

И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Опыт применения монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВЛЯЛОСЬ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ МОНТЕЛУКАСТА, ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ (ИГКС) И КРОМОНОВ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) У ДЕТЕЙ. В СРАВНИТЕЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ 124 РЕБЁНКА (1 ГРУППА — 86 ЧЕЛОВЕК, ПОЛУЧАВШИХ МОНТЕЛУКАСТ, 2 ГРУППА — 20 ЧЕЛОВЕК, ПОЛУЧАВШИХ ИГКС, 3 ГРУППА — 18 ЧЕЛОВЕК, ПОЛУЧАВШИХ КРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ) С АТОПИЧЕСКОЙ БА В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 14 ЛЕТ. У ВСЕХ ДЕТЕЙ ИССЛЕДОВАЛИСЬ МАРКЕРЫ АТОПИИ, ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В ДИНАМИКЕ. ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ СОСТАВИЛ 2 МЕС. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАЛИ, ЧТО ДЕЙСТВИЕ МОНТЕЛУКАСТА СОПОСТАВИМО ПО СИЛЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА С ИГКС, ХОТЯ НЕСКОЛЬКО УСТУПАЕТ ПОСЛЕДНИМ. ПРИМЕНЕНИЕ КРОМОГЛИКАТА НАТРИЯ МЕНЕЕ РЕЗУЛЬТАТИВНО И НЕ ВСЕГДА СОПРОВОЖДАЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ. ПРИЕМ МОНТЕЛУКАСТА ПРИВОДИЛ У БОЛЬНЫХ К УМЕНЬШЕНИЮ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ, ПОВЫШАЛ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ, ОТЧЕТЛИВО СНИЖАЛ СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРOTКЕ КРОВИ МАРКЕРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ: КАТИОННОГО БЕЛКА ЭОЗИНОФИЛОВ, ОБЩЕГО IgE, СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE, УМЕНЬШАЛ КОЛИЧЕСТВО ЭОЗИНОФИЛОВ В ОБЩЕМ АНАЛИЗЕ КРОВИ; УЛУЧШАЛ ПОКАЗАТЕЛИ ФВД, БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ НА УРОВНЕ БРОНХОВ СРЕДНЕГО И МЕЛКОГО КАЛИБРА, ОБЛЕГЧАЛ ДНЕВНЫЕ И НОЧНЫЕ СИМПТОМЫ АСТМЫ, ПРИВОДИЛ К СНИЖЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ В ПРИЁМЕ β_2 -АГОНИСТОВ, УМЕНЬШАЛ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И КОНЬЮНКТИВИТА. ТАКИМ ОБРАЗОМ, МОНТЕЛУКАСТ ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ И ХОРОШО ПЕРЕНОСИМЫМ, УДОБНЫМ В ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЛЁГКОГО ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО И СРЕДНЕТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МОНТЕЛУКАСТ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ЛЕЧЕНИЕ, ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОРТИКОСТЕРОИДЫ, КРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович,
академик Белорусской академии
экологической антропологии,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры поликлинической
педиатрии Белорусской медицинской
академии последипломного образования
Адрес: 220013, Беларусь, Минск,
ул. П. Бровки, д. 3,
тел. (+375 017) 265-59-69
Статья поступила 12.01.2007 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

Бронхиальная астма (БА) — широко распространенное у детей заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, ведущее при длительном персистирующем течении к структурным изменениям (ремоделированию) бронхов [1–3]. Раннее адекватное начало лечения с применением противовоспалительных препаратов способствует уменьшению воспалительных изменений, снижению тяжести заболевания, риска развития тяжелых обострений, улучшению качества жизни детей и подростков. В соответствии с последними международными и национальными руководствами в рамках стратегии доказательной медицины ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основными препаратами базисной терапии БА [4, 5]. Однако при неправильном выполнении пациентами техники ингалирования ИГКС, а также наличии фенотипических особенностей системы лекарственного метаболизма, негативной реакции больных и их родителей на назначение

