

Н.А.Генне, И.М.Фарбер

Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни

ГОУ ВПО "Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова": 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, 19

N.A. Genne, I.M. Farber

Use of antileukotriene antagonist montelukast for treatment of asthma in infants

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, montelukast, therapy, children.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, монтелукаст, лечение, дети.

В большинстве случаев бронхиальная астма (БА) дебютирует в течение первых 3 лет жизни и с наибольшей частотой регистрируется у детей дошкольного возраста. Клиническая эффективность препаратов для лечения БА, применяемых в этой возрастной группе, имеет ряд ограничений. Так, теофиллины требуют мониторинга их содержания в крови в связи с близостью терапевтических и токсических концентраций [1]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и кромоглин в ингаляционной форме являются наиболее часто назначаемыми препаратами у детей младшего возраста с персистирующей БА; однако у пациентов из младшей возрастной группы принятая доза может быть подвержена значительным колебаниям из-за трудностей с использованием ингаляторов [2]. Кроме того, при длительном применении высоких доз иГКС у детей было отмечено замедление роста костей скелета в длину.

Несмотря на назревшую необходимость в разработке новых методов терапии детей дошкольного возраста, доступная информация по применению некоторых препаратов для лечения БА у детей, в частности младше 6 лет, очень ограничена [3]. 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, т. к. они требуют повторных заборов крови. В связи со сложностями исследования функции внешнего дыхания и пикфлоуметрии у детей дошкольного возраста не существует надежных критериев оценки функции дыхательных путей.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов явились первыми (за последние 20 лет) препаратами из нового класса лекарственных средств, обладающих селективным действием. К ним относятся монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст и zileтон, блокирующие эффекты или ингибирующие синтез цистеиновых лейкотриенов, которые играют важную роль

в патогенезе БА. Цистеиновые лейкотриены обладают провоспалительным эффектом, следствием которого является бронходилатация, усиление секреции слизи, увеличение сосудистой проницаемости и миграции эозинофилов к дыхательным путям [4]. При этом терапия кортикостероидами, по всей видимости, не оказывает влияния на синтез и высвобождение лейкотриенов.

Монтелукаст представляет собой мощный специфический антагонист лейкотриеновых рецепторов, который селективно ингибирует CysLT-рецепторы цистеиновых лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄) эпителия дыхательных путей, а также предотвращает у больных БА бронхоспазм, обусловленный вдыханием цистеинового лейкотриена LTD₄. Для купирования бронхоспазма, спровоцированного LTD₄, достаточно 5 мг препарата. Важным преимуществом монтелукаста является простота назначения, т. к. препарат применяется в форме жевательных таблеток 1 раз в день. Показаниями к применению монтелукаста у детей, начиная с 2-летнего возраста, являются профилактика и длительное лечение БА, контроль дневных и ночных симптомов заболевания, облегчение симптомов аллергического ринита — АР (сезонного и круглогодичного). Дозировка для детей 2–5 лет — 1 таблетка 4 мг в сутки. Для лечения БА препарат следует принимать на ночь, при лечении АР доза может приниматься в любое время, по желанию пациента, в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов. При сочетании АР и БА пациенты должны принимать по 1 таблетке на ночь.

Ранее эффективность монтелукаста у детей в возрасте 6–14 лет была доказана в международных клинических исследованиях [5–7], однако в России к настоящему времени уже накоплен и собственный опыт применения монтелукаста у детей этой возрастной группы. Так, по нашим данным, монотерапия монтелукастом была эффективна у детей 6 лет с БА и АР легкой и средней степени тяжести. В течение

20 мес. было проведено 4 3-месячных курса терапии монтелукастом с интервалами в 2–4 мес. [8]. Показан стойкий клинический эффект как в отношении симптомов БА, так и АР, снижение дозы базисных препаратов (кромонаов, иГКС). Важно отметить безопасность длительного применения препарата: использование монтелукаста в исследованиях длительностью до 140 нед. у взрослых и до 80 нед. у детей 6–14 лет не вызывало тахифилаксии и изменения профиля безопасности [5].

