

Ульрих Ван, университетская клиника «Шарите», отдел детской пульмонологии и иммунологии, Берлин, Германия; С. Балахандра Дасс, исследовательские лаборатории Merck, Рэйвэй, Нью-Джерси

Обзор современных данных о результатах применения монтелукаста при монотерапии легкой астмы у детей

В структуре аллергических заболеваний детского возраста бронхиальная астма занимает одно из ведущих мест. По данным опроса и исследований, проведенных в США, диагноз астмы поставлен 12% детей; о наличии свистящих хрипов сообщили более 20% детей школьного возраста. Более того, согласно руководствам по лечению астмы в США ее распространенность у детей возрастает среди населения с низким социально-экономическим уровнем жизни (до 37%) и охватывает все большее количество стран.

Астма является хроническим заболеванием с гетерогенным фенотипом, которое часто связано с аллергической сенсibilизацией в детстве. Самыми ранними выявляемыми формами астмы легкой степени выраженности являются интермиттирующая и персистирующая. Для контроля астмы в педиатрии применяют несколько препаратов; их выбор должен основываться на нескольких факторах, включая эффективность препарата, его профиль безопасности, простоту применения и приверженность к лечению. Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) наиболее эффективны для контроля астмы у детей и взрослых, и современные международные руководства рекомендуют их применение в качестве предпочтительной терапии при персистирующей астме. В них также упоминаются другие препараты, которые можно использовать в качестве альтернативного лечения или как дополнительные средства к терапии ИКС в зависимости от тяжести астмы и возраста пациента. Это – кортикостероиды для перорального применения, β_2 -агонисты короткого и длительного действия, стабилизаторы мембран тучных клеток, антихолинергические препараты, метилксантины и модификаторы лейкотриена. В обзоре результатов пяти исследований, в которых сравнивалось применение монтелукаста и ингаляционного флутиказона у детей школьного возраста с бронхиальной астмой, сообщалось, что ИКС были значительно эффективнее монтелукаста по данным нескольких показателей контроля астмы, включая объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и дни контроля бронхиальной астмы. Однако, по последним данным, эти рекомендации в отношении ИКС нуждаются в пересмотре, что и обсуждается в данном обзоре. С этой целью был проведен поиск в базе MEDLINE и рассмотрены опубликованные в последние годы статьи (начиная с 1998 г.), в которых анализировались результаты рандомизированных двойных слепых исследований с участием детей с легкой астмой, получавших монтелукаст в качестве монотерапии.

Результаты исследований

Пересмотр диапазона применения ИКС при лечении астмы в педиатрии

С течением заболевания возможно развитие ремоделирования дыхательных путей, в связи с чем рекомендовалось раннее назначение ИКС для предупреждения или замедления прогрессирующего снижения легочной функции, связанного с этими структурными изменениями. Однако в одном из исследований показано, что интермиттирующее лечение ИКС (будесонидом) у 294 детей с наличием свистящих хрипов не оказало дальнейшего эффекта на их прогрессирование от эпизодических до постоянных. Ингаляции флутиказона в течение 2 лет у 285 детей дошкольного возраста с высоким риском развития астмы были эффективны (по сравнению с периодами без приступов, обострений и применения дополнительных препаратов для предупреждения приступов), но не повлияли на развитие симптомов астмы или на улучшение легочной функции в последующий третий год, когда лечение не проводилось. Следовательно, вероятность того, что лечение ИКС способно повлиять на течение астмы у детей, невелика, и в этом отношении оно не имеет преимуществ перед другими видами терапии.

Хотя некоторые сообщения указывают на дозозависимое подавление процессов физического развития при применении ИКС, это действие представляется слабо выраженным и, возможно, временным. В то же время опрос врачей первичного звена медицинской помощи, проводящих лечение детей с астмой, показал, что 47% из них обеспокоены по поводу наличия ≥ 1 нежелательного явления, самым частым из которых (22%) является задержка роста.