I.V. Vasilevsky, Ye.N. Skep'ian

Byelorussian Medical Academy of Postgraduate
Education, Minsk

Montelukast in the treatment of bronchial asthma in children

THE RESEARCH OBJECTIVE WAS TO STUDY THE INFLUENCE EFFICIENCY OF MONTELUKAST, INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS AND CROMONES ON THE BRONCHIAL ASTHMA PERSISTENCE AMONG CHILDREN. 124 CHILDREN 6–14 YEARS OLD, SUFFERING FROM ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA, TOOK PART IN THE COMPARATIVE RESEARCH (1ST GROUP — 86 CHILDREN, WHO RECEIVED MONTELUKAST; 2ND GROUP — 20 CHILDREN, WHO RECEIVED INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS; AND 3RD GROUP — 18 CHILDREN, WHO RECEIVED SODIUM CROMOGLICATE). AMONG ALL THE CHILDREN, THE RESEARCHERS EXAMINED ATOPY MARKERS AND FUNCTIONS OF THE RESPIRATORY FUNCTIONS IN DYNAMICS. THE OBSERVATION PERIOD WAS 2 MONTHS. THE RESEARCH FINDINGS PROVED THAT THE ACTION OF MONTELUKAST MIGHT BE COMPARED WITH THE ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF THE INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS, ALTHOUGH IT WAS SOMEWHAT INFERIOR TO THEM. THE APPLICATION OF SODIUM CROMOGLICATE WAS LESS EFFECTIVE AND NOT ALWAYS ACCOMPANIED BY THE POSITIVE EFFECT. THE MONTELUKAST INTAKE LED TO REDUCTION OF THE BRONCHIAL HYPERREACTIVITY, INCREASED TOLERANCE TOWARDS PHYSICAL EXERCISES AMONG THE PATIENTS; LIKEWISE, IT CLEARLY REDUCED THE NUMBER OF ALLERGIC INFLAMMATION MARKERS IN THE BLOOD SERUM: EOSINOPHIL CATIONIC PROTEIN, GENERAL IgE, SPECIFIC IgE; REDUCED THE NUMBER OF EOSINOPHILES IN THE BLOOD; IMPROVED INDICES OF THE RESPIRATORY FUNCTIONS, BRONCHIAL PATENCY AT MEDIUM AND SMALL SIZED BRONCHI; RELIEVED DAILY AND NIGHT ASTHMA SYMPTOMS; REDUCED THE NEED IN β_2 -AGONISTS, AS WELL AS PRESENTATIONS OF THE ALLERGIC RHINITIS AND CONJUNCTIVITIS. THUS, MONTELUKAST WAS ACKNOWLEDGED AS THE EFFICIENT, WELL TOLERATED AND CONVENIENT MEDICATION FOR THE BASIC THERAPY OF MILD PERSISTENT AND MODERATE BRONCHIAL ASTHMA.

KEY WORDS: MONTELUKAST, BRONCHIAL ASTHMA, TREATMENT, INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS, SODIUM CROMOGLICATE, CHILDREN.

стероидов, объективно создаются условия, снижающие эффективность применения ИГКС или полностью затрудняющие их использование для базисной терапии БА. При этом получаемая пациентом доза препарата не всегда соответствует величине, необходимой для эффективного фармакологического контроля симптомов астмы [6]. Исходя из вышесказанного, в клинической практике возникла необходимость использования нового вида препаратов для базисного лечения БА, которые были бы эффективны, безопасны и удобны в приеме, и являлись бы во многих случаях альтернативой ИГКС [7]. Синтезированные за последние годы на основе глубокого изучения особенностей патогенеза БА антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются новым классом противовоспалительных средств, необходимых для лечения БА. Ожидается, что их широкое внедрение в клиническую практику позволит существенно повысить эффективность лечения БА как у детей и подростков, так и у взрослых [8]. Как известно, в период обострения БА в слизистой оболочке бронхов обнаруживается повышенное количество клеток, участвующих в развитии воспаления: эозинофилов, тучных клеток, макрофагов и лимфоцитов. Эти клетки продуцируют целый ряд медиаторов, участвующих в аллергическом воспалении (гистамин, простагландины, фактор активирующий тромбоциты, лейкотриены (ЛТ), нейропептиды и другие). Взаимодействие воспалительных клеток друг с другом и выделение ими медиаторов приводит к вовлечению в патологический процесс невоспалительных клеток дыхательных путей, выделяющих в свою очередь цитокины и адгезивные молекулы [9, 10]. Существенная роль в поддержании хронического аллергического воспаления, бронхиальной гиперреактивности принадлежит ЛТ, которые представляют собой продукты метаболизма арахидоновой кислоты [11]. ЛТ способствуют

мобилизации и активации воспалительных клеток, участвуют в развитии морфологических изменений бронхиальной стенки (повышение массы гладкой мускулатуры бронхов, субэпителиальный фиброз, отёк, повреждение эпителиальной выстилки бронхиального дерева). ЛТ способны повышать секрецию бронхиальной слизи, увеличивать бронхиальную гиперреактивность, вызывать дисфункцию нейрональных механизмов. Доказано, что способность ЛТ повышать тонус бронхиальной мускулатуры человека в несколько раз сильнее, чем у ацетилхолина и гистамина [12, 13].

