

Монтелукаст: итоги и перспективы применения в педиатрической практике

Ю.Л. Мизерницкий¹, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

А.И. Петрова², <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, anzhelika_petrova_1992@mail.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

Резюме

Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) сообщают, что бронхиальная астма диагностирована более чем у 4 млн детей. В настоящее время не существует метода лечения, который мог бы предотвратить развитие бронхиальной астмы или изменить ее естественное течение при длительном наблюдении. Однако заболевание можно контролировать с помощью методов лечения, применяемых в клинической практике. При персистирующей бронхиальной астме у детей в возрасте 5 лет и младше рекомендуются низкие дозы ингаляционных глюкокортикоидов, а также назначение монтелукаста – антагониста лейкотриеновых рецепторов. Кроме того, монтелукаст назначают пациентам с аллергическим ринитом в качестве альтернативы или в комбинации с пероральными антигистаминными препаратами или назальных глюкокортикоидов. Лейкотриены представляют собой липидные медиаторы, которые играют ключевую роль при остром и хроническом воспалении, аллергических заболеваниях. Они проявляют свои биологические эффекты, связываясь со специфическими рецепторами, связанными с G-белком. Каждый подтип лейкотриенового рецептора обладает уникальными функциями и паттернами экспрессии. Лейкотриены играют важную роль при различных аллергических заболеваниях, включая бронхиальную астму и аллергический ринит. Монтелукаст является антагонистом цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов 1-го типа, широко используемым для подавления воспалительной реакции при бронхиальной астме и аллергическом рините. В данном обзоре кратко описана биология лейкотриенов и их рецепторов, последние разработки в области антилейкотриеновых препаратов и перспективы их различного терапевтического применения. Определена роль антилейкотриеновых препаратов, ключевые показания к применению монтелукаста в комплексной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей.

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

Для цитирования: Мизерницкий ЮЛ, Петрова АИ. Монтелукаст: итоги и перспективы применения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(1):82–88. <https://doi.org/10.21518/ms2024-026>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Montelukast: results and prospects for applications in pediatric practice

Yury L. Mizernitskiy¹, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Anzhelika I. Petrova², <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>, anzhelika_petrova_1992@mail.ru

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia

Abstract

The Centers for Disease Control and Prevention reports that more than 4 million children have been diagnosed with asthma. Currently, there is no treatment that could prevent the development of asthma or change its natural course over long-term follow-up. However, the disease can be controlled using treatments used in clinical practice. For persistent asthma in children aged 5 years and younger, low doses of inhaled glucocorticosteroids are recommended, as well as the administration of montelukast, a leukotriene receptor antagonist. In addition, montelukast is prescribed to patients with allergic rhinitis as an alternative to or in combination with oral antihistamines or nasal corticosteroids. Leukotrienes are lipid mediators that play a key role in acute and chronic inflammation and allergic diseases. They exhibit their biological effects by binding to specific G-protein-coupled receptors. Each subtype of the leukotriene receptor has unique functions and expression patterns. Leukotrienes play an important role in various allergic diseases, including bronchial asthma and allergic rhinitis. Montelukast is a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist widely used to suppress the inflammatory response in asthma and allergic rhinitis. This review briefly summarizes the biology of leukotrienes and their receptors, recent developments in the field of antileukotriene drugs and the prospects for their different therapeutic applications. The role of antileukotriene drugs and key indications for the use of montelukast in the complex therapy of asthma and allergic rhinitis in children have been determined.

Keywords: children, bronchial asthma, allergic rhinitis, antileukotriene drugs, montelukast

For citation: Mizernitskiy YuL, Petrova AI. Montelukast: results and prospects for applications in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-026>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний растет во всем мире, что обуславливает их значимость для общественного здравоохранения [1]. Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных хронических аллергических заболеваний детского возраста, характеризующееся хроническим воспалением бронхов, повышенной чувствительностью дыхательных путей, проявляющееся повторяющимися эпизодами одышки, хрипов, кашля и заложенности в груди [2]. Эти симптомы, связанные с БА, обычно начинаются уже в раннем возрасте [3]. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) сообщают, что БА диагностирована более чем у 4 млн детей¹.

В настоящее время не существует метода лечения, который мог бы предотвратить развитие БА или изменить ее естественное течение при длительном наблюдении. Однако заболевание можно контролировать с помощью адекватных методов лечения. Общей целью лечения БА является уменьшение симптомов, связанных с заболеванием, и поддержание контроля над симптомами. Реакцию на лечение следует оценивать у пациентов примерно через 2–3 мес. после начала терапии БА². Во время контрольных визитов следует расспросить пациента о симптомах БА и детально оценить динамику состояния, отсутствие/наличие побочных эффектов, потенциально связанных с лечением и приемом препаратов³.

