

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №3

2019



УДК 616.248-053.2

ОПЫТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ КУРСОВ МОНТЕЛУКАСТА У ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА ПО ВОЗНИКНОВЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
© Тихонова Н.К.¹, Литвиненко С.Н.², Тихонов В.Г.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Советская центральная городская больница Калининградской области, Россия, 238750, Калининградская обл., Советск, ул. 9 Января, 13

Резюме

Цель. Оценить эффективность курсов профилактического применения монтелукаста различной длительности у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы.

Методика. Исследование выполнено с участием 198 детей (106 мальчиков и 92 девочки), наблюдавшихся амбулаторно в течение 3-х лет, в возрасте от 2 до 5 лет, отнесенных в группу риска по возникновению БА по критериям API, без признаков гиперреактивности бронхов. Из них 72 ребенка получали традиционную терапию острой респираторной инфекции (ОРЗ) и бронхиальной обструкции (контрольная выборка), 126 детям, наряду с лечением ОРЗ, назначался монтелукаст в дозе 4 мг в сут. на ночь, курсами от 14 сут. до 24 мес. (основная группа). Длительность курса профилактического применения монтелукаста подбиралась индивидуально.

Результаты. Установлена эффективность назначения монтелукаста для профилактики возникновения БА у детей с положительным API. Выявлена зависимость длительности назначаемого курса профилактической терапии препарата от вида триггерного фактора.

Заключение. Проведенное исследование эффективности использования монтелукаста для профилактики возникновения бронхиальной астмы БА у детей группы риска показало его клиническую эффективность. Подбор длительности профилактического курса монтелукаста должен определяться характером триггерных факторов. Детям в возрасте 2-5 лет с положительным API, свистящие хрипы у которых обусловлены ОРЗ, рекомендован 14-дневный курс монтелукаста с первого сут. заболевания; детям с указаниями на триггерное действие холодного воздуха – 6-месячный курс терапии (с сентября по май); детям с признаками поливалентной сенсибилизации к бытовым, пищевым и пыльцевыми антигенам – непрерывное применение монтелукаста в течение 24 мес.

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

EXPERIENCE OF PROPHYLACTIC APPLICATION OF PROLONGED MONTULUCAST COURSES IN CHILDREN AT RISK FOR THE OCCURRENCS OF ASTHMA

Tikhonova N.K.¹, Litvinenko S.N.², Tikhonov V.G.¹

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia

²Sovetsk Central City Hospital Kaliningrad region, 13, January 9 St., 238750, Kaliningrad region, Sovetsk, Russia

Abstract

Objective. To study was to evaluate the effectiveness of the prophylactic courses of montelukast of varying duration in children at risk for the occurrence of bronchial asthma.

Methods. The study was carried out with the participation of 198 children (106 boys and 92 girls), observed on an outpatient basis for three years, aged 2 to 5 years, assigned to the risk group for the occurrence of AD according to API criteria, without signs of bronchial hyperreactivity. Of these, 72 children received traditional therapy for acute respiratory infection (ARI) and bronchial obstruction (control sample), 126 children, along with ARI treatment, were prescribed montelukast at a dose of 4 mg per day at night, courses from 14 days to 24 months (main group). The duration of the prophylactic use of montelukast was selected individually.

Results. The efficacy of Montelukast administration for the prevention of AD in children with a positive API has been established. The dependence of the duration of the course appointed by prophylactic drug therapy on the type of trigger factor.

Conclusions. A study of the effectiveness of using montelukast for the prevention of asthma in asthma in

children at risk showed its clinical effectiveness. The selection of the duration of the preventive course of montelukast should be determined by the nature of the trigger factors. Children aged 2-5 years with a positive API, wheezing who have wheezing due to acute respiratory infections, are recommended a 14-day course of montelukast from the first day of illness; children with indications of the trigger effect of cold air – a 6-month course of therapy (from September to May); children with signs of polyvalent sensitization to household, food and pollen antigens – continuous use of montelukast for 24 months.