Таким образом, основные биологические свойства ЛТ: бронхоконстрикторное действие, хемотаксический эффект, способность резко стимулировать секрецию слизи, вызывать отёк слизистой оболочки бронхов, снижать активность мерцательного эпителия — позволяют выделить их в группу наиболее важных ключевых медиаторов, обуславливающих формирование основных компонентов патофизиологического процесса при БА [14] (табл. 1).

В настоящее время уточняются показания для применения антилейкотриеновых препаратов для лечения БА [15]. Эксперты Национального института Сердце, Легкие, Кровь (США) рекомендуют использовать их в качестве базисных средств первого ряда при легкой персистирующей БА в качестве монотерапии. Заслуживают внимания новые данные об эффективности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в комбинации с ИГКС при терапии больных с тяжелой формой заболевания, на что указано в Научно-практической программе по астме Союза педиатров России [4]. В указанном документе подчеркивается тот факт, что образование цистениловых ЛТ в дыхательных путях не ингибируется ГКС, а назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов даёт комбинаторный положительный эффект. В итоге, их сочетание

Таблица 1. Основные биологические эффекты лейкотриенов (ЛТ)[14]

Эйкозаноид	Биологическое действие
ЛТ В ₄	• Является сильным хемотаксическим агентом для нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов • Индуцирует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, их агрегацию и дегрануляцию • Способствует аккумуляции лейкоцитов в тканях • Способствует секреции радикалов кислорода, лактоферрина и гидролитических ферментов нейтрофилами • Синергично с другими медиаторами увеличивает проницаемость сосудов (особенно в присутствии ПГ Е₂) • Способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам • Индуцирует сокращение легочной паренхимы (путем стимуляции освобождения Тх А₂) • Вызывает бронхоспазм • Участвует в иммунных реакциях
ЛТ С ₄ ЛТ D ₄ ЛТ Е ₄	• Вызывает бронхоконстрикцию • Усиливает бронхоконстрикторное действия гистамина • Повышает секрецию слизи в бронхиальном дереве • Вызывает вазоконстрикцию • Повышает проницаемость системных сосудов (вследствие сокращения терминальных артериол и дилатации венул) • Повышает проницаемость мелких сосудов • Участвует в иммунных реакциях
5-ГЭТЕ 15-ГЭТЕ	• Вызывает вазоконстрикцию • Активирует нейтрофилы и эозинофилы • Стимулирует хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов • Потенцирует освобождение медиаторов из тучных клеток • Повышает проницаемость сосудов • Стимулирует секрецию слизи
LXA ₄ LXB	• Является антагонистом в отношении бронхоконстрикции, вызванной ЛТ С₄ • Точно не установлено

Примечание:

5-ГЭТЕ — 5-моногидроксиэйкозатетраеновая кислота;

15-ГЭТЕ — 15-моногидроксиэйкозатетраеновая кислота;

LXA₄ — липоксин А₄;

LXB — липоксин В.

с иГКС при лечении больных с тяжелой БА позволяет снизить дозу стероидов. В литературе последних лет по данному вопросу приводится практическая рекомендация эффективного использования антилейкотриеновых препаратов в комбинации с иГКС у детей и подростков, страдающих «аспириновой БА». Как известно, эта форма БА отличается выраженной тяжестью течения. У пациентов с «аспириновой БА», 87% из которых получали ГКС внутрь или ингаляционно (иГКС), или и то и другое вместе, добавление к лечению монтелукаста позволило добиться существенного повышения показателя ОФВ₁ и снижения потребности в β_2 -агонистах [1]. Специально выполненные исследования показали, что энтеральный путь введения лекарств по сравнению с ингаляционным, повышает правильность выполнения пациентами врачебных назначений с 57% до 80%, что в итоге способствует более эффективному лечению этого тяжелого социально-значимого заболевания [16].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное изучение эффективности монтелукаста иГКС и кромонов (кромогликат натрия) на течение БА у детей. Обследовано 124 ребёнка с atopической БА в возрасте от 6 до 14 лет. Все больные были разделены на три группы. В первую вошли 86 детей, получавших монтелукаст (средний возраст составил $10,4 \pm 0,32$ года, а длительность болезни $4,3 \pm 0,27$ года). Во 2 группе было 20 детей, получавших иГКС (средний возраст $11,8 \pm 0,4$ года, длительность заболевания $6,6 \pm 0,74$ года). В 3 группе — 18 детей, получавших кромогликат натрия (средний возраст $11,6 \pm 0,4$ года, а длительность заболевания — $5,6 \pm 0,6$ года). У всех детей исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) в динамике: перед лечением, через 2 нед, через 1 мес, а у части больных из первой группы (27 детей — 31%) через 2 мес от начала лечения. В 1-й группе больных с лёгким течением БА было 11 детей, средней степени тяжести — 71 и с тяжёлой астмой — 4 пациента. Среди больных 2-й группы 3 человека страдали среднетяжёлой, 17 больных — тяжёлой БА. Среди пациентов 3-й группы с легким течением БА было 8 человек, среднетяжёлым — 10. Период наблюдения составил 2 мес, в течение которых пациенты получали монтелукаст (Сингуляр, Мерк Шарп Доум, США) в виде жевательных таблеток в дозе 5 мг однократно вечером перед сном. Дозы иГКС и кромогликата натрия соответствовали степени тяжести БА и возрасту больных (в соответствии с принятыми протоколами лечения).

