



Место антагониста лейкотриеновых рецепторов в терапии детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

Д.м.н., проф. Н.А. ГЕППЕ, к.м.н. И.М. ФАРБЕР

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) и кромоглин в ингаляционной форме являются наиболее часто назначаемыми препаратами у детей младшего возраста с персистирующей БА. Однако у пациентов из младшей возрастной группы использование ингаляторов либо невозможно вообще, либо принятая доза может быть подвержена значительным колебаниям из-за трудностей пользования ингалятором. Несмотря на необходимость разработки новых методов терапии для детей дошкольного возраста, доступная информация по применению некоторых препаратов для лечения БА у детей очень ограничена, в частности у детей младше шести лет [2]. Это может быть связано с трудностями оценки новых видов лечения БА у детей дошкольного возраста. Например, исследования по фармакокинетике (а именно по подбору доз препаратов) провести весьма сложно, так как они требуют повторных заборов крови. В связи со сложностями проведения оценки функции внешнего дыхания (ФВД) и пикфлоуметрии у детей первых пяти лет жизни надежных объективных критериев оценки функции дыхательных путей не существует.

В настоящее время не вызывает сомнений ведущая роль в пато-

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в современном обществе. В большинстве случаев БА дебютирует в течение первых трех лет жизни и с наибольшей частотой регистрируется у детей дошкольного возраста.

Возможность клинического применения препаратов для лечения БА у детей в раннем возрасте имеет ряд ограничений: так, например, теофиллины требуют мониторинга их концентраций в крови в связи с близостью терапевтических и токсических концентраций [1].

генезе БА хронического воспаления дыхательных путей, в котором принимают участие различные клетки (эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, альвеолярные макрофаги, тромбоциты) и их медиаторы. Существенная роль в поддержании хронического аллергического воспаления принадлежит лейкотриенам (LT), которые представляют собой продукты метаболизма арахидоновой кислоты [3]. Доказана способность LT повышать тонус бронхиальной мускулатуры человека, и она в несколько раз сильнее, чем у ацетилхолина и гистамина [4]. В настоящий момент установлено, что LT синтезируются из арахидоновой кислоты, которая вы-

свобождается при иммунологической или неиммунологической стимуляции различных клеток, участвующих в воспалении (см. рис.). Арахидоновая кислота может подвергаться дальнейшим метаболическим превращениям как с помощью циклооксигеназной системы (с образованием простагландинов и тромбоксанов), так и с помощью системы ферментов 5-липоксигеназы (5-ЛО) (с образованием лейкотриенов). 5-ЛО разрушается и инактивируется после превращения арахидоновой кислоты в LT. Естественным промежуточным продуктом в ходе функционирования ферментной системы 5-ЛО является лей-

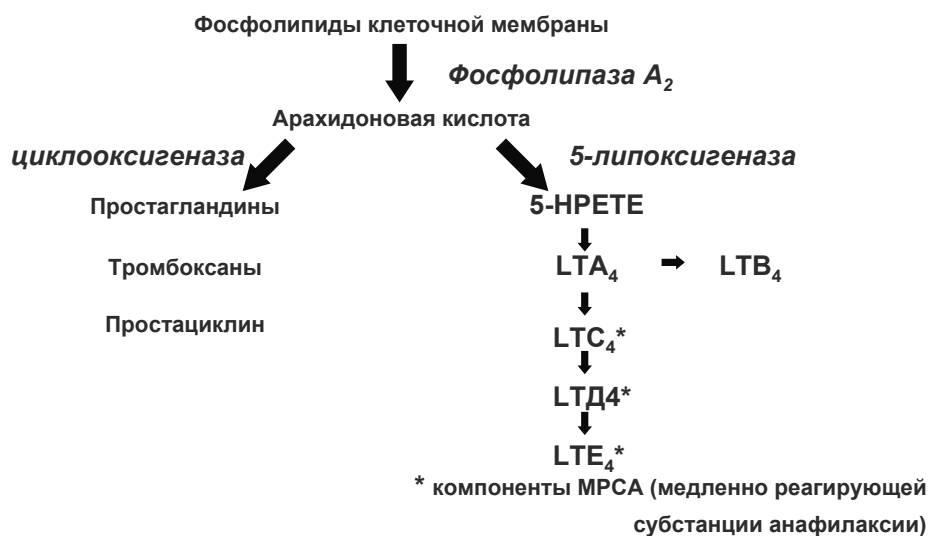


Рис. Синтез цистеиновых лейкотриенов

котриен A₄ (LTA₄) – нестабильный эпоксид, который затем, соединяясь с водой, может превращаться в дигидроксикислый лейкотриен В₄ (LTB₄) или, соединяясь с глутатионом, в цистеиновый лейкотриен С₄ (LTC₄). Далее LTC₄ с помощью гамма-глутамилтрансферазы преобразуется в LTD₄ и затем с помощью дипептидаз – в LTE₄, который подвергается дальнейшим метаболическим превращениям. Синтезировать LTC₄ способны эозинофилы, базофилы, тучные клетки и альвеолярные макрофаги; нейтрофилы синтезируют преимущественно LTB₄ [5].