Keywords: children, bronchial asthma, leukotriene blokes, montelukast

Введение

Препараты антагонистов лейкотриеновых рецепторов эффективны, безопасны и одобрены в нашей стране для использования у детей при аллергических заболеваниях, в патогенезе которых играют роль клеточные медиаторы воспаления – лейкотриены (LT): бронхиальная астма, аллергический ринит [1, 6, 8]. Клиническая эффективность использования этих препаратов показана при хронической крапивнице [11], эозинофильном гастроэнтерите [10], весеннем кератоконъюнкте, RSV-бронхиолитах [4, 8], кистозном фиброзе [13].

LT являются эндогенными метаболитами арахидоновой кислоты (АК), высвобождаемой в воспаленной ткани из фосфолипидного слоя мембран клеток под действием фосфолипазы А₂. Лейкотриены проявляют свои биологические эффекты, воздействуя на специфические лейкотриеновые рецепторы, присутствующие на клеточных мембранах. Реализация эффектов LT проявляется через 5-10 мин. с момента их образования, сохраняется на протяжении ранней и позсут. фазы воспаления и в 100-1000 раз превышает аналогичное действие гистамина [12].

Антилейкотриеновые препараты по механизму действия делятся на 2 группы: антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛРП) и ингибиторы биосинтеза лейкотриенов. Единственным доступным на мировом рынке препаратом из ингибиторов синтеза лейкотриенов (ингибирование 5-ЛО фермента) является Зилеутон (Зифло), который не зарегистрирован к применению в нашей стране. На мировых рынках утверждены три антилейкотриеновых препарата антагонистов CysLT₁ рецепторов: пранлукаст, зафирлукаст и монтелукаст. В РФ зарегистрированы – зафирлукаст и монтелукаст [2]. В детской практике наибольшее применение нашел монтелукаст.

Клиническая эффективность монтелукаста обусловлена его высоким сродством к лейкотриеновым рецепторам, в два раза превышающим сродство естественных лейкотриенов. Одобренная инструкция по его применению имеет указания использование препарата для профилактики бронхиальной астмы и не содержит конкретных указаний по длительности курсов терапии. Анализ опубликованных данных о применении монтелукаста у детей подтвердил эффективность и безопасность применения препарата у детей с различными вариантами течения БА при соблюдении суточных возрастных дозировок препарата курсами от 1 сут. до 12 мес. [14].

В 2008 г. под эгидой ВОЗ Глобальным альянсом по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, GARD) подчеркнута роль профилактики аллергических заболеваний. Практический опыт при этом показывает недостаточную эффективность широко используемых мероприятий по организации элиминационного быта и диет у детей с бронхиальной астмой и детей группы риска по ее возникновению, что делает актуальным поиск медкаментозных методов профилактики заболевания.

Цель исследования – оценить эффективность курсов профилактического применения монтелукаста различной длительности у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы (БА).

Методика

Исследование выполнено с участием 198 детей (106 мальчиков и 92 девочки), наблюдавшихся амбулаторно в течение 3-х лет, в возрасте от 2 до 5 лет, отнесенных в группу риска по возникновению БА по критериям API, без признаков гиперреактивности бронхов. Из них 72 ребенка получали традиционную терапию острой респираторной инфекции (ОРЗ) и бронхиальной обструкции (контрольная выборка), 126 детям, наряду с лечением ОРЗ, назначался монтелукаст в дозе 4 мг в сут. на ночь, курсами от 14 сут. до 24 мес. (основная группа) [2].

Критерии включения детей в исследование: положительный индекс API [8], отрицательный тест на обратимость обструкции бронхов [1]. Критерии исключения: наличие аномалий развития верхних дыхательных путей, нежелательные явления на фоне лечения, обозначенные в инструкции по применению препарата, отказ от лечения. Оценивали длительность течения ОРЗ и частоту возникновения свистящих хрипов у детей. Критерий эффективности – отсутствие свистящих хрипов у ребенка на фоне ОРЗ. Подбор длительности курса терапии базировался на данных об эффективности и безопасности у детей различных по длительности терапии курсов монтелукаста [14].