У детей всех трёх групп исследовали ФВД с помощью компьютерной флоуметрии (спирометр «МАС-1»), с характеристикой ЖЕЛ, МВЛ и ФЖЕЛ, ОФВ₁, ИТ, ПОС_{выд}, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, и с регистрацией кривой поток–объём. Для диагностики неспецифической гиперреактивности бронхов (БГ) проводили пробу с физической нагрузкой, в периоде клинической ремиссии [17]. До нагрузки и через 15 мин после её окончания выполняли компьютерную спирометрию. Пробу считали положительной при ухудшении одного из интегральных показателей бронхиальной

проходимости (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС_{выд}) на 15% и более по сравнению с базовым уровнем. За 6–12 ч до исследования отменяли противовоспалительные и спазмолитические препараты с учётом продолжительности их действия. Содержание аллергенспецифических (IgE) антител человека сыворотки крови (к клещам *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*, к шерсти кота, таракану) определяли радиоактивносorbентным тестом — RAST в системе Pharmacia UniCAP в юри А единицах (Kua/1), позволявшим изучить спектр сенсibilизации *in vitro*.

Обследование больных перед началом курса лечения и в динамике включало: клинический анализ крови, биохимическое исследование с определением билирубина, трансаминаз, тимоловой пробы. В течение всего периода лечения больные заполняли индивидуальные дневники, где оценивались симптомы астмы и потребность в β_2 -агонистах в баллах, результаты пикфлоуметрии. При изучении спектра сенсibilизации по результатам тестирования в аллергологическом кабинете у 76,9% детей отмечены положительные пробы. Чаще всего была выявлена повышенная чувствительность к бытовым аллергенам, к клещу домашней пыли (соответственно у 46,1% и 32,4% обследованных детей). В 22,2% случаев обнаружена перекрестная сенсibilизация.

Статистическую обработку результатов исследований проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel. Рассчитывали средние величины и их ошибки. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по критерию Стьюдента *t*. Для выявления связи между изучаемыми показателями проводили корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции (*r*) и определения его достоверности. Для сравнения относительных величин использовали метод альтернативного варьирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе терапии монтелукастом отмечено достоверное снижение БГ. В 1-й группе перед лечением выраженная БГ определялась у 56 (65%) из 86 человек, через 2 недели — у 43 (50%) пациентов, через 1 мес БГ оставалась у 23 (27%) человек и через 2 мес у 6 (23%) из 27 человек. Таким образом, при сравнении количества детей с БГ через 2 нед и через 1 и 2 мес от начала приёма монтелукаста очевидно, что их количество сократилось более чем в 2 раза ($p < 0,02$) (табл. 2).

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что гиперреактивность бронхов в зависимости от пола детей в динамике была неодинаковой. Различия частоты БГ между мальчиками и девочками в 1-й день были достоверны ($p < 0,05$); таким образом, у девочек БГ перед лечением отмечалась чаще. По прошествии 2 нед терапии монтелукастом частота БГ у детей обоего пола стала одинаковой, а через 2 мес у мальчиков она была меньше ($p < 0,05$). Данный факт, возможно, объясняется наличием генетического полиморфизма в отношении фармакологической чувствительности больных к монтелукасту, то есть более избирательным действием препарата у мальчиков, что является

Таблица 2. Динамика наличия гиперреактивности бронхов у детей с бронхиальной астмой ($n = 86$) на фоне лечения монтелукастом, $M \pm m, \%$

Период наблюдения	1 день 1	Через 2 нед 2	Через 1 мес 3	Через 2 мес ($n = 27$) 4
Число больных с признаками гиперреактивности бронхов	$65,0 \pm 5,0$	$50,0 \pm 5,4$	$27,0 \pm 4,8$	$23,0 \pm 4,3$
Значение p		$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,02$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,02$

важным фактом с позиции клинической фармакологии, но требует, на наш взгляд, дальнейшего изучения.