Профиль безопасности и переносимости монтелукаста у детей 2–5 лет изучали по результатам многоцентрового рандомизированного исследования, в котором пациенты с разной степенью тяжести БА получали жевательные таблетки монтелукаста в дозе 4 мг или плацебо 1 раз в день на ночь в течение 12 нед. [9]. Из 650 исходно обследованных пациентов были отобраны 395 с БА легкого и среднетяжелого течения (258 пациентов получали монтелукаст и 137 – плацебо). За период лечения наблюдалось статистически значимое улучшение практически всех параметров контроля над 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 выявлялась с 1-го дня лечения. Улучшение контроля над БА было стабильным в разных возрастных группах у детей разного пола, расы и в разных исследовательских центрах. Приблизительно 90 % пациентов завершили исследование. 83 % пациентов получили монотерапию монтелукастом, 34 % продолжили получать монтелукаст в дальнейшем. Эффективность монтелукаста не зависела от приема иГКС и кромонаов. Не было выявлено статистически достоверных различий при сравнении общей частоты побочных эффектов и частоты повышения уровня печеночных трансаминаз (2,4 % – в группе плацебо и 1,6 % – в группе монтелукаста). Это исследование подтвердило возможность применения монтелукаста у детей младшей возрастной группы (2–5 лет) с персистирующей БА.

Сходные результаты были получены в двойном слепом многоцентровом международном исследовании *V. Knorr et al.* [10]. Из 1 148 пациентов с БА 689 детей были в возрасте 2–5 лет. Монтелукаст и плацебо назначались 1 раз в день перед сном во время или вне приема пищи. Исследование было проведено в 93 центрах, в числе которых 56 центров США и 21 центр стран Африки, Австралии, Европы, Северной Америки, в период с 29.12.97 по 28.03.99. Из 689 пациентов 2–5 лет, включенных в исследование, 228 детей получали плацебо и 461 – монтелукаст.

В течение 12 нед. лечения процент дней с симптомами БА был статистически значимо ниже ($p = 0,012$), а процент дней без симптомов БА – статистически достоверно выше ($p = 0,002$) в группе монтелукаста

по сравнению с группой плацебо. Более того, улучшение общей оценки по шкале дневных и ночных симптомов БА, оценки индивидуальных симптомов (кашля, хрипов в легких, нарушения дыхания и ограничения активности) было статистически достоверно более выраженными ($p = 0,05$) в группе монтелукаста. Число дней, когда требовалось использование β -агонистов, и процент пациентов, которым требовалось применение пероральных кортикостероидов при обострении, были статистически значимо ниже в группе детей, получавших монтелукаст.

С точки зрения клинической эффективности монтелукаст характеризуется быстрым развитием эффекта (в течение 1 дня после приема дозы). Различия в средних значениях после приема 1-й дозы монтелукаста и плацебо в течение всего периода лечения (12 нед.) были статистически значимыми ($p = 0,17$). В ходе исследования было выявлено статистически достоверное выраженное снижение содержания эозинофилов у детей, получавших монтелукаст ($p = 0,034$ по сравнению с группой плацебо).

К наиболее частым побочным эффектам были отнесены те, которые развивались у ≥ 8 % пациентов в любой группе лечения. Клинически значимых различий между группами при оценке общей частоты клинических побочных эффектов выявлено не было. Наиболее часто сообщалось о следующих побочных эффектах: обострение БА (у 30 % пациентов в группе монтелукаста и у 38 % в группе плацебо), повышение температуры (у 27 % в обеих группах), инфекции верхних отделов 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 выявлено у 13 (5,4 %) пациентов в группе плацебо и у 16 (3,5 %) больных, получавших монтелукаст; различия по частоте повышения уровня сывороточных трансаминаз были статистически не достоверными. Участие в исследовании в связи с побочными эффектами прекратили 23 пациента: 7 (3,1 %) из группы плацебо и 16 (3,5 %) из группы монтелукаста. Причинами прекращения участия в исследовании в группе плацебо стали симптомы БА (3), появление сыпи (2), развитие гепатита А (1), передозировка (1); в группе монтелукаста: симптомы БА (9), передозировка (4), появление сыпи (1), парестезий (1), гастро-эзофагеального рефлюкса и ветряной оспы – у 1 пациента. Передозировка препаратов в обеих группах имела место в связи с тем, что лица, осуществлявшие наблюдение за пациентами, держали препарат в зоне досягаемости детей. 1 ребенок из группы плацебо и 4 детей из группы монтелукаста проглотили 52–72 мг (13–18 таблеток), вследствие чего были исключены из исследования. У них наблюдались следующие побочные эффекты: жажда (3), мидриаз (2) и сонливость (3). Изменений лабораторных показателей обнаружено не было. В течение 24 ч после приема препарата (передозировки)

