



Современные подходы к терапии больных бронхиальной астмой

В.А. Ревакина

Обсуждаются проблемы улучшения контроля над бронхиальной астмой (БА) у детей. Подробно рассмотрены такие вопросы, как роль лейкотриенов в патогенезе БА и аллергического ринита и возможность длительного применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей с БА. Обсуждаются результаты исследований, свидетельствующих о высокой эффективности антилейкотриеновых препаратов, в частности монтелукаста (Синглон), у больных с легким течением БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, монтелукаст.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным во всем мире хроническим заболеванием и представляет значительную медико-социальную проблему, касающуюся и детей, и взрослых. Результаты эпидемиологических исследований отчетливо подтверждают факт заболеваемости БА во всех странах независимо от уровня их развития, но ее распространенность может различаться между популяциями даже внутри одной страны. При этом очевидно, что за последние 20 лет распространенность этого заболевания заметно возросла, особенно среди детей [1].

Разработка стратегии улучшения контроля над течением БА у детей является одной из актуальных проблем повышения эффективности и качества терапии данного заболевания. Это может привести к социально-экономическим выгодам: уменьшению количества госпитализаций, вызовов скорой помощи и снижению использования медикаментозных препаратов для экстренной помощи, а также к повышению физической и повседневной активности детей с БА, улучшению посещаемости школы и, как следствие этого, уменьшению проблем для семьи. В связи с этим расширение спектра препаратов для контроля и лечения БА у детей будет способствовать существенному снижению финансовых расходов семьи и повышению качества жизни.

В международных и российских руководствах отмечается, что БА у детей вне зависимо-

сти от степени тяжести представляет собой хроническое воспаление в дыхательных путях и для контроля над течением заболевания необходимо использовать препараты, обладающие противовоспалительной активностью, действующие на острое и хроническое воспаление [2, 3]. В связи с этим в качестве терапии первичного долгосрочного лечения детей с БА рекомендуются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), оказывающие выраженный противовоспалительный эффект. Однако имеются и другие препараты, которые можно использовать в качестве альтернативного лечения или как дополнение к терапии ИГКС в зависимости от тяжести БА и возраста пациента.

Роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии БА

Выбор препаратов для длительного контроля БА у детей должен основываться на таких факторах, как эффективность фармакологического средства, его профиль безопасности, простота применения и приверженность к лечению. В поисках правильного терапевтического баланса эффективности, переносимости и соблюдения режима лечения предлагаются несколько видов лечения, среди которых особое место занимает использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Лейкотриены (ЛТ) – биологически активные медиаторы из группы липоксигеназных ферментов (5-липоксигеназа) арахидоновой кислоты. Выделяют два класса ЛТ: нестабильный ЛТА, который преобразуется в ЛТВ, и отдельную категорию ЛТ, содержащих цистеин, – цистеинило-

Вера Афанасьевна Ревакина – профессор, заведующая отделением аллергологии НИИ питания РАМН, Москва.

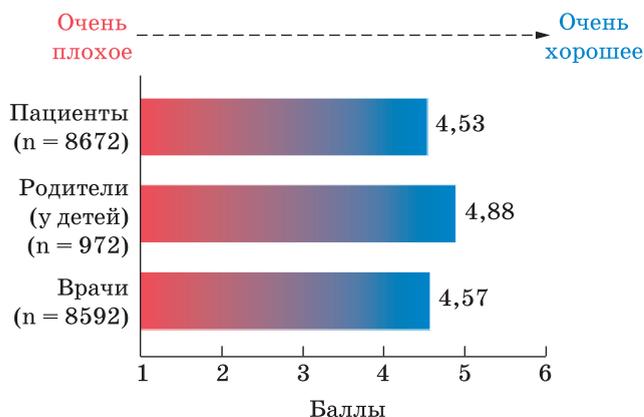


Рис. 1. Результаты оценки общего состояния после терапии монтелукастом пациентами, их родителями и врачами.

вых ЛТ (цис-ЛТ) (ЛТС₄ и ЛТD₄). Цистеиниловые ЛТ являются воспалительными эйкозаноидами, которые высвобождаются различными клетками. Эозинофилы и тучные клетки продуцируют преимущественно ЛТА, а нейтрофилы – ЛТВ.