Аллергический ринит (АР) наряду с БА является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний и часто является коморбидным состоянием [4]. Воспаление слизистой оболочки носа, опосредованное иммуноглобулином E (IgE), вызванное аллергенами, является основополагающим патофизиологическим механизмом АР [5]. Общие клинические проявления АР включают чихание, зуд, ринорею или заложенность носа [6]. Нередко сопутствуют покраснение глаз и слезоточивость. Причинами этих симптомов является лежащий в основе воспалительный процесс и (или) дисфункциональные нарушения слизистой оболочки носа. АР вносит значительный вклад в общую заболеваемость во всем мире [7]. Поэтому диагностика, эффективное лечение и динамическое наблюдение чрезвычайно важны для поддержания здоровья и высокого качества жизни у пациентов с АР.

Начало соответствующего лечения после постановки диагноза и мониторинг реакции на лечение при хронических заболеваниях чрезвычайно важны для эффективного контроля над ними. При персистирующей БА у детей в возрасте 5 лет и младше рекомендуются низкие дозы

ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), а также назначение монтелукаста⁴ [8, 9]. Кроме того, монтелукаст назначают пациентам с АР в качестве альтернативы или в комбинации с пероральными антигистаминными препаратами или назальными ГКС [10]. Накопленный опыт применения монтелукаста подтверждает, что он играет важную роль в контроле заболевания и симптомов БА и АР, особенно у детей раннего и дошкольного возраста.

Монтелукаст – лекарственный препарат, антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Лейкотриены являются метаболитами арахидоновой кислоты, продуцируемыми под действием фермента 5-липоксигеназы [2]. Имеются данные, показывающие, что лейкотриены синтезируются после антигенной провокации и их количество сильно повышается при БА [11]. Лейкотриены участвуют в патофизиологических механизмах воспаления как при БА, так и при АР. Они опосредуют свое действие, связываясь с лейкотриеновыми рецепторами на множестве иммуоактивных клеток в верхних и нижних дыхательных путях [12]. Лейкотриены вызывают выраженную бронхоконстрикцию при БА [2, 12], отек и заложенность носа при АР [12].

БИОСИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ ЛЕЙКОТРИЕНОВ

Фосфолипиды, содержащие этерифицированную арахидоновую кислоту (arachidonic acid – AA), полиненасыщенную жирную кислоту, содержащую 20 атомов углерода, являются важным компонентом клеточных мембран. В ответ на различные стимулы под действием фосфолипазы A2 (phospholipase A2 – PLA2), в частности цитозольной PLA2α, из фосфолипидов высвобождается AA [13], дальнейший метаболизм которой, приводящий к выработке биоактивных медиаторов, может осуществляться различными путями, в частности, под воздействием 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) и циклооксигеназы. Первый приводит к генерации из AA лейкотриенов, в то время как второй генерирует образование простагландинов и тромбоксанов [2, 8, 12].

Лейкотриены (leukotrienes – LTs) подразделяются на две группы: хемоаттрактанты LTB4, которые несут только гидроксильные фрагменты, и цистеиниловые лейкотриены – cysLTs (LTC4, LTD4, LTE4 и LTF4), которые несут аминокислотные фрагменты [12, 13]. Сначала AA окисляется 5-ЛОГ в положении C-5 с образованием 5-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты (C-5 position to yield 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid – 5-HpETE), затем она превращается в нестабильный промежуточный продукт лейкотриен A4 (LTA4), а далее либо превращается в LTB4 с помощью LTA4-гидролазы (LTA4H), либо конъюгируется с восстановленным глутатионом с помощью лейкотриен-C4-синтазы (LTC4S) с образованием LTC4 [14]. LTC4 затем экспортируется из клетки с помощью транспортеров, таких как белок 1 со множественной

¹ Centers for Disease Control and Prevention. Most Recent National Asthma Data. Available at: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm.

² GINA Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

лекарственной устойчивостью, который распознает глутатион-содержащие молекулы, а затем внеклеточными пептидазами преобразуется в LTD4, LTE4 и LTF4. Передача сигналов через высокоаффинный рецептор (BLT1) запускает хемотаксис, воспаление и иммунные реакции, тогда как передача сигналов через CysLTs приводит к бронхоконстрикции, привлечению эозинофилов, усилению проницаемости сосудов и хроническому воспалению [12].

Цистеиновые лейкотриены (CysLTs), а именно LTC4, LTD4, LTE4 и LTF4, являются провоспалительными липидными медиаторами, обладающими высокой бронхоконстрикторной способностью. Они вырабатываются в основном эозинофилами, тучными клетками и макрофагами в ответ на различные стимулы [15]. Рецепторы CysLT1 чувствительны к таким классическим антагонистам CysLT, как монтелукаст.

