

И.И. Балаболкин, И.Е.Смирнов, А.В. Ляпунов, О.Ф. Лукина, А.В. Горюнов, Н.В. Гончарова, В.С. Реутова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность лечения монтелукастом детей с бронхиальной астмой

ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЁННОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛА ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНТЕЛУКАСТА У 41 РЕБЁНКА, СТРАДАЮЩЕГО БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ ОТ 6 ДО 15 ЛЕТ. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНТЕЛУКАСТА ОТМЕЧЕНА У 85,4% БОЛЬНЫХ. ЛЕЧЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТОМ СПОСОБСТВОВАЛО УМЕНЬШЕНИЮ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СНИЖЕНИЮ КОЛИЧЕСТВА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ β_2 -АГОНИСТОВ, ИНГАЛИРУЕМЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ И ПОВЫШЕНИЮ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, МОНТЕЛУКАСТ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Балаболкин Иван Иванович,
член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий аллергологическим
отделением №1 Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-77
Статья поступила 22.05.2006 г.,
принята к печати 18.09.2006 г.

Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы базируется на признании ведущей роли аллергического воспаления дыхательных путей в её развитии. В формировании этого заболевания существенное значение придаётся лейкотриенам. Лейкотриены принимают участие в развитии обструкции бронхов, состояния гиперреактивности бронхов и воспаления слизистой оболочки дыхательных путей. При бронхиальной астме выявляется увеличение продукции лейкотриенов эозинофилами, повышение содержания цистеиновых лейкотриенов в лаважной бронхиально-веолярной жидкости больных в период её обострения [1–6]. Цистеиновые лейкотриены (ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄) опосредуют своё действие через рецепторы на поверхности клеток. Выделяют субтип 1 и субтип 2 цистеиновых лейкотриеновых рецепторов. Стимуляция цистеиновых лейкотриеновых рецепторов субтипа 1 (CysLT₁) лейкотриенами способствует возникновению свойственной бронхиальной астме изменений [7, 8]. Обладающие противовоспалительной активностью антилейкотриеновые препараты (монтелукаст натрия, зафирлукаст натрия и пранлукаст) представляют собой антагонисты цистеиновых лейкотриеновых рецепторов субтипа I. Препараты этого ряда способны ингибировать развитие ранней и поздней фазы аллергического ответа, а также неспецифической бронхиальной гиперреактивности.

Монтелукаст натрия (Сингуляр, Мерк Шарп и Доум, Нидерланды) является селективным антагонистом лейкотриеновых рецепторов. Он специфически ингибирует CysLT₁-рецепторы, тормозит развитие аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и показан для лечения аспириназависимой астмы и астмы физического усилия. В литературе имеются сообщения об эффективности монтелукаста у взрослых больных бронхиальной астмой. При этом у больных с тяжёлой бронхиальной астмой предлагается применять его в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами [9]. Имеются сообщения об эффективности использования монтелукаста в лечении детей с бронхиальной астмой [10–12]. Монтелукаст показан детям с лёгкой и среднетяжёлой бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 14 лет в таблетках по 5 мг и с 14 лет в таблетках по 10 мг один раз в сут. За рубежом препарат применяется у детей с

I.I. Balabolkin, I.E. Smirnov, A.V. Liapunov, O.F. Lukina, A.V. Goriunov, N.V. Goncharova, V.S. Reutova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Efficiency of montelukast treatment of the children, suffering from bronchial asthma

THE AIM OF THE PRESENT OPEN RESEARCH WAS TO ASSESS THE MONTELUKAST EFFICIENCY AMONG 41 CHILDREN, SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA. THE AGE OF PATIENTS WAS BETWEEN 6 AND 15 YEARS OLD. CLINICAL AND FUNCTIONAL EFFICIENCY OF MONTELUKAST WAS NOTED AMONG 85.4% OF THE PATIENTS. MONTELUKAST TREATMENT CONTRIBUTED TO THE DECREASE OF THE BRONCHIAL ASTHMA RECRUDESCENCE FREQUENCY, REDUCTION OF THE NUMBER OF THE USED BETA-2-PROTAGONISTS, INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS AND INCREASE OF TOLERANCE TOWARDS THE PHYSICAL LOAD.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, MONTELUKAST, CHILDREN, TREATMENT.