дети полностью выздоровели (побочных эффектов не отмечалось).

Таким образом, применение монтелукаста (в форме жевательных таблеток) в дозе 4 мг 1 раз в день по сравнению с плацебо позволяет добиться улучшения всех клинических параметров БА у детей в возрасте 2–5 лет с персистирующей БА.

Несомненно, важным вопросом является безопасность долгосрочного применения монтелукаста у детей раннего возраста [11]. Проведено сравнение безопасности монтелукаста (в форме жевательных таблеток) в дозе 4 мг при 1-кратном приеме на ночь ($n = 288$) и стандартной терапии, включавшей в себя кортикостероиды и кромоглин ($n = 119$) у детей в возрасте 2–5 лет с БА. Пациенты получали монтелукаст от 26 до 406 дней. Общий профиль безопасности монтелукаста был сходным со стандартной терапией. Наиболее частыми побочными эффектами в группах монтелукаста и стандартной терапии были кашель (22,2 % vs 10,1 %), симптомы БА (42,7 % vs 46,2 %), лихорадка (36,5 % vs 28,6 %), фарингит (22,9 % vs 16,8 %) и инфекции верхних отделов дыхательных путей (40,6 % vs 40,3 %). Частота досрочного прекращения лечения в связи с побочными эффектами также была сходной в обеих группах. Авторы сделали заключение о том, что долгосрочное применение монтелукаста является безопасным у детей с БА.

Следует отметить, что рандомизированные контролируемые исследования по лечению БА у детей дошкольного возраста очень малочисленны. Некоторые из опубликованных исследований включали в себя небольшое число пациентов. Проведение сравнения между исследованиями является сложной задачей и в связи с разным дизайном исследований. Представляется, что эффекты лечения монтелукастом соответствуют результатам, полученным в хорошо спланированных исследованиях по сравнению эффективности применения ИГКС и плацебо у детей [12, 13]. Так клиническая эффективность будесонида, по сравнению с плацебо, была сходной с эффективностью монтелукаста (по дневным и ночным симптомам). В работе *H. Bisgaard et al.* [14] было также выявлено 30,6 % дней без симптомов при применении монтелукаста и 18,3 % дней без симптомов при применении плацебо; снижение частоты использования β -агонистов приблизительно на 3,4 дня в неделю в группе монтелукаста и на 3,8 дня в неделю в группе плацебо. При этом различия, в среднем составившие 0,4 дня, были сходны с результатами, выявленными в исследовании *J.P. Kemp et al.* [15], при сравнении будесонида в дозе 0,25 мг в день и плацебо (различие составило приблизительно 0,6 дней в неделю).

В открытых перекрестных исследованиях сравнивались преимущества монтелукаста и кромонов [7, 16, 17]. Подавляющее большинство родителей и пациентов (> 80 %) отметили большую удовлетворенность монтелукастом по сравнению с кромонами ($p < 0,001$) и большую его эффективность: реже досрочно отменялся препарат, реже возникали обост-

рения БА, снизилась потребность в использовании β -агонистов.

Имеются и методологические трудности в оценке достоверности результатов лечения БА у детей младшего возраста. Такие методы оценки респираторной функции, как объем форсированного выдоха за 1-ю с и пиковый объем выдоха трудны и ненадежны у детей первых лет жизни. Кроме того, маленькие дети не могут адекватно описать имеющиеся у них симптомы БА, и потому лицам, осуществляющие за ними уход, сложно оценить степень тяжести их заболевания. Поэтому важно использовать методы, специально разработанные для данной возрастной группы.