Было предположено, что вариабельность влияния терапии ИКС на процессы роста с течением времени может отражать постепенное снижение приверженности к лечению. Меньше половины детей с астмой не соблюдают режим контролирующей терапии, не следуя назначенным дозировкам. В 27-месячном исследовании у 122

детей школьного возраста с легкой астмой, которым был назначен будесонид 2 раза в день ингаляционно, приверженность к лечению постепенно снижалась от 77% к 3-му месяцу до 49% к 27-му месяцу. Было показано, что неправильное проведение ингаляционной терапии является важной причиной неэффективности лечения: в исследовании с участием 24 детей с астмой средняя приверженность к лечению ИКС составляла 14% у пациентов с обострениями и 68% – у больных без обострений. Сложности при применении ингаляторов и утомительные схемы применения могут служить важными факторами несоблюдения режима лечения. Немаловажная проблема в педиатрической практике – неправильный выбор и применение ингалятора, что является самой частой причиной неэффективности ингаляционных препаратов.

Персистирование неконтролируемых симптомов

Наблюдение за 572 детьми в Швейцарии и Германии показало, что цели терапии, которые ставились в руководствах по контролю астмы, не всегда достигались, а отличный или удовлетворительный контроль достигался лишь у небольшого процента детей младшего возраста (44% в возрасте 7-9 лет и 38% – 4-6 лет). Национальный опрос более 60 тыс. больных астмой в США показал, что у 48% детей имелось три и более симптомов, что подтверждало ее недостаточный контроль. А по данным Halterman и соавт., среди детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой (n=1025) в течение предыдущего месяца поддерживающую терапию получали 26% пациентов; при этом наибольшая вероятность неадекватного лечения была отмечена у детей в возрасте 5 лет и младше по сравнению с детьми старшего возраста. Среди детей с бронхиальной астмой, которым назначали препараты, контролируемые ее течение, ежедневно их применяли 63% больных с легкой персистирующей астмой и 66% пациентов с легкой или тяжелой астмой. Опрос, проведенный в Латинской Америке, показал, что в течение предыдущего месяца неконтролируемые симптомы имели место у 57% детей с диагностированной врачом астмой. Эти и другие результаты отражают необходимость постоянного усовершенствования международных и национальных руководств по лечению, обучения врачей, среднего медицинского персонала и пациентов, улучшения реальной медицинской практики.

Распространенность и варианты лечения легкой интермиттирующей и легкой персистирующей бронхиальной астмы

Самой ранней выявляемой формой астмы является легкая астма (интермиттирующая или персистирующая); классификация тяжести заболевания основана на наличии и частоте симптомов, степени выраженности и вариабельности обструкции дыхательных путей. В проведенном в США исследовании, по сообщениям врачей о диагнозах бронхиальной астмы у детей в возрасте старше 5 лет наиболее распространенной была умеренная астма. Еще в одном проведенном в США исследовании с участием 826 детей (81% латиноамериканского происхождения), не получавших лечения (никогда не принимавших контролирующих препаратов), у детей в возрасте 5 лет и младше наиболее вероятным было наличие легкой астмы (интермиттирующей у 41%; персистирующей – у 10%), тогда как у более старших детей более вероятным было наличие среднетяжелой или тяжелой астмы. Подтверждая эти результаты, данные нескольких опросов (хотя и не идеальных в связи с некоторыми ограничениями их дизайна) показали, что у большинства детей с астмой симптоматика позволяет классифицировать астму как легкую (у 38% дневные симптомы отмечались $\geq 2,1$ раза в неделю согласно опросу «Представления об астме и реальность в Европе» (AIRE), и более 40% детей пропускали занятия в школе из-за астмы согласно опросам AIRE и «Аллергия в Америке»). Эти авторы считают, что понимание характера легкой персистирующей астмы является важной задачей в лечении астмы у детей.

