

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

ОЖИДАЕМЫЕ И РЕАЛЬНЫЕ УСПЕХИ

В статье обобщены современные данные о роли лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы у детей и антилейкотриеновых препаратов в терапии этого страдания. Определены показания и перспективы к применению монтелукаста в терапии бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст

Относительное единство взглядов на бронхиальную астму, ее патогенез, подходы к диагностике и лечению сложилось лишь в 1990-х гг. в связи с разработкой и внедрением международного согласительного документа GINA (1995), на основе которого в России была разработана первая Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997) [3, 8]. В свете современных представлений патогенез бронхиальной астмы очень многообразен [1, 2, 7, 8]. Однако во всех случаях в основе заболевания у детей, как доказано многочисленными исследованиями, лежит аллергическое воспаление слизистой оболочки бронхов. В нем участвуют различные клетки организма и вырабатываемые ими биологически активные молекулы – цитокины. Число известных науке цитокинов в настоящее время уже перевалило за сотню. Одну из ключевых ролей в патогенезе аллергического воспаления

■ В свете современных представлений патогенез бронхиальной астмы очень многообразен. Однако во всех случаях в основе заболевания у детей, как доказано многочисленными исследованиями, лежит аллергическое воспаление слизистой оболочки бронхов. В нем участвуют различные клетки организма и вырабатываемые ими биологически активные молекулы – цитокины

играют лейкотриены (LT), совокупность которых впервые была описана в 1938 г. патофизиологами W. Fedberg и C. Kellaway в качестве «медленно реагирующей субстанции анафилаксии» (MPC-A), выделенной из яда кобры и вызывавшей в эксперименте при введении морским свинкам длительный бронхоспазм, не связанный с действием гистамина [17]. Впоследствии B. Samuelsson и соавт. природа MPC-A была расшифрована как комплекс биологически активных веществ, производных незаменимых полиненасыщенных жирных кислот – лейкотриенов, синтезируемых главным

образом из арахидоновой кислоты, входящей в состав клеточных мембран. Активация фосфолипазы A под действием специфических и неспецифических стимулов приводит к распаду клеточных мембран лейкоцитов. Образующаяся арахидоновая кислота под действием фермента 5-липоксигеназы превращается в 5-гидроксизикозотетраеновую кислоту (5-HPETE), которая в свою очередь конвертируется, с одной стороны, в LTC4, а с другой – в LTC4 → LTD4 → LTE4, вместе образующие семейство цистеиниловых лейкотриенов (составно MPC-A) [1, 2, 7, 9]. Другим (альтернативным) путем метаболизма арахидоновой кислоты является ее превращение под действием циклооксигеназы в простагландини и тромбоксаны. В отличие от преформированных (ранее накопленных в тучных клетках), вновь синтезируемые в ходе аллергической реакции медиаторы, каковыми являются лейкотриены, высвобождаются несколько позже и играют основную роль в поддержании аллергического процесса. Лейкотриены играют при бронхиальной астме исключительно важную роль. У больных бронхиальной астмой повышенный уровень лейкотриенов обнаруживается в плазме, бронхиальном секрете, бронхальвеолярной лаважной жидкости [9, 15]. Показана выраженная корреляция уровней LTC4 и LTD4, высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов *in vitro*, и тяжести бронхиальной астмы у детей.

Основными клетками-продуцентами LT являются гранулоциты (в первую очередь эозинофилы), макрофаги и тучные клетки. Синтез LTC4 усиливается под действием интерлейкина-4, Th2-цитокинов и снижается под действием эндотоксина. Роль LT в патогенезе бронхиальной астмы разнообразна: они вызывают гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек тканей, нейрональную дисфункцию, а также нарушают цилиарный клиренс и привлекают клетки в очаг воспаления [29]. Лейкотриены C4, D4, E4 вызывают выраженную бронхоконстрикцию в периферических и центральных дыхательных путях (в 100–1 000 раз сильнее, чем гистамин) в ответ на различные стимулы – реакцию антиген – антитело, стимуляцию рецепторов комплемента и др. Лейкотриен B4 является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов. Лейкотриены являются основными медиаторами бронхиальной обструкции, вызванной физической нагрузкой и гипервентиляцией при вдыхании больными бронхиальной астмой холодного сухого воздуха. Помимо

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®†**

**Инструкция для специалистов по медицинскому применению
лекарственного препарата СИНГУЛЯР®** / SINGULAIR®****

Торговое название: СИНГУЛЯР®.

Международное непатентованное название: монтеукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав, 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтеукаст - 10 мг, 5 мг, 4 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код ATХ: 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. Внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток - по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРА один раз в сутки вечером. Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическими 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 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки.

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

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



ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены
+СИНГУЛЯР® - зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, RESP-1044455-0017; 09.2012

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР®
(монтеукаст натрия, MSD)

Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикоステроидами.

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 сообщались 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; артрит; мигрень; мышечные судороги; тенденция к усиленнию 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 монтеукаста 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 глюкокортикоиды.