Основные биологические свойства цистеиновых ЛТ (бронхоконстрикторное действие, хемотаксический эффект, способность резко стимулировать секрецию слизи, вызывать отек слизистой оболочки бронхов, снижать активность мерцательного эпителия) позволили выделить их в группу наиболее важных ключевых медиаторов, обуславливающих формирование основных компонентов патофизиологического процесса при БА и аллергическом рините (АР). Цистеиновые ЛТ (LTC₄, LTD₄, LTE₄) опосредуют свое действие через рецепторы на поверхности клеток. Выделяют субтип 1 и субтип 2 цистеиновых лейкотриеновых рецепторов (CysLT). Стимуляция CysLT субтипа 1 (CysLT₁) лейкотриенами способствует возникновению собственных БА и АР изменений. Это делает цистеиновые ЛТ идеальной мишенью для терапевтического воздействия при аллергических реакциях со стороны как верхних, так и нижних дыхательных путей [6]. ЛТ при БА наряду с функциональными гистофизиологическими изменениями могут также обуславливать морфологические изменения в стенке бронха (повышение массы гладкой мускулатуры бронхов, субэпителиальный фиброз, отек, повреждение эпителиальной выстилки бронхиального дерева, обструкции бронхов, гиперреактивности бронхов и воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, повышение секреции бронхиальной слизи) [7]. Антилейкотриеновые препараты, обладающие селективным действием, блокирующие эффекты (антагонисты лейкотриеновых рецепторов) или ингибирующие синтез цистеиновых лейкотриенов (ингибиторы 5-ЛО), явились первыми новыми классами препаратов для лечения БА за последние 20 лет.

PRACTALL. Начальная контролирующая терапия легкой/среднетяжелой БА в сочетании с АР у детей с двухлетнего возраста [8]

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) (200 мг будесонида)	Антагонисты лейкотриенов
Первая линия терапии персистирующей астмы	Альтернативная первая линия терапии
Когда астма не контролируется адекватно	Доказаны как начальная контролирующая терапия легкой астмы
Атопия, нарушения легочной функции предполагают хороший ответ	У детей младше 10 лет с высоким уровнем лейкотриенов в моче предполагают хороший ответ на антилейкотриеновые препараты
Если контроль недостаточный, доза ИКС повышается или добавляются β ₂ -агонисты длительного действия или лейкотриены	Для больных, которые не могут пользоваться ИКС или отказываются от них
Если у старших детей симптомы исчезают, лечение можно отменить. Есть доказательства об отсутствии модифицирующей роли ИКС на заболевание после прекращения лечения у дошкольников	Используются как дополнение к ИКС
	Предполагаются для вирусиндуцированной астмы
	У детей с шести месяцев
	Особенно показаны при сопутствующем АР

иниловых лейкотриеновых рецепторов (CysLT). Стимуляция CysLT субтипа 1 (CysLT₁) лейкотриенами способствует возникновению собственных БА и АР изменений. Это делает цистеиновые ЛТ идеальной мишенью для терапевтического воздействия при аллергических реакциях со стороны как верхних, так и нижних дыхательных путей [6].

ЛТ при БА наряду с функциональными гистофизиологическими изменениями могут также обуславливать морфологические изменения в стенке бронха (повышение массы гладкой мускулатуры бронхов, субэпителиальный фиброз, отек, повреждение эпителиальной выстилки бронхиального дерева, обструкции бронхов, гиперреактивности бронхов и воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, повышение секреции бронхиальной слизи) [7]. Антилейкотриеновые препараты, обладающие селективным действием, блокирующие эффекты (антагонисты лейкотриеновых рецепторов) или ингибирующие синтез цистеиновых лейкотриенов (ингибиторы 5-ЛО), явились первыми новыми классами препаратов для лечения БА за последние 20 лет.

