

А.В. Камаев, Д.С. Коростовцев

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрав

Применение монтелукаста в лечении бронхиальной астмы разной степени тяжести

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ РАСТЕТ, ДОКАЗАНА ЕЕ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ. ЭТИМ ОБУСЛОВЛЕН, В ТОМ ЧИСЛЕ, И НЕПОЛНЫЙ ОТВЕТ НА ТРАДИЦИОННЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛЕНИЯ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ ПРИ АСТМЕ УЧАСТВУЮТ ДЕСЯТКИ РАЗЛИЧНЫХ МЕДИАТОРОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ КОМПЛЕКС ЛЕЙКОТРИЕНОВ C_4 , D_4 И E_4 , ВЫЗЫВАЮЩИЙ СОКРАЩЕНИЕ ГЛАДКИХ МЫШЦ БРОНХОВ. СРЕДИ ВСЕХ ИССЛЕДОВАННЫХ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОДАЖИ В РФ ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ ТОЛЬКО ЗАФИРЛУКАСТ И МОНТЕЛУКАСТ. МОНТЕЛУКАСТ РЕКОМЕНДОВАН ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВСЕХ СТЕПЕНЯХ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И КАК СРЕДСТВО УСИЛЕНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, И КАК ПРЕПАРАТ МОНОТЕРАПИИ, ЧТО ОСНОВАНО НА ДАННЫХ МНОГОЧИСЛЕННЫХ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ДВОЙНЫХ СЛЕПЫХ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, В ЧАСТНОСТИ МОНТЕЛУКАСТА, МОЖЕТ СТАТЬ АЛЬТЕРНАТИВОЙ ИНГАЛЯЦИОННЫМ СРЕДСТВАМ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ ДИСЦИПЛИНОЙ И ПЛОХОЙ ТЕХНИКОЙ ИНГАЛЯЦИЙ (ДЕТИ, ПАЦИЕНТЫ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА И ДР.). ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ ВАЖНО ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПОЛИПРАГМАЗИИ И ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АСТМЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ.

58

Контактная информация:

Камаев Андрей Вячеславович,
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
и переподготовки врачей
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 274-09-90
Статья поступила 22.05.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Бронхиальная астма (БА) — распространенное хроническое заболевание пациентов разного возраста, у некоторых протекающее тяжело и даже становящееся причиной смерти. Особенность БА в том, что потенциальное большинство пациентов могут контролировать течение болезни, но в условиях практического здравоохранения многие больные ограничены в повседневной деятельности, а иногда и в самообслуживании. Бурный рост распространенности БА в последние десятилетия некоторые ученые сравнивают с эпидемией и связывают с нарастающей «вестернизацией» образа жизни, перемещением значительного числа жителей в города, изменением инфекционно-паразитарной нагрузки и традиционных схем питания, в том числе в раннем детском возрасте [1]. По совокупности прямых (экстренная медицинская помощь, госпитализации, медикаменты) и непрямых (пропуски занятий, оплата нетрудоспособности самих пациентов или их родителей и др.) затрат это заболевание относится к группе лидеров в РФ и большинстве развитых стран [2, 3]. Так, в США средне-годовые расходы государства, связанные с лечением астмы, достигают 6 млрд долларов [4].

С точки зрения современных представлений БА у детей, — это хроническое иммунное воспаление дыхательных путей, сопровождающееся бронхиальной гиперреактивностью к различным стимулам, основным проявлением которой является обратимая бронхиальная обструкция [2, 3]. Сегодня в российской педиатрии сформирован единый подход к проблеме БА, основанный на рекомен-

A.V. Kamayev, D.S. Korostovtsev

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy,
Ministry of Public Health of the Russian Federation