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, имеющей 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. ARIÁ at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org.

2. Bousquet J, van Cauwenbergh P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIÁ 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.

локального действия лейкотриенов в дыхательных путях, они обладают такими системными механизмами, как поддержание Th2-опосредованных реакций. Воздействием лейкотриенов объясняются тяжелейшие астматические проявления, связанные с ингибицией циклооксигеназы под воздействием нестероидных противовоспалительных средств и многократным увеличением синтеза лейкотриенов у лиц с наследственной метаболической аномалией, именуемой аспириновой триадой или аспириновой астмой [2, 5, 6].

■ Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст, уменьшающий симптомы бронхиальной астмы у детей, оказывающий бронхопротективное и противовоспалительное действие и предотвращающий ремоделирование дыхательных путей, приобрел особую популярность

После расшифровки роли лейкотриенов в патогенезе аллергии и бронхиальной астмы резко возрос интерес к поиску средств контроля синтеза и действия этих медиаторов аллергии. Синтезирован не один десяток препаратов, влияющих на различные звенья метаболического каскада арахидоновой кислоты [24], в частности:

- ингибиторы 5-липооксигеназы, напрямую блокирующие активность этого фермента и синтез лейкотриенов (зилеутон – в России не зарегистрирован);
- антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов, селективно блокирующие связывание LT с соответствующими рецепторами (монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст).

Многочисленные рандомизированные клинические исследования антилейкотриеновых препаратов, в т. ч. и оригинального препарата монтелукаста, показали высокую их эффективность в терапии гиперреактивности и аллергического воспаления бронхов при различных клинико-патогенетических вариантах бронхиальной астмы у взрослых и детей [4, 12, 20, 26, 30]. Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст, уменьшающий симптомы бронхиальной астмы у детей, оказывающий бронхопротективное и противовоспалительное действие и предотвращающий ремоделирование дыхательных путей, приобрел особую популярность [18, 25]. Положительный эффект монтелукаста проявляется уже в первые сутки приема, а длительное (до 80 нед.) его применение у детей не вызывало тахифилаксии и возрастания частоты побочных эффектов [21]. Монтелукаст начинает действовать уже через 15 мин, а клинический эффект проявляется уже после однократной принятой внутрь дозы [16]. Показана одинаковая эффективность базисной терапии монтелукастом и ингаляционным глюкокортикоидом (ИГКС) флутиказоном при нетяжелой бронхиальной астме у детей [23]. При этом монтелукаст отчетливо уменьшал количество обращений больных БА за экстренной медицинской помощью и снижал расходы на лечение [27]. Причем отмечен отчетливый

синергичный эффект при сочетанном применении монтелукаста и ИГКС [19]. Подобная комбинированная терапия тем более целесообразна, т. к. доказывает отсутствие влияния глюкокортикоидов на ингибирование синтеза LT у больных с БА [11].

Применяют монтелукаст у детей с 2-летнего возраста. В России он зарегистрирован в виде жевательных таблеток по 4 мг (для детей 2–5 лет) и по 5 мг (для детей 6–14 лет), а также в виде таблеток в оболочке по 10 мг (для детей старше 14 лет и взрослых). Применяют препарат 1 раз в сутки, жевательные таблетки – на ночь после еды, таблетки в оболочке – независимо от приема пищи [8].

В отличие от среднетяжелой и тяжелой БА, при которых однозначно рекомендуется применение в качестве базисной терапии ИГКС, при легкой форме заболевания для базисного лечения может быть с успехом применена монотерапия монтелукастом [23]. При этом в проведенных клинических исследованиях отмечено снижение частоты обострений и достоверное улучшение функции легких. Также при необходимости усиления терапии бронхиальной астмы альтернативой увеличению дозы ИГКС может быть добавление в комплекс лечения антилейкотриенов [8].

В связи с многообразным патогенезом бронхиальная астма является очень многогранной болезнью. В фенотипической ее реализации, несмотря на общую направленность, принимают участие самые разнообразные патогенетические механизмы. Это обосновывает стремление врачей выделить отдельные клинические варианты (фенотипы) бронхиальной астмы, обусловленные превалированием в патогенезе тех или иных иммунологических и других механизмов и накладывающие свой отпечаток на клинические проявления заболевания.

■ В целом антагонисты лейкотриеновых рецепторов хорошо переносятся пациентами. Степень их эффективности можно оценить уже в первые 2–3 нед. базисной терапии

В этой связи с учетом опыта клинического применения монтелукаста сформулированы современные показания к преимущественному применению данного препарата. Так, монтелукаст рекомендован пациентам с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом, во всех случаях бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой или холодным воздухом, при бронхиальной астме, провоцируемой вирусной (особенно риновирусной) инфекцией у детей первых лет жизни [2, 4, 7, 8, 13]. Также показана эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов у больных с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств при т. н. аспириновой астме [2, 5]. При этом заболевании блок циклооксигеназы нестероидными противовоспалительными препаратами вследствие наследственного метаболического дефекта приводит к многократному увеличению синтеза лейкотриенов, что клинически реализуется анафилактическим шоком, тяжелейшими

приступами бронхиальной астмы. Классическая аспириновая триада включает бронхиальную астму, полипоз носа, непереносимость не только аспирина, но и других нестероидных противовоспалительных препаратов [2, 5].