Сравнение относительных величин осуществляли с помощью критерия Фишера [15]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среднесуточная частота регистрации свистящих хрипов у детей исследуемых групп до начала исследования достоверно не отличалась и составила $3,21 \pm 1,3$ и $3,26 \pm 1,4$ случая в год, соответственно, ($p > 0,05$).

Таблица 1. Краткий обзор исследований эффективности монтелукаста у детей с бронхиальной астмой (БА) различных возрастных групп (модификация данных Mandeep Walia et al., 2006)

Исследователь	Дизайн	Пациенты	Назначения	Критерии оценки	Выводы
Straub et al., 2005	RCT, DB	10-26 мес. (n=24) Ранняя БА	МТ (4 мг) vs плацебо	FeV _{0,5} , FeNO, динамика симптомов	Достоверное улучшение по всем параметрам
Bisgaard et al., 2005	RCT, DB	2-5 лет (n=549). Интермиттирующая БА	МТ (4/5 мг) vs плацебо, 12 мес.	Эпизоды обострения БА	Снижение обострений БА
Van et al., 2005	RCT, DB	6-24 мес.	МТ (4 мг) vs плацебо 6 нед.	НЯ, частота приступов и приема В ₂ -агонистов	Хорошая переносимость МТ на протяжении 6 нед.
Becker et al., 2004	RCT, DB Многоцентровое	6-14 лет (n=138) БА среднет. степени	МТ (5 мг) vs плацебо 8 нед.	% изменения FeV ₁	Достоверное улучшение (p=0,005)
Phipatanakul et al., 2003	RCT, DB	6-14 лет (n=138) Персистирующая БА	МТ vs плацебо 24 нед.	Дни без обострения (RFD)	МТ в комплексе с ИГКС увеличивал RFD
Strauch et al., 2003	RCT	6-14 лет (n=25) Стероидзависимая БА	МТ (5 мг) vs плацебо 4 нед.	ЕСР, Ео в мокроте, FeNO, QOL	МТ снижал ЕСР, улучшал QOL, другие показатели не изменялись
Stelmach et al., 2002	RCT, DB	(n=39) Легкая атопическая БА	МТ vs плацебо 6 нед.	Концентрация в плазме IL2R, IL-4, sICAM, ЕСР, FeV ₁	МТ достоверно снижал уровень маркеров воспаления
Phipatanakul et al., 2002	RCT, DB	6-14 лет (n=18) БА, индуцированная кошачим аллергеном	МТ vs плацебо 1 нед.	Респираторные симптомы, FeV ₁ , акустическая ринометрия	МТ ослаблял респираторные симптомы
Knorr et al., 2001	RCT, DB Многоцентровое	2-5 лет (n=689) Персистирующая БА	МТ (4 мг) vs плацебо 12 нед.	Контроль симптомов БА, НЯ, QOL	Клиническая эффективность, хорошая переносимость
Bisgaard et al., 2000	RCT, DB	3-5 лет (n=13)	МТ (5 мг) vs плацебо 2 сут.	Индукция бронхоспазма холодным воздухом	Достоверное снижение бронхоспазма с МТ
Bisgaard et al., 1999	DB	6-15 лет (n=26)	МТ (5 мг)	FeNO vs плацебо, 2 нед.	Достоверное снижение FeNO
Knorr et al., 1998	RCT, DB Многоцентровое	6-14 лет (n=336) Хроническая БА	МТ (5 мг) vs плацебо 8 нед.	% изменения утренних значений FeV ₁	p<0,001 МТ vs плацебо

Примечание: RCT – рандомизированное контролируемое исследование; DB – двойное слепое; МТ – монтелукаст; FeNO – выдыхаемый оксид азота; QOL – качество жизни; ЕСР – эозинофильный катионный белок; Ео – эозинофилы, sICAM – межклеточная адгезия молекул, НЯ – нежелательные явления

В течение 1-го года наблюдения детям основной группы индивидуально подбирались длительность курса терапии монтелукастом, начиная с 14 сут., с дальнейшим увеличением продолжительности терапии до достижения ожидаемого эффекта. В результате анализа полученных в течение первого года наблюдения данных пациенты основной группы были разделены на три подгруппы, в зависимости от длительности эффективного курса терапии монтелукастом: в группе А дети получали монтелукаст 14 сут. с первого сут. заболевания ОРЗ (n=24), в группе В (n=26) – 6 мес. (сентябрь-май), в группе С (n=76) – непрерывный курс 24 мес.