Montelukast application in treatment for bronchial asthma of various severity

OCCURRENCE OF BRONCHIAL ASTHMA IS GROWING. THE EXPERTS HAVE PROVED ITS GENETIC AND CLINICAL HETEROGENEITY. THIS IS WHAT ALSO CALLS FORTH INCOMPLETE RESPONSE TO THE CONVENTIONAL ANTI-INFLAMMATORY MEDICATIONS. DURING ASTHMA, DOZENS OF VARIOUS MEDIATORS TAKE AN ACTIVE PART IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATION IN THE RESPIRATORY PASSAGES, INCLUDING A SET OF C_4 , D_4 AND E_4 LEUKOTRIENES, WHICH CAUSES CONTRACTIONS OF THE BRONCHI PLAIN MUSCLES. AMONG ALL THE ANTI-LEUKOTRIENE MEDICATIONS EVER STUDIED FOR THE SALES IN THE RUSSIAN FEDERATION, THE FEDERAL AGENCIES APPROVED OF AND REGISTERED ZAFIRLUKAST AND MONTELUKAST ONLY. MONTELUKAST IS RECOMMENDED IN TREATMENT FOR BRONCHIAL ASTHMA OF ALL THE SEVERITY LEVELS, AS WELL AS BOTH AS A MEDICATION TO ENHANCE THE BASIC THERAPY AND A MEDICATION FOR MONOTHERAPY, WHICH IS THANKS TO THE DATA FROM A HANDFUL OF MULTICENTERED, DOUBLE, BLIND, PLACEBO, CONTROLLED STUDIES. THE APPLICATION OF THE PERORAL MEDICATIONS, MONTELUKAST IN PARTICULAR, MAY BE A GOOD ALTERNATIVE TO THE INHALANT MEDICATIONS USED AMONG THE PATIENTS WITH POOR DISCIPLINE AND INHALATION TECHNIQUES (CHILDREN, AGED PATIENTS AND ETC.). WHEN WE SPEAK OF ALLERGIC RHINITIS, MONTELUKAST APPLICATION IS ESSENTIAL TO EXCLUDE POLYPRAGMASY, AS WELL AS FOR THE INITIAL ASTHMA PREVENTION.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN, TREATMENT, ANTI-LEUKOTRIENES.

дациях программ GINA (2002, 2006) и «Бронхиальная астма у детей» (1997, 2006) [2, 3]. Его основными характеристиками можно назвать стремление индивидуализировать работу с больными, уменьшить количество обострений и сократить стационарную помощь пациентам с БА за счет профилактики обострений. При этом профилактикой обострений служат, в первую очередь, ограничение контакта с аллергенами и неспецифическими факторами (триггерами), образовательная работа с пациентами и членами их семей, по показаниям — иммунотерапия, а также регулярное применение противовоспалительных препаратов — так называемая «базисная» терапия [5, 3].

Современный арсенал противовоспалительных средств, используемых при БА, включает препараты кромогликата и недокромила натрия («кромоны»), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и глюкокортикостероиды для системного применения, анти-IgE антитела и антилейкотриеновые препараты. Описан также минимальный противовоспалительный эффект β_2 -агонистов длительного действия и пролонгированных теофиллинов, однако эти препараты не могут применяться в качестве монотерапии, а только в сочетании с иГКС. Для каждой из этих групп лекарств существуют четкие ограничения в применении, связанные, в основном, со степенью тяжести БА, применимостью способа доставки и значением возможных побочных эффектов для конкретного пациента. Особую группу противовоспалительных средств представляет относительно молодой класс веществ — антилейкотриеновые препараты, которые рекомендованы к использованию в качестве самостоятельной или усиливающей терапии при любой степени тяжести БА и в большинстве возрастных групп [3].

БА является фенотипически и генетически гетерогенным заболеванием; по существующим данным, особенно ярко эта гетерогенность проявляется в группе тяжелой и трудно контролируемой астмы [6]. В настоящее время определено известно о влиянии более чем 30 генов-кандидатов на возможное развитие БА [7]. Более четкое понимание генетических механизмов патогенеза астмы может помочь прогнозировать и останавливать прогрессирование заболевания. Однако уже сегодня понятно, что такое патогенетическое разнообразие требует высокой индивидуализации терапии, применения противовоспалительных средств, блокирующих иные пути воспаления, в частности, неконтролируемые иГКС.

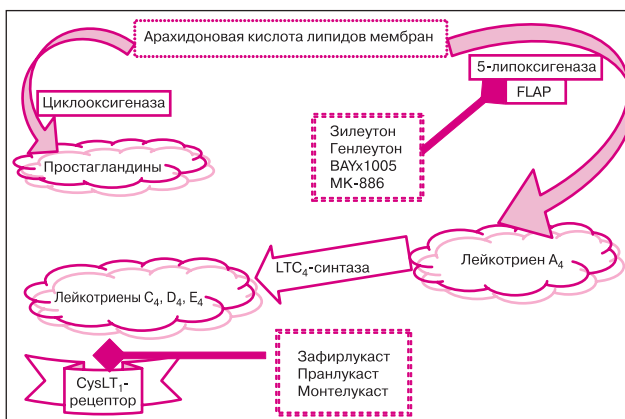
Установлено, что в патогенезе воспаления в дыхательных путях при астме участвуют десятки различных медиаторов. При этом они могут обладать сходными биологическими эффектами; часто одни медиаторы обеспечивают быстрое начало клинического проявления воспаления (бронхоспазма, гиперсекреции и др.), а другие — длительное его сохранение. Еще в 1938 г. из легочной ткани получена смесь веществ, которую позже Kellaway и Trethewie назвали медленно реагирующей субстанцией анафилаксии (МРС А) [8]. С развитием биохимии и молекулярной биологии стало понятно, что МРСА — это комплекс лейкотриенов, особых продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Эта кислота входит в состав липидов мембран всех клеток организма человека и может разлагаться различными ферментами. При аллергическом воспалении в тучных клетках, эозинофилах, макрофагах, Т лимфоцитах и нейтрофилах дыхательных путей больного БА главным ферментом метаболизма арахидоновой кислоты является 5-липоксигеназа. Показано, что синтез лейкотриенов активируется как неспецифический механизм при контакте организма и с аллергенами, и с поллютантами, и после охлаждения дыхательных путей или физических упражнений [9]. Для реализации биологических эффектов на клеточном уровне лей-

котриены должны соединиться с мембранными рецепторами, которые бывают двух типов. Для трахеи, бронхов и легочной ткани это рецептор CysLT₁, активация которого приводит к бронхоспазму, экссудации плазмы гиперсекреции слизи, привлечению эозинофилов и пролиферации гладкомышечных клеток. Существенно, что комплекс лейкотриенов C₄, D₄ и E₄ индуцирует устойчивое сокращение гладких мышц, не вызывая тахифилаксии, поэтому в организме больного эффект однократного воздействия МРСА может сохраняться длительное время. Применительно к БА такой механизм действия может быть существенным как при терапевтически резистентных обострениях, так и в ремоделировании бронхиальной стенки [10].

На сегодняшний день предложено несколько групп препаратов, блокирующих активность лейкотриенов на различных уровнях, их биохимические точки приложения показаны на рисунке. Одной из первых была создана группа веществ антагонистов белка, активирующего 5-липоксигеназу. Эти вещества (BAYx1005, МК-886) были нестабильными, а в экспериментах на животных продемонстрировали выраженную токсичность, поэтому на их основе не были созданы фармакологические препараты. Другая группа веществ является прямыми ингибиторами 5-липоксигеназы. На их основе были созданы лекарственные средства, например, zileuton, зарегистрированный в США. Однако этот препарат не был зарегистрирован в РФ. Данные о выраженности терапевтического эффекта zileutona и его аналогов в отношении БА противоречивы. В одном из исследований применение zileutona достоверно чаще, чем в группе плацебо, провоцировало повышение активности печеночных трансаминаз [11]. Однако наиболее перспективной считается группа антагонистов CysLT₁-рецепторов (монтелукаст, верлукаст, зафирлукаст, циналукаст, пранлукаст). Среди всех исследованных антилейкотриеновых препаратов для продажи в РФ зарегистрированы только зафирлукаст и монтелукаст (Сингуляр, Мерк Шарп и Доум Идеа Инк, Швейцария).

Как показывают результаты крупных клинических исследований, даже применяя иГКС и длительно действующие β_2 -агонисты в строгом соответствии с современными клиническими рекомендациями, достичь полного успеха в лечении БА удается не у всех больных. Так, среди больных, получавших комбинированную терапию с высокими дозами иГКС в течение года, 34% перенесли хотя бы одно тяжелое обострение БА [12]. В другом крупном международном исследовании, включавшем более 3 000 пациентов, полного контроля над симптомами БА удалось добиться менее чем у половины больных, а у некоторых пациентов симптомы сохранялись, несмотря на максимально возможную терапию [13]. Впервые рекомендации по применению монтелу-

Рис. Метаболизм арахидоновой кислоты и биологические эффекты антилейкотриеновых препаратов



каста появились в 1997 г., и именно пациенты с тяжелой трудно контролируемой БА традиционно рассматривались в качестве основной группы больных, которым показано назначение антилейкотриеновых препаратов в качестве средств усиления базисной терапии [14]. Однако уже с 2000 г. монтелукаст активно исследуется при легком течении БА, и к сегодняшнему дню он рекомендован для применения при всех степенях тяжести БА и как средство усиления базисной терапии, и как препарат монотерапии [3].

В строгом соответствии с современной концепцией доказательной медицины, рекомендации по применению монтелукаста основываются на многочисленных многоцентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях, рассматриваемых в различных обзорах [15]. Эти работы позволяют отнести рекомендации по эффективности монтелукаста при БА к категории «А», мы приведем наиболее значимые из них. Так, в исследовании группы взрослых пациентов со среднетяжелой БА показано, что прием монтелукаста 10 мг однократно в течение 12 нед в качестве монотерапии приводит к достоверному снижению выраженности дневных и ночных симптомов БА, уменьшению потребности в β_2 -агонистах и частоты обострений БА [16]. Аналогичные данные получены и у больных легкой БА; кроме того, показано, что монтелукаст также улучшал качество жизни у этих пациентов, а прекращение лечения по окончании 8–12-недельного курса не сопровождалось развитием синдрома отмены [17].

В исследованиях на культурах клеток и в экспериментах на животных были подтверждены ожидаемые противовоспалительные свойства монтелукаста. Но для клинической практики особенно важны клиничко-морфологические результаты использования монтелукаста у реальных пациентов с БА. Эти результаты стали дополнительными доказательствами противовоспалительной активности монтелукаста: например, в исследовании Pizzichini et al. показано, что в результате 4-недельного лечения монтелукастом больных легкой астмой наблюдалось достоверное снижение содержания эозинофилов в индуцированной мокроте и периферической крови [18].

Полученные результаты особенно важны в свете изменившихся представлений об эффективности препаратов кромогликата и недокромила натрия и их месте в лечении БА. В связи с противоречивыми данными об их противовоспалительной активности и клинической эффективности, фактически, в последней редакции международных рекомендаций по лечению БА показания к назначению кромонов при легкой и среднетяжелой БА существенно сокращены [3]. Сегодня их назначение возможно пациентам с легкой персистирующей БА. При отсутствии эффекта в течение 6–8 нед назначается иГКС.

Традиционно пик научного поиска и максимум клинического внимания сосредоточен на тяжелых (особенно трудно контролируемых) и среднетяжелых формах БА. В то же время из эпидемиологических исследований и согласно закономерностям развития любого хронического мультифакториального заболевания известно, что в популяции до 70% составляют пациенты с легкими формами заболевания. Для БА это тем более актуально, что при отсутствии терапии возможно утяжеление течения заболевания и расширение спектра сенсibilизации в результате рецидивов обострений [3]. То есть не леченный или пролеченный недостаточно эффективно больной с легкой персистирующей формой БА с течением времени рискует приобрести среднетяжелое или даже тяжелое течение заболевания.

При БА основным способом доставки лекарственных препаратов считается ингаляционный путь введения. Однако такой метод требует тщательного, иногда повторного обуче-

ния пациентов, а неправильная техника ингаляции существенно снижает эффективность лечения [19]. Предложено несколько способов повышения эффективности терапии при БА: использование небулайзеров, спейсеров при применении дозированных аэрозольных ингаляторов, порошковые ингаляторы или специальные формы ингаляторов, активируемые вдохом пациента. Однако у ряда пациентов, в частности, у младших детей, подростков, пожилых или неврологических больных, а также у пациентов без должной мотивации (например, при легком течении БА), они не всегда применимы. По нашим собственным данным, количество пациентов с низким комплаенсом (19,2%) существенно больше среди пациентов с легким персистирующим течением БА, чем в группе пациентов с тяжелым течением астмы [20]. Основным нарушением при этом является нерегулярность приема препаратов и качество ингаляции.

