

Клиническая эффективность монтелукаста (Синглон®) в контроле легкой персистирующей бронхиальной астмы у детей 6–14 лет

Жерносек В.Ф.¹, Войтович Т.Н.², Пивоварова Н.П.³, Гаганова Н.В.³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск

³13-я городская детская клиническая поликлиника, Минск, Беларусь

Zhernosek V.F.¹, Voytovich T.N.², Pivovarova N.P.³, Gaganova N.V.³

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

²Belarusian State Medical University, Minsk

³13th City Clinical Children's Polyclinic, Minsk, Belarus

Clinical effectiveness of montelukast (Singlon®) in the control of mild persistent asthma in children aged 6–14 years

Резюме. Обобщен клинический опыт применения монтелукаста (Синглон®) в достижении и поддержании контроля легкой персистирующей бронхиальной астмы у детей 6–14 лет жизни. Установлено, что лечение монтелукастом (Синглон®) в форме жевательных таблеток по 5 мг у детей 6–14 лет с легкой персистирующей астмой через 3 месяца терапии эффективно снижает вероятность возникновения дневных симптомов с 80 до 7%, ночных симптомов – с 43 до 7%; потребность в средствах неотложной помощи с 67 до 13%, а также снижает вероятность обострения бронхиальной астмы с 77 до 10%. Эффективность монтелукаста (Синглон®) в форме жевательных таблеток по 5 мг в достижении полного клинического контроля у детей 6–14 лет с частично контролируемой легкой бронхиальной астмой составила 83%, общая эффективность у детей с контролируемой и частично контролируемой астмой, заключающаяся в достижении и удержании клинического контроля, – 87%.

Ключевые слова: астма, дети, Синглон®, контроль болезни.

Summary. The article summarizes clinical experience montelukast Singlon® in achieving and maintaining control of mild persistent asthma in children 6–14 years of life. Found that treatment with montelukast (Singlon®) in the form of chewable tablets 5 mg in children aged 6–14 years with mild persistent asthma after 3 months of therapy effectively reduces the risk of daytime symptoms from 80 to 7%, nighttime symptoms – from 43 to 7%; means to reduce the need for emergency assistance from 67 to 13% and also reduces the likelihood of acute asthma with 77 to 10%. Effectiveness of montelukast (Singlon®) in the form of chewable tablets 5 mg in achieving complete clinical control in children aged 6–14 years with partially controlled mild asthma was 83%, and the overall effectiveness in children with controlled and partly controlled asthma, is to achieve and clinical monitoring retention – 87%.

Keywords: asthma, children, Singlon®, disease control.

К раеугольным камнем программы ведения пациентов с бронхиальной астмой является фармакотерапия. Лекарственные препараты для лечения астмы принадлежат к небольшому диапазону фармакологического семейства.

Преобладают классы кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов. 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 [1–5].

В Республике Беларусь зарегистрирован препарат монтелукаста **Синглон® (Геден 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 года, 5 мг в 6–14 лет, 10 мг – старше 15 лет.

Недавно в Республике Беларусь была проведена фармакоэкономическая оценка применения антилейкотриеновых лекарственных средств (Синглон®) в условиях здравоохранения Республики Беларусь. Проведенный фармакоэкономический анализ применения монтелукаста (Синглон®) в педиатрии показал, что у детей 2–6 лет с бронхиальной астмой лег-

кой степени тяжести приоритетной тактикой лечения (по сравнению с использованием суспензии будесонида при помощи небулайзера или отсутствием базисной терапии) является использование перорального монтелукаста (Синглон®) [6].

Обобщение клинического опыта применения антилейкотриеновых препаратов в реальной клинической практике педиатра будет способствовать совершенствованию оказания помощи детям разного возраста с бронхиальной астмой.

Цель настоящего исследования – оценить динамику клинических симптомов частично контролируемой и неконтролируемой легкой персистирующей бронхиальной астмы у детей 6–14 лет в течение 3 месяцев терапии препаратом Синглон® с учетом количества дневных и ночных приступов, потребности в средствах неотложной помощи, количества эпизодов обострения астмы, ограничения активности.

Проведенное клиническое исследование является простым открытым несравнительным проспективным. Выполнено по протоколу, утвержденному Министерством здравоохранения Республики Беларусь, в соответствии с требованиями качественной клинической практики (GCP) в 13-й городской детской клинической поликлинике города Минска с участием 30 пациентов обоего пола в

возрасте от 6 до 14 лет с легкой персистирующей астмой.