Жевательные таблетки монтелукаста в дозе 4 мг были выбраны для этой возрастной группы на основании результатов открытого фармакокинетического исследования [9], в которое были включены 15 детей с БА в возрасте 2–5 лет. При 1-кратном применении монтелукаста в дозе 4 мг был получен профиль фармакокинетики, сходный с результатами у взрослых при назначении таблеток в дозе 10 мг, при этом отмечались хорошая переносимость в течение 12 нед. и отсутствие клинически значимых побочных эффектов. Частота случаев досрочного окончания лечения была одинаковой в обеих группах. Описан случайный прием монтелукаста в дозе до 72 мг, не приведший к серьезным побочным эффектам.

На сегодняшний день известно несколько исследований применения монтелукаста у детей первых 2 лет жизни в виде гранул. 175 пациентам от 6 до 24 мес. с БА монтелукаст назначался в дозе 4 мг 1 раз в день с яблочным пюре вечером в течение 6 нед. (плацебо получал 81 ребенок) [18, 19]. При применении монтелукаста реже наблюдалось ухудшение симптомов БА, по сравнению с плацебо (18,9 % vs 22,2 %); была отмечена высокая безопасность лечения по клиническим и лабораторным показателям. Различий между группами по уровню трансаминаз до и после лечения выявлено не было.

Изучение безопасности и переносимости пероральных гранул монтелукаста в дозе 4 мг 1 раз в день у детей в возрасте от 6 до 31 мес. с БА или астматическими симптомами ($n = 175$) показало хорошую переносимость при применении в течение 3 мес. [19]. При сравнении с детьми, получавшими стандартное лечение такими ингаляционными препаратами, как кромоглин, недокромил, кортикостероиды, статистически значимых различий при оценке клинических и лабораторных побочных эффектов выявлено не было.

Интересные данные получены при оценке безопасности и эффективности монтелукаста в лечении рецидивирующих респираторных симптомов после перенесенного бронхиолита, вызванного респираторным синцитиальным вирусом (РСВ) [20, 21]. Из 979 детей 327 получали монтелукаст в дозе 4 мг, 324 — в дозе 8 мг и 328 детей получали плацебо. Статистически значимых различий при сравнении монтелукаста в дозе 4 мг, 8 мг и плацебо по количеству дней без симптомов бронхиолита, а также по количеству

дней, в течение которых не было кашля, не требовалось приема β -агонистов, по частоте использования системных кортикостероидов не выявлено. В 3 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; 9,4 и 20,8 %), ринит (у 20,0; 18,8 и 18,2 %) и инфекции верхних отделов дыхательных путей (у 27,3; 25,1 и 29,6 %). Серьезные клинические побочные эффекты включали в себя бронхолит (2,5; 2,2 и 3,8 %), гастроэнтерит (2,5; 1,9 и 2,8 %), пневмонию (1,6; 2,8 и 1,3 %), передозировку (2,5; 1,3 и 0,9 %) и случайную передозировку (0,6; 1,3 и 0,6 %). Из лабораторных показателей выявлялись повышение уровня аланинаминотрансферазы (0,3; 0,6 и 0,3 %), щелочной фосфатазы (0,0; 0,6 и 0,0 %), аспартатаминотрансферазы (0,3; 0,6 и 0,0 %) и кальция (0,3; 0,0 и 0,0 %). 2 пациента умерли в процессе исследования, однако ни один из этих случаев не был связан с приемом исследуемого препарата. Было сделано заключение о том, что применение монтелукаста в течение 24 нед. не устраняет респираторные симптомы бронхолита, связанные с перенесенной РСВ-инфекцией, у детей в возрасте от 3 до 34 мес. С другой стороны, монтелукаст статистически значимо уменьшал симптомы и частоту обострений бронхолита у этих детей [20].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [22] у детей с респираторными симптомами бронхолита после перенесенной РСВ-инфекции оценивалась безопасность монтелукаста в дозе 4 мг и 8 мг. 952 ребенка в возрасте от 3 до 24 мес. получали монтелукаст в дозе 4 мг, 8 мг и плацебо 1 раз в день в течение 24 нед. Статистически значимых различий между группами с 1 или более клиническими побочными эффектами, побочными эффектами, связанными с приемом исследуемого препарата, лабораторными побочными эффектами и частотой досрочного окончания лечения выявлено не было. Обе дозы монтелукаста были безопасны для детей первых 2 лет жизни.

Такие же данные были получены ранее у 395 пациентов 2–5 лет с БА легкого течения, не использовавших иГКС. 258 детей получали монтелукаст и 137 — плацебо. Было показано значительное стабильное клиническое преимущество монтелукаста у пациентов в возрасте 2–5 лет с БА легкого течения в течение 12 нед. [23].

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). Эпизодический характер симптомов этого типа БА может быть обусловлен большим разнообразием течения астмы у детей младшего возраста или недостаточной эффективностью применяющегося в настоящее время лечения для контроля БА в младшей возрастной группе [24].

Остается неясным, является ли интермиттирующая БА вариантом персистирующей БА легкого течения или отдельным состоянием, в частности ре-

активным заболеванием дыхательных путей, связанным с вирусной инфекцией. Во время ремиссии заболевания симптомы минимальны или отсутствуют вовсе, но при этом последствия рецидивирующих вирусных инфекций и связанного с ним воспаления нижних отделов дыхательных путей могут приводить к значительным проблемам.

Признание роли воспаления, лежащего в основе патогенеза БА, привело к появлению рекомендаций по использованию иГКС для контроля заболевания у всех пациентов с персистирующей БА. Ранее проводимые исследования показали, что регулярное применение иГКС у детей, страдающих интермиттирующей БА, индуцированной вирусной инфекцией, не влияет ни на риск, ни на частоту появления хрипов в легких [25, 26]. Хотя применение системных кортикостероидов при обострении может снизить количество госпитализаций, применение иГКС в поддерживающих дозах не показало значимых, стабильных клинических преимуществ при БА, индуцированной вирусной инфекцией [27].

С вирусными инфекциями, преимущественно риновирусной и респираторно-синцитиальной, связано до 85 % случаев обострения БА как у детей, так и у взрослых. В настоящее время имеются доказательства, свидетельствующие о том, что лейкотриены играют ключевую роль в патогенезе респираторных заболеваний, индуцированных вирусной инфекцией. Было выявлено повышение концентрации лейкотриена C₄ в назофарингеальной области у детей младшей возрастной группы с вовлечением нижних дыхательных путей, связанное с вирусной инфекцией, по сравнению с пациентами, у которых отмечались лишь симптомы со стороны верхних отделов дыхательных путей [4]. Эти изменения, которые обнаруживаются до 4 нед. 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 Vирally Induced Asthma) было спланировано как двойное слепое многоцентровое исследование в параллельных группах с целью изучения возможности применения монтелукаста — антагониста лейкотриеновых рецепторов — для профилактики обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей 2–5 лет с эпизодическими симптомами БА в анамнезе [21]. В исследование были включены пациенты с обострениями БА, связанными с респираторной инфекцией, и минимально выраженными симптомами между эпизодами. Пациенты получали монтелукаст в дозе 4 или 5 мг (в зависимости от возраста) ($n = 278$) или плацебо ($n = 271$) 1 раз в день в течение 12 мес.

Исследование вирусов в назальном секрете проводилось у всех пациентов, независимо от наличия респираторной инфекции, с помощью ПЦР-метода (полимеразной цепной реакции). Были выявлены

риновирусы (27,6 %), коронавирусы ОС43, 229Е (9,0 %), РСВ (8,3 %), а также энтеровирусы, вирусы гриппа (АН1, АН3, В), парагриппа (типы 1–3), пневмовирусы, аденовирусы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

В исследование были включены 549 пациентов: 278 – получали монтелукаст и 271 – плацебо. Средняя ежегодная частота обострений БА в течение 12 мес. 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 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.