В целом антагонисты лейкотриеновых рецепторов хорошо переносятся пациентами. Степень их эффективности можно оценить уже в первые 2–3 нед. базисной терапии. В то же время следует помнить, что для больных БА характерна индивидуальная чувствительность к антилейкотриеновым препаратам – около 1/3 из них не реагирует на терапию [19]. Среди больных аспириновой астмой также встречаются пациенты, не чувствительные к антилейкотриеновым препаратам [28]. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении монтелукаста, сопоставима с таковой

для плацебо как в течение короткого, так и длительного периода лечения. Из наиболее существенных нежелательных эффектов следует отметить боли в животе, головокружение, галлюцинации [14, 22]. Однако подобные реакции редки.

Конечно, как бы мы ни надеялись на антилейкотриеновые препараты, внедрение их в широкую медицинскую практику не решит всех проблем при лечении БА. Однако следует признать, что в настоящее время антилейкотриеновые препараты заняли свою очерченную нишу в терапии бронхиальной астмы у детей, показали свою клиническую эффективность, особенно при определенных клинико-патогенетических вариантах заболевания, что определяет хорошую перспективу их применения в педиатрии в ближайшем будущем.



ЛИТЕРАТУРА

- Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А., Горюнов А.В., Ларькова И.А. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*, 2006, 1: 26-35.
- Бронхиальная астма у детей (под ред. С.Ю. Каганова). М.: Медицина, 1999. 368.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г. К 15-летию первой Национальной программы по бронхиальной астме у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения (под ред. Мизерницкого Ю.Л., Царегородцева А.Д.). 2013, 13: 204-212.
- Геппе Н.А., Фарбер И.М. Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. *Пульмонология*, 2009, 5: 113-118.
- Каганов С.Ю., Круглый Б.И., Сулаквиладзе И.В., Нестеренко В.Н., Святкина О.Б., Вельтищев Ю.Е. Аспириновая астма у детей. *Педиатрия*, 1988, 10: 56-60.
- Княжеская Н.П. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – противовоспалительные препараты для лечения бронхиальной астмы. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 13-16.
- Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. Хронические заболевания легких у детей (под ред. Розиновой Н.Н., Мизерницкого Ю.Л.). М.: «Практика», 2011: 149-168.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., М., 2012, 108.
- Тулуевская Л. Роль медиаторов липидной природы в патогенезе немедленной аллергии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1992, 22.
- Baek HS, Cho J, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Ratio of leukotriene e(4) to exhaled nitric oxide and the therapeutic response in children with exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2013, 5(1): 26-33.
- Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2000, 161: 73-76.
- Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML 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.
- Byrne PM. Leukotriene bronchoconstriction induced by allergen and exercise. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(suppl.): 68-72.
- Callero-Viera A, Infante S, Fuentes-Aparicio V, Zapatero L, Alonso-Lebrero E. Neuropsychiatric reactions to montelukast. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2012, 22(6): 452-453.
- Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1345-1349.
- Dockhorn RJ, Baumgartner RA, Leff JA et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelucast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax*, 2000, 55: 260-265.
- Fedberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J. Physiol.*, 1938, 94 (2): 187-226.
- Henderson WR Jr, Chiang GKS, Tien Y-T et al. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173: 718-728.
- Holgate S, Sampson A. Antileukotriene therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2000, 161: 147-153.
- Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of ent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*, 2001, 108 (3): 48.
- Knorr B, Matz J, Bernstein JA et al. Montelukast for chronic asthma in to children: a randomized trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA*, 1998, 279 (15): 1181-1186.
- Kocigit A, Gulcan Oksuz B, Yarar F, Uzun F, Igde M, Islek I. Hallucination development with montelukast in a child with asthma: case presentation. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2013, 28, 12(4): 397-399.
- Massingham K, Fox S, Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care*. 2014, 28(1): 51-62.
- Pauwels RA, Joos GF, Kips JC. Leukotrienes as therapeutic target in asthma. *Allergy* 1995, 50: 615-622.
- Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: A randomized, controlled trial. *Eur Respir J*, 1999, 14: 12-18.
- Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010, 10(4): 370-376.
- Stanford RH, Shah M, Chaudhari SL. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J*. 2012, 6: 37-43.
- Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1999, 104: 5-13.
- Visitsunthorn N, Chirdjirapong V, Santadilog S, Pajarn P, Jirapongsananuruk O, Komoltri C, Vichyanon P. The effect of montelukast on bronchial hyper-reactivity and lung function in asthmatic children aged 6-13 years. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2011, 29(2): 127-133.
- Wahn U, Dass SB. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther*, 2008, 30: 1026-1035.