Эти проблемы призваны решить пероральные формы противовоспалительных препаратов, предназначенные для приема один раз в сутки, например, такие, в которых выпускается монтелукаст (таблетки, жевательные таблетки, суспензии). Специально выполненные исследования показали, что энтеральный путь введения лекарств по сравнению с ингаляционным повышает правильность выполнения пациентами врачебных назначений до 80% [21]. Поэтому некоторые исследователи рассматривают антилейкотриеновые препараты в качестве альтернативы ингаляционным средствам у больных с низкой дисциплиной и плохой техникой ингаляций (дети, пациенты пожилого возраста и др.). Известно, что пациенты предпочитают более редкий прием препаратов, и здесь преимущество Сингуляра, рекомендованного для приема 1 раз в день, очевидно. В педиатрической практике клиническая эффективность терапии антилейкотриеновыми препаратами была показана при всех степенях тяжести БА. В частности, в серии работ монтелукаст применялся либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с флутиказоном [22–24]. Доказано достоверное снижение числа обострений, уменьшение потребности в β_2 -агонистах, а в случае комбинированной терапии — снижение дозы иГКС, необходимого для контроля над симптомами БА. Отмечено сохранение эффекта в виде ослабления реакции дыхательных путей на холодный воздух на протяжении 10 дней после завершения 3-месячного курса монтелукаста [15]. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование синтеза лейкотриенов может уменьшить гиперреактивность дыхательных путей за счет ослабления воспалительной реакции. Из других противоастматических препаратов свойством сохранять эффект после окончания курса терапии обладают только кортикостероиды.

Исключительным показанием к назначению монтелукаста, как и других антилейкотриеновых препаратов, являются случаи «аспириновой» астмы, то есть непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВС). Эта форма патологии не характерна для педиатрической практики, но изредка может встречаться у подростков в форме триады: полипоз носа, рецидивирующие бронхиальные обструкции и непереносимость аспирина. Молекулярный механизм этого заболевания связан с блокадой НСПВС фермента циклооксигеназы и избыточным накоплением продуктов альтернативного пути метаболизма арахидоновой кислоты, лейкотриенов. В такой ситуации монтелукаст молекулярно является наиболее избирательным и специализированным лекарством, а, следовательно, клинически — препаратом выбора [10].

С 2007 г. официально зарегистрированным показанием к применению монтелукаста является и аллергический ринит [25]. Это тем более актуально, что в детской практике аллергический ринит в структуре так называемого «атопичес-

КОНТРОЛЬ АСТМЫ / ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}



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

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

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

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®†} / SINGULAIR^{®†}

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

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

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

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

Способ применения и дозы. 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 СИНГУЛЯР один раз в сутки вечером. *Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.* Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. *Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.* Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

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

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

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

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

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

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

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

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

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

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

кого марша» может выступать в качестве предшествующей стадии БА. Раннее длительное применение препарата с доказанной противовоспалительной противоастматической активностью может стать важным элементом профилактики БА у предрасположенных детей. В этой связи особенно актуальны формы монтелукаста для применения у детей 2–5 лет (жевательные таблетки 4 мг и гранулы), к сожалению, пока не зарегистрированные в России. У старших пациентов, уже страдающих астмой, и аллергическим ринитом, применение монтелукаста позволит избежать полипрагмазии. Кроме того, адекватный контроль аллергического воспаления в носовой полости часто позволяет лучше контролировать и симптомы основного заболевания [3]. Сложные молекулярные механизмы, в работу которых вмешивается монтелукаст, специфичны именно для аллергической формы воспаления. Этим объясняется высокая избирательность его действия и высокий уровень безопасности. Все проведенные клинические испытания показывают, что профиль и частота побочных эффектов, отмечавшихся у взрослых и детей, получавших монтелукаст, аналогичны группе плацебо. Показано снижение не только частоты обострений БА, но и вирусных инфекций без обострения БА среди пациентов 2–5 лет, получавших монтелукаст в течение 12 нед [26]. Этот факт можно связать с более эффективной работой собственных механизмов неспецифической защиты дыхательной системы при условии отсутствия постоянного аллергического воспаления; известно, что пациенты с контролируемым течением БА реже переносят эпизоды острых респираторных инфекций, чем дети с неконтролируемым течением заболевания. Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии им-

муносупрессивного действия и о высокой селективности антагонистических эффектов монтелукаста.

Почти десять лет распространения препарата по всему миру можно рассматривать в качестве огромной базы клинических случаев использования монтелукаста при БА курсами разной продолжительности. За все это время у представителей различных этнических групп не было зарегистрировано случаев доказанных серьезных нежелательных эффектов, связанных с монтелукастом. В ряде стран Евросоюза (в частности, в Эстонии) монтелукаст включен в перечень препаратов базисной терапии, бесплатно предоставляемых пациентам, страдающим БА, по назначению врача. В России пока широкое применение препарата ограничивают экономические причины и малая информированность практических врачей о достоинствах этого представителя нового класса противоастматических противовоспалительных лекарственных средств.