Данные последних лет свидетельствуют о том, что ЛТ имеют важное значение в патогенезе БА и аллергического ринита (АР). Они играют одну из ключевых ролей в поддержании хронического воспаления при БА и АР. Цистеиниловые ЛТ вызывают спазм гладких мышц, нарушают мукоцилиарный клиренс, повышают секрецию слизи и адгезию эозинофилов в дыхательных путях, изменяют проницаемость сосудов. Лейкотриены D₄ и E₄ повышают бронхиальную реактивность к метахолину и гистамину.

Лейкотриены обнаружены в моче, плазме крови, назальном секрете, индуцированной мокроте и жидкой среде, которую получают при бронхоальвеолярном лаваже у больных БА. Показатель концентрации ЛТЕ₄ в моче можно использовать для мониторинга системной выработки цис-ЛТ. Во время спонтанных приступов БА, возникающих после физической нагрузки, в результате провокации аллергеном или ацетилсалициловой кислотой, экскреция ЛТЕ₄ с мочой возрастает.

В настоящее время одним из наиболее активно изучаемых в клинических исследованиях лекарственных средств являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов. С клинической точки зрения самую серьезную проблему представляет вопрос о возможности длительного применения этих препаратов у детей с БА. Опубликованы результаты многочисленных исследований, которые свидетельствуют о высокой эффективности антилейкотриеновых препаратов, в частности монтелукаста, у больных с легким течением БА. Работа В. Knorr et al. стала одной из первых, в которой был доказан благоприятный эффект от

применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов у 336 детей с БА [4]. Это двойное слепое плацебоконтролируемое исследование включало больных в возрасте от 6 до 14 лет, получавших монтелукаст в дозе 4 мг/сут или плацебо в течение 12 нед. В основной группе отмечалось существенное снижение интенсивности дневных и ночных симптомов по сравнению с показателями группы плацебо. При оценке на 6-й неделе среднее значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) увеличилось, но на суточных показателях пиковой скорости выдоха это не отразилось. Н. Bisgaard et al. дополнили сведения об эффективности исследуемого препарата при длительном лечении детей в возрасте от 2 до 5 лет с легкой интермиттирующей БА [5]. В этом исследовании наблюдалось снижение частоты ежегодных обострений за год в группе монтелукаста на 31,9% по сравнению с группой плацебо. М. L. Garcia Garcia et al. представили результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по изучению эффективности монтелукаста у детей в возрасте 6–14 лет [6]. Было отмечено увеличение количества дней без симптомов БА по сравнению с исходными показателями.

Бронхиальную астму часто сопровождает АР. Известно, что изолированный АР повышает риск развития БА. В международной программе ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2007) рекомендуется применение антилейкотриеновых препаратов для лечения изолированного АР, а также АР, ассоциированного с БА. При легком течении АР антагонисты лейкотриеновых рецепторов можно использовать в качестве монотерапии. Они эффективно снижают частоту дневных и вечерних назальных симптомов и улучшают качество жизни. Имеются клинические данные, свидетельствующие о том, что одновременное применение антагонистов рецепторов цис-ЛТ и антагонистов H₁-рецепторов обеспечивает более эффективное лечение АР, чем плацебо и каждый из препаратов по отдельности.

При оценке общего состояния детей по 6-балльной системе самим пациентом, родителем и врачом после терапии монтелукастом была отмечена высокая приверженность к данному методу лечения (рис. 1).

Собственные данные – результаты опроса, проведенного среди врачей различных специальностей, – продемонстрировали преимущества применения монтелукаста у больных БА (рис. 2).

