

Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы у детей

Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией разработки стандартов диагностики, лечения, диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-03-92

Статья поступила: 10.05.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

В статье приводятся данные относительно клинической эффективности и безопасности антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей. Единственным представителем данной группы, разрешенным к применению в России у детей, начиная с 6-летнего возраста, является монтелукаст. До конца лета 2009 года ожидается регистрация в России монтелукаста в дозе 4 мг, для применения у детей в возрасте от 2 лет. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов имеют высокий профиль безопасности и могут применяться как альтернативная терапия первой линии при персистирующей астме.

Ключевые слова: антагонисты лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст, бронхиальная астма, дети.

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое аллергическое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы [1]. Она является одной из наиболее распространенных хронических болезней детского возраста во всем мире. Существуют доказательные данные об увеличении распространенности БА за последние 20 лет, особенно среди детей [2].

PRACTALL — документ, являющийся консенсусом педиатров мира по вопросам БА у детей, описывает болезнь как «повторяющиеся эпизоды обструкции дыхательных путей и симптомы нарастающей реактивности дыхательных путей на триггерные факторы, такие как физи-

ческая нагрузка, экспозиция к аллергенам и вирусные инфекции» [1, 3].

Основной целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием. Достижение контроля над болезнью возможно у большинства детей на фоне применения адекватной базисной противовоспалительной терапии [2].

К средствам базисной (поддерживающей, противовоспалительной) терапии относятся лекарственные средства с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, кромоны, анти-IgE-препараты); длительно действующие бронходи-

Yu.G. Levina, L.S. Namazova-Baranova

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

Assessment of efficacy of leukotriene receptor antagonists in therapy of bronchial asthma in children

The article provides data regarding the clinical efficacy and safety of leukotriene receptor antagonists in treatment of bronchial asthma in children. The only representative of this group that is allowed in Russia for treatment of children over 6 years of age is Montelukast. Approval of new 4 mg dosage of Montelukast for children from 2 years of age is expected in Russia in July 2009. Leukotriene receptor antagonists have a high safety profile and can be used as an alternative first-line therapy for persistent asthma.

Key words: leukotriene receptor antagonists, montelukast, bronchial asthma, children.

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^{®†}**

**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 СИНГУЛЯР 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.

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

Назначение СИНГУЛЯР 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 СИНГУЛЯР, 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 СИНГУЛЯР 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 СИНГУЛЯР 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 СИНГУЛЯР 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 montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

лататоры (длительнодействующие β_2 -адреномиметики, препараты теофиллина с медленным высвобождением). Все средства базисной противовоспалительной терапии назначаются на регулярной основе (принимаются ежедневно и длительно) [1].

Наибольшая клиническая и патогенетическая эффективность в настоящее время показана при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у детей всех возрастных групп [1].

На сегодняшний день для лечения бронхиальной астмы во многих странах уже зарегистрированы антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) — монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст. Широко применяется для лечения астмы и 5-липооксигеназный ингибитор zileuton. В России в настоящее время разрешены к применению зафирлукаст и монтелукаст.

Антилейкотриеновые препараты обеспечивают частичную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой в течение нескольких часов после приема. Добавление антилейкотриеновых препаратов к лечению в случае недостаточной эффективности низких доз ИГКС обеспечивает умеренное клиническое улучшение, в том числе статистически значимое уменьшение частоты обострений. У детей от 3 до 5 лет при невозможности достижения полного контроля при применении монотерапии ИГКС возможно добавление АЛР (монтелукаст 4 мг/сут в гранулах (с 2 лет) или жевательных таблетках). Клиническая эффективность терапии антилейкотриеновыми препаратами была показана у детей в возрасте старше 5 лет при всех степенях тяжести БА, однако обычно эти препараты по эффективности уступают ИГКС в низких дозах. Антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст, монтелукаст) можно использовать для усиления терапии у детей при среднетяжелой БА в тех случаях, когда заболевание недостаточно контролируется применением низких доз ИГКС. При применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных с тяжелой и среднетяжелой БА отмечают умеренное улучшение функции легких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше). Антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут применяться как альтернативная терапия первой линии при персистирующей астме. АЛР используются у больных, которые не могут и не хотят принимать ИГКС. Монтелукаст обладает бронхопротективным и противовоспалительным действием, снижает уровень NO во вдыхаемом воздухе у дошкольников с аллергической астмой. Возраст детей до 10 лет и высокий уровень лейкотриена в моче — предикторы высокой эффективности лечения АЛР. АЛР могут использоваться в сочетании с ИГКС [1, 3, 4].

Монтелукаст (Сингуляр, MSD) станет первым антагонистом лейкотриеновых рецепторов, разрешенным к применению в России у детей с 2 лет. Монтелукаст рекомендован к применению для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой у пациентов старше 15 лет. Кроме того, монтелукаст может применяться для купирования симптомов сезонного аллергического ринита у детей старше 2 лет и персистирующего аллергического ринита у пациентов старше 6 мес.

Монтелукаст (в России применение монтелукаста у детей младше 2 лет пока не зарегистрировано) ингибирует цистеинил-лейкотриеновые рецепторы эпителия дыхательных путей, благодаря чему одновременно обладает способностью ингибировать бронхоспазм, обусловленный вдыханием цистеинил-лейкотриена LTD, у пациентов с бронхиальной астмой. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхоспазма, индуцированного

LTD. Использование монтелукаста в дозах, превышающих 10 мг в день, принимаемых однократно, эффективность препарата не повышает. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2 ч после приема внутрь и может усиливать действие β_2 -адреномиметиков. Для лечения бронхиальной астмы препарат применяется 1 раз в сутки вечером, что обеспечивает более высокие плазменные концентрации монтелукаста в ранние утренние часы, когда наблюдается наиболее высокое сопротивление дыхательных путей [5, 6].

Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет 1 таблетку, покрытую оболочкой, 10 мг в сутки. Дозировка для детей в возрасте 6–14 лет составляет 1 жевательную таблетку 5 мг в сутки. У детей от 2 до 5 лет применяются жевательные таблетки 4 мг (регистрация ожидается летом 2009 г.), детям от 6 мес до 2 лет показаны гранулы 4 мг (в России эта форма выпуска не зарегистрирована). С 1998 г. был проведен ряд рандомизированных двойных слепых исследований эффективности применения монтелукаста в виде монотерапии. Эти исследования включали: 48-недельное плацебоконтролируемое исследование у 549 детей в возрасте от 2 до 5 лет с легкой интермиттирующей астмой; 12-недельное плацебоконтролируемое исследование у 689 детей от 2 до 5 лет с легкой персистирующей астмой; 8-недельное плацебоконтролируемое исследование 138 пациентов с легкой персистирующей астмой в возрасте от 6 до 14 лет; сравнение эффективности монтелукаста и флутиказона в 12-месячном исследовании у 949 пациентов с легкой персистирующей астмой от 6 до 14 лет и 3 плацебоконтролируемых исследования у 123 детей с обострениями астмы на фоне физической нагрузки. По результатам этих исследований, где оценивались такие показатели, как функция легких и симптомы астмы, монтелукаст обеспечивал эффективный контроль над астмой у детей с легкой астмой от 2 до 14 лет [7].

Применение 5 мг монтелукаста у детей в возрасте от 6 до 14 лет с легкой персистирующей астмой приводило к достоверному повышению ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 с) за 8 нед рандомизированного двойного слепого исследования. Кроме того, отмечалось значительное уменьшение симптомов астмы, частоты обострений и применения β_2 -агонистов короткого действия и улучшение качества жизни. Назначение монтелукаста в комбинации с ингаляциями будесонида (200 мкг) 2 раза в день приводило к более значительному повышению ОФВ₁ и к статистически более достоверному уменьшению частоты применения β_2 -агонистов по потребности, увеличению процента дней без обострений астмы в сравнении с применением будесонида + плацебо. Достоверного различия качества жизни у пациентов этих 2 групп выявлено не было. Данные рандомизированного неслепого 6-месячного исследования у детей в возрасте от 6 до 11 лет свидетельствуют о лучшей приверженности к терапии и удовлетворенности от терапии пациентов, получавших монтелукаст, в сравнении с пациентами, которые получали ингаляции кромогликата натрия или беклометазона [4].

В 5 рандомизированных двойных слепых исследованиях продолжительностью более 4 нед проводилось сравнение эффективности применения монтелукаста и ИГКС у детей школьного возраста. Мета-анализ результатов 2 основных показателей (ОФВ₁ и дни астмы с контролем) продемонстрировал преимущество ингаляций флутиказона в сравнении с применением монтелукаста. Оценка многих других клинических и пульмонологических характеристик также показала, что длительная базисная тера-

пия низкими дозами флутиказона более эффективна, чем применение монтелукаста у детей с легкой и среднетяжелой персистирующей астмой. Более выраженный ответ на терапию флутиказоном в сравнении с монтелукастом наблюдался у пациентов с более тяжелым течением заболевания или маркерами аллергического воспаления. Большая эффективность монтелукаста в сравнении с флутиказоном отмечалась приблизительно у четверти пациентов. При невозможности достижения адекватного контроля над болезнью на фоне монотерапии монтелукастом в течение 4–6 нед лечение следует прервать и назначить терапию ИГКС [8].