6 мес в форме гранул по 4 мг, а у детей от 2 до 5 лет в таблетках по 4 мг. Однако назначение этого препарата при различных клинических формах бронхиальной астмы и его влияние на активность аллергического воспаления дыхательных путей и функциональное состояние лёгких у детей требуют дальнейшего изучения.

Целью данного исследования явилось изучение терапевтической эффективности монтелукаста при бронхиальной астме у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Влияние терапии монтелукастом на клинические проявления и показатели аллергического воспаления бронхов при бронхиальной астме изучено у 41 пациента с atopической бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 15 лет. Длительность болезни варьировала от 3 до 14 лет. Среднетяжёлое течение бронхиальной астмы диагностировано у 13, тяжёлое — у 28 больных. Все пациенты получали монтелукаст в дозе 5 мг 1 раз в сут, продолжительность лечения колебалась от 1,5 мес до 1,5 лет. Дети со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы получали монтелукаст в виде монотерапии, с тяжёлым течением — в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. До и после лечения монтелукастом оценивали количество приступов затруднённого дыхания и потребность в бронхоспазмолитиках (в мес), а также определяли бронхиальную проходимость методом флоуметрии. Уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе определялся до и после лечения у 11 пациентов. Исследование NO проводили на хемилюминисцентном анализаторе LoganResearch 2149 (Великобритания) согласно рекомендациям Европейского респираторного общества. Влияние терапии монтелукастом на толерантность к физической нагрузке было изучено у 8 детей. На фоне лечения монтелукастом допускалось применение ингаляционных β_2 -агонистов. Пациентами велся дневник с указанием частоты приступов затруднённого движения и потребности в бронхоспазмолитиках. Группу сравнения составили 29 детей с бронхиальной астмой в возрасте от 8 до 15 лет, получавших зафирлукаст в возрастной группе от 8 до 12 лет в дозе 10 мг (15 больных), от 12 до 15 лет — 20 мг 2 раза в день (14 больных). 16 детей с бронхиальной астмой получали зафирлукаст в виде монотерапии, а 13 — в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. Продолжительность лечения препаратом составляла от 2 нед до 6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных детей с бронхиальной астмой выявлялось нарушение бронхиальной проходимости, средние показатели которой до назначения монтелукаста были равны ОФВ₁ — 90%, МОС₂₅ — 85%, МОС₅₀ — 62%, МОС₇₅ — 45%. Положительная проба на физическую нагрузку выявлялась у 8 детей. Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе у 9 (82, 0%) из 11 пациентов превышало 14 ppb, что отражало наличие и интенсивность аллергического воспаления дыхательных путей у большинства обследуемых. Распределение уровня NO в выдыхаемом воздухе (NO exh), выражалось следующим образом: медиана 16 ppb (part per billion — молекул на 1 млрд молекул воздуха), 25 перцентиль — 12 ppb, 75 перцентиль — 28 ppb.

Уже со 2-го дня лечения монтелукастом отмечалось улучшение самочувствия больных, уменьшение потребности в ингаляционных бронхоспазмолитиках. Значительное улучшение состояния на 10-й день лечения наблюдалось

у 14 (34,6%) пациентов, которое проявлялось урежением и прекращением кашля, приступов затруднительного дыхания, субъективным ощущением лучшей переносимости физической нагрузки. В последующем у всех этих детей по завершении терапии регистрировались положительные сдвиги показателей бронхиальной проходимости, повышалась толерантность к физической нагрузке. По окончании курса лечения монтелукастом положительный терапевтический эффект, проявляющийся снижением частоты приступов удушья и потребности в ингаляционных β_2 -агонистах, наблюдался у 35 (85,4%) детей. Число приступов затруднённого дыхания и потребность в бронхоспазмолитиках существенно сократились ($p < 0,02$) (рис. 1).

У 28 (68,3%) больных после лечения наряду с клиническим эффектом регистрировалось улучшение показателей бронхиальной проходимости: ОФВ₁ — 87%, МОС₂₅ — 73%, МОС₅₀ — 69%, МОС₇₅ — 63%. При этом у 18 (39,5%) детей отмечено полное восстановление бронхиальной проходимости (рис. 2).