Эффективность лекарственного средства Синглон® (монтелукаст) жевательные таблетки 5 мг производства ОАО «Гедеон Рихтер» оценивали по объективным критериям – динамике клинических симптомов астмы (частоте дневных и ночных приступов, потребности в средствах неотложной помощи, количеству эпизодов обострения астмы, ограничению активности) в соответствии с рекомендуемыми клиническими критериями контроля [4].

Критерии включения пациента в исследование: подписанное информированное согласие законного представителя на участие в испытании; дети обоего пола 6–14 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой, не соответствующей критериям контролируемой, которые в течение 3 месяцев до исследования не получали базисной терапии астмы.

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

Критерии исключения пациента из исследования: добровольное

прекращение приема исследуемого препарата самим пациентом, который свободно может отказаться от дальнейшего участия в испытании без каких-либо последствий для будущего лечения; пациент полностью завершил клиническое испытание согласно протоколу; наличие какой-либо побочной реакции, которое, по мнению исследователя, является основанием для исключения пациента из клинического испытания; отсутствие контроля заболевания в течение 30 дней от начала приема Синглона®; серьезное отклонение от протокола; 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 частично контролируемой бронхиальной астмой (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 ДН₀. 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 внутрижилищными и внежилищными аллергенами выполнены у 26 пациентов. У большинства из них (20 чел.) они оказались положительными. Чаще выявлялась сенсibilизация к внутрижилищным аллергенам (17 детей), у одного 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 – 3,0 года, LQ:UQ – 3,9:5,0).

Оценка динамики клинического течения БА у каждого пациента проводилась с учетом частоты дневных и ночных симптомов астмы, потребности в средствах неотложной помощи, наличия обострений, ограничения активности. Соответствующие данные заносили в специально разработанную карту, которую заполняли на каждого пациента. Стадии исследования представлены в табл. 1.

Общая картина исходного контроля симптомов БА у испытуемых представлена в табл. 2.

Таблица 1. Стадии исследования

Отбор больных в соответствии с критериями включения; начало исследования (начало приема Синглона®) (визит 1)	1-е динамическое исследование: на 30±3 день приема Синглона® (визит 2)	2-е динамическое исследование: на 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

Таблица 2. Исходный контроль симптомов бронхиальной астмы у испытуемых, n=30

Симптомы	Число испытуемых с симптомами, абс. (%)
Дневные приступы:	
1 раз в неделю	6 (20%)
Реже 1 раза в неделю	18 (60%)
Отсутствуют	6 (20%)
Ночные приступы:	
1 раз в месяц	7 (23%)
Реже 1 раза в неделю	6 (20%)
Отсутствуют	17(57%)
Потребность в средствах скорой помощи:	
1 раз в неделю	5 (17%)
Реже 1 раза в неделю	15 (50%)
Отсутствует	10 (33%)
Ограничение активности:	
Отсутствует	30 (100%)

В качестве средства неотложной помощи, которыми пользовались испытуемые по необходимости, фигурировали Беродуал

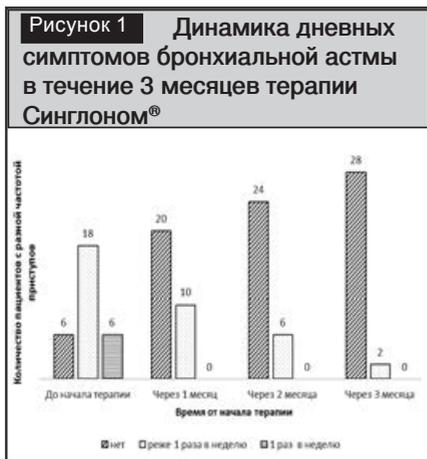
(17 чел.), Сальбутамол (5 чел.), 4 испытуемых применяли либо Беродуал, либо Сальбутамол. У одного испытуемого наряду с Беродуалом применялся преднизолон (внутримышечные инъекции). Еще один испытуемый применял Беротек наряду с Беродуалом и Сальбутамолом.

На основании комплекса таких признаков, как отсутствие дневных приступов, отсутствие ночных приступов, отсутствие ограничения активности, отсутствие потребности в средствах неотложной помощи, испытуемых исходно разделили на две группы: пациенты с полным клиническим контролем (6 чел.) и пациенты с неполным клиническим контролем (24 чел.).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы R (©R Project, 2013) в среде R Studio. Переменные оценены на соответствие нормальному распределению (тест Шапиро –

Таблица 3. Динамика дневных симптомов бронхиальной астмы в течение 3 месяцев терапии Синглонем®

Частота симптомов	Количество пациентов с разной частотой дневных симптомов, абс. (%)			
	До начала терапии	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.
Нет	6 (20)	20 (67)	24 (80)	28 (93)
Реже 1 раза в неделю	18 (60)	10 (33)	6 (20)	2 (7)
1 раз в неделю	6 (20)	0	0	0
<i>p<0,0001, тест Фишера</i>				



личались 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.