В 2008 г. был опубликован международный документ PRACTALL (Международный доклад по диагностике и лечению БА и АР у детей), в котором впервые даны рекомендации по лечению антагонистами лейкотриеновых рецепторов (монтелукастом) в качестве монотерапии при легкой/среднетяжелой БА с акцентом на сочетание с АР начиная с двухлетнего возраста. С 2009 г. в России монтелукаст (Сингуляр) также зарегистрирован для лечения БА у детей с двух лет. Монтелукаст представляет собой мощный специфический антагонист лейкотриеновых рецепторов, селективно ингибирующий CysLT – LTC₄, LTD₄, LTE₄. Важным преимуществом монтелукаста является простота назначения, так как препарат применяется в форме жевательных таблеток (для детей от 2 до 14 лет) или таблеток, покрытых оболочкой (для



подростков в возрасте от 15 лет и взрослых), один раз в день [8]. Жевательные таблетки монтелукаста в дозе 4 мг рекомендуются детям этой возрастной группы на основании результатов уникальных фармакокинетических исследований [9]. При однократном применении монтелукаста в дозе 4 мг у детей 2–5 лет в течение 12 недель был получен профиль фармакокинетики, сходный с результатами у взрослых при назначении таблеток в дозе 10 мг. Применение монтелукаста длительностью до 3,5 месяцев у взрослых и у детей в возрасте от 6 до 14 лет не вызывает тахифилаксии [10]. Для лечения БА монтелукаст рекомендуют принимать вечером перед сном, при лечении АР препарат можно принимать в любое время по желанию пациента и в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов. При сочетании АР и БА пациенты принимают монтелукаст один раз в сутки перед сном. При приеме монтелукаста отмечался быстрый клинический эффект в течение первого дня после приема дозы, на фоне продолжения лечения – со статистически достоверно выраженным снижением содержания эозинофилов по сравнению с группой плацебо ($p = 0,034$). Возможно ли прогнозировать ответ на терапию антилейкотриенами? Известно, что часть детей с легкой/среднетяжелой БА лучше отвечают на терапию антагонистами лейкотриеновых рецепторов, чем на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), что, возможно, связано с тем, что кортикостероиды не оказывают существенного влияния на синтез и высвобождение ЛТ [11] и в силу механизма своего действия не блокируют рецепторы ЛТ. Ранее было показано, что уровень LTE_4 в моче является биомаркером хорошего ответа на терапию антилейкотриеновыми препаратами. Вероятность ответа на терапию антагонистами лейкотриеновых рецепторов у пациентов, у которых

уровень LTE_4 был больше или равен 200 пг/мг креатинина, была в 3,5 раза выше, чем у пациентов, у которых уровень LTE_4 составлял менее 200 пг/мг креатинина [12]. Оказалось, что отношение LTE_4 в моче к оксиду азота в выдыхаемом воздухе (LTE_4/NO) также является предвестником лучшего ответа на монтелукаст, чем на терапию ИГКС, у детей с легкой/среднетяжелой БА (чем больше это отношение, тем лучше ответ на монтелукаст) [13]. В Великобритании [14] 5855 подростков в возрасте 14–18 лет получали монтелукаст в течение 4–6 недель. У 87% пациентов отмечалось уменьшение дневных астматических симптомов, у 89% полностью исчезали ночные симптомы, а у 85% пациентов уменьшались симптомы АР, при этом больные отмечали значительное улучшение качества жизни. Экспериментальные данные показали, что комбинация назальных стероидов (будесонид) и антилейкотриеновых препаратов (монтелукаст) более эффективна в отношении контроля клинических симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей по сравнению с комбинацией назальных стероидов (будесонид) и антигистаминных препаратов (лоратадин). Результаты других исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с аллергической формой БА и сезонным АР комбинированная терапия антигистаминными препаратами и лейкотриенами может быть такой же эффективной, как терапия назальными и ингаляционными кортикостероидами [15]. В открытых перекрестных исследованиях сравнивались преимущества монтелукаста и кромонов [16]. Подавляющее большинство пациентов и их родителей (более 80%) отметили большую удовлетворенность монтелукастом по сравнению с кромонами ($p < 0,001$). Отмечалась большая эффективность монтелукаста, реже имела место досрочная отмена препарата, реже возникали обострения БА, снижа-