Уменьшение бронхиальной гиперреактивности под влиянием лечения монтелукастом выявлено у 4 из 10 обследованных детей с бронхиальной астмой, в то же время по всей группе статистически достоверного снижения гиперэргии не отмечено. У 4 (50%) из 8 обследованных детей наблюдали повышение толерантности к физической нагрузке, проявившееся в меньшем снижении показателей

Рис. 1. Динамика частоты приступов (П) бронхиальной астмы и потребности в ингаляционных β_2 -агонистов (Б) при лечении монтелукастом

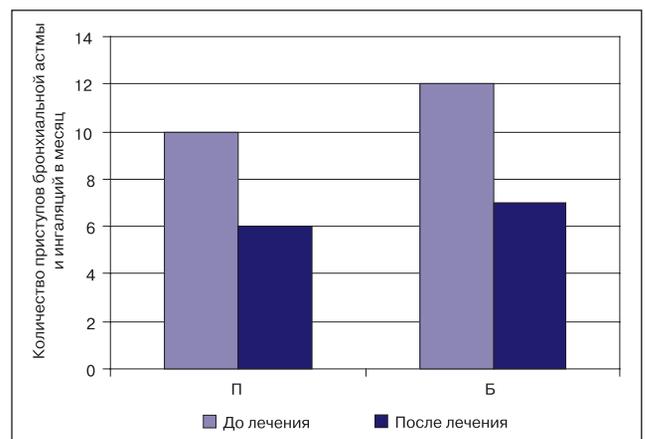
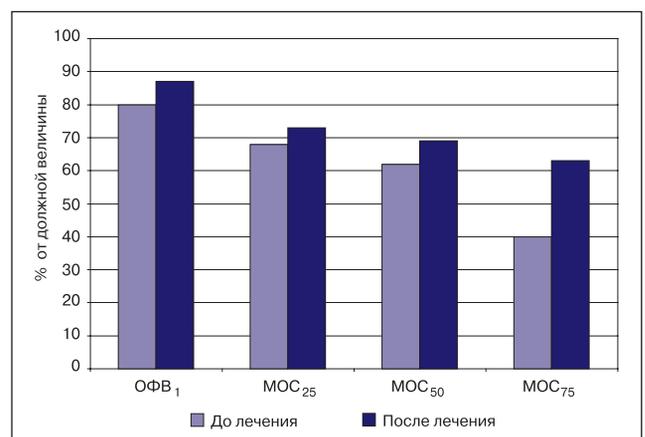


Рис. 2. Динамика показателей бронхиальной проходимости на фоне лечения монтелукастом



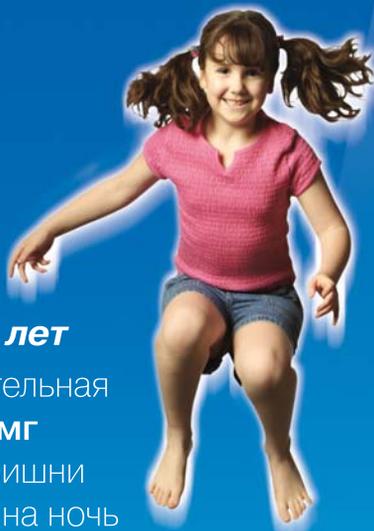
ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ СИНГУЛЯР®[†]

(монтелукаст натрия, MSD)

НОВОЕ в лечении
АСТМЫ у детей
и взрослых

БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ – ПРЕЖДЕ ВСЕГО

- Блокирует рецепторы цистеиновых лейкотриенов – важных медиаторов воспаления при астме^{1,2}
- Эффективно уменьшает симптомы астмы^{1,2,3}
- Имеет хороший профиль переносимости^{1,2,3}
- Прост в применении³



Дети от 6 до 14 лет

Одна жевательная
таблетка **5 мг**
со вкусом вишни
ежедневно на ночь



Пациенты в возрасте 15 лет и старше

Одна таблетка **10 мг**
ежедневно на ночь



ИНСТРУКЦИЯ для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР® / SINGULAIR®

Торговое название: СИНГУЛЯР®. Международное непатентованное название: монтелукаст. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой/таблетки жевательные. СОСТАВ. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит: активное вещество: монтелукаст – 10 мг; вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, натрия кроскармеллоза, гипролоза, магния стеарат. Состав оболочки, покрывающей таблетку: гипролоза, целлюлоза, титана диоксид, красители – железа оксид красный и железа оксид желтый и воск карнаубский. 1 таблетка жевательная содержит: активное вещество: монтелукаст – 5 мг; вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, краситель – железа оксид красный, натрия кроскармеллоза, ароматизатор вишневый, аспартам и магния стеарат. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Лейкотриеновых рецепторов блокатор. КОД АТХ: R03DC03. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика и длительное лечение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы дозу препарата следует принимать вечером. Взрослые в возрасте 15 лет и старше. Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. Дети в возрасте от 6 до 14 лет. Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки. Подбора дозировки для этой возрастной группы не требуется. Общие рекомендации. Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы. СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными глюкокортикостероидами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. В целом СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРа, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь, зуд, крапивницу и очень редко – эозинофильные инфильтраты печени); необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая аффективное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРа пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг в сутки, в течение 22 недель и в дозе 900 мг в сутки в течение 1 недели не выявлено. Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРа у детей профилю безопасности у взрослых и пожилых пациентов. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. Лечение бронходилататорами. СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациентов, у которых астма не контролируется применением одних бронходилататоров. При достижении терапевтического эффекта (обычно после первой дозы) на фоне терапии СИНГУЛЯРом дозу бронходилататоров можно постепенно снижать. Ингаляционные глюкокортикостероиды. Лечение СИНГУЛЯРом обеспечивает дополнительный терапевтический эффект пациентам, получающим лечение ингаляционными глюкокортикостероидами. При достижении стабилизации состояния пациента возможно снижение дозы глюкокортикостероидов. Дозу глюкокортикостероидов нужно снижать постепенно, под наблюдением врача. У некоторых пациентов прием ингаляционных глюкокортикостероидов может быть полностью отменен. Не рекомендуется резкая замена терапии ингаляционными кортикостероидами назначением СИНГУЛЯРа. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купировочной и предупреждающей приступы астмы терапии. Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯРа влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

Список литературы: 1. Knorr B, Matz J, Bernstein JA et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: A randomized double-blind trial. JAMA 1998;279:1181–1186. 2. Price DB, Hernandez D, Magyar P et al. Randomised controlled trial of mонтелукаст plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003;58:211–216. 3. Данные компании MSD.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной Инструкцией для Врачей.



121059 Москва, площадь Европы, 2, гостиница "Славянская-Рэдиссон", Южное крыло.
Тел. (495) 941-82-75; факс (495) 941-82-76. www.msd.ru

† СИНГУЛЯР® (монтелукаст натрия) – зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, USA.
Авторские права компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA, 2006. Все права защищены. 07-2007-SGA-06-RUCB-013-JA

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР®
(монтелукаст натрия, MSD)
Под контролем

бронхиальной проходимости после выполнения пробы (рис. 3). Снижение степени бронхиальной гиперреактивности наблюдалось у 8 (80%) из 10 детей.

При обследовании 11 детей с бронхиальной астмой, леченных монтелукастом, уровни NO exh у 7 (64%) обследованных пациентов существенно снижались ($p < 0,02$): медиана 7 ppb, 25 перцентиль — 5,3 ppb, 75 перцентиль — 25 ppb (рис. 4).

Проведённый анализ данных дневников наблюдения показал, что сочетанное использование монтелукаста с ингаляционными глюкокортикостероидами позволило снизить дозу последних в 2 раза. Переносимость монтелукаста больными была хорошей, каких-либо побочных эффектов не было отмечено.

В группе сравнения, получавшей лечение зафирлукастом, терапевтический эффект был достигнут у 14 (74,0%) из 19 детей. У 3 детей, получавших зафирлукаст, отмечено возникновение побочных эффектов в виде тошноты, болей в животе, общей слабости, головной боли, исчезнувших самостоятельно после отмены препарата.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности монтелукаста при бронхиальной астме у детей. Учитывая позитивное влияние монтелукаста на толерантность к физической нагрузке в виде улучшения её переносимости у половины обследованных больных, одним из показаний к применению препарата может служить астма физического напряжения [11, 12]. Применение монтелукаста позволяет уменьшить дозу используемых ингаляционных глюкокортикостероидов. Снижение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе на фоне лечения монтелукастом у большинства обследуемых детей и повышение толерантности к физической нагрузке свидетельствуют о наличии у препарата монтелукаста противовоспалительных свойств. Это позволяет рекомендовать его в качестве важного компонента противовоспалительной терапии при бронхиальной астме у детей [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koshino T., Takano., Houjo T. et al. Expression of lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein mRNA in the peripheral blood leukocytes of asthmatics // *Biochem. Biophys. Resp. Commun.* — 1998. — V. 247. — P. 510–513.
2. Taylor G.W., Taylor I., Black P. et al. Urinary leukotriene after allergen challenge and in acute asthma and allergic rhinitis // *Lancet.* — 1989. — № 1. — P. 584–589.
3. Wenzel S.E., Larsen G.L., Johnston K. et al. Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatic after endobronchial allergen challenge // *Ann. Rev. Resp. Dis.* — 1990. — V. 142. — P. 112–119.
4. Bradding P., Redington A.E., Djukanovic R. et al. 15-Lip-oxygenase immunoreactivity in normal and asthmatic airways // *Ann. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — V. 151. — P. 1201–1204.
5. Kumlin M. Measurements of leukotrienes in the urine: Strategies and application // *Allergy.* — 1997. — V. 52. — P. 124–135.
6. James A.J., Lackie P.M., Sampson A.P. The expression of leutriene pathway enzymes in human bronchial epithelial cells // *Eur. Resp. J.* — 1999. — V. 14, Suppl. 30. — 365 p.
7. Marom Z., Sheihamer J.H., Toach M.K. et al. Slow-reacting substances, leukotrienes C4 and D4 increase the release of mucus from

Рис. 3. Динамика показателей бронхиальной проходимости на фоне лечения монтелукастом у детей с бронхиальной астмой в тесте с физической нагрузкой

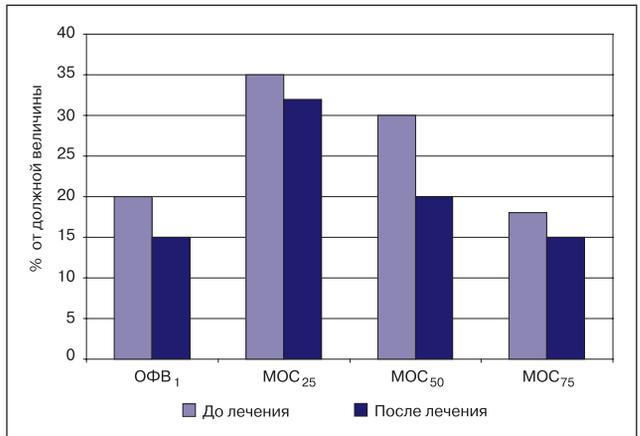
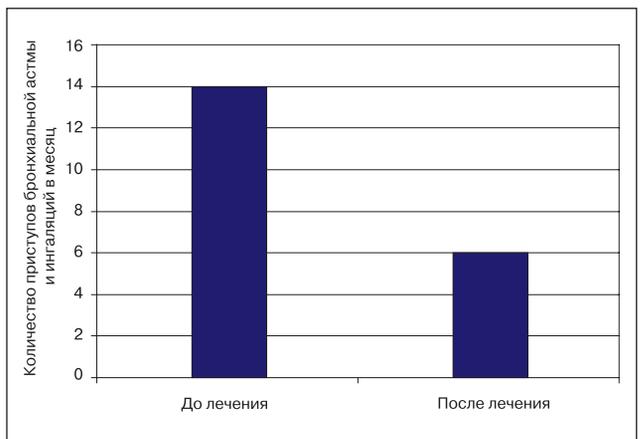


Рис. 4. Динамика уровня NO exh на фоне лечения монтелукастом детей с бронхиальной астмой



- human airways in vitro // *Ann. Rev. Respir. Dis.* — 1982. — V. 126. — P. 449–451.
8. Hay D.W. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists: more than inhibitors of bronchoconstriction // *Chest.* — 1997. — V. 111, Suppl. 2. — P. 35–45.
9. Altman I., Munk Z., Seltzer J. et al. A placebocontrolled, dose randing study of montelukast, a cysteinige leukotriene receptor antagonist // *J. Allergy, Cein. Immunol.* — 1998. — V. 102. — P. 50–56.
10. Knorr B., Matz J., Bernstein J. et al. Montelukast for chronic asthma in 6-to 14-year — old children a randomized, double-blind trial // *JAMA.* — 1998. — V. 279, № 15. — P. 1181–1186.
11. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М. Медицина, 2003. — 319 с.
12. Harmanci K., Bakirtas A., Turktas I. et al. Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 96, № 5. — P. 731–735.
13. Spahn J.D., Covar R.A., Jain N. et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 96, № 4. — P. 541–549.