Появление новых аналогов монтелукаста в аптечной сети увеличивает возможности для более широкого их использования в клинической практике. Одним из современных предста-

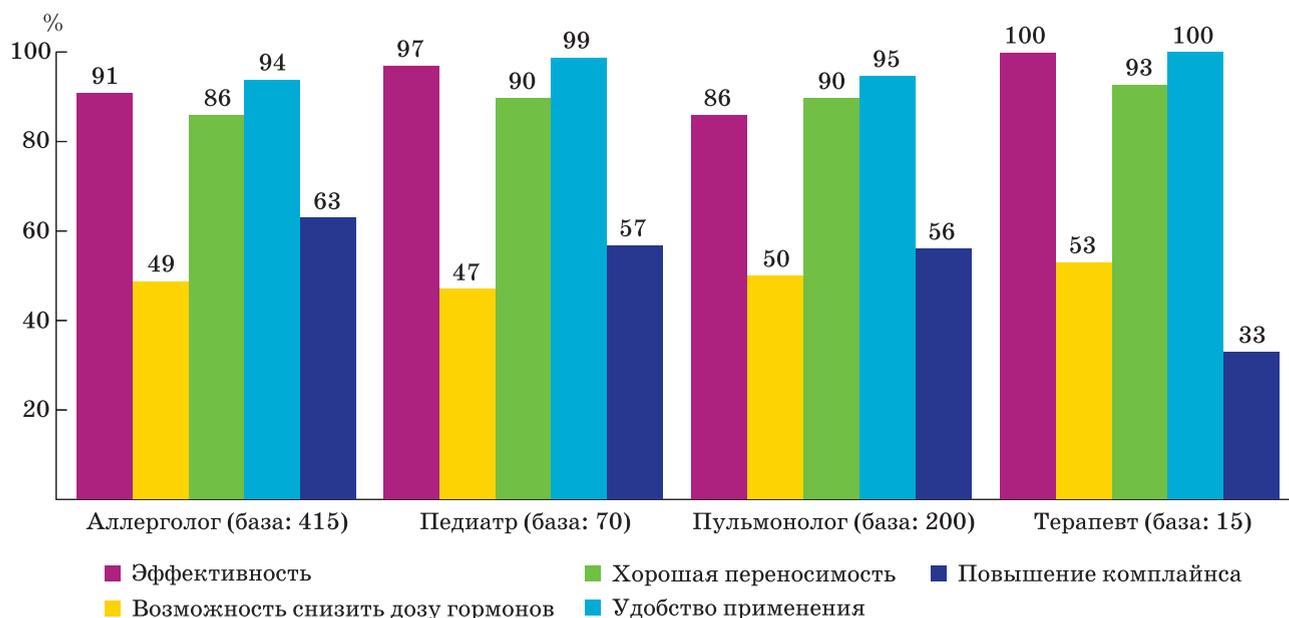


Рис. 2. Преимущества монтелукаста по мнению врачей.

вителей группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов является **Синглон** (монтелукаст, Gedeon Richter).

Синглон (монтелукаст) оказывает слабый и переменный бронходилатирующий эффект, уменьшает выраженность симптомов, включая кашель, уменьшает активность воспаления в дыхательных путях, снижает частоту обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией, а также у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА в анамнезе [7].

Фармакологическое действие

Синглон (монтелукаст) – специфический антагонист лейкотриеновых рецепторов, предназначенный для перорального приема. Обладает способностью ингибировать бронхоспазм. Бронходилатация наблюдается в течение 2 ч после приема препарата. Эффект бронходилатации, вызванный β -адреномиметиком, дополняется его действием. Препарат ингибирует раннюю и позднюю фазы аллергического ответа (бронхоспазма), вызванного введением антигена. Он снижает количество эозинофилов в периферической крови, в дыхательных путях (в мокроте) как у взрослых, так и у детей, улучшает контроль за течением БА. Существенно улучшает показатели функции внешнего дыхания (утренний $ОФВ_1$ и максимальная объемная скорость выдоха), значительно снижает потребность в β -адреномиметиках. Препарат усиливает действие ИГКС. Он существенно ослабляет бронхоспазм, возникающий на фоне физической нагрузки. У больных БА, чувствительных к

ацетилсалициловой кислоте и принимающих сопутствующие ИГКС и/или пероральные глюкокортикостероиды, лечение монтелукастом приводит к существенному улучшению контроля за симптомами БА.