лась потребность в использовании β -агонистов. Профиль безопасности и переносимости монтелукаста изучали в двойном слепом многоцентровом международном исследовании в 93 центрах по всему миру, включая 56 центров в США и 21 центр в странах Африки, Европы, Северной Америки и Австралии [17]. 689 детей с БА от 2 до 5 лет были разделены на две группы: дети получали монтелукаст в дозе 4 мг в форме жевательных таблеток или плацебо в течение 12 недель. За период лечения наблюдалось статистически значимое улучшение практически всех параметров контроля БА по сравнению с плацебо. Существенно уменьшались дневные (кашель, хрипы в легких, одышка и ограничение активности) и ночные симптомы БА, увеличилось количество дней без симптомов БА, снизилась потребность в β -агонистах или пероральных кортикостероидах, а также количество эозинофилов в периферической крови. Следует отметить, что клиническая эффективность монтелукаста у ряда пациентов определялась уже с первого дня лечения. Улучшение контроля БА было стабильным в разных возрастных группах у детей разного пола, расы и в разных исследовательских центрах. Приблизительно 90% пациентов завершили исследование, 83% пациента из группы монтелукаста получали монотерапию, 34% продолжали получать монтелукаст в дальнейшем. Эффективность препарата не зависела от приема ИКС и кромонов. Не было выявлено статистически достоверных различий при сравнении общей частоты побочных эффектов и частоты повышения уровней печеночных трансаминаз (2,4% в группе плацебо и 1,6% в группе монтелукаста). Это исследование подтвердило возможности применения монтелукаста в терапии у детей младшей возрастной группы (2–5 лет) с персистирующей БА.

Монтелукаст может предотвращать бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой. В рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании изучали профилактический эффект комбинаций флутиказона с монтелукастом и сальметеролом для предотвращения снижения FEV₁ после физической нагрузки у детей 6–14 лет с персистирующей астмой и бронхоспазмом, вызванным физическим усилием. Оказалось, что на фоне комбинации флутиказона с монтелукастом снижение FEV₁ после физической нагрузки было значительно меньше, чем на фоне комбинации флутиказона с сальметеролом, и восстановление происходило быстрее, а ответ на бронхолитик короткого действия после физической нагрузки был существенно выше [18].

У детей младшей возрастной группы (до 5 лет) часто выявляются интермиттирующие симптомы (т.е. длительные бессимптомные периоды, чередующиеся с эпизодами БА, которые обычно связаны с респираторной инфекцией) [19]. Остается неясным вопрос, является ли интермиттирующая БА вариантом персистирующей БА легкого течения или отдельным состоянием, в частности реактивным заболеванием дыхательных путей, связанным с вирусной инфекцией.

Признание важности воспаления, лежащего в основе патогенеза БА, привело к появлению рекомендаций, предписывающих контролируемую терапию ИКС у всех пациентов с персистирующей БА [20]. Результаты проводимых ранее исследований показали, что регулярное применение ИКС у детей, страдающих интермиттирующей БА, индуцированной вирусной инфекцией, не влияет ни на риск, ни на частоту появления хрипов в легких [21]. Хотя применение системных кортикостероидов при обострении может снизить количество госпитализаций, применение ИГКС в поддерживающих дозах не показало значимых, ста-

бильных клинических преимуществ при БА, индуцированной вирусной инфекцией [22].

В настоящее время имеются доказательства того, что ЛТ играют ключевую роль в патогенезе респираторных заболеваний, индуцированных вирусной инфекцией. Было выявлено повышение концентраций LTC₄ в назофарингеальной области у детей младшей возрастной группы с поражениями нижних дыхательных путей, связанными с вирусной инфекцией, по сравнению с пациентами, у которых отмечались лишь симптомы со стороны верхних отделов дыхательных путей [23]. Эти изменения, которые обнаруживаются до 4 недель после дебюта респираторного заболевания, индуцированного вирусной инфекцией, указывают на необходимость длительного лечения.

Возможность успешного лечения легкой интермиттирующей формы БА препаратами, предназначенными для контроля симптомов болезни, продемонстрированы в нескольких исследованиях.

Исследование PREVIA (PREvention of Virally Induced Asthma) было спланировано как двойное слепое многоцентровое в параллельных группах с целью изучения значения монтелукаста (антагониста лейкотриеновых рецепторов) для профилактики обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет с эпизодическими симптомами БА в анамнезе [22]. Включались пациенты с обострениями БА, связанными с респираторными инфекциями, и минимально выраженными симптомами между эпизодами. Пациенты получали монтелукаст в дозах 4 или 5 мг (в зависимости от возраста) (n = 278) или плацебо (n = 271) один раз в день в течение 12 месяцев.