Для легкой персистирующей астмы характерна менее частая, но более стойкая симптоматика; тем не менее она связана с проявлениями болезни, способными привести к обострениям, и поэтому такие больные нуждаются в наблюдении и контроле. В качестве ежедневной контролирующей терапии первой линии при легкой персистирующей астме рекомендованы ИКС. У детей с легкой астмой в возрасте 5 лет и старше в зависимости от ступени терапии и от того, что считается необходимым и правильным, руководства США разрешают замену ИКС антагонистами лейкотриеновых рецепторов, кромоном, теофиллином или добавление к терапии ИКС антагонистов лейкотриеновых рецепторов, теофиллина или β_2 -агонистов длительного действия; ИКС рекомендованы для детей в возрасте младше 5 лет. При необходимости и в зависимости от обстоятельств руководства по лечению в Великобритании разрешают замену ИКС теофиллином, антагонистами лейкотриеновых рецепторов или кромоном у пациентов, применяющих только агонисты рецепторов β_2 короткого действия, и добавление к ИКС антагонистов лейкотриеновых рецепторов, теофиллина или β_2 -агонистов длительного действия у детей в возрасте 5 лет и старше.

Данный обзор освещает несколько исследований, результаты которых поддерживают расширение терапевтических возможностей у детей с легкой интермиттирующей и персистирующей астмой. Наше внимание было сконцентрировано на данных недавних контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности монтелукаста – антагониста лейкотриеновых рецепторов. Этот препарат в настоящее время зарегистрирован для профилактики и длительного лечения астмы у взрослых и детей в возрасте 12 месяцев и старше (в США), а в некоторых других странах уже с 6-месячного возраста. В странах Европейского Союза монтелукаст показан в качестве дополнительного лечения астмы у детей (в возрасте от 6 месяцев до 14 лет) с легкой интермиттирующей и персистирующей астмой, неадекватно контролируемой применением ИКС, и у тех пациентов, у которых использовано β_2 -агонистов короткого действия «по необходимости» не обеспечивает адекватного контроля астмы. Он также показан в качестве альтернативы ИКС у детей (в возрасте 2-14 лет) с легкой интермиттирующей и персистирующей астмой, не имевших в ближайшем прошлом тяжелых приступов астмы, для купирования которых требовалось применение пероральных кортикостероидов, и у детей, не способных применять ИКС. Монтелукаст в целом хорошо переносится детьми и взрослыми, обладая профилем переносимости, сходным с таковым у плацебо. Более того, проведенные недавно краткосрочные (3-недельная кнемометрия) и долгосрочные (одногодичный линейный рост) исследования показали, что монтелукаст не влияет на скорость роста детей с легкой астмой.

Исследования эффективности монтелукаста у детей в возрасте от 2 до 5 лет с легкой астмой

Исследование по предупреждению астмы, индуцированной вирусной инфекцией (PREVIA), было международным рандомизированным двойным слепым 2-периодным с участием параллельных групп детей в возрасте от 2 до 5 лет с симптомами связанной с простудой легкой интермиттирующей астмы (средняя исходная частота дневных симптомов астмы – 1,7 суток в неделю, применение β_2 -агонистов короткого действия – 0,6 суток в неделю) и с минимальной симптоматикой между обострениями. В течение 48-недельного периода лечения 549 детей получали либо монтелукаст в дозе 4 мг в день, либо плацебо, в случае необходимости пациенты принимали β_2 -агонисты короткого действия. Первичной конечной точкой было количество обострений астмы, определяемых как 3 последовательных дня с минимальным уровнем дневной симптоматики и с применением β_2 -агонистов короткого действия ≥ 2 раз в день, с вынужденным пероральным применением ИКС или с госпитализацией по поводу астмы.

Результаты исследования PREVIA показали снижение частоты ежегодных обострений в год в группе монтелукаста на 31,9% по сравнению с плацебо (относительный риск 0,68; 95% ДИ 0,56-0,83; p<0,001). Время до первого обострения было значительно продолжительнее (p=0,024) у детей, получающих монтелукаст (в среднем 206 дней), по сравнению с плацебо (147 дней). По-видимому, имел

Продолжение на стр. 38.

Ульрих Ван, университетская клиника «Шарите», отдел детской пульмонологии и иммунологии, Берлин, Германия;
С. Балахандра Дасс, исследовательские лаборатории Мерск, Рэйвэй, Нью-Джерси

Обзор современных данных о результатах применения монтелукаста при монотерапии легкой астмы у детей

Продолжение. Начало на стр. 37.