Подбор длительности курса терапии базировался на опубликованных данных об эффективности и безопасности у детей различных по длительности терапии курсов монтелукаста (табл. 1).

В ходе исследования установлена зависимость длительности эффективного курса приема препарата от триггера свистящих хрипов (табл. 2), что послужило поводом индивидуализировать длительность курсов терапии антилейкотриеновым препаратом.

Таблица 2. Триггеры свистящих хрипов у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы (БА)

Название триггера	Группа сравнения, n=72, абс. (%)	Основная			Достоверность различий с группой сравнения, p
		Группа А, n=24, абс. (%)	Группа В, n=26, абс. (%)	Группа С, n=76, абс. (%)	
Холодное время года	16 (22,2)	3	26 (36,6)	10 (13,2)	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
Пищевая аллергия и/или непереносимость	27 (37,5)	0	0	36 (47,4)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Физическая нагрузка	9 (12,5)	9 (37,5)	0	0 (0)	p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Бытовая и/или пыльцевая сенсибилизация	38 (52,7)	0	0	53 (69,7)	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
ОРВИ без других триггеров	16 (22,2)	20 (83,3)	0	0	p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий показателей группы А и контроля; p₂ – достоверность различий показателей группы В и контроля; p₃ – достоверность различий показателей группы С и контроля.

В течение последующих 2-х лет велось динамичное наблюдение за детьми с контролем показателей общего анализа крови, охранительного режима, элиминационных мероприятий, стимуляции неспецифического иммунитета. Данные клинического анализа крови детей основной группы в динамике наблюдения не имели достоверных отклонений от нормативных значений (p>0,05).

Анализ заболеваемости и клинических особенностей ОРЗ у детей исследуемых групп показал, что включение в терапию детям основной группы монтелукаста снизило частоту возникновения свистящих хрипов на фоне ОРЗ в 10,7 раз, по сравнению с детьми, получавшими традиционную терапию (0,3±0,93 и 3,2±0,64 случая в год, соответственно, p<0,01). Установлено также достоверное снижение продолжительности течения ОРЗ у детей основной группы (18,3±1,3 и 9,4±0,36 сут., соответственно, p<0,05).

Обсуждение результатов исследования

Зарубежными исследователями накоплен опыт применения монтелукаста курсами от 2 сут. до 12 мес. у детей с заболеваниями дыхательной системы аллергической природы, обобщенный Mandeep W., Sushil K.K., Rakesh L. (2006). Доказана эффективность и безопасность препарата при назначении курсами от 2 сут. до 12 мес. [5]. Исследование PREVIA было разработано для изучения роли монтелукаста в профилактике обострений астмы, обусловленных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет с анамнезом перемежающихся симптомов астмы. Исследование представляло собой 12-месячное многоцентровое двойное слепое исследование в параллельных группах пациентов с обострениями астмы, связанными с респираторными

инфекциями и минимальными симптомами между эпизодами. За 12 мес. терапии монтелукаст снизил частоту обострений астмы на 31,9% по сравнению с плацебо. Среднесуточная частота эпизодов обострения на пациента составила 1,60 эпизодов в год на монтелукасте по сравнению с 2,34 эпизодами на плацебо. Монтелукаст также откладывал среднее время до первого обострения примерно на 2 месяца ($p=0,024$) и скорость курсов ингаляционного кортикостероида ($p=0,027$) по сравнению с плацебо. Монтелукаст эффективно уменьшал обострения астмы у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет с перемежающейся астмой в течение 12 мес. лечения и в целом хорошо переносился [9].