Исследование вирусов в назальном секрете проводилось у всех пациентов независимо от наличия респираторной инфекции с помощью полимеразной цепной реакции. Были выявлены риновирусы (27,6%), коронавирусы (OC43, 229E) (9,0%), респираторный син-

цитиальный вирус (РСВ) (8,3%), а также энтеровирусы, вирусы гриппа (АН1, АН3, В), парагриппа (типы 1, 2 и 3), пневмовирусы, аденовирусы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

В исследование было включено 549 пациентов: 278 пациентов получали монтелукаст и 271 пациент – плацебо. Средняя ежегодная частота обострений БА в течение 12 месяцев в группе монтелукаста составила 1,6 и снизилась на 31,9% по сравнению с 2,34 в группе плацебо (p < 0,001). Монтелукаст статистически значимо снижал общую частоту применения кортикостероидов на 39,8% (p = 0,027) по сравнению с плацебо. В течение года в среднем только 5% пациентов были госпитализированы в связи с БА: 4,2% в группе монтелукаста и 5,8% в группе плацебо. Ни в одной из групп не было зафиксировано серьезных побочных эффектов.

Эффекты лечения монтелукастом были стабильными в течение всего года, что позволяет говорить о статистически значимом эффекте монтелукаста на частоту обострений БА, обусловленных инфекциями дыхательных путей, у детей в возрасте от 2 до 5 лет [24]. Нет четких доказательств, что данная терапия должна регулярно применяться в течение всего года, и в связи с сезонностью обострений лечение монтелукастом предполагается начинать до сезона вирусных инфекций.

Сходные результаты опубликованы в работе Н. Bisgaard, А. Swern по использованию монтелукаста в течение 12 недель у детей в возрасте от 2 до 5 лет с интермиттирующей БА [20]. У детей, получавших монтелукаст, снижалась частота приступов БА на 24,5%, а также частота обострений, увеличивалась продолжительность ремиссии. Уменьшался процент пациентов, нуждающихся в ИКС (на 30%) и применении β-агонистов (на 40%), по сравнению с плацебо.

Известно, что пик госпитализации вследствие обострения астмы у детей приходится на ран-



нюю осень, когда они возвращаются в школу. Чтобы определить эффективность терапии монтелукастом с профилактической целью при возвращении детей в школу (в плане снижения обострений астмы в это время года), было проведено рандомизированное мультицентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование среди детей 6–14 лет с БА. Терапию монтелукастом в дозе 5 мг 1 раз в день начинали на ночь перед первым посещением школы и продолжали в течение 8 недель. При этом разрешалось продолжать прием ИГКС [4].

Несомненно важным вопросом является долгосрочная безопасность монтелукаста у детей раннего возраста [25]. Сравнение безопасности терапии монтелукастом один раз в день в дозе 4 мг в форме жевательных таблеток на ночь (n = 288) и стандартной терапии, включавшей кортикостероиды и кромоглин (n = 119), у детей в возрасте от 2 до 5 лет с БА показало сходный общий профиль безопасности монтелукаста со стандартным лечением за период до 406 дней. Наиболее частыми побочными эффектами в группе монтелукаста и в группе стандартной терапии были кашель (22,2 и 10,1%), симптомы БА (42,7 и 46,2%), лихорадка (36,5 и 28,6%), фарингит (22,9 и 16,8%), инфекции верхних дыхательных путей (40,6 и 40,3%). Важно отметить, что долгосрочное применение монтелукаста является безопасным у детей с БА.

В исследовании В. Кногг и соавт. (689 детей с БА в возрасте от 2 до 5 лет, получавших монтелукаст и плацебо) к наиболее частым были отнесены побочные эффекты, которые развивались у 8% пациентов или более в любой группе лечения [10]. Клинически значимых различий между группами при оценке общей частоты клинических побочных эффектов выявлено не было. Наиболее часто встречались следующие побоч-

ные эффекты: обострения БА (у 30% пациентов в группе монтелукаста и у 38% в группе плацебо), повышение температуры (у 27% в обеих группах), инфекции верхних дыхательных путей (у 27 и 28% соответственно), рвота (у 16 и 20%), фарингит (у 12 и 15%), кашель (у 13 и 11%), боль в животе (у 11 и 9%), диарея (у 10 и 8%). Статистически значимых различий между группами лечения при оценке частоты лабораторных побочных эффектов выявлено не было: изменение лабораторных показателей было у 13 (5,4%) пациентов в группе плацебо и у 16 (3,5%) пациентов, получавших монтелукаст. Важно отметить, что статистически значимых различий между группами лечения при оценке частоты повышения уровней сывороточных трансаминаз зафиксировано не было. Лишь один пациент прекратил участие в исследовании в связи с повышением уровня щелочной фосфатазы.