Фармакокинетика

Абсорбция. Монтелукаст быстро абсорбируется после перорального приема. У взрослых при приеме натощак 10 мг монтелукаста максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается через 3 ч. Биодоступность после перорального приема составляет в среднем 64%. Прием пищи не влияет на биодоступность и C_{max} монтелукаста.

Распределение. Монтелукаст более чем на 99% связывается с протеинами плазмы. Объем распределения в равновесном состоянии составляет в среднем 8–11 л. Препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Его концентрация через 24 ч после приема была минимальной во всех тканях организма.

Биотрансформация. Монтелукаст подвергается интенсивному метаболизму. При применении терапевтических доз концентрация метаболитов в плазме в равновесном состоянии у взрослых и детей не определяется. Предполагается, что в процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450 3A4, 2A6 и 2C9, при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6. Вклад метаболитов в терапевтическое действие монтелукаста минимален.



Выведение. Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых людей составляет в среднем 45 мл/мин. После перорального приема 86% препарата выводится через кишечник и менее 0,2% – почками. Препарат и его метаболиты выводятся преимущественно с желчью.

Фармакокинетика у различных групп пациентов. Для пожилых людей, пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, не требуется коррекции дозы для пациентов с почечной недостаточностью. Данные по фармакокинетике монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (>9 баллов по шкале Чайлда–Пью) отсутствуют.

Данных о симптомах передозировки при приеме препарата взрослыми пациентами с БА в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 нед и в дозе 900 мг/сут в течение 1 нед не выявлено.

Наблюдались случаи острой передозировки монтелукаста у взрослых и детей при дозе выше 1000 мг (примерно 61 мг/кг для ребенка в возрасте 42 мес). Полученные клинические и лабораторные результаты согласуются с профилем безопасности для взрослых и пациентов детского возраста. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления согласуются с профилем безопасности монтелукаста и включают боль в животе, сонливость, мидриаз, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

Лекарственное взаимодействие

Препарат Синглон может назначаться совместно с другими препаратами, традиционно используемыми для профилактики и длительного лечения БА. В рекомендованных дозах он не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетику таких лекарственных средств, как теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтистерон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Поскольку в метаболизме монтелукаста принимает участие CYP3A4 (изофермент цитохрома P450 3A4), следует проявлять осторожность, особенно у детей, при одновременном применении препарата с такими индукторами CYP3A4, как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

В исследованиях *in vitro* было установлено, что монтелукаст является мощным ингибитором CYP2C8 (изофермент цитохрома P450 2C8). Однако по результатам исследования клинического взаимодействия монтелукаста и росиглитазона (пример маркерных субстратов для лекарств,

основной метаболизм которых осуществляется ферментом CYP2C8) не было выявлено ингибирующего действия монтелукаста на CYP2C8 *in vivo*. Поэтому ожидается, что монтелукаст не будет существенно изменять превращения препаратов, которые метаболизируются с участием данного фермента (например, паклитаксел, росиглитазон и репаглинид). При приеме высоких доз монтелукаста (при 20–60-кратном превышении рекомендованной дозы для взрослых) наблюдается снижение концентрации теофиллина в плазме. Этот эффект не отмечается при приеме препарата в рекомендованных дозах – 10 мг/сут.

Режим дозирования

Взрослым и подросткам в возрасте 15 лет и старше для лечения БА следует принимать внутрь 1 таблетку препарата Синглон 10 мг ежедневно вечером независимо от приема пищи.

Для детей в возрасте от 6 до 14 лет используют жевательные таблетки по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки (вечером за 1 ч до еды или через 2 ч после приема пищи).

У детей с 2 лет Синглон применяют по 4 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки (вечером за 1 ч до еды или через 2 ч после приема пищи).

Общие рекомендации

Терапевтическое действие препарата Синглон на симптомы, связанные с БА, проявляется в течение одного дня. Пациенту рекомендуется продолжать прием препарата как в периоды контролируемого течения БА, так и в периоды ухудшения течения заболевания.

Синглон не следует принимать совместно с другими препаратами, содержащими то же самое действующее вещество – монтелукаст.

Его можно использовать в качестве монотерапии у детей с легким течением БА.