В сыворотке крови детей в динамике определяли содержание специфических иммуноглобулинов: к шерсти кота, к аллергенам таракана и клещам (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*); общего IgE; эозинофильного катионного белка. Результаты представлены в табл. 4.

На основании полученных данных можно отметить тот факт, что двухнедельного курса базисной терапии недостаточно для статистически достоверного снижения уровня специфических антител к определяемым аллергенам. Вместе с тем наметилась тенденция к снижению специфических IgE к шерсти кота в группе детей, получавших монтелукаст, и в группе пациентов, получавших иГКС. При изучении уровня сенсибилизации к различным аллергенам констатируется ведущая роль клещей, что проявилось более высокими уровнями аллергенспецифических антител ($p < 0,001$) в сыворотке крови в сравнении с антителами к шерсти кота и аллергенам таракана. У детей 1-й группы содержание общего IgE через 2 нед снизилось на 20,4% по сравнению с первоначальным значением

($p < 0,001$), а величина эозинофильного катионного белка составила перед лечением $40,5 \pm 2,8$ мкг/л и через 2 нед $22,6 \pm 1,6$ мкг/л. Таким образом, концентрация эозинофильного катионного протеина понизилась на 41,1% ($p < 0,01$). Результаты исследований демонстрируют тот факт, что динамика содержания катионного белка эозинофилов нагляднее отражает противовоспалительное действие монтелукаста в сравнении с динамикой общего IgE. Кроме того, обнаружено достоверное снижение концентрации эозинофильного катионного протеина в группе детей, получавших иГКС, хотя в меньшей степени, чем у больных, получавших монтелукаст.

Проведён корреляционный анализ между концентрацией специфических IgE к клещам, общего IgE, эозинофильного катионного белка в сыворотке крови и значениями параметров функции внешнего дыхания до и после проведения пробы с физической нагрузкой. Перед лечением получена отрицательная корреляция между уровнем общего IgE и значениями ОФВ₁, ПОС_{выд}, МОС₂₅, МОС₅₀ до проведения пробы с физической нагрузки и после. Положительная корреляционная связь выявлена между концентрацией эозинофильного

Таблица 3. Динамика выявления гиперреактивности бронхов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от пола на фоне лечения монтелукастом, $M \pm m$, %

Период наблюдения	1 день 1	Через 2 нед 2	Через 1 мес 3	Через 2 мес (n = 27) 4
Число лиц женского пола с гиперреактивностью бронхов	75,0 $\pm$ 3,6	50,0 $\pm$ 5,4*	35,0 $\pm$ 5,1*	33,0 $\pm$ 4,8*
Число лиц мужского пола с гиперреактивностью бронхов	62,0 $\pm$ 5,2	50,0 $\pm$ 5,4	24,2 $\pm$ 4,9*	20,0 $\pm$ 4,3*

Примечание:

* $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем (1 день) как в группе девочек, так и в группе мальчиков.

Таблица 4. Результаты исследования динамики содержания маркёров воспаления в сыворотке крови в группах детей, получавших монтелукаст (n = 28), иГКС (n = 20), кромогликат натрия (n = 17) ($M \pm m$)

Группы больных	До лечения 1	Через 2 нед после начала терапии 2	Значение p
IgE к аллергенам шерсти кота, КуА/л			
иГКС	31,27 $\pm$ 6,2	22,9 $\pm$ 5,9	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	26,2 $\pm$ 4,1	28,6 $\pm$ 4,2	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	29,52 $\pm$ 7,1	22,7 $\pm$ 5,8	$p_{1,2} > 0,05$
IgE к аллергенам таракана, КуА/л			
иГКС	1,23 $\pm$ 0,6	1,33 $\pm$ 0,7	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	1,52 $\pm$ 0,8	1,32 $\pm$ 0,8	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	2,03 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,7	$p_{1,2} > 0,05$
IgE к <i>D. pteronyssinus</i>, КуА/л			
иГКС	61,5 $\pm$ 3,1	56 $\pm$ 2,9	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	61,4 $\pm$ 2,8	62,9 $\pm$ 2,9	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	68,8 $\pm$ 3,3	68 $\pm$ 3,3	$p_{1,2} > 0,05$
IgE к <i>D. farinae</i>, КуА/л			
иГКС	59,5 $\pm$ 3	56,2 $\pm$ 3,1	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	58,7 $\pm$ 3	58,1 $\pm$ 3	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	67,8 $\pm$ 3,5	68 $\pm$ 3,4	$p_{1,2} > 0,05$
<i>D. microceras</i>, КуА/л			
иГКС	58,5 $\pm$ 2,9	53,1 $\pm$ 3,1	$p_{1,2} > 0,05$
Кромогликат натрия	61,1 $\pm$ 2,95	60 $\pm$ 2,9	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	66,8 $\pm$ 3,5	65,1 $\pm$ 3,5	$p_{1,2} > 0,05$
Катионный белок эозинофилов, мкг/л			
иГКС	36,3 $\pm$ 2,1	30,8 $\pm$ 1,8	$p_{1,2} < 0,05$
Кромогликат натрия	40,8 $\pm$ 2,9	38,2 $\pm$ 2,5	$p_{1,2} > 0,05$
Монтелукаст	40,5 $\pm$ 2,8	22,6 $\pm$ 1,6	$p_{1,2} < 0,001$