У троих детей имела место передозировка лекарственного препарата в дозе 52–72 мг (13–18 таблеток) в связи с тем, что лица, осуществлявшие наблюдение за пациентами, держали препарат в пределах досягаемости детей, поэтому эти пациенты были исключены из исследования. Клинические побочные эффекты при передозировке у этих детей включали жажду (1), мидриаз (1) и сонливость (1). Изменений лабораторных показателей обнаружено не было. В течение 24 часов после приема препарата состояние детей восстановилось.

Интересные данные получены при оценке безопасности и эффективности монтелукаста в лечении рецидивирующих респираторных симптомов после перенесенного бронхиолита, вызванного РСВ. Из 979 детей монтелукаст получали 327 (в дозе 4 мг) и 324 (в дозе 8 мг) пациента, плацебо – 328 детей. Не выявлено статистически значимых различий при сравнении монтелукаста в дозах 4 и 8 мг и плацебо по количеству дней без симпто-

мов бронхиолита, а также по количеству дней, в течение которых не было кашля, не требовался прием β -агонистов, а также частое использование системных кортикостероидов. В трех группах были зарегистрированы такие клинические побочные эффекты, как диарея (у 19,7; 15,0 и 12,9%), повышение температуры (у 28,3; 24,8 и 27,4%), назофарингит (у 20,6; 19,4 и 20,8%), ринит (у 20,0; 18,8 и 18,2%) и инфекции верхних дыхательных путей (у 27,3; 25,1 и 29,6%). Среди серьезных клинических побочных эффектов были отмечены бронхиолит (у 2,5; 2,2 и 3,8%), гастроэнтерит (у 2,5; 1,9 и 2,8%), пневмония (у 1,6; 2,8 и 1,3%), передозировка (у 2,5; 1,3 и 0,9%) и случайная передозировка (у 0,6; 1,3 и 0,6%). Из лабораторных показателей выявляли повышение уровней аланинаминотрансферазы (у 0,3; 0,6 и 0,3%), щелочной фосфатазы (у 0,0; 0,6 и 0,0%), аспаратаминотрансферазы (у 0,3; 0,6 и 0,0%) и кальция (у 0,3;

0,0 и 0,0%). Два пациента умерли в период проведения исследования, однако ни один из этих случаев не был связан с терапией исследуемым препаратом. По сравнению с плацебо прием монтелукаста (4 мг в день) приводил к существенному сокращению срока госпитализации и снижению тяжести клинической картины, статистически значимо уменьшал симптомы и частоту обострений бронхиолита у этих детей [16, 26].

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у детей с респираторны-

Назначение монтелукаста детям с бронхиолитом, вызванным РСВ, существенно снижало в дальнейшем, в отличие от плацебо, эпизоды рецидивирующего свистящего дыхания и уровень дегрануляции эозинофилов.

ми симптомами бронхоолита после перенесенной РСВ-инфекции оценивалась безопасность монтелукаста в дозах 4 и 8 мг. В этом исследовании 952 ребенка в возрасте от трех месяцев до двух лет получали монтелукаст в дозах 4 и 8 мг и плацебо один раз в день в течение 24 недель. Статистически значимых различий между группами с одним или более клиническими побочными эффектами, а также побочными эффек-

тов БА. При каждом последующем обострении пациенты получали одинаковый препарат. Количество обращений в отделения неотложной помощи снизилось на 45,6% ($p < 0,05$). Общие расходы здравоохранения на неотложную помощь уменьшились на 23,6% ($p < 0,01$); длительность пропусков занятий в школе снизилась на 36,6% ($p < 0,01$), время, в течение которого родители пропускали работу, сократилось на 9,4% ($p < 0,05$). Таким образом, проведение короткого курса монтелукаста сразу после появления первых симптомов БА оказывает положительный эффект на последующее ее течение.

По данным наших наблюдений, монотерапия монтелукастом в течение двух лет курсами по 2–3 месяца эффективна у детей шести лет с БА и АР легкой и средней тяжести [6]. Был показан стойкий клинический эффект в отношении симптомов как БА, так и АР, отмечалось удлинение периодов ремиссии БА и АР, снижение частоты ОРВИ у наблюдаемых детей; улучшение ФВД; снижение частоты использования бронхолитиков и дозы базисных препаратов (кромонаов, ИГКС), повышение толерантности к физической нагрузке.