Обострения БА, индуцированные вирусной инфекцией, чаще являются сезонными, однако могут развиваться в течение всего года (реже – в летний период). Эффекты лечения монтелукастом были стабильными в течение всего года, что позволяет говорить о статистически значимом воздействии монтелукаста на частоту обострений БА, обусловленных инфекциями дыхательных путей, у детей 2–5 лет [28].

Стабильный эффект у пациентов с наличием или без АР свидетельствуют о том, что большинство обострений вероятней всего индуцировано вирусной инфекцией. Неожиданным результатом исследования явилось снижение числа случаев простуды на 29 % у детей, получавших монтелукаст ($p = 0,07$).

Нет доказательств, что данная терапия должна регулярно применяться в течение всего года, но в связи с сезонностью обострений лечение монтелукастом предполагается начинать до начала сезона вирусных инфекций.

Сходные результаты опубликованы в работе *H. Bisgaard, A. Swern* по использованию монтелукаста в течение 12 нед. у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА [23]. На фоне лечения монтелукастом снижалась частота приступов БА на 24,5 %. Значимо уменьшалась частота обострений и увеличивалась продолжительность ремиссии. Снижался процент пациентов, нуждающихся в применении ИГКС (на 30 %) и β -агонистов (на 40 %), по сравнению с плацебо.

Важная проблема, которую решают врачи при назначении терапии детям с БА, – длительность лечения. При интермиттирующей БА предлагается короткий курс лечения монтелукастом [29]. Целью исследования (наблюдение в течение 12 мес.) было определить, позволяет ли короткий курс терапии монтелукастом изменить тяжесть острых эпизодов БА и уменьшить расходы ресурсов здравоохранения на неотложную помощь при БА. Пациенты (201 ребенок в возрасте от 2 до 14 лет) с интермиттирующей БА получали монтелукаст (97 детей) и плацебо (104). В зависимости от возраста назначали 4 или 5 мг монтелукаста. Лечение начинали при первом появлении симптомов БА или вирусной инфекции верхних дыхательных путей и проводили в течение ≥ 7 дней или

до 48 ч после разрешения симптомов 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 – на 23,6 % ($p < 0,01$). Длительность пропусков занятий в школе уменьшилась на 36,6 % ($p < 0,01$), время, в течение которого родители пропускали работу из-за болезни детей, – на 9,4 % ($p < 0,05$). Результаты подтверждали, что проведение короткого курса терапии монтелукастом сразу после появления первых симптомов БА эффективно влияет на последующее течение БА.

Таким образом, по результатам существующих исследований, монтелукаст, назначаемый перорально (в форме жевательных таблеток) в дозе 4 мг 1 раз в день, в целом хорошо переносится и не приводит к развитию клинически важных побочных эффектов у детей 2–5 лет с БА.

Сегодня монтелукасту отводится важное место в лечении детей с БА в Российской национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика 2008" и в международных рекомендациях GINA "Глобальная стратегия по диагностике и лечению астмы у детей в возрасте 5 лет и младше" 2009 г. [30]. 21.07.09 монтелукаст в дозе 4 мг был зарегистрирован в России для применения детьми, начиная с 2-летнего возраста. Исследование международного и приобретение собственного опыта применения монтелукаста у детей с 2 лет позволит существенно улучшить эффективность ведения детей с БА раннего возраста.

Литература

1. Российская национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2008.
2. *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 Syst. Rev.* 2004; 1: CD002314.
3. *Wright AL, Taussig LM.* Lessons from long-term cohort studies. *Childhood asthma.* *Eur Respir J Suppl.* 1998; 27: 17S–22S
4. *Busse W.W.* The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 868–879.
5. *Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al.* Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group.* *J. A. M. A.* 1998; 279 (15): 1181–1186.
6. *Knorr B., Noonan G., McBurney J. et al.* Evaluation of the long-term effect of montelukast in adult (15 years) and pediatric (6- to 14- years) patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl.): 290S.
7. *Edelman J.M., Preston S.R., Turpin J.A. et al.* Parent and child preference for montelukast, a leukotriene receptor antagonist, compared to inhaled cromolyn in asthmatic children ages 6 to 14 years. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl. 29): 25.
8. *Tenne H.A., Фарбер И.М., Малявина У.С. и др.* Результаты лечения детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом антагонистами лейкотриеновых рецепторов в сочетании с интервальными гипоксическими тренировками. *Вопр. практ. педиатр.* 2009; 3, 28–33.

9. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 315–322.
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; 108 (3): E48.
11. Bisgaard H., Franchi L.M., Maspero J.F. et al. Long-term safety of montelukast in 2- to 5-year old children with asthma. The World Congress on Lung Health and 10th European Respiratory Society Annual Congress, Aug. 30 – Sept. 3 2000, Florence, Italy. *Eur. Respir. J.* 2000; 17 (3): Abs. 2152.
12. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Longterm effect of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1054–1063.
13. Bisgaard H., Gillies J., Groenewald M. et al. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 126–131.
14. Bisgaard H., Munck S.L., Nielsen J.P. et al. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet.* 1990; 336: 649–651.
15. Kemp J.P., Skoner D.P., Szefler 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; 83: 231–239.
16. Volovitz B., Duenas-Meza E., Chmielewska-Szewczyk D. et al. Comparison of oral montelukast and inhaled cromolyn with respect to preference, satisfaction, and adherence: a multicenter, randomized, open-label, crossover study in children with mild to moderate persistent asthma. *Curr. Ther. Res.* 2000; 61: 490–506.
17. Wowciechowska I., Duenas-Meza E., Kosa L. et al. Compliance and preference of montelukast with cromolyn in children with asthma. *Allergy* 1999; 54 (suppl): 25.
18. Migoya E., Kearns G.L., Hartford A. et al. Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6 to 24 months old. *J. Clin. Pharmacol.* May 2004; 44 (5): 487–494.
19. Van Adelsberg J., Moy J., Wei L.X. et al. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21 (6): 971–979.
20. 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; 167: 379–383.
21. Bisgaard H., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L. et al. Montelukast reduces viral-induced asthma exacerbations: The PREVIA Study. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 212s.
22. Bisgaard H., Flores-Nunez A., Goh A. 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; 178 (8): 854–860.
23. Bisgaard H., Swern A., Tozzi C.A. et al. Efficacy of montelukast in patients aged 2 to 5 years with mild asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): #P2350.
24. 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; 120 (3): e702–e712.
25. Johnston S.L., Pattermore P.K., Sanderson G. et al. Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *Br. Med. J.* 1995; 310: 1225–1229.
26. LaForce C.F., Pearlman D.S., Ruff M.E. et al. Efficacy and safety of dry powder fluticasone propionate in children with persistent asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85: 407–415.
27. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New development. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1S–53S.
28. Bisgaard H., Malice M., Marshal J. et al. Randomized, placebo-controlled study of montelukast for treatment of post-RSV-bronchiolitic respiratory symptoms in children. *Allergy* 2007; 62 (suppl. 83): 127–127.
29. Robertson C.F., Henry R.L., Mellis C. et al. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empt Study. In: 100th International conference American Thoracic Society, May 21–26, 2004, Orlando, Florida, USA: Abstract. Orlando; 2004. A53.
30. GINA. Global strategy for the diagnosis and management of asthma on children 5 years and younger. 2009: www.gin-asthma.org

Информация об авторах

Геппе Наталья Анатольевна – д. м. н., проф., директор клиники детских болезней, заведующая кафедрой детских болезней ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-42-22; e-mail: geppe@mmascience.ru
Фарбер Ирина Михайловна – ассистент кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-46-77; e-mail: imfarber@gmail.com

Поступила 08.09.09
© Геппе Н.А., Фарбер И.М., 2009
УДК 616.248-053.2-085.234

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

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)

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

121059, Москва, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло. Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76. www.msd.ru
† СИНГУЛЯР[®] – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. 01-2011-SGA-06-RUCB-033-JA