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР^{®†}
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}**



**Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР^{®†}**

**ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)**

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, 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой чувствительности пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет.

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 СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРА один раз в сутки вечером. **Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.** Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. **Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.** Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

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

Назначение СИНГУЛЯРА одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

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; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное 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. Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРА пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРА у детей профилю его 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.

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 купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРОМ нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данных, свидетельствующих о том, что прием СИНГУЛЯРА влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР^{®†} назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of mонтелукаст on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

катионного белка и значениями $ОФВ_1$, $ПОС_{Вьд}$, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ до физической нагрузки и после. Через две нед от начала лечения монтелукастом коэффициент корреляции между уровнем общего IgE, концентрацией эозинофильного катионного белка и параметрами ФВД значительно уменьшился. Ослабление корреляционной связи через две нед от начала лечения монтелукастом нами объясняется выраженным противовоспалительным эффектом последнего.

Как следует из данных табл. 5, при исследовании ФВД до физической нагрузки в процессе терапии монтелукастом у детей уже к концу 2-й нед выявлено достоверное увеличение уровня исходного значения $ОФВ_1$ на 10%. Через мес $ОФВ_1$ возрос еще более (на 17%). Значение $ОФВ_1$ после физической нагрузки через 2 нед достоверно увеличилось на 12%, через 1 мес увеличение $ОФВ_1$ оказалось ещё более существенным и составило 23% по сравнению с первоначальным значением $ОФВ_1$ после нагрузки. Через 2 мес от начала лечения динамики данного показателя не отмечалось. При лечении монтелукастом отмечены достоверные улучшения значений ФЖЕЛ до и после нагрузки уже через 2 нед на 6%. Через 1 и 2 мес значения ФЖЕЛ до и после нагрузки оставались стабильными, но увеличились по сравнению с первоначальными значениями на 9 и 12% соответственно.

На фоне терапии монтелукастом установлено статистически значимое увеличение бронхиальной проходимости на уровне крупных бронхов и особенно на уровне бронхов среднего и мелкого калибра (табл. 5). На уровне крупных бронхов достоверное улучшение бронхиальной проходимости отмечено через 1 мес от начала лечения: $МОС_{25}$ возросла на 11% до нагрузки и на 18% после нагрузки в сравнении с исходным значением. Наиболее выраженным оказалось увеличение бронхиальной проходимости на уровне средних бронхов. Увеличение $МОС_{50}$ до и после нагрузки уже через 2 нед по сравнению с первоначальным уровнем оказалось равным 8 и 13 соответственно. Через 1 мес величина $МОС_{50}$ до и после нагрузки по сравнению с первоначальным возросла на 17 и 24% соответственно и в течение последующего мес оставалось стабильным. Максимальное влияние приём монтелукаста оказывает на улучшение проходимости на уровне дисталь-

ных бронхов. Значение $МОС_{75}$ до и после нагрузки возросло по сравнению с первоначальным уровнем на 12 и 15%, соответственно, уже через 2 нед от начала приёма монтелукаста. Через 1 мес увеличение $МОС_{75}$ до и после нагрузки возросло по сравнению с исходными значениями на 18 и 21%. Через 2 мес зарегистрировано ещё большее увеличение $МОС_{75}$ после нагрузки (24%) (табл. 5).

В проведённом исследовании мы проанализировали влияние приема монтелукаста на содержание эозинофилов крови у больных с БА (табл. 6). У детей 1 группы нами получено достоверное снижение количества эозинофилов уже через 1 нед на 22%, через 1 мес содержание эозинофилов достоверно снизилось на 40% по сравнению с первоначальным значением. В группах детей, получавших иГКС и кромогликат натрия, статистически достоверного уменьшения уровня эозинофилов крови не произошло.