АЛР уменьшают симптомы вирусиндуцированной интермиттирующей астмы у детей 2–5 лет, снижают количество обострений, но не уменьшают частоту госпитализаций, использования преднизолона, продолжительность обострений или дней без симптомов астмы [9]. Длительная терапия монтелукастом была признана эффективной в плацебоконтролируемых исследованиях у детей с астмой старше 2 лет [8]. В 3-месячном исследовании у детей в возрасте от 2 до 5 лет с персистирующей астмой терапия монтелукастом привела к уменьшению количества симптомов и потребности в применении β_2 -агонистов на 6%. Процент пациентов с обострениями астмы значительно не снизился, однако потребность в курсах преднизолона значительно уменьшилась с 28 до 19% пациентов [10]. Монтелукаст также снижал гиперреактивность дыхательных путей и гипервентиляцию при вдыхании сухого холодного воздуха [11].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 42 детей в возрасте от 2 до 5 лет добавление монтелукаста к обычной противоастматической терапии приводило к уменьшению числа дней с ухудшением симптомов астмы у мальчиков, но не у девочек; количество дней с симптомами астмы в этих 2 группах было 7,8 и 3,5% соответственно [12]. Однако роль АЛР в качестве дополнительной терапии у детей младше 5 лет, чья астма недостаточно контролируется на фоне применения ИГКС, специально не оценивалась [13]. Есть некоторые доказательства, что АЛР могут быть эффективны у детей

младше 2 лет [1]. Была оценена безопасность монтелукаста у 175 детей в возрасте с 6 до 23 мес. Профиль безопасности монтелукаста оценивался в 6-недельном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании и был сравним с профилем безопасности у взрослых и детей в возрасте от 2 до 14 лет. Монтелукаст назначался 1 раз в сутки на ночь и хорошо переносился.

Нежелательные явления при применении АЛР редки и в основном проявляются головной болью, диспептическими явлениями, очень редко — зудом кожи и гриппоподобным синдромом [1]. 2751 пациент в возрасте от 6 мес до 14 лет с персистирующей астмой, вирусиндуцированной интермиттирующей астмой и аллергическим ринитом был включен в 7 рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых регистрационных и пострегистрационных исследований и в 3 активноконтролируемых открытых исследования, проводимых Исследовательской лабораторией Merck с 1999 по 2004 г. Во всех этих исследованиях монтелукаст хорошо переносился. Клинические и лабораторные нежелательные явления были легкими и транзиторными. Клинический и лабораторный профиль безопасности был сравним с плацебо. Профиль безопасности монтелукаста не изменялся при длительном исследовании [14]. Таким образом, АЛР являются эффективными препаратами и альтернативой ИГКС для лечения легкой интермиттирующей и персистирующей бронхиальной астмы у детей, однако уступают по эффективности ИГКС и не могут назначаться в качестве монотерапии при более тяжелых формах заболевания. Таблетированная форма монтелукаста, а также возможность однократного приема в сутки позволяют эффективно применять этот препарат у детей и достичь хорошего комплаенса, особенно при стероидофобии родителей пациентов. Наличие такой альтернативы важно для пациента и врача, учитывая что в последних рекомендациях GINA для детей 5 лет и младше кромоны уже не предлагаются для лечения легкой астмы вследствие недостаточной их эффективности. АЛР обладают достаточно хорошим профилем безопасности и минимальными побочными эффектами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / Под общей ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. — М., 2008–2009. — С. 92–158.
2. GINA. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2008.
3. Bacharier L.B. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy*. — 2008. — V. 65. — P. 5–34.
4. Muijsers R.B., Noble S. Spotlight on montelukast in asthma in children 2–14 years of age // *Am. J. Respir. Med.* — 2002. — V. 1. — P. 225–228.
5. Алиева Н.Г., Омеляновский В.В., Пронина С.А. Применение антагонистов лейкотриенов для лечения бронхиальной астмы // *Фарматека*. — 2002. — № 4.
6. Lu S., Reiss T.F. The dose selection of montelukast sodium (MK-0476) // *Eur. Resp. Rev.* — 1998. — V. 8. — P. 361–365.
7. Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma // *Clin. Ther.* — 2008. — V. 30. — P. 1026–1035.
8. Jartti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? // *Eur. J. Pediatr.* — 2008. — V. 167. — P. 737–738.
9. Hakim F., Vilozni D., Adler A. et al. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children // *Chest*. — 2007. — V. 131. — P. 180–186.
10. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics*. — 2001. — V. 108. — P. 48.
11. Bisgaard H., Nielsen K.G. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — V. 162. — P. 187–190.
12. Johnston N.W., Mandhane P.J., Dai J. et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy // *Pediatrics*. — 2007. — V. 120. — P. 702–712.
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger. — 2009. Available at www.ginasthma.org.
14. Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L. et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions // *Pediatr. Pulmonol.* — 2009. — V. 44. — P. 568–579.