место сезонный характер обострений со значительно более высоким риском их возникновения ($p < 0,05$) осенью и со значительным снижением риска ($p < 0,05$) в летний период для обеих групп лечения. Однако при оценке с учетом влияния сезонного фактора в группе монтелукаста все равно наблюдалось значительное снижение частоты ежегодных обострений по сравнению с плацебо ($p = 0,017$).

Влияние монтелукаста на каждый отдельный компонент эпизодов обострений астмы соответствовал результатам для первичной конечной точки. Другие вторичные конечные точки — дни без астмы, применение кортикостероидов (ингаляционно или перорально) — свидетельствовали об улучшении контроля астмы при лечении монтелукастом, который значительно снижал частоту применения ИКС (на 39,8%, $p = 0,027$), тогда как пероральное применение кортикостероидов при лечении монтелукастом или плацебо статистически не изменялось. По сравнению с плацебо монтелукаст снижал количество эозинофилов в периферической крови. Анализ *post hoc* показал, что критериям легкой персистирующей астмы по GINA соответствовало течение заболевания у около 33% пациентов. В этой подгруппе результаты для конечной точки по базовой эффективности соответствовали таковым у всей исследуемой популяции (данные компании, отдел биостатистики и научно-исследовательских решений, исследовательские лаборатории Мерск, Рауйвэй, Нью-Джерси, 2005).

Кнопг и соавт. представили результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с участием 689 пациентов в возрасте от 2 до 5 лет, получавших монтелукаст в дозе 4 мг в сутки или плацебо в течение 12 нед. Популяция характеризовалась как пациенты с легкой персистирующей астмой, применявшие β_2 -агонисты короткого действия в среднем 5,6 суток в неделю и имевшие симптомы астмы в среднем 6,1 суток в неделю, включая 2-недельный вводный период. Результаты показали значительное улучшение ($p < 0,05$) по многим параметрам контроля астмы ($p < 0,05$), включая дневные (кашель, свистящие хрипы, затрудненное дыхание, ограничение активности), ночные симптомы астмы (кашель), количество дней с симптомами и без симптомов астмы, необходимость в применении β_2 -агонистов или пероральных кортикостероидов, общую оценку состояния врачом и количество эозинофилов в периферической крови. Количество дней с применением β_2 -агонистов или пероральных кортикостероидов в группе монтелукаста было значительно ниже ($p < 0,01$). Количество пациентов, имевших один и более приступов, снизилось в группе монтелукаста, хотя это различие не было статистически достоверным. Эффекты монтелукаста были одинаковыми у всех детей от 2 до 5 лет и не различались у пациентов, одновременно получавших другие разрешенные препараты (40% получали кортикостероиды ингаляционно/через нейбулайзер или кромолин).

Исследования эффективности монтелукаста у детей в возрасте от 6 до 14 лет с легкой астмой

В многоцентровом рандомизированном двойном слепо-м исследовании была оценена эффективность монтелукаста (5 мг в сутки) по сравнению с плацебо у 336 детей в возрасте от 6 до 14 лет с выраженной бронхальной астмой от легкой до среднетяжелой (средний ОФВ₁, 72% от должного). В течение 8 нед лечения монтелукастом утренние показатели ОФВ₁ (первичная конечная точка) значительно повысились ($p < 0,001$), среднее различие между группами лечения составило 4,7% (95% ДИ 1,9-7,4). В последующем был проведен *post hoc* анализ когорты с исходными показателями ОФВ₁ $> 75\%$. В этой когорте, состоявшей из 138 детей, средний ОФВ₁ составил 81% от должного и среднее исходное применение β_2 -агонистов составляло ≤ 6 дней в неделю. Различия между монтелукастом и плацебо по среднему процентному изменению ОФВ₁ составило 4,9% (95% ДИ 1,5-8,3) в пользу монтелукаста ($p = 0,005$). Из этих 138 детей 68% в течение исследования не получали ИКС; различие по ОФВ₁ между этими подгруппами составило 5,6% (95% ДИ 1,7-9,4).

