническое значение, в ходе терапии Синглоном® не обнаружено (см. табл. 2).

Таким образом, на фоне монотерапии Синглоном® в режиме приема 5 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев у детей 6–14 лет с легкой персистирующей частично контролируемой к концу курса лечения бронхиальной астмой наблюдается достоверное снижение медианы уровня лейкоцитов в периферической крови, не выходящее за пределы нормальных значений, что косвенно может свидетельствовать о снижении активности воспаления в бронхах. Об этом также может косвенно свидетельствовать снижение медианы относительного числа эозинофилов в анализе периферической крови к концу трехмесячного курса терапии Синглоном®.

Показатели биохимического анализа крови у испытуемых представлены в табл. 3. У 2 пациентов исходно наблюдалось незначительное превышение активности АСТ. У одного – незначительное превышение активности щелочной фосфатазы. Данные лабораторные находки не нашли клинического подтверждения и не считались клинически значимыми.

**Таблица 3** Динамика показателей биохимического анализа крови пациентов за 3 месяца терапии Сингломом<sup>®</sup>, Me (LQ÷UQ)

Показатель	Период		P <sub>1,4</sub>
	До начала терапии	Через 3 мес. от начала терапии	
Билирубин общий, мкмоль/л	5,97 (4,0÷7,59)	6,17 (4,23÷8,78)	0,3504
Билирубин прямой, мкмол/л	1,38 (1,22÷1,75)	1,69 (1,37÷2,10)	0,012
Билирубин непрямой, мкмоль/л	4,18 (2,91÷6,10)	4,61 (3,20÷6,61)	0,61
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	13,57 (10,84÷18,10)	15,21 (11,69÷19,53)	0,349
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	27,27 (23,39÷32,08)	27,55 (23,75÷33,94)	0,309
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	522,6 (408,8÷616,2)	514,4 (440,9÷600,4)	0,6339
Мочевина, ммоль/л	4,63 (4,09÷5,49)	4,54 (4,01÷5,41)	0,8022
Креатинин, мкмоль/л	67,61 (64,53÷69,69)	70,21 (65,73÷75,61)	0,0099
Калий, ммоль/л	4,5 (4,28÷4,71)	4,5 (4,30÷4,81)	0,2835

За время лечения Сингломом<sup>®</sup> у пациентов не было отмечено клинически значимых изменений мониторируемых биохимических параметров крови. Не зарегистрировано лабораторных аномалий, требующих отмены Синглона<sup>®</sup>. Вместе с тем, у ряда испытуемых были обнаружены показатели, незначительно выходящие за рамки диапазонов нормальных значений. Так, у 4 пациентов выявлено увеличение уровня АСТ, не имеющее клинического значения. У 2 из этих пациентов обнаружено также увеличение активности АЛТ в контрольном анализе. У 2 пациентов активность АСТ была исходно (до начала терапии) незначительно повышена, но к концу лечения Сингломом<sup>®</sup> показатели нормализовались. Ни у одного из пациентов не отме-

чено 3-кратного повышения активности данных печеночных ферментов, что имело бы клиническое значение и могло бы рассматриваться как «трансаминит». Наиболее заметное повышение (в 1,7 раза от нормы) отмечено только у одного пациента.

Превышение на 3% верхней границы нормы уровня общего билирубина (до 18,5 мкмоль/л при исходном 14,16 мкмоль/л) замечено после курса терапии только у одного пациента. Однако данное отклонение носило изолированный характер. Другие показатели оставались в пределах нормы.

Незначительно повышенный уровень активности щелочной фосфатазы был выявлен у двух пациентов. Отклонения носили изолированный характер, так как другие биохими-

**Таблица 4** Мониторинг побочных эффектов в ходе терапии препаратом Синглон® на 2, 3 и 4 визитах

Побочные явления	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Со стороны крови и лимфатической системы	нет	нет	нет
Со стороны иммунной системы	нет	нет	нет
Психические нарушения	нет	нет	нет
Нервная система	нет	нет	нет
Сердце	нет	нет	нет
Желудочно-кишечный тракт	нет	нет	нет
Гепатобилиарная система	нет	нет	нет
Кожа и подкожная клетчатка	нет	нет	нет
Скелетно-мышечная система	нет	нет	нет
Общие нарушения	нет	нет	нет

лабораторные отклонения: легкое повышение активности трансаминаз – у 4 пациентов (13%); незначительное повышение уровня общего билирубина – у одного пациента (3,3%); повышенный уровень щелочной фосфатазы – у 2 пациентов (6,6%); повышенный уровень креатинина – у одного пациента (3,3%); повышенный уровень сывороточного калия – у 3 пациентов (10%). Но ни в одном случае лабораторные аномалии не были поводом к отмене препарата, снижению его дозы или к принятию каких-либо терапевтических и диагностических решений. От-

ческие показатели функции печени оставались в пределах нормы.

У одного пациента обнаружено незначительное (на 0,3 мкмоль/л) превышение верхней границы нормы уровня креатинина – 88,3 мкмоль/л, при исходном уровне 75,65 мкмоль/л. Данное отклонение также было изолированным.

У трех пациентов был повышен уровень сывороточного калия. Эти изменения не сопровождались отклонениями уровня креатинина, мочевины и не имели какого-либо клинического значения.

Таким образом, после 3-месячного курса терапии выявлены следующие

отклонение параметров от нормы было выражено незначительно.

При анализе динамики показателей биохимического анализа крови у испытуемых пациентов выявлено достоверное увеличение медианы уровня общего билирубина (на 22%) и уровня креатинина (на 3,8%) (табл. 3).

Мониторинг побочных явлений проводился на протяжении всего испытания (клинически, лабораторно, активно обнаруживались побочные явления на основании наблюдений родителей испытуемых).

Ни у одного из пациентов в период проведения испытания не было

зарегистрировано побочных явлений и непредвиденных побочных реакций (табл. 4). Родители пациентов также отмечали хорошую переносимость препарата Синглон® и не заметили каких-либо побочных явлений.

### Выводы:

1. Препарат Синглон® у пациентов в возрасте 6–14 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой по лабораторным и клиническим показателям характеризуется высокой безопасностью применения и хорошей переносимостью.

2. Полученные результаты могут служить основанием для продолжения клинического приме-

нения лекарственного средства Синглон® жевательные таблетки 5 мг у детей 6–14 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Papadopoulos, N. G., Arakawa H., Carlsen K.-H. et al. // *Allergy*. – 2012. – Vol.67. – P.976–997.
2. Аллергия у детей: от теории – к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2010–2011. – 668 с.
3. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Диагностика и лечение аллергических болезней у детей: справочник. – Минск: РИВШ, 2013. – 120 с.
4. Жерносек В.Ф. // Семейный доктор. – 2012. – №1. – С.51–56.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010 (update). – Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>. – Дата доступа: 20.04.2011.

**ДЛЯ ВИРУСОВ НЕВЫНОСИМ!**

**ГРОПРИНОСИН**

ПАРТНЕР ПРОГНОЗА ПОГОДЫ

ГЕДЕОН РИХТЕР

**50 таблеток**

ПРОТОВИРУСНОЕ И ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

diva MPG1 MP2 igroprinosin train.mpg 00:00:00 / 00:00:20