Синглон можно включать в существующие режимы лечения БА; для лечения БА в качестве дополнительной терапии у пациентов, у которых ИГКС не обеспечивают клинический контроль заболевания и которые используют по необходимости β-адреномиметики кратковременного действия.

Препарат Синглон не должен заменять ИГКС.

Противопоказания к применению препарата Синглон

- Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: беременность и период лактации.



Показания к применению препарата Синглон

- Длительное лечение и профилактика БА (в том числе предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания).
- Лечение “аспириновой” БА и профилактика бронхоспазма физического усилия.

Заключение

Таким образом, Синглон (монтелукаст) обеспечивает эффективный контроль над симптомами БА. Более того, пероральный прием (1 раз в сутки, в дозе, соответствующей возрасту) имеет существенное преимущество у детей младшего возраста ввиду простоты этого способа применения препарата. Это, в свою очередь, может приводить к лучшей приверженности к лечению, способствовать более стабильному попаданию препарата в организм и более эффективному контролю БА. Препарат обычно хорошо переносится пациентами. Он снижает клинические симптомы БА, в том числе кашель, улучшает легочную функцию путем легкой бронхиальной дилатации, подавляет воспаление в слизистой оболочке бронхов и уменьшает, таким образом, частоту приступов заболевания. При комбина-

ции с ИГКС монтелукаст позволяет снижать дозу глюкокортикостероидов и контролировать течение болезни у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами БА. Тем не менее применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов у взрослых больных в качестве единственного препарата для контроля заболевания обычно бывает менее эффективным, чем использование ИГКС. У детей же они могут применяться в качестве монотерапии при легком течении БА или быть альтернативным препаратом при условии невосприимчивости к другим лекарственным средствам и их неэффективности.

Список литературы

1. Lai C.K. et al.; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group // *Thorax*. 2009. V. 64. № 6. P. 476.
2. The Global Asthma Network. Accessed May 20, 2013 // <http://www.globalasthmanetwork.org>
3. Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”. М., 2012.
4. Knorr B. et al. // *JAMA*. 1998. V. 279. № 15. P. 1181.
5. Bisgaard H. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005. V. 171. № 4. P. 315.
6. Garcia Garcia M.L. et al. // *Pediatrics*. 2005. V. 116. № 2. P. 360.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата Синглон для медицинского применения.

Новые книги издательства “Атмосфера”

Рефрактерная артериальная гипертония: Монография. Авторы Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю.

Первая в России монография, полностью посвященная рефрактерной артериальной гипертонии. Подробно рассмотрены эпидемиология рефрактерной артериальной гипертонии, механизмы ее развития, поражение органов-мишеней. Отдельные главы посвящены проблеме ожирения и метаболического синдрома, а также синдрому обструктивного апноэ во сне. В главах по лечению рефрактерной артериальной гипертонии представлены перечень мероприятий по изменению образа жизни, нормализации массы тела, подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии, включая денервацию почечных артерий и электростимуляцию барорецепторов каротидного синуса. Представлен богатейший собственный опыт коллектива

Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ по диагностике и лечению рефрактерной артериальной гипертонии. 256 с., ил.
Для кардиологов, сомнологов, диетологов, эндокринологов, кардиохирургов, кардионеврологов, кардиопульмонологов, терапевтов, всех практикующих врачей, имеющих отношение к обследованию и лечению больных артериальной гипертонией, руководителей здравоохранения.

Терминология клинических исследований: Словарь терминов и сокращений. Авторы Мелихов О.Г., Рудаков А.Г.

В словаре приведены основные международные термины (около 1000 единиц) и сокращения (600 единиц), встречающиеся в материалах клинических исследований лекарственных средств, дан их перевод и, где необходимо, пояснения. Описание проведенных клинических исследований и их результаты являются существенной частью документации, которая передается в Министерство здравоохранения Российской Федерации в составе регистрационного досье – заявки на регистрацию лекарственного средства. Настоящее издание ставит своей целью способствовать правильному переводу и надлежащему толкованию наиболее распространенных терминов и определений. 136 с.

Для переводчиков документации клинических исследований, специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей, специалистов в области регистрации лекарственных средств, всех врачей, интересующихся клиническими исследованиями.