Исследование по применению монтелукаста у детей, страдающих бронхиальной астмой (MOSAIC), было многоцентровым рандомизированным двойным слепым с двумя периодами с участием параллельных групп. В нем сравнивалось пероральное применение монтелукаста в дозе 5 мг в сутки с ингаляционным применением флутиказона в дозе 200 мкг в сутки в течение 12 мес у детей в возрасте от 6 до 14 лет ($n = 949$). Пациенты страдали легкой персистирующей бронхиальной астмой со средними

показателями ОФВ₁ 89% от должного, они применяли β_2 -агонисты короткого действия ≥ 1 раза в неделю, но реже чем ежедневно. Предварительно установленной конечной точкой было количество дней без применения дополнительных препаратов для лечения астмы. Они определялись как дни без вынужденного применения дополнительных препаратов для предупреждения приступов (включая β_2 -агонисты короткого действия и системные кортикостероиды) и без связанного с астмой использования ресурсов здравоохранения (незапланированное посещение врача, срочный вызов медицинской помощи, обращение в стационар или госпитализация). Границы не меньшей эффективности для исследования MOSAIC основывались на данных исследования Программы по лечению астмы у детей (СAMP) и выбирались так, чтобы эффективность монтелукаста расценивалась не ниже, чем эффективность флутиказона, если верхняя граница 95% ДИ для их различия (монтелукаст минус флутиказон) по среднему проценту дней без вынужденного применения дополнительных препаратов составляла $< 7\%$ (что соответствует приблизительно 2 дням в месяц).

Результаты исследования показали увеличение количества дней без проявлений астмы по сравнению с исходными показателями на 22,4% в группе монтелукаста и на 25,2% в группе флутиказона после 12 мес лечения. Средний процент дней без астмы составил 84,0% для монтелукаста и 86,7% для флутиказона. Различия между видами лечения было -2,8% (95% ДИ от -4,7 до -0,9) в пользу флутиказона, но в пределах предварительно установленной нижней границы не меньшей эффективности. Оценка среднего различия составила менее суток без признаков астмы в месяц (что, по комментариям других специалистов, могло не иметь клинического значения для пациентов). В дальнейшем при непараметрическом анализе первичной конечной точки имелась большая степень совпадения (84,3%; 95% ДИ 77,0-91,6) в ответе на терапию у пациентов, получавших любой из видов активного лечения.

Такая же высокая степень совпадения в распределении ответа на лечение монтелукастом и ИКС была выявлена в предыдущих исследованиях у детей и взрослых.

Повышение показателей ОФВ₁ в процентах от должного (вторичная конечная точка) в группе флутиказона было более выраженным, чем в группе монтелукаста (с различием в -2,2%; 95% ДИ от -3,6 до -0,7). Поскольку при оценке ОФВ₁ должный показатель в процентах отчасти мог зависеть от роста пациента, возможно, что это различие было результатом задержки роста у детей в группе ИКС — различие между группами лечения по средним темпам роста составляло 0,41 см в год (95% ДИ 0,07-0,75) в пользу монтелукаста. Подобная связь роста с изменением ОФВ₁ в процентах от должного показателя наблюдалась в исследовании СAMP. Значительного различия между группами лечения по абсолютным показателям ОФВ₁ не было: различие составляло -0,02 L (при 95% ДИ от -0,06 до 0,02).

В целом по вторичным конечным точкам исследование MOSAIC показало, что у детей, получавших флутиказон ингаляционно, средний терапевтический эффект был значительно лучше, чем у получавших монтелукаст. Однако эти различия в целом были сходными с различием по эффективности лечения, наблюдаемым по первичной конечной точке. Небольшое различие средних значений в -0,13 (при 95% ДИ от -0,25 до 0) в пользу флутиказона по шкале оценки качества жизни при астме не имело клинического значения, поскольку минимальное клинически значимое изменение в баллах по этому опроснику составляло 0,42 балла. Значительный эффект от лечения с преимуществом флутиказона отмечался по проценту пациентов с вынужденным применением дополнительных препаратов при приступах астмы и по проценту пациентов с такими приступами; это преