Н.В.Кухтинова, Е.Г.Кондюрина

Эффективность монтелукаста натрия в терапии различных фенотипов бронхиальной астмы у детей

Новосибирский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии: 630091, Новосибирск, Красный пр-т, 52

N.V.Kukhtinova, E.G.Kondyurina

Efficacy of sodium montelukast in treatment of childhood asthma of various phenotypes

Summary

Effects of 12-week course of sodium montelukast (Singular) on lung function, bronchial hyperresponsiveness and markers of eosinophilic inflammation have been analyzed in children with atopic and non-atopic asthma and recurrent bronchitis with allergic rhinitis. The study involved 69 children aged 3 to 16 years. The study results showed that sodium montelukast significantly decreased lung hyperinflation and obstructive ventilatory disorders, recovered bronchial receptor sensitivity and controlled the eosinophilic inflammation. The effect was the most significant in children with non-atopic asthma including the complete normalization of lung function.
Key words: children, bronchial asthma, obstructive bronchitis, treatment, sodium montelukast.

Резюме

Было проанализировано влияние 12-недельного курса приема монтелукаста натрия (Сингуляра) на параметры внешнего дыхания, показатели бронхиальной реактивности и маркеры эозинофильного воспаления у детей с атопической и неатопической астмой и повторным эпизодом бронхита, сочетающегося с аллергическим ринитом. В исследование были включены 69 детей в возрасте от 3 до 16 лет. Результаты исследования продемонстрировали, что монтелукаст натрия достоверно уменьшает гипервоздушность легочной ткани, устраняет обструктивный вентиляционный дефект, восстанавливает чувствительность рецепторного аппарата бронхов и контролирует активность эозинофильного воспаления. У детей с неатопической формой астмы положительное влияние на исследуемые параметры было максимальным, включая полное восстановление вентилируемых объемов.
Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, обструктивный бронхит, лечение, монтелукаст натрия.

Бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться самым частым хроническим заболеванием у детей, лечение которого регламентировано международными и национальными согласительными документами [1, 2]. Однако ежедневная клиническая практика врача показывает, что пациенты с одинаковой степенью тяжести заболевания могут по-разному реагировать на предложенную терапию. Известно, что поливалентная сенсибилизация предрасполагает к тяжелому течению и развитию фатальных осложнений БА, особенно у детей [3]. БА в пульмонологической практике определяется как результат сложных взаимодействий факторов окружающей среды и генетической предиспозиции. Патоморфологические изменения при данном заболевании характеризуются аккумуляцией эффекторных клеток воспаления в подслизистом слое бронхиального дерева, гиперплазией слизистых желез, утолщением субэпителиального коллагенового слоя, отложением депозитов в подслизистом матриксе, дегрануляцией мастоцитов и гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры бронхов [4]. Однако накопленные на сегодняшний день знания о причинах возникновения данных изменений являются недостаточными для достижения снижения заболеваемости БА [5]. Поэтому дальнейшее исследование эффективности медикаментозных препаратов, применяющихся для контроля над заболеванием, является актуальным, особенно в раннем детском возрасте, когда гиподиагностика заболевания широко распространена, а ответ на противоастматическую терапию может являться обоснованием диагноза. Остается открытым вопрос о целесообразности назначения базисной противоастматической терапии пациентам с имеющимися клиническими признаками атопического заболевания, например аллергического ринита, при первом эпизоде бронхиальной обструкции.

Целью настоящего открытого проспективного наблюдения явилось сравнительное изучение влияние 3-месячного курса приема монтелукаста натрия (Сингуляр, MSD) на параметры внешнего дыхания, показатели бронхиальной реактивности и маркеры эозинофильного воспаления у детей с различными фенотипами БА.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

Пациенты – рекрутированые путем активного опроса 69 детей в возрасте от 3 до 16 лет с атопической бронхиальной астмой (БА) (1-я группа), неатопической БА (2-я группа) и обструктивным бронхитом в сочетании с аллергическим ринитом (3-я группа) (табл. 1).

Таблица 1
Возрастная, антропометрическая характеристика пациентов с атопической (1-я группа) и неатопической (2-я группа) БА и обструктивным бронхитом в сочетании с аллергическим ринитом (3-я группа)

Группа	*n*	Возраст, лет	Пол, М / Ж	Вес, кг	Рост, см
1-я	27	8,89 ± 3,27	19 / 8	36,74 ± 14,50	135,6 ± 16,4
2-я	27	7,70 ± 3,29	18 / 9	31,3 ± 15,8	127,7 ± 21,2
3-я	15	6,6 ± 3,9	8 / 7	26,74 ± 14,50	119,8 ± 21,2

Критерии включения пациентов (n = 27) в 1-ю группу были следующие:

1) документированный диагноз легкая персистирующая БА в соответствии с критериями GINA;
2) наличие гиперреактивности бронхов, которая констатировалась в случае, если концентрация метахолина, вызывавшая снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) > 20 % (PC_{20}) составляла ≤ 16 мг. Обратимость бронхиальной обструкции определялась как увеличение показателя $ОФВ_1$ ≥ 12 % после ингаляции β_2-агониста (*Erich Jaeger*, Германия);
3) наличие атопии, которая была констатирована, если у ребенка появлялась папула диаметром 2 мм при проведении накожного прик-теста с наиболее распространенными ингаляционными и пищевыми аллергенами, уровень сывороточных общих иммуноглобулинов Е (IgE) составил ≥ 0,9 кЕд / л, концентрация специфических IgE в стандартной панели аллергенов (CASP-радиоаллергосорбентный тест, *Pharmacia*, Германия) составила ≥ 0,35 кЕд / л (≥ CAP class1). Структура сенсибилизации в данной группе пациентов была представлена следующим образом: клещ домашней пыли – у 41 %; пыльца деревьев и трав – у 22 %; плесневые грибы – у 4 %; поливалентная сенсибилизация ≥ 2 групп аллергенов – у 33 %.

Критерии включения во 2-ю группу (n = 27):

1) документированный диагноз легкая персистирующая БА в соответствии с критериями GINA;
2) отсутствие атопической наследственности, предшествующих или настоящих атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия);
3) отрицательные результаты прик-тестов, уровень общих IgE < 0,9 кЕд / л.

Критерии включения в 3-ю группу (n = 15):

1) дети со 2-м эпизодом обструктивного бронхита, не имеющие на момент включения диагноза астма;
2) документированный отоларингологом диагноз аллергический ринит, послуживший показанием для назначения монтелукаста.

На момент включения в исследование у всех детей результаты прик-тестов были отрицательными, отсутствовали специфические IgE, средний уровень общих IgE составил 0,3 кЕд / л и превышал норму только у 1 ребенка. В то же время все пациенты имели ближайших родственников с аллергическими заболеваниями.

Критерии исключения: БА среднетяжелого и тяжелого течения.

Оценка состояния функции внешнего дыхания (ФВД)

Исследование производилось согласно рекомендациям Европейского респираторного общества: исходное тестирование, включая выполнение форсированного экспираторного маневра, полная бодиплетизмография на аппарате *MasterLab* (*Erich Jaeger*, Германия), определение сатурации капиллярной крови кислородом [3]. В ходе пневмотахометрии и общей плетизмографии фиксировались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ); общий резервный объем (R_{tot}); интраторакальный объем (ITGV); $ОФВ_1$. Насыщение капиллярной крови кислородом (SaO_2) измерялось газометрическим методом пульсоксиметром BCI *Oximetr* (Япония), который определяет степень сатурации при помощи датчика с 2 светоизлучающими электродами в красном и инфракрасном диапазоне.

Бронхопровокационный тест с метахолином выполнялся, согласно рекомендациям Европейской согласительной комиссии, до назначения терапии и во время контрольного визита. После оценки исходного состояния бронхиальной проходимости проводилось контрольное измерение после ингаляции физиологического раствора. За базовыми исследованиями следовала ингаляция метахолина (0,025 мг / мл в физиологическом растворе) методом небулизации (небулайзер восходящего потока *Hadson*) с выбросом 0,20 ± 0,02 мл / мин при скорости воздушного потока 6 л / мин.

Если в ходе проведения теста не отмечалось снижения показателя $ОФВ_1$ > 20 % от исходного значения, выполнялись 3 последовательные ингаляций метахолина с 10-кратным увеличением концентрации раствора: 0,25; 2,5 и 25,0 мг / мл. Контрольное измерение параметров бронхиальной проходимости проводилось после каждого увеличения дозы провокационного агента. Проведение теста завершалось после падения $ОФВ_1$ > 20 % от исходного значения или при достижении финальной концентрации. Концентрация метахолина, вызвавшая 20%-ное снижение $ОФВ_1$ (PC_{20}), была отнесена к исходному значению параметра с использованием линейной логарифмической регрессии. PC_{20} ≤ 8 мг / мл была использована как критерий идентификации бронхиальной гиперреактивности [4]. Бронхопровокационный тест с метахолином у детей до 5 лет был выполнен методом импульсной осциллометрии.

Лабораторное обследование

Методы оценки иммунологического статуса. Уровень маркера аллергического воспаления, эозинофильного

Таблица 2

Показатели компьютерной бодиплетизмографии и сатурации капиллярной крови кислородом у детей с атопической и неатопической БА и обструктивным бронхитом в сочетании с аллергическим ринитом

Исследуемый параметр	Группа, $\%_{долж.}$			*p*
	1-я	2-я	3-я	
R_{tot}	225,93 ± 13,70	241,2 ± 13,9	152,8 ± 12,9	0,023
ЖЕЛ	85,07 ± 2,01	78,10 ± 3,18	76,40 ± 5,19	РН
$ОФВ_1$	84,10 ± 3,61	85,10 ± 4,04	91,20 ± 5,96	РН
ITGV	118,3 ± 6,7	115,70 ± 20,45	138,20 ± 16,85	РН
$МОС_{75}$	80,10 ± 3,25	85,10 ± 5,66	80,10 ± 5,27	РН
$МОС_{50}$	78,50 ± 4,78	78,0 ± 4,8	80,60 ± 7,26	0,04
$МОС_{25}$	81,20 ± 5,78	78,40 ± 5,56	75,30 ± 7,26	РН
SaO_2, %	97,630 ± 0,217	96,890 ± 0,214	94,930 ± 0,291	РН

Примечание: РН – различие статистически не достоверно.

катионного протеина (ЭКП), в сыворотке определялся методом радиоаллергосорбентного анализа (*UniCAP, Pharmacia Diagnostics*, Германия). Уровень интерлейкина-6 (IL-6) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке определялся иммуносорбентным методом (*UniCAP, Pharmacia Diagnostics,* Германия).

Статистическая обработка поводилась с использованием пакета программ *SPSS for Windows 5.0.* Частоту выявленных изменений сравнивали по t-критерию Стьюдента. Данные считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные показатели бронхиальной проходимости больных с атопической и неатопической формами БА достоверно не различались, хотя в 1-й группе они были несколько ниже, чем во 2-й (табл. 2). У всех обследованных детей, страдающих БА, как с симптомами атопии, так и без них, отмечались функциональные признаки эмфиземы легких, наиболее выраженные в 1-й группе. Насыщение капиллярной крови кислородом достоверно не различалось во всех группах. Помимо исходных показателей бодплетизмографии в ходе исследования проведен анализ состояния реактивности бронхов у детей в зависимости от фенотипа заболевания с помощью стандартизованного метода – бронхопровокационного теста с метахолином (табл. 3). Гиперреактивность бронхов в ходе проведения метахолинового теста выявлена у всех пациентов с фенотипом свистящего дыхания. Степень выраженности гиперреактивности максимальна у детей с БА, особенно атопической. Она достоверно отличается от зафиксированной в 3-й группе.

Таким образом, исходное исследование параметров, характеризующих ФВД, выявило наиболее значимые отклонения в группе детей с атопическим вариантом астмы, что свидетельствует о максимальной степени выраженности процессов хронического воспаления и, как следствие, ремоделировании бронхиальной стенки. Этот феномен подтверждается также результатами исследования состояния чувствительности рецепторного аппарата бронхов у пациентов с БА.

Исходное исследование уровня сывороточного ЭКП как маркера хронического медиаторного воспаления у детей с различными фенотипами БА (табл. 4) также подтвердило наличие достоверных различий в исследуемых группах: все пациенты с астмой имели повышенный уровень ЭКП по сравнению с детьми с бронхитом. Параметры данного медиатора практически не различались в группах с атопической и неатопической астмой. Этот результат исследования может найти объяснение с позиции развития хронического воспаления и бронхиальной гиперреактивности у пациентов с отсутствием атопического наследия и сенсибилизации вследствие дисрегуляции в системе мезенхимально-трофической единицы респираторного эпителия. В данном исследовании это подтверждается также отсутствием корреляции между уровнем ЭКП и количеством эозинофилов в периферической крови ($r = –0,06$; $p = 0,03$).

Контрольное исследование пациентов после 12-недельного курса приема монтелукаста натрия (Сингуляра) возрастной дозировке показало, что препарат достоверно улучшает параметры ФВД у пациентов со всеми фенотипическими вариантами БА и обструктивным бронхитом. Сравнительный анализ результатов в группах выявил ряд особенностей действия препарата. Монтелукаста натрия достоверно уменьшает гипервоздушность легочной ткани по данным общего резервного объема (рис. 1) и устраняет обструктивный вентиляционный дефект (рис. 2) у детей с БА. У детей с атопической формой астмы на фоне длительного приема монтелукаста достоверно уменьшается R_{tot} и увеличивается $ОФВ_1$. Монтелукаст приводит к изменениям внутри структуры

Таблица 3

Доза метахолина, вызвавшая снижение показателя $ОФВ_1$ > 20 % от исходного уровня (PD_{20}) у детей с атопической и неатопической БА и обструктивным бронхитом в сочетании с аллергическим ринитом

Группа	PD_{20} мкг
1-я	0,460 ± 0,087
2-я	0,44 ± 0,04
3-я	0,88 ± 0,13*

Примечание: * – $p_{1-3} = 0,014$; $p_{2-3} = 0,023$.

Таблица 4
Уровень сывороточного ЭКП, СРБ, IL-6 и периферической эозинофилии у детей с атопической и неатопической БА и обструктивным бронхитом в сочетании с аллергическим ринитом

Группа	ЭКП, пг/мл	СРБ, г / л	IL-6, пг / мл	Уровень эозинофилов в периферической крови, %
1-я	30,042 ± 8,900	1,50 ± 0,38	39,78 ± 20,82	4,2 ± 0,7
2-я	24,6 ± 7,7	0,68 ± 0,37**	30,27 ± 18,70	3,5 ± 0,7
3-я	10,65 ± 14,70*	1,20 ± 0,52	5,00 ± 37,54	1,5 ± 0,9^,^^

Примечание: * – p_{1-3} = 0,012; ** – p_{1-2} = 0,024; ^ –p_{1-3} = 0,015; ^^ – p_{2-3} = 0,067.

дыхательных объемов: при неизменной ЖЕЛ вследствие уменьшения общего сопротивления воздушному потоку и объема внутригрудного воздуха происходит снижение остаточного объема легких, что, в свою очередь, приводит к оптимизации функциональной остаточной емкости легких (табл. 5). Кроме улучшения показателей ФВД в данной группе зафиксировано снижение уровня ЭКП – с 30,04 до 13,1 пг / мл (p = 0,02). У детей с неатопической формой астмы положительное влияние на исследуемые параметры было максимальным, включая полное восстановление вентилируемых объемов (табл. 6) и снижение IL-6: с 30,27 до 21,8 пг / мл (p = 0,05). В обеих группах прием монтелукаста привел к достоверному увеличению дозы метахолина, вызвавшей снижение показателя $ОФВ_1$ > 20 % от исходного уровня (табл. 7). В 3-й группе отмечено достоверное улучшение R_{tot}, ЖЕЛ, $ОФВ_1$ и ITGV и восстановление насыщения капиллярной крови кислородом (табл. 8).

БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, которое приводит к снижению порога чувствительности рецепторного аппарата бронхов, а также создает ограничение воздушного потока за счет бронхоконстрикции и отека слизистой под воздействием экспозиции различных триггеров (GINA, 2010). Важным итогом настоящего исследования явилось установление достоверных отличий в степени активности хронического вос-

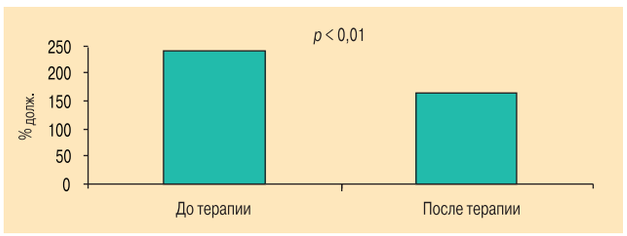

Рис. 1. Показатели общего резервного объема у детей с БА до и после терапии монтелукстом

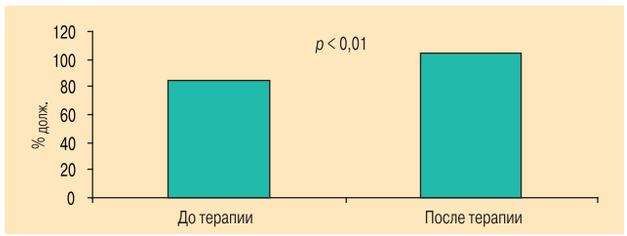

Рис. 2. Показатели $ОФВ_1$ у детей с БА до и после терапии монтелукастом

Таблица 5
Результаты влияния терапии монтелукастом на показатели компьютерной бодиплетизмографии у детей с атопической БА

Исследуемый параметр	Исходно, $\%_{долж.}$	После терапии монтелукастом, $\%_{Долж.}$	p
R_{tot}	225,93 ± 13,70	155,00 ± 12,03	0,02
ЖЕЛ	85,07 ± 2,01	92,9 ± 2,1	РН
$ОФВ_1$	84,10 ± 3,61	104,90 ± 2,73	0,05
ITGV	118,3 ± 6,7	95,10 ± 5,66	РН

Таблица 6
Показатели компьютерной бодиплетизмографии и сатурации капиллярной крови кислородом у детей с неатопической БА после терапии монтелукастом

Исследуемый параметр	Исходно, $\%_{долж.}$	После терапии монтелукастом, $\%_{долж.}$	p
R_{tot}	241,2 ± 13,9	177,20 ± 9,39	0,02
ЖЕЛ	78,10 ± 3,18	93,00 ± 2,93	0,03
$ОФВ_1$	85,10 ± 4,04	104,4 ± 2,1	0,04
ITGV	115,70 ± 20,45	95,10 ± 5,66	0,001
SaO_2, %	96,890 ± 0,214	98,89 ± 0,21	0,07

Таблица 7
Доза метахолина, вызвавшая снижение $ОФВ_1$ > 20 % от исходного (PD_{20}) у детей с атопической и неатопической БА и обструктивным бронхитом в сочетании с аллергическим ринитом после 12-недельного курса терапии

Группа	Исходное значение PD_{20}, мкг	Контрольное значение PD_{20}, мкг	p
1-я	0,46 ± 0,08	0,90 ± 0,09	0,02
2-я	0,44 ± 0,04	1,0 ± 0,1	0,01
3-я	0,88 ± 0,13	1,20 ± 0,08	0,13

Таблица 8
Показатели компьютерной бодиплетизмографии и сатурации капиллярной крови кислородом у детей с обструктивным бронхитом в сочетании с аллергическим ринитом после терапии монтелукастом

Исследуемый параметр	Исходно, $\%_{долж.}$	После терапии монтелукастом, $\%_{долж.}$	p
R_{tot}	152,8 ± 12,9	103,20 ± 4,41	0,002
ЖЕЛ	76,40 ± 5,19	92,50 ± 2,77	0,02
$ОФВ_1$	91,20 ± 5,96	104,70 ± 2,51	0,002
ITGV	138,20 ± 16,85	106,50 ± 11,24	0,047
SaO_2, %	94,930 ± 0,291	100	0,05

паления и гиперреактивности дыхательных путей у детей с основными фенотипами БА по результатам бодиплетизмографии, бронхопровокационного теста с метахолином и подтвержденных уровнем маркеров системного аллергического воспаления. В нашем исследовании выявлено наиболее высокое содержание ЭКП и IL-6 в сыворотке крови пациентов с атопической и неатопической БА по сравнению с 3-й группой пациентов. Эти данные сопоставимы с результатами *J.Joseph-Bowen* (2004), которые продемонстрировали наиболее высокую концентрацию данного маркера у пациентов с атопическими заболеваниями, среди которых – БА, особенно атопическая, по сравнению со здоровыми детьми [4]. Таким образом, на фоне применения монтелукаста отмечен параллелизм между восстановлением точек равного давления, по данным показателей ФВД, и тенденцией к нормализации уровня маркеров системного воспаления.

Использование бронхопровокационных тестов в качестве объективного доказательства эффективности базисных противоастматических препаратов является наиболее перспективным методом [5]. Приводимые в литературе данные по протективному эффекту монтелукаста в отношении бронхиальной гиперреактивности – единичны. Так, *C.Mastruzzo et al.* (2010) показали аддитивный эффект добавления монтелукаста к ингалируемому беклометазону в профилактике метахолин-индуцированного бронхоспазма [6]. В исследовании *S.Anderson* (2010) был показан умеренный уровень протективного эффекта монтелукаста в отношении бронхопровокации с маннитолом, однако в данном исследовании использовался лишь 3-дневный курс терапии препаратом [7]. В настоящей работе показан выраженный протективный эффект 3-месячного курса монтелукаста по отношению к синдрому бронхиальной гиперреактивности, оцениваемый по результатам метахолинового провокационного теста. Данный результат подтверждает необходимость длительного приема препарата как варианта базисного лечения БА у детей для получения максимального патогенетического воздействия.

На сегодняшний день БА определяется как гетерогенное заболевание, являющееся результатом сложных взаимодействий факторов окружающей среды и генетической предиспозиции [8, 9]. Важнейшим итогом данной работы явилось подтверждение достоверного улучшения показателей ФВД, восстановление бронхо-моторного тонуса у детей с неатопическим вариантом астмы, который у детей изучен меньше всего, хотя данный фенотип отмечается в 20–34,3 % случаев в разных возрастных группах [10]. Как правило, симптомы заболевания у детей манифестируют в возрасте 2–3 лет, проявляются рецидивами инфекционно-индуцированного бронхообструктивного синдрома. Этиология представлена вирусами (респираторно синцитиальный, вирус парагриппа, аденовирус, цитомегаловирус), атипичными возбудителями (*Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psitacci*) и различными сочетаниями микроорганизмов. Для детей данной группы не характерно наличие наследственной предрасположенности к атопии и сенсибилизации к неинфекционным аллергенам [11]. Патоморфологические изменения в тканях респираторного тракта описаны только у взрослых пациентов и имеют некоторые отличительные черты в качественном составе клеточного воспалительного инфильтрата: биоптаты слизистой бронхов у пациентов с неатопической формой БА содержат достоверно большее число нейтрофилов и мастоцитов, в то время как у пациентов с атопией преобладают эозинофилы, Т-лимфоциты [12]. Данные особенности могут предполагать отличие в ответе на общепринятую терапию астмы. Настоящее исследование ярко продемонстрировало, что монтелукаст имеет наибольшую эффективность именно в этой группе пациентов, что подтверждается достоверной позитивной динамикой таких параметров, как улучшение легочных объемов и предупреждение метахолинового бронхоспазма, а также снижение уровня IL-6. Эффективность монтелукаста в терапии острых симптомов обструктивного бронхита и как варианта профилактики тяжелых обострений изучается очень активно. В многоцентровом исследовании показано, что прием монтелукаста ведет как к достоверному уменьшению частоты обострений у 37 % детей, так и снижению тяжести обострений у 32 % пациентов. Полученная в настоящем исследовании эффективность применения монтелукаста у детей с аллергическим ринитом и повторным обструктивным бронхитом позволила обосновать заключение, что у этих пациентов имеется БА с вовлечением в процесс хронического персистирующего воспаления CysLT1-рецепторов цистеиниловых лейкотриенов.

Заключение

Применение у детей антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста натрия (Сингуляр) 12-недельным курсом достоверно улучшает показатели ФВД у детей, восстанавливает показатели бронхиальной реактивности и маркеров эозинофильного воспаления, особенно в группе пациентов, где БА персистирует в отсутствие признаков атопии.

Литература

1. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 3-е изд. М.: Издат. дом "Атмосфера"; 2008.
2. *Proesmans M., Sauer K., Govaere E. et al.* Montelucast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. Acta Paediatr. 2009; 98 (11): 1830–1834.
3. *Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur. Respir. J. 1993; 16 (Suppl. 6): 5–40.
4. *Joseph-Bowen J., de Klerk N., Holt P.G., Sly P.D.* Relationship of asthma, atopy and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 114 (5): 1040–1045.

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ[3*]

НОВОЕ: СИНГУЛЯР®† для пациентов с астмой и аллергическим ринитом[1,2]

на правах рекламы

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, 4мг.

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 аспиринчувствительных 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 ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРа один раз в сутки вечером.

Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитами. 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 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.

Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы. СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРа, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРа пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРа у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

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

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

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

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.merck.com

Copyright © Merc Sharp & Dohme Corp., подразделение Merc & Co., Inc., Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

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

5. *Bibi H., Montgomery M., Pasterkamp H., Chernick V.* Relationship between response to inhaled salbutamol and methaholine bronchial provocation in children with suspected asthma. Pediatr. Pulmonol. 1991; 10: 244–248.
6. *Mastruzzo C., Contrafatto M.R., Crimi C. et al.* Acute additive effect of montelukast and beclomethasone on AMP induced bronchoconstriction. Respir. Med. 2010; 12: 18–26.
7. *Anderson S.D., Brannan J.D., Perry C.P. et al.* Sodium cromoglycate alone and in combination with montelukast on the airway response to mannitol in asthmatic subjects. J. Asthma 2010; 47 (4): 429–433.
8. *Pedersen S.E., Hurd S.S., Lemanske R.F. et al.* Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5-years and younger. Pediatr. Pulmonol. 2010.
9. *Buchele G., Genuneit J., Weinmayr G. et al.* International variations in bronchial responsiveness in children. Pediatr Pulmonol. 2010; 45 (8): 796–806.
10. *Pinto L.A., Stein R.T., Riberio J.D.* Genetic assotiation with asthma and virus-induced wheezing. J. Bras. Pneumol. 2009; 35 (12): 541–545.
11. *Amin K., Ludviksdottir D., Jonson C. et al.* Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162 (6): 2295–2301.
12. *Bacharier L.B., Phillips B.R., Zeiger R.S. et al.* Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 122 (6): 1127–1135.

Информация об авторах

Кухтинова Наталья Владиленовна – к. м. н., ассистент кафедры педиатрии НГМУ; тел.: (383) 223-67-21; e-mail: natalya_kuhtinov@mail.ru
Кондюрина Елена Геннадьевна – д. м. н., проф., проректор по ПДО НГМУ, зав. каф. педиатрии; тел.: (383) 222-08-33; e-mail: condur @ngs.ru

Поступила 02.02.11
© Кухтинова Н.В., Кондюрина Е.Г., 2011
УДК 616.248-053.2-085.234