На сегодняшний день известно несколько исследований применения монтелукаста у детей первых двух лет жизни в виде гранул для перорального приема (эта форма зарегистрирована для применения в США и многих странах Европы, но пока не зарегистрирована в России). Так, 175 пациентам с БА от 6 месяцев до 2 лет назначался монтелукаст в дозе 4 мг (плацебо получал 81 ребенок) один раз в день с яблочным пюре вечером в течение 6 недель. При применении монтелукаста реже наблюдалось нарастание тяжести симптомов БА (18,9%) по сравнению с плацебо (22,2%). Также наблюдалась высокая безопасность лечения по клиническим и лабораторным показателям. Разли-

чий между группами по уровню трансaminaз до и после лечения выявлено не было [19].

Изучение безопасности и переносимости пероральных гранул монтелукаста в дозе 4 мг один раз в день у детей в возрасте от 6 месяцев до двух лет и 7 месяцев с БА или астматическими симптомами ($n = 175$) показало хорошую переносимость при применении в течение трех месяцев. В сравнении с детьми, которые получали стандартное лечение такими ингаляционными препаратами, как кромолин, недокромил, кортикостероиды, статистически значимых различий при оценке клинических и лабораторных побочных эффектов выявлено не было [28]. В последнее время появилась информация о монтелукасте для ингаляционного применения (в настоящее время это только данные исследований). В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании оценили переносимость и бронходилатирующий эффект монтелукаста при ингаляционном применении в зависимости от дозы у 68 больных астмой 15–65 лет. Монтелукаст доставлялся с помощью порошкового ингалятора в дозировке от 25 до 1000 мкг. По сравнению с плацебо ингаляции монтелукаста в дозах 100, 250 и 1000 мкг существенно увеличивали ОФВ₁. Значимых побочных эффектов выявлено не было. Переносимость ингаляционного монтелукаста не отличалась от таковой для плацебо [25].

Таким образом, сегодня определено важное место монтелукаста в лечении БА у детей, что отмечено как в ряде международных рекомендаций, так и в Российской национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008). Изучение международного и приобретение собственного опыта применения монтелукаста у детей с двух лет позволит существенно улучшить эффективность ведения детей с БА и АР начиная с раннего возраста. ☺

Сегодня определено важное место монтелукаста в лечении БА у детей, что отмечено как в ряде международных рекомендаций, так и в Российской национальной программе «Бронхиальная астма у детей»

тами, связанными с приемом исследуемого препарата, лабораторными побочными эффектами и частотой досрочного окончания лечения выявлено не было. Обе дозы монтелукаста были безопасными у детей первых двух лет жизни. Назначение монтелукаста детям с бронхоолитом, вызванным РСВ, существенно снижало в дальнейшем, в отличие от плацебо, эпизоды рецидивирующего свистящего дыхания и уровень дегрануляции эозинофилов [27].

Важной проблемой, которую решают врачи при назначении терапии детям с БА, является длительность назначаемого лечения. При интермиттирующей БА у детей предлагается короткий курс монтелукаста [3]. В течение года определяли влияние короткого курса терапии монтелукастом на тяжесть острых эпизодов БА у 201 пациента с интермиттирующей БА по сравнению с плацебо у 104 пациентов. Лечение начиналось при появлении первых симптомов БА или вирусной инфекции верхних дыхательных путей и проводилось в течение семи и более дней или до двух суток после разрешения симпто-

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, 4 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириносensивных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидается польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутри 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 аллергическим ринитом.** Дозировка для детей в возрасте 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 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.

ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.merc.com
Copyright © Merc Sharp & Dohme Corp., подразделение Merc & Co., Inc., Уайтхаус-Стрейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

[†]СИНГУЛЯР[®] – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, 02-2013-SGA-02-2011-RUS-014-JA

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. Данные 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. Данные, свидетельствующие 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 moutelulakast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.



Н.А. ГЕППЕ, И.М. ФАРБЕР

Место антагониста лейкотриеновых рецепторов в терапии детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