Заключение

Проведенное исследование эффективности использования монтелукаста для профилактики возникновения бронхиальной астмы БА у детей группы риска показало его клиническую эффективность. Препарат не влиял на частоту возникновения ОРЗ у детей 2-5-летнего возраста, снижая при этом в 1,9 раза продолжительность заболевания ($p<0,05$), в 10,7 раза – частоту регистрации свистящих хрипов ($p<0,05$) и в 9,6 раза – частоту трансформации у ребенка предрасположенности в БА в возрасте 6-9 лет ($p<0,05$).

Подбор длительности профилактического курса монтелукаста должен определяться характером триггерных факторов. Детям в возрасте 2-5 лет с положительным АРІ, свистящие хрипы у которых обусловлены ОРЗ, рекомендован 14-дневный курс монтелукаста с первого сут. заболевания; детям с указаниями на триггерное действие холодного воздуха – 6-месячный курс терапии (с сентября по май); детям с признаками поливалентной сенсibilизацией к бытовым, пищевым и пыльцевым антигенам – непрерывное применение монтелукаста в течение 24 мес.

Удобная форма выпуска препарата, приятный вкус, однократный прием в сут., крайне редкое возникновение нежелательных явлений значительно повышают комплаентность назначаемой терапии.

Таким образом, изучение международного и приобретение собственного опыта применения монтелукаста у детей позволит существенно снизить риск возникновения БА и повысить эффективность ведения детей с БА.

Литература (references)

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / под ред. Н.А. Геппе и др. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. [*Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika»*. – pod red. N.A. Geppe i dr. – M.: Original-maket, 2017. – 160 p. (in Russian)]
2. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». – М.: «ПЛС», – 2001. – 1160 с. [*Registr lekarstvennykh sredstv Rossii «Entsiklopediya lekarstv»*. – Moscow: «RLS», 2001. – 1160 p. (in Russian)]
3. Bisgaard H., Groth S., Madsen F. Bronchial hyperreactivity to leukotriene D4 and histamine in exogenous asthma // *British Medical Journal (Clinical research ed.)*. – 1985. – V.290, N6480. – P. 1468-1471.
4. Bisgaard H. Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2003. – V.167, N4. – P. 379-383.
5. Bisgaard H. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2005, – V.171, N4. – P. 315-322.
6. Brandes J.L., Visser W.H., Farmer M.V. et al. Montelukast for migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebocontrolled study // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2006, – V.73, N3. – P. 275-282.
7. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. – V.162, N10. – P. 1403-1406.
8. Lambiase A., Bonini S., Rasi G. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in vernal keratoconjunctivitis associated with asthma // *Archives of Ophthalmology*. – 2003. – V.121, N5. – P. 615-620.
9. Mandeep W., Sushil K.K., Rakesh L. Montelukast in pediatric asthma management // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2006. – V.73, N4. – P. 275-282
10. Quack I., Sellin L., Buchner N.J. et al. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl-long term remission under montelukast // *BMC Gastroenterology*. – 2005. – V.1, N4. – P. 18-24.

11. Sanada S., Tanaka T., Kameyoshi Y., Hide M. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria // Archives for Dermatological Research. – 2005. – V.297, N3. – P. 1348-1381.
12. Saraу H.M., Ames R.S., Chambers J. et al. Identification, molecular cloning, expression, and characterization of acysteinyl leukotriene receptor // Molecular Pharmacology. – 1999. – V.56, N3. – P. 657-663.
13. Stelmach I., Korzeniewska A., Smejda K. et al. Effect of montelukast on lung function and clinical symptoms in patients with cystic fibrosis // Annals of allergy, asthma, and immunology. – 2005. – V.95, N4. – P. 372-380.
14. Walia M., Lodha R., Kabra S.K. Montelukast in Pediatric Asthma Management // The Indian Journal of Pediatrics. – 2006. – V.73, N3. – P. 275-282.
15. F-критерий Фишера. <http://www.infamed.com/stat/s04.html>

Информация об авторах

Тихонова Наталья Константиновна – доктор медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nktikhonova@mail.ru

Литвиненко Сергей Николаевич – заместитель главного врача по лечебной работе Советской центральной городской больницы Калининградской области. E-mail: litvinenko2671@mail.ru

Тихонов Виктор Гергиевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nktikhonova@mail.ru