CysLT1 экспрессируются в основном гладкомышечными клетками бронхов [14], тогда как CysLT2 – в большей степени эндотелиальными клетками сосудистого русла (включая коронарные сосуды), участвуя в механизмах повышения проницаемости сосудов и снижения системного артериального давления [16]. LTE4 является наиболее распространенным CysLT, присутствующим в очагах воспаления [12], где он у пациентов с БА вызывает бронхообструкцию и инфильтрацию эозинофилами подслизистого слоя бронхов.

Открытие АЛТР подтверждает вклад сигнального пути CysLT1 в клинические проявления БА. Более того, эпигенетические изменения в генах, кодирующих CysLT1 и LTC4S, обуславливают предрасположенность к БА. В последние годы появились данные, показывающие, что CysLT среди других медиаторов (цитокинов, хемокинов, факторов роста, аларминов и липидных медиаторов) играют важную роль в таксисе эозинофилов [17]. Действительно, CysLT проявляют эозинофилотаксическую активность *in vitro* именно через CysLT1 [18]. Участие CysLT *in vivo* в притоке эозинофилов было впервые продемонстрировано на морских свинках еще в 1990-х гг. [19], а затем и на людях [20]. Недавно была описана роль LTC4 в опосредовании транспорта эозинофилов из легких в паратрахеальные лимфатические узлы при экспериментальной аллергической БА [21]. Активация CysLT1 важна для эозинофильного воспаления, поскольку она усиливает экспрессию молекул эндотелиальной адгезии, индуцирует хемотаксис эозинофилов и снижает их апоптоз [12, 22]. Считается, что эозинофилы являются основным клеточным источником CysLT, эти клетки экспрессируют CysLT1 на мембране, что позволяет предположить, что эта молекула обладает аутокринной активностью [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНТЕЛУКАСТА

Монтелукаст широко используется при лечении БА и АР, так как является мощным антагонистом рецепторов CysLTR1, обладающих высоким сродством к лейкотриену LTD4. Как указано выше, CysLTRs опосредуют действие лейкотриенов, участвующих в патогенезе различных

аллергических заболеваний дыхательной системы, включая БА, астму, вызванную физической нагрузкой, приемом аспирина, и АР. Лейкотриены приводят к сужению дыхательных путей, сокращению гладкой мускулатуры и таксису нейтрофилов и эозинофилов в очаг воспаления [23].

Конкурентно связываясь с CysLT1, монтелукаст блокирует эффекты CysLT и купирует симптомы таких хронических аллергических заболеваний органов дыхания, как БА и АР [24]. J. Mullol et al. изучили противовоспалительные свойства монтелукаста на модели эозинофильного воспаления *in vitro* и обнаружили, что препарат оказывает значительное ингибирующее действие на выработку гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF), интерлейкинов (IL) -6 и -8 [25]. В исследовании Y.C. Lin et al. было изучено влияние монтелукаста на экспрессию цитокинов и хемокинов в M₂-подобных макрофагах и определены возможные внутриклеточные сигнальные пути. Исследование показало, что монтелукаст может оказывать противовоспалительное действие путем не только непосредственной блокировки рецепторов лейкотриенов, но также ингибирования экспрессии IL-4, -5, -10, -13 в макрофагах, альтернативно активированных через пути p38 MAPK и NF-κB [26].

В ходе многочисленных клинических испытаний было установлено, что монтелукаст, уменьшая гиперреактивность дыхательных путей и эозинофилию, повышал качество жизни больных БА, улучшая функцию легких и контроль заболевания [10, 24, 25]. АЛТР выделены в качестве ключевой составляющей лечения БА и рекомендованы к использованию в качестве дополнительной терапии первой линии для пациентов с персистирующей БА, у которых симптомы заболевания сохраняются, несмотря на использование низких доз иГКС [11]. Z.H. Zhang et al. показали, что монтелукаст в сочетании с иГКС у детей с легкой персистирующей БА снижал фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и повышал объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), таким образом эффективно контролируя симптомы заболевания. Более того, наблюдалось, что уровни ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая скорость выдоха и ОФВ₁/ФЖЕЛ после лечения были значительно выше в группе детей с комбинированной терапией (монтелукаст в сочетании с иГКС), чем в группе детей, получавших монотерапию иГКС [27]. Исследование Individualized Therapy for Asthma in Toddlers (INFANT) показало, что ежедневная терапия иГКС, безусловно, полезна с точки зрения уменьшения числа обострений и лучшего контроля симптомов у детей в возрасте 12–59 мес. с сенсibilизацией к аэроаллергенам и высоким содержанием эозинофилов в крови [28]. Но если начального лечения низкими дозами иГКС для достижения хорошего контроля недостаточно, то доступны различные альтернативы. Последние рекомендации предполагают, что с данной целью может быть более целесообразным добавление АЛТР вместо удвоения дозы иГКС⁵.