1. Российская национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 2008.
2. *Генне Н.А., Колосова Н.Г.* Современная стратегия лечения детей с бронхиальной астмой // Пульмонология. 2006. № 3. С. 113–118.
3. *Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Усень Л.И., Божатова М.П.* Терапия персистирующего аллергического ринита // Лечащий врач. 2010. № 6.
4. *Weiss K.B., Gern J.E., Johnston N.W. et al.* The Back to School asthma study: the effect of montelukast on asthma burden when initiated prophylactically at the start of the school year // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2010. Vol. 105. № 2. P. 174–181.
5. *Modgill V., Badyal D.K., Verghese A.* Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 32. № 9. P. 669–674.
6. *Генне Н.А. и др.* Результаты лечения детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом антагонистами лейкотриеновых рецепторов в сочетании с интервальными гипоксическими тренировками // Вопросы практической педиатрии. 2009. № 3. С. 28–33.
7. *Балаболкин И.И. и др.* Эффективность лечения монтелукастом детей с бронхиальной астмой // Consilium medicum. М., 2006. № 3. С. 35–38.
8. *8. PRACTALL consensus report: Diagnosis and treatment of asthma in childhood* // Allergy. 2008. Vol. 63. P. 5–34.
9. *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. Vol. 108. № 3. P. E48.
10. *Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al.; Pediatric Montelukast Study Group.* Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial // JAMA. 1998. Vol. 279. № 15. P. 1181–1186.
11. *Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M. et al.* Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171. № 4. P. 315–322.
12. *Rabinovitch N., Graber N.J., Chinchilli V.M. et al.* Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 3. P. 545–551.
13. *Cai C., Yang J., Hu S. et al.* Relationship between urinary cysteinyl leukotriene E4 levels and clinical response to antileukotriene treatment in patients with asthma // Lung. 2007. Vol. 185. № 2. P. 105–112.
14. *Stelmach I. et al.* The effect of montelukast and different doses of budesonide on IgE serum levels and clinical parameters in children with newly diagnosed asthma // Pulm. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 18. № 5. P. 374–380.
15. *Peroni D., Bodini A., Miraglia Del Giudice M. et al.* Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens // Allergy. 2005. Vol. 60. № 2. P. 206–210.
16. *Bisgaard H. for the Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus.* A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol. 167. P. 379–383.
17. *Kemp J.P., Skoner D.P., Szefer S.J. et al.* Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999. Vol. 83. P. 231–239.
18. *Fogel R.B., Rosario N., Aristizabal G. et al.* Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2010. Vol. 104. № 6. P. 511–517.
19. *Migoya E., Kearns G.L., Hartford A. et al.* Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6 to 24 months old // J. Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 44. № 5. P. 487–494.
20. *Bisgaard H. et al.* Efficacy of montelukast in patients aged 2 to 5 years with mild asthma // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 24 (Suppl. 48). P. 2350.
21. *Robertson C.F. et al.* Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empt Study // 100th International Conference American Thoracic Society, May 21–26, 2004, Orlando, Florida, USA. Abstract. P. A53.
22. *Bisgaard H. et al.* Montelukast reduces viral-induced asthma exacerbations: The PREVIA Study // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 24. P. 212s.
23. *Ducharme F.M., Di Salvo F.* Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children // Cochrane Database 9/st Rev. 2004. № 1. CD002314.
24. *The Childhood Asthma Management Program Research Group.* Longterm effect of budesonide or nedocromil in children with asthma // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. P. 1054–1063.
25. *Philip G., Pedinoff A., Vandormael K. et al.* A phase I randomized, placebo-controlled, dose-exploration study of single-dose inhaled montelukast in patients with chronic asthma // J. Asthma. 2010. Vol. 47. № 10. P. 1078–1084.
26. *Bisgaard H. et al.* Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 178. № 8. P. 854–860.
27. *Kim C.K., Choi J., Kim H.B. et al.* A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation // J. Pediatr. 2010. Vol. 156. № 5. P. 749–754.
28. *Van Adelsberg J. et al.* Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21. № 6. P. 971–979.

М.Д. ВЕЛИКОРЕЦКАЯ, Л.С. СТАРОСТИНА

Выбор топических средств для лечения заболеваний полости рта и глотки у детей с хронической патологией

1. *Учайкин В.Ф.* Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей (стандарты терапии) // Детский доктор. 1999. № 1.
2. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика» / Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2002.
3. *Chalumeau M., Salannave B., Assathiany R. et al.* Connaissance et application par des pediatres de ville de la conference de consensus sur les rhinopharyngites aiguës de l'enfant // Arch. Pediatr. 2000; 7 (5), 481–488.
4. *Романенко А.И.* Течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: М. 1988.
5. *Страчунский Л.С., Богомильский А.Н.* Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита // Детский доктор. 2000. № 3. С. 32–33.
6. *Арешев Г.П.* Острый фарингит: лечение и перспективы экспресс-диагностики стрептококковой инфекции // Электр. ресурс: <http://www.ditrix.ru/index.htm>.
7. *Полякова Т.С., Полякова Е.П.* Хронический тонзиллит: диагностика, лечение, профилактика // РГМУ. Электр. ресурс: <http://www.lorhelp.ru/articles/show.html?id=108>.
8. *Николаев М. П., Каримова Ф. С.* Современные топические средства для лечения острых респираторно-вирусных и воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // МНПЦ оториноларингологии Комитета здравоохранения Москвы