Побочных эффектов при приёме монтелукаста не отмечено. Результаты проведённых нами исследований свидетельствуют о том, что данный препарат оказывает хороший терапевтический эффект в качестве монотерапии у детей с БА лёгкой и средней степени тяжести. Субъективное улучшение отмечалось при анализе заполняемых дневников в виде уменьшения выраженности дневных симптомов астмы, урежения частоты ночных пробуждений, уменьшения и (или) исчезновения симптомов аллергического ринита, конъюнктивита. Дети и их родители отмечали увеличение возможности объёма физических нагрузок, что свидетельствует о повышении толерантности к физической нагрузке. Улучшение субъективных и объективных показателей происходило на фоне снижения потребности в приёме β_2 -агонистов.

Выводы

Монтелукаст является эффективным и хорошо переносимым, удобным в применении препаратом для базисной терапии БА лёгкого и среднетяжёлого течения. Результаты проведённого исследования свидетельствуют, что монтелукаст вызывает у больных:

- уменьшение гиперреактивности бронхов и улучшает толерантности к физической нагрузке,

Таблица 5. Динамика показателей кривой поток — объём у детей с бронхиальной астмой при лечения монтелукастом ($M \pm m$, %)

Группы	До лечения 1	Через 2 нед 2	Значение p	Через 1 мес 3	Значение p	Через 2 мес 4	Значение p
ОФВ₁ до ФН после ФН	72 ± 1,63 65 ± 1,72	79 ± 1,36 73 ± 1,55	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,2} < 0,001$	84 ± 1,19 80 ± 1,15	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	82 ± 0,62 78 ± 0,49	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$
ФЖЕЛ до ФН после ФН	87 ± 1,6 81 ± 1,58	92 ± 1,38 86 ± 1,4	$p_{1,2} < 0,02$ $p_{1,2} < 0,05$	95 ± 1,2 91 ± 1,29	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	94 ± 0,6 89 ± 0,6	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$
ПОС_{Вьд} до ФН после ФН	134 ± 3,4 125 ± 3,3	138 ± 3,02 129 ± 3,3	— —	143 ± 2,81 136 ± 3,4	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$	150 ± 1,5 136 ± 1,7	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,01$
МОС₂₅ до ФН после ФН	79 ± 2,28 72 ± 2,14	82 ± 2,1 77 ± 1,96	— —	88 ± 1,74 85 ± 1,75	$p_{1,3} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,001$	87 ± 0,93 83 ± 1,15	$p_{1,4} < 0,01$ $p_{1,4} < 0,001$
МОС₅₀, % до ФН после ФН	77 ± 1,97 68 ± 2,2	83 ± 1,85 77 ± 2,1	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,2} < 0,01$	90 ± 1,82 84 ± 2,2	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	90 ± 1,03 85 ± 1,2	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$
МОС₇₅ до ФН после ФН	76 ± 2,19 67 ± 2,46	85 ± 2,25 77 ± 2,2	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,2} < 0,01$	90 ± 2,02 81 ± 1,99	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	89 ± 1,21 83 ± 1,2	$p_{1,4} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$

Примечание:

до ФН — до физической нагрузки;

после ФН — после проведения физической нагрузки.

Таблица 6. Сравнительные данные исследования динамики содержания эозинофилов в периферической крови в группах детей, получавших монтелукаст, ингаляционные глюкокортикостероиды, кромогликат натрия ($M \pm m$)

Группы детей	До лечения 1	Через 1 нед 2	Значение р	Через 2 нед 3	Значение р	Через 1 мес 4	Значение р
Монтелукаст	$8,1 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,6$	$p_{1,2} < 0,05$	$6,3 \pm 0,6$	$p_{1,3} < 0,05$	$4,9 \pm 0,6$	$p_{1,4} < 0,001$
иГКС	$7,7 \pm 1,1$	$7,3 \pm 0,7$	—	$8,6 \pm 0,98$	—	$6,7 \pm 0,52$	—
Кромогликат натрия	$7,4 \pm 1,29$	$9,7 \pm 0,9$	$p_{1,2} < 0,01$	$6,4 \pm 1,09$	—	$6,68 \pm 0,44$	—

- достоверное снижение содержания маркёров аллергического воспаления: катионного белка эозинофилов, общего IgE, специфических IgE, уменьшение количества эозинофилов в общем анализе крови.
- улучшение показателей функции внешнего дыхания, бронхиальной проходимости на уровне бронхов среднего и мелкого калибра,
- облегчение дневных и ночных симптомов астмы,
- снижение потребности в приёме β_2 -агонистов,
- уменьшение проявлений аллергического ринита и конъюнктивита.