⁵ GINA Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.

АР, клинически характеризующийся чиханием, ринореей, зудом в носу и его заложенностью, обусловлен сенсibilизацией к аллергенам с ее реализацией через IgE-механизмы. Синтезируемые при этом в повышенных количествах цистеиниловые лейкотриены (CysLTs) повышают проницаемость сосудов, что приводит к заложенности носа, повышенной выработке и секреции слизи, ринорее и инфильтрации слизистой оболочки воспалительными клетками [29, 30].

Согласно современным данным, АР часто ассоциирован с БА, которая выявляется у 15–38% пациентов с АР. В то же время 55–85% пациентов с БА отмечают симптомы АР. В детской практике АР в структуре так называемого atopического марша может выступать как предшествующая стадия БА. Наличие АР у детей до 5 лет с рецидивирующими бронхообструкциями свидетельствует о высокой вероятности БА. Раннее длительное применение препарата с доказанной противоастматической активностью может стать важным элементом профилактики БА у предрасположенных детей. У детей, уже страдающих БА и АР, назначение АЛТР (монтелукаста) позволяет избежать полипрагмазии⁶ [31].

Недавний метаанализ показал, что H₁-антигистаминные препараты и АЛТР обладают схожими эффектами и профилями безопасности при лечении сезонного АР. Однако H₁-антигистаминный препарат больше подходит для лечения дневных назальных симптомов (заложенность носа, ринорея, зуд и чихание), в то время как АЛТР эффективен в отношении ночных симптомов (трудности с засыпанием, ночные пробуждения и заложенность носа при пробуждении) [30]. Накопленные данные свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии данными лекарственными средствами [32].

АЛТР относятся к негормональным противовоспалительным препаратам, которые, конкурентно связываясь с рецепторами к цистеиниловым лейкотриенам, блокируют их активность. Монтелукаст может снижать синтез и высвобождение медиаторов воспаления в слизистой оболочке носа, вызванных стимуляцией аллергеном, и контролировать симптомы заложенности носа при АР [33].

Положительный опыт применения монтелукаста может быть проиллюстрирован следующим клиническим примером.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Нами наблюдался мальчик С., 4 года 3 мес. В течение 3 мес. состоял на диспансерном учете у аллерголога по поводу БА. Родители обратились в плановом порядке для осмотра. На момент консультации жалоб не предъявляли.

Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, 1-х родов; беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды самостоятельные на сроке 38–39 нед., масса тела – 3650 г, рост – 51 см. Находился на грудном вскармливании до 10 мес. Привит по возрасту. Наследственный аллергоанамнез: у мамы поллиноз. Собственный аллергоанамнез: у ребенка АР, персистирующий, легкой степени тяжести. Детский сад посещает

с 2,5 года. Вредные привычки родителей: отец курит. В возрасте 9 мес. перенес острую респираторную инфекцию в легкой форме, в 11 мес. – острый простой бронхит, находился на стационарном лечении. С 1,5 лет трижды перенес острый обструктивный бронхит. Для купирования синдрома бронхообструкции регулярно получал ингаляционную терапию по назначению педиатра или самостоятельно: суспензия будесонида и ипратропия бромида/фенотерол с положительным эффектом. Также у мальчика наблюдались эпизоды длительного постинфекционного кашля, кашель при плаче, резких запахах, отмечались симптомы АР в виде заложенности и утренней ринореи.

В 3 года 9 мес. по результатам всех проведенных обследований, анализа анамнестических, клинических данных осмотра был установлен диагноз «БА легкой степени тяжести, персистирующее течение». Были проведены элиминационные мероприятия: пересмотрен ежедневный рацион ребенка с ограничением облигатных аллергенов, организован гипоаллергенный быт, рекомендовано исключить пассивное курение. В соответствии с положениями GINA и национальными клиническими рекомендациями⁷ была назначена стартовая базисная терапия: иГКС (суспензия будесонида) через небулайзер 250 мкг/доза по 1 ингаляции 2 раза в сутки и монтелукаст (Сингуляр®) в суточной дозировке 4 мг в вечернее время с учетом постоянных симптомов АР курсом 3 мес. При ежемесячном мониторинге состояния пациента уточнялись жалобы и нежелательные явления. Родители не отметили каких-либо побочных эффектов от комбинированной терапии. В настоящее время (уже через 3 мес. терапии) отмечена хорошая приверженность лечению, положительная клиническая динамика: прекратился ночной кашель, приступов за период наблюдения не было, затруднения носового дыхания и выделений нет. Лечение рекомендовано продолжить.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ

Известно, что БА часто начинается в раннем детстве. У таких детей симптомы обычно проявляются в виде повторяющихся хрипов и кашля, особенно в возрасте младше 5 лет. У некоторых детей эти симптомы упорно персистируют или рецидивируют [34]. Кроме того, все больше данных указывает на то, что персистирующие хрипы (persistent wheezing) тесно связаны с развитием БА в более старшем возрасте [2, 34]. Также было обнаружено, что АР в возрасте до 5 лет является предиктором развития хрипов в возрасте от 5 до 13 лет с коррективным относительным риском 3,82 ($p < 0,001$). Причем эта связь не была обусловлена типом и выраженностью сенсibilизации или atopическим дерматитом в первые 2 года жизни, но 41,5% всех новых случаев хрипов развились у детей с предшествующим АР [35].

Диагностика БА в раннем детском возрасте, безусловно, вызывает объективные затруднения. Можно совершенно определенно утверждать, что на сегодня не существует каких-либо патогномичных симптомов, позволяющих

⁶ GINA Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients.

⁷ Ibid.

диагностировать заболевание в раннем возрасте [36]. Дифференциальный диагноз бронхообструктивного синдрома (БОС) в этом возрасте приходится проводить прежде всего с острым обструктивным бронхитом. В отличие от него для детей раннего возраста с БА характерны:

- выраженная наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями (особенно по материнской линии);
- большая частота острых аллергических реакций на пищевые продукты, медикаменты, профилактические прививки;
- более выраженные кожные аллергические проявления;
- бурное течение эпизодов БОС с ранним началом во время ОРВИ и меньшей продолжительностью;
- отчетливый эффект бронхолитической терапии;
- выраженные иммунологические изменения, в частности угнетение Т-клеточного звена, активация В-клеток, фагоцитарных реакций, эозинофилия, нейтрофилия, гипериммуноглобулинемия Е, характерные изменения цитокинового профиля.

В связи с этим относительными критериями БА в раннем детском возрасте могут быть следующие признаки [36]:

- повторные эпизоды бронхиальной обструкции как на фоне ОРВИ, так и вне их;
- отчетливый положительный эффект бронхолитической терапии;
- наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями;
- наличие сопутствующих аллергических заболеваний (атопический дерматит, АР, проявления пищевой и лекарственной аллергии);
- эозинофилия в крови;
- высокий уровень IgE в крови;
- наличие в крови специфических IgE к различным аллергенам.

Однако чрезвычайно высокая вариабельность как клинических признаков, так и лабораторных показателей затрудняет их использование в дифференциально-диагностических целях. Практически ни один из этих признаков в отдельности (в том числе уровень IgE) не может служить достаточно достоверным дифференциально-диагностическим критерием обструктивного бронхита и БА. В то же время наши наблюдения и многолетний практический опыт, как и данные других исследователей, убедительно показывают, что с высокой долей вероятности диагноз БА может и должен устанавливаться детям уже в раннем возрасте по совокупной оценке перечисленных выше характерных признаков [36]. Причем согласно современным клиническим рекомендациям установить диагноз БА и назначить лечение может лечащий врач любой специальности (педиатр, терапевт, врач общей практики, пульмонолог, аллерголог-иммунолог и др.) на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов функциональных методов обследования, специфического аллергологического обследования при исключении других заболеваний⁸.

В настоящее время международным сообществом предложен разработанный на основе учета клинических

параметров прогностический индекс астмы (Asthma Predictive Index – API). При оценке API следует принять во внимание сроки, частоту симптомов, а также оценить объёмные биомаркеры, включая сенсibilизацию к аэро-аллергену и повышенное число эозинофилов в крови, чтобы определить, относится ли дошкольник с рецидивирующим хрипящим дыханием, повторными эпизодами БОС к группе высокого риска БА и нуждается ли в лечении. Главной целью мониторинга пациентов с рекуррентным БОС является возможность предупреждать развитие повторных эпизодов обструкции и формирование БА [37].

Многие авторы признают, что паттерны wheezing (свистящих хрипов) у детей дошкольного возраста меняются с течением времени и на фоне проводимой противовоспалительной терапии [34, 38]. АЛТР и иГКС могут предотвращать свистящее дыхание у дошкольников с АР и рецидивирующими хрипами [37].

Результаты клинических испытаний показывают, что у детей с высоким риском развития персистирующей БА, т. е. с положительным прогностическим индексом астмы (API) терапия ежедневными низкими или периодическими (по мере необходимости) высокими дозами иГКС снижает частоту приступов, а также тяжесть симптомов во время приступов [39].