Таким образом, монтелукаст — ингибитор CysLT₁-рецепторов, связывающих лейкотриены C₄, D₄ и E₄, которые участвуют в формировании аллергического воспаления, клинически проявляющегося симптомами приступов БА. Этот препарат обладает доказанной противовоспалительной активностью и может использоваться при любой степени тяжести БА либо в качестве монотерапии, либо как средство усиления действия ИГКС или комбинированных препаратов. Его следует применять и при назначении стартовой терапии для легкого течения БА, и в качестве компонента комбинированных схем для снижения дозы ИГКС и улучшения контроля над симптомами при более тяжелых формах БА. Сингуляр отличают удобство применения и практически полное отсутствие побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy*. — 2004. — V. 59, № 5. — P. 469–478.
- «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Национальная программа. Второе издание. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2006. — 100 с.
- [GINA, 2006...] Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. — М.: Атмосфера, 2006. — 103 с.
- Smith D.H., Malone D.C., Lawson K.A., Okamoto L.J., Battista C., Saunders W.B. A national estimate of the economic costs of asthma // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — № 156. — P. 787–793.
- Каганов С.Ю. Педиатрические проблемы астмологии. В кн.: Бронхиальная астма / Под ред. Чучалина А.Г. — М.: Агар, 1997. — Т. 2. — С. 160–182.
- Xu J., Meyers D., Ober C. et al. Genomewide screen and identification of gene-gene interactions for asthma-susceptibility loci in three U.S. populations: collaborative study on the genetics of asthma // *Am. J. Human Genetics*. — 2001. — V. 68, Issue 6. — P. 1437–1447.
- Holloway J.W., Beghe B., Holgate S.T. The genetic basis of atopic asthma // *Clin. Exp. Allergy*. — 1999. — V. 29 — P. 1023–1032.
- Kellaway C.H., Trethewey E.R. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis // *Q. J. Exp. Physiol.* — 1940. — V. 30. — P. 121–145.
- Henderson W.R. // *Ann. Allergy*. — 1994. — V. 72. — P. 272–278.
- Общая аллергология / Под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб: «Нордмед-Издат», 2001. — Т. 1. — 656 с.
- Chapman K.R., Friedman B.S., Shingo S., Heyse J. et al. The efficacy of an oral inhibitor of leukotriene synthesis (MK-0591) in asthmatics treated with inhaled steroids // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — V. 149. — P. 215 p.
- Pauwels R. et al. // *N. Eng. J. Med.* — 1997. — V. 337, № 20. — 1405 p.
- Bateman E.D. et al. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — V. 170. — 836 p.
- O'Byrne P.M., Israel E., Drazen J.M. Antileukotrienes in the treatment of asthma // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — V. 127, № 6. — P. 472–480.
- Ducharme F.M. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence // *BMJ*. — 2002. — V. 324, № 7353. — 1545 p.
- Knorr B., Maltz J., Bernstein J.A. et al. // *JAMA*. — 1998. — V. 279. — P. 1181–1186.
- Reiss T.F., Chervinsky P., Dokhorn R. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — V. 158. — P. 1213–1220.
- Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F. // *Eur. Respir. J.* — 1999. — V. 14, № 1. — P. 12–18.
- Dolovich M.B., Arens R.C., Hess D.R. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy and Immunology. — *Chest*. — 2005. — V. 127. — P. 335–371.
- Камаев А.В. Клинические проблемы тяжести обострений и инвалидизации детей с бронхиальной астмой в крупном промышленном городе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2005. — 24 с.
- Kelloway J.S., Wiatt R.A., Adlis S.A. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — V. 158. — P. 1213–1220.
- Garcia Garcia M.L., Wahn U., Gilles L. et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study // *Pediatrics* — 2005. — V. 116, № 2. — P. 360–369.
- Kemp J.P., Dockhorn R.J., Shapiro G.G. et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma // *J. Pediatr.* — 1998. — V. 133, № 3. — P. 424–428.
- Szeffler S.J., Phillips B.R., Martinez F.D. et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — V. 115, № 2. — P. 233–242.
- Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата Сингулар® / Singulair® Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды. Ред. от 08.08.07.
- 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. — V. 171, № 4. — P. 315–322.