Результаты исследования

Уилка). Полученные лабораторные и инструментальные данные представлены в виде $Me (LQ \div UQ)$, где Me – медиана, LQ – первый квартиль, UQ – третий квартиль. Поскольку в большинстве случаев данные от-

Положительный эффект терапии Сингломом® наблюдали уже в течение первого месяца лечения, что выразилось в сокращении частоты дневных симптомов (табл. 3, рис. 1). Так, количество пациентов с днев-

Таблица 4. Динамика ночных симптомов бронхиальной астмы в течение 3 месяцев терапии Сингломом®

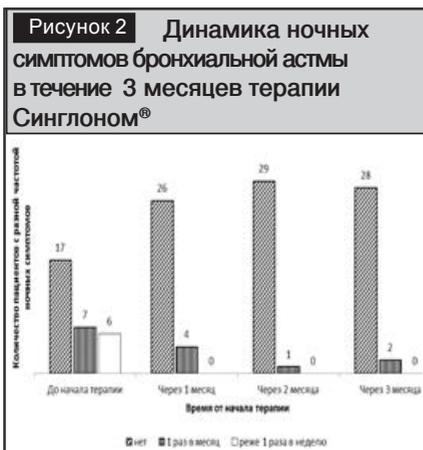
Частота симптомов	Количество пациентов с разной частотой ночных симптомов, человек (%)			
	До начала терапии	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.
Нет	17 (57)	26 (87)	29 (97)	28 (93)
1 раз в месяц	7 (23)	4 (13)	1 (3)	2 (7)
Реже 1 раза в неделю	6 (20)	0	0	0

p=0,0002, тест Фишера

Таблица 5. Динамика обострений бронхиальной астмы в течение 3 месяцев терапии Сингломом®

Наличие обострений	Количество пациентов с обострением, человек (%)			
	До начала терапии	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.
Да	23 (77)	12 (40)	6 (20)	3 (10)
Нет	7 (23)	18 (60)	24 (80)	27 (90)

p<0,0001, тест Фишера



сократилось с 43% до начала терапии до 7% после трех месяцев приема Синглона® (табл. 4, рис. 2).

Количество обострений к концу курса терапии достоверно уменьшилось. Если до начала терапии обострения наблюдались у 23 (77%) испытуемых, то через три месяца терапии их количество сократилось до 3 (10%): $p < 0,0001$, тест Фишера (табл. 5, рис. 3).

Потребность испытуемых в средствах неотложной помощи (ингаляционных бронходилататорах) также достоверно сократилась к концу курса терапии с 20 (67%) до 4 (13%), $p < 0,0001$. Вместе с тем, снижение потребности в средствах неотложной помощи отмечалось уже через месяц от начала терапии (табл. 6, рис. 4).

До начала терапии испытуемых по параметрам клинического контроля исходно разделили на две группы: пациенты с полным клиническим контролем (6 чел.) и пациенты с неполным клиническим контролем

ными симптомами сократилось с 24 (80%) до 2 (7%), $p < 0,0001$.

Количество пациентов с ночными симптомами в группе испытуемых

Таблица 6. Динамика потребности испытуемых в бронходилататорах в ходе терапии Сингломом®

Частота симптомов	Количество пациентов с разной частотой ночных симптомов, человек (%)			
	До начала терапии	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.
Нет	10 (33)	21(70)	23(77)	26(87)
1 раз в неделю	5 (17)	0	1(33)	0
Реже 1 раза в неделю	15 (50)	9 (30)	6(20)	4(13)

p=0,0002, тест Фишера

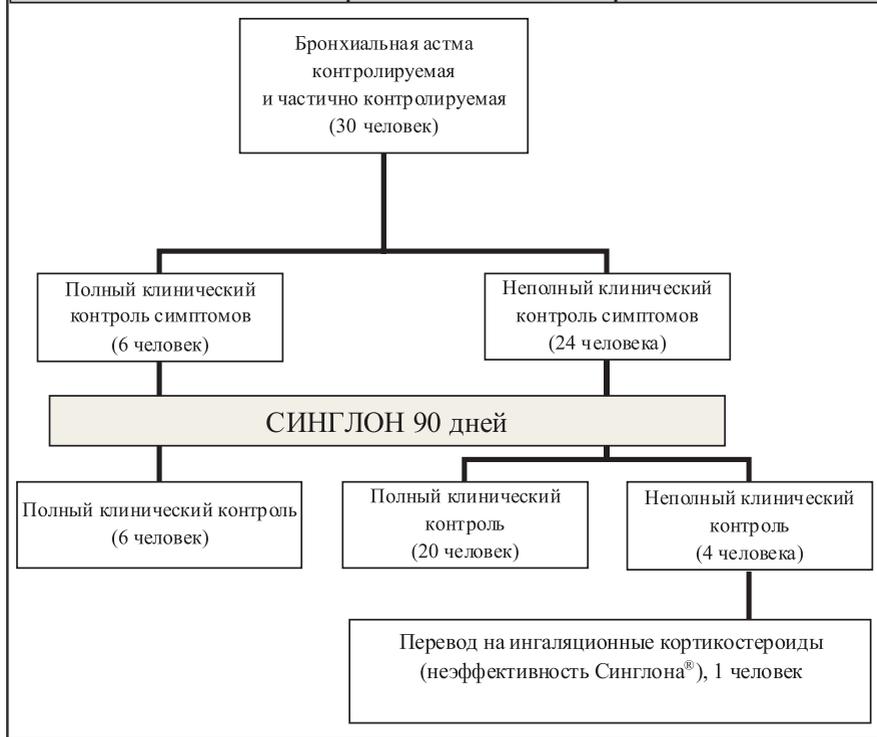
Рисунок 4 Динамика потребности пациентов в средствах неотложной помощи (бронходилататорах) в ходе терапии Синглон[®]



(24 чел.). У всех 6 пациентов с исходно полным клиническим контролем удалось его поддерживать в те-

чение всего периода терапии. Из 24 человек с неполным контролем у 20 удалось добиться полного контроля БА к концу третьего месяца терапии. Только один пациент из 30 (3,3%) ввиду отсутствия положительной динамики к концу третьего месяца терапии Синглон[®] был переведен на лечение ингаляционными кортикостероидами. Таким образом, эффективность Синглона[®] в достижении полного клинического контроля у больных с частично контролируемой бронхиальной астмой составила 83% (20/24), а общая эффектив-

Рисунок 5 Распределение пациентов по уровню достижения клинического контроля после 3 месяцев терапии Синглон[®]



ность у пациентов с контролируемой и частично контролируемой астмой, заключающаяся в достижении и удержании клинического контроля, составила 87% (26/30) (рис. 5).

Выводы:

1. На основании клинических данных установлено, что лечение монтелукастом (Синглон®) в форме жевательных таблеток по 5 мг 1 раз в сутки у детей 6–14 лет с легкой персистирующей астмой через 3 месяца терапии эффективно снижает вероятность возникновения дневных симптомов с 80 до 7%, ночных симптомов – с 43 до 7%; снижает потребность в средствах неотложной помощи с 67 до 13%, а также снижает вероятность обострения бронхиальной астмы с 77 до 10%.

2. Эффективность монтелукаста (Синглон®) в форме жевательных таблеток по 5 мг в достижении полного клинического контроля у детей 6–14 лет с частично контролируемой

легкой бронхиальной астмой составила 83%, общая эффективность у детей с контролируемой и частично контролируемой астмой, заключающаяся в достижении и удержании клинического контроля, – 87%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергия у детей: от теории – к практике / под ред. Л.С.Намазовой-Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2010 – 2011. – 668 с.
2. Жерносек, В.Ф., Дюбкова, Т.П. Диагностика и лечение аллергических болезней у детей: справочник. – Минск: РИВШ, 2013. – 120 с.
3. Жерносек, В.Ф. Новые подходы к пониманию бронхиальной астмы согласно рекомендациям Международного консенсуса по детской астме // Семейный доктор. – 2012. – №1. – С.51–56.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010 (update). – Режим доступа: <http://www.ginastma.org>. – Дата доступа: 20.04.2011.
5. Papadopoulos, N.G., Arakawa, H., Carlsen K.-H. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // Allergy. – 2012. – Vol.67. – P.976–997.
6. Фармакоэкономическая оценка применения антилейкотриеновых лекарственных средств (Синглон®) в условиях здравоохранения Республики Беларусь / Отчет о НИР: РНПЦ мед. технологий, информации, управления и экономики здравоохранения. – Минск, 2012. – гос. рег. №20121326. – 43 с.

Поступила 20.06.2014 г.