В целом препарат Сингуляр® (монтелукаст) хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют его отмены. Общая частота побочных эффектов при лечении монтелукастом сопоставима с частотой при приеме плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были жажда, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе⁹.

Четкая связь между приемом монтелукаста и развитием психоневрологических нарушений до конца не установлена. Учитывая возможное развитие психоневрологических нежелательных явлений, следует воздерживаться от назначения монтелукаста пациентам, имеющим психические заболевания, психомоторную гиперактивность или склонность к саморазрушающему поведению. Перед назначением монтелукаста необходимо обсудить возможность нежелательных явлений с пациентами и (или) их родителями/опекунами и проинструктировать о важности информирования врача при их возникновении и прекращении применения препарата при появлении данных побочных эффектов. В большинстве случаев прекращение приема монтелукаста приводило к быстрому исчезновению нарушений сна и других психоневрологических явлений и не требовало назначения дополнительной терапии для их коррекции¹⁰ [8, 34, 39–42].

Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2 ч после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную β_2 -адреномиметиками. Если говорить о клинических результатах, то достоверное уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов сезонного АР наблюдалось уже со 2-го дня терапии

⁹ Государственный реестр лекарственных средств. Сингуляр®. Номер регистрации ЛП-№(002936)-(PI-RU), дата регистрации 03.08.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d5b0cca-57e0-460c-80dc-4e9bfdcbb6bd.

¹⁰ Заключение экспертов РААКИ «Антилейкотриеновые препараты: эффективность и безопасность» в вопросах и ответах. 2020 г. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/531.html.

⁸ Заключение экспертов РААКИ «Антилейкотриеновые препараты: эффективность и безопасность» в вопросах и ответах. 2020 г. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/531.html.

монтелукастом¹¹. Высокий комплаенс и приверженность лечению пациентов монтелукастом выше, чем при приеме ингаляционных противовоспалительных средств благодаря пероральному приему 1 раз в день [8, 27]. В России оригинальный препарат монтелукаста Сингуляр® зарегистрирован в виде жевательных таблеток по 4 мг (для детей 2–5 лет) и 5 мг (для детей 6–14 лет), а также в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 10 мг (для детей с 15 лет и взрослых). Препарат в виде жевательных таблеток или таблеток в оболочке принимают независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы препарат Сингуляр® следует принимать вечером. При лечении аллергического ринита доза может приниматься в любое время суток по желанию пациента. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, должны принимать одну таблетку препарата Сингуляр® 1 раз в сутки вечером¹² [8].

¹¹ Государственный реестр лекарственных средств. Сингуляр®. Номер регистрации ЛП-№(002936)-(PF-RU), дата регистрации 03.08.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d5b0cca-57e0-460c-80dc-4e9bfdcbb6bd.

¹² Там же.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании имеющихся в настоящее время данных монтелукаст может быть альтернативным методом монотерапии легкой персистирующей БА у детей. Но чаще с успехом применяется в комбинированной терапии с иГКС при персистирующей БА средней и тяжелой степени. Другие показания к применению монтелукаста включают АР, бронхоконстрикцию, вызванную физической нагрузкой, приемом аспирина. Следует признать, что в настоящее время антилейкотриеновые препараты продемонстрировали свою клиническую эффективность и при других состояниях, в частности, для профилактики формирования БА у детей с АР и рецидивирующими обструктивными бронхитами.



Поступила / Received 12.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2024
Принята в печать / Accepted 02.02.2024

Список литературы / References

- Altas U, Altas ZM, Öz F, Özkars MY. Evaluation of Neuropsychiatric Effects of Montelukast-Levocetirizine Combination Therapy in Children with Asthma and Allergic Rhinitis. *Children (Basel)*. 2023;10(8):1301. <https://doi.org/10.3390/children10081301>.
- Мизерницкий ЮЛ, Сулайманов ША. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):128–132. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132>.
Mizernitsky YuL, Sulaimanov ShA. Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(4):128–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132>.
- Фурман ЕГ, Грымова НН, Санакоева ЛП, Крылова ОА, Мазунина ЕС. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool». *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(1):34–39. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39>.
Furman EG, Grymova NN, Sanakoeva LP, Krylova OA, Mazunina ES. Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a Russian language version of questionnaire "Asthma Prediction Tool". *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(1):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39>.
- Сулайманов ША, Муратова ЖК. Эпидемиология и коморбидность аллергических заболеваний у детей. В: Мизерницкий ЮЛ (ред.). *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. Вып. 16. М.: Медпрактика-М; 2016. С. 179–181.
- Varshney J, Varshney H. Allergic Rhinitis: an Overview. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67(2):143–149. <https://doi.org/10.1007/s12070-015-0828-5>.
- Li Q, Zhang X, Feng Q, Zhou H, Ma C, Lin C et al. Common Allergens and Immune Responses Associated with Allergic Rhinitis in China. *J Asthma Allergy*. 2023;16:851–861. <https://doi.org/10.2147/JAA.S420328>.
- Banjar SA, Assiri RA, Alshehri GA, Binyousef FH, Alaudah TI, Alawam AS, Aloriney AM. The Impact of Allergic Rhinitis on Asthma and Its Effect on the Quality of Life of Asthmatic Patients. *Cureus*. 2023;15(3):e35714. <https://doi.org/10.7759/cureus.35714>.
- Мизерницкий ЮЛ. Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглон) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):129–132. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132>.
Mizernitsky YuL. Pathogenetic Reasoning for Use of Montelukast (Singlon) in Acute Respiratory Viral Infections with Broncho-Obstructive Syndrome in Infants and Preschool Age Children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):129–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132>.
- Zuberi FF, Haroon MA, Haseeb A, Khuhawar SM. Role of Montelukast in Asthma and Allergic rhinitis patients. *Pak J Med Sci*. 2020;36(7):1517–1522. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.7.2657>.
- Krishnamoorthy M, Mohd Noor N, Mat Lazim N, Abdullah B. Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2020;80(17):1831–1851. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01406-9>.
- Diamant Z, Alders W, Parulekar A, Bjermer L, Hanania NA. Targeting lipid mediators in asthma: time for reappraisal. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(1):121–127. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000544>.
- Jo-Watanabe A, Okuno T, Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3580. <https://doi.org/10.3390/ijms20143580>.
- Ali O, Szabó A. Review of Eukaryote Cellular Membrane Lipid Composition, with Special Attention to the Fatty Acids. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15693. <https://doi.org/10.3390/ijms242115693>.
- Dahlke P, Peltner LK, Jordan PM, Werz O. Differential impact of 5-lipoxygenase-activating protein antagonists on the biosynthesis of leukotrienes and of specialized pro-resolving mediators. *Front Pharmacol*. 2023;14:1219160. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1219160>.
- Goretzki A, Zimmermann J, Rainer H, Lin YJ, Schülke S. Immune Metabolism in TH2 Responses: New Opportunities to Improve Allergy Treatment – Disease-Specific Findings (Part 1). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(1):29–40. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01057-8>.
- Ni NC, Ballantyne LL, Mewburn JD, Funk CD. Multiple-site activation of the cyclooxygenase 2 is required for exacerbation of ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(2):321–330. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302536>.
- Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Expression and localization of GPR99 in human nasal mucosa. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(2):162–167. <https://doi.org/10.1016/j.janl.2016.05.010>.
- Peebles JR Jr. Urine: A Lens for Asthma Pathogenesis and Treatment? *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):1–3. <https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2899ED>.
- Chan CC, McKee K, Tagari P, Chee P, Ford-Hutchinson A. Eosinophil-eicosanoid interactions: inhibition of eosinophil chemotaxis in vivo by a LTD4-receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 1990;191(3):273–280. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(90\)94159-u](https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)94159-u).
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkkä V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet*. 1993;341(8851):989–990. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91073-u](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91073-u).
- Schettters STT, Schuijs MJ. Pulmonary Eosinophils at the Center of the Allergic Space-Time Continuum. *Front Immunol*. 2021;12:772004. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.772004>.
- Taketomi Y, Murakami M. Regulatory Roles of Phospholipase A2 Enzymes and Bioactive Lipids in Mast Cell Biology. *Front Immunol*. 2022;13:923265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.923265>.
- Guimarães M, Vertzoni M, Fotaki N. Performance Evaluation of Montelukast Pediatric Formulations: Part II – a PBPK Modelling Approach. *AAPS J*. 2022;24(1):27. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00662-1>.
- Cingi C, Müluk NB, İpci K, Şahin E. Anti-leukotrienes in upper airway inflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(11):64. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0564-7>.
- Mullol J, Callejas FB, Méndez-Arancibia E, Fuentes M, Alobid I, Martínez-Antón A et al. Montelukast reduces eosinophilic inflammation by inhibiting both epithelial cell cytokine secretion (GM-CSF, IL-6, IL-8) and eosinophil survival. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2010;24(4):403–411. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122279/>.
- Lin YC, Huang MY, Lee MS, Hsieh CC, Kuo HF, Kuo CH, Hung CH. Effects of montelukast on M2-related cytokine and chemokine in M2 macro-

- phages. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51(1):18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.04.005>.
27. Zhang ZH, Li WX, Wang XM. Effect of intermittent versus daily inhalation of budesonide on pulmonary function and fractional exhaled nitric oxide in children with mild persistent asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22(8): 834–838. (In Chinese) <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2002170>.
 28. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1608–1618.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.028>.
 29. Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V, De Marco E, Pietrobello A, Boner AL. Montelukast and airway remodeling in children with chronic persistent asthma: an open study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(5):472–473. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00184.x>.
 30. Westergren VS, Wilson SJ, Penrose JF, Howarth PH, Sampson AP. Nasal mucosal expression of the leukotriene and prostanoid pathways in seasonal and perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(6):820–828. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03223.x>.
 31. Авдеев СН, Геппе НА, Ильина НИ, Демко ИВ, Жестков АВ, Зайцева ОВ и др. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы: согласительный документ «Бронхиальная Астма и антагонисты ЛЕЙКОТриеновых рецепторов (БАЛЕТ)». *Российский аллергологический журнал.* 2023;20(2):130–142. <https://doi.org/10.36691/RJA7530>.
Avdeev SN, Geppe NA, Ilina NI, Demko IV, Zhestkov AV, Zaitseva OV et al. Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma: Consensus agreement "Bronchial Asthma and LEUKOTriene receptor antagonists (BALET)". *Russian Journal of Allergy.* 2023;20(2):130–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA7530>.
 32. Rezaeeyan H, Arabfard M, Rasouli HR, Shahriary A, Gh BFN. Evaluation of common protein biomarkers involved in the pathogenesis of respiratory diseases with proteomic methods: A systematic review. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(11):e1090. <https://doi.org/10.1002/iid3.1090>.
 33. Wang H, Ji Q, Liao C, Tian L. A systematic review and meta-analysis of loratadine combined with montelukast for the treatment of allergic rhinitis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1287320. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1287320>.
 34. Мизерницкий ЮЛ, Гаймоленко ИН, Марковская АИ, Потапова НЛ. Клиническая эффективность антилейкотриеновой терапии у детей с острыми бронхитами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2023;68(1):47–55. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-1-47-55>.
 35. Mizernitskiy YuL, Gaymolenko IN, Markovskaya AI, Potapova NL. Clinical efficacy of antileukotriene therapy in children with acute bronchitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2023;68(1):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-1-47-55>.
 36. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, von Mutius E. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1170–1175.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.008>.
 37. Мизерницкий ЮЛ. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста: расставим точки над «i». В: Мизерницкий ЮЛ (ред.). *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 18.* М.: Медпрактика-М; 2018. С. 108–119. Режим доступа: https://pedklin.ru/upload/book/sbor_pulm_2018.pdf.
 38. Grigg J, Nibber A, Paton JY, Chisholm A, Guilbert TW, Kaplan A et al. Matched cohort study of therapeutic strategies to prevent preschool wheezing/asthma attacks. *J Asthma Allergy.* 2018;11:309–321. <https://doi.org/10.2147/JAA.S178531>.
 39. Mikalsen IB, Dalen I, Karlstad Ø, Eide GE, Magnus M, Nystad W, Øymar K. Airway symptoms and atopy in young children prescribed asthma medications: A large-scale cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(10):1557–1566. <https://doi.org/10.1002/ppul.24437>.
 40. Castro-Rodríguez JA, Rodríguez-Martínez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(12):1670–1677. <https://doi.org/10.1002/ppul.24176>.
 41. Glocker-Lauf SD, Finkelstein Y, Zhu J, Feldman LY, To T. Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr.* 2019;209:176–182.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.009>.
 42. Dixon EG, Rugg-Gunn CE, Sellick V, Sinha IP, Hawcutt DB. Adverse drug reactions of leukotriene receptor antagonists in children with asthma: a systematic review. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1):e001206. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001206>.
 43. Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации.* М.; 2020. 70 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Л. Мизерницкий
 Написание текста – Ю.Л. Мизерницкий, А.И. Петрова
 Обзор литературы – А.И. Петрова, Ю.Л. Мизерницкий
 Перевод на английский язык – А.И. Петрова
 Анализ материала – Ю.Л. Мизерницкий, А.И. Петрова
 Редактирование – Ю.Л. Мизерницкий
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Л. Мизерницкий

Contribution of authors:

Concept of the article – Yury L. Mizernitskiy
 Text development – Yury L. Mizernitskiy, Anzhelika I. Petrova
 Literature review – Anzhelika I. Petrova, Yury L. Mizernitskiy
 Translation into English – Anzhelika I. Petrova
 Material analysis – Yury L. Mizernitskiy, Anzhelika I. Petrova
 Editing – Yury L. Mizernitskiy
 Approval of the final version of the article – Yury L. Mizernitskiy

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Петрова Анжелика Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Information about the authors:

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Professor of the Department of Innovative Paediatrics and Paediatric Surgery, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmiz@mail.ru

Anzhelika I. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Pediatrics Department, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; anzhelika_petrova_1992@mail.ru