Указанное выше обосновывает использование монтелукаста в качестве базисной терапии у детей с БА особенно в тех случаях, когда с помощью иГКС не удаётся достигнуть полного контроля над заболеванием или при невыполнении родителями рекомендаций врача в связи со стероидофобией, а также другими, ранее отмеченными ситуациями. Как указывают эксперты Доклада рабочей группы GINA пересмотра 2006 г., в некоторых странах монтелукаст, разрешённый для лечения БА, назначают с 2-летнего возраста [1]. У детей его фармакокинетический профиль (площадь под кривой «концентрация в плазме–время») после разового приёма 5 мг сопоставим с таковым после приёма таблетки 10 мг у взрослых. Биодоступность препарата у детей такая же, как у взрослых, приём пищи, по-видимому, не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность этого лекарственного средства. Очень

важным является то обстоятельство, что клинический эффект антилейкотриеновых препаратов, включая монтелукаст, начинается через несколько часов или несколько дней после первого приёма. Из этого вытекает важное для практической работы положение — антилейкотриеновые лекарственные препараты считаются средствами из группы контроля (поддерживающей терапии — противовоспалительная группа препаратов), но не средствами неотложной помощи.

На основании полученного опыта применения монтелукаста в лечении БА у детей мы сформулировали условия для предпочтительного назначения антилейкотриеновых препаратов (в частности — монтелукаста) у детей. К ним следует отнести:

- неправильное выполнение пациентами техники ингаляций иГКС;
- наличие фенотипических особенностей системы лекарственного метаболизма, приводящие к тому, что получаемая пациентом доза иГКС не всегда соответствует величине, необходимой для эффективного фармакологического контроля астмы;
- сопутствующие моменты, приводящие к усилению бронхиальной реактивности при попытке ингаляционной терапии;
- негативная реакция больных и их родителей на назначение иГКС, что чрезвычайно затрудняет использование их для базисной терапии, как основных средств, контролирующих течение БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр. — 2006. — М., 2006.
2. Клинические рекомендации. Педиатрия / Под ред. А.А. Баранова. — М., 2005. — С. 36–80.
3. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы (Утверждён МЗ РБ 25.10.2006, № 807). — Минск, 2006. — 55 с.
4. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: Научно-практическая программа. — М., 2004. — 46 с.
5. Согласованное национальное руководство по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы. Пересмотр. — 2006. — Минск, 2006. — 76 с.
6. Геппе Н.А., Эрдес С.И. Антагонист лейкотриеновых рецепторов — сингуляр в лечении бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач. — 1998. — № 4. — С. 8–11.
7. Куличенко Т.В. Монтелукаст в лечении аллергических болезней // Педиатрическая фармакология. — 2006. — Т. 3. — № 4. — С. 32–41.
8. Diamant Z., van der Molen T. Treating asthma: is there a place for leukotriene receptor antagonists? // Respir. Med. — 2005. — V. 99. — P. 655–662.
9. Pifferi M., Caramelia D., Ragazzo V. et al. Montelukast and airway remodeling in children with chronic persistent asthma: an open study // Ped. Allergy Immunol. — 2004. — V. 15, № 5. — P. 472–473.
10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 2001.

11. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Роль метаболитов арахидоновой кислоты в патогенезе бронхиальной астмы // Здравоохранение. — 2003. — № 5. — С. 31–35.
12. Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // Allergy. — 2006. — V. 61. — P. 737–742.
13. Pajaron-Fernandez M., Garcia-Rubia S., Sanchez-Solis M., Garcia-Marcos L. Montelukast administered in the morning or evening to prevent exercise-induced bronchoconstriction in children // Pediatr. Pulmonol. — 2006. — V. 41, № 3. — P. 222–227.
14. Булкина Л.С., Чучалин А.Г. Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6, № 17. — С. 1116–1120.
15. Currie G.P., Lee D., Srivastava P. Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? // Chest. — 2005. — V. 128. — P. 2954–2962.
16. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Сравнительное изучение влияния монтелукаста на содержание аллергенспецифических (IgE) антител, эозинофильного катионного белка у детей с бронхиальной астмой / 2-й Всероссийский конгресс по детской аллергологии. Тезисы докладов. — М., 2003. — С. 29–30.
17. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Толерантность к физической нагрузке и её коррекция у детей с бронхиальной астмой // Европейский конгресс по астме (Москва, 9–12 сентября 2001 г.) Научные труды / Под ред. Р.И. Сепиашвили. — Т. 2, № 1. М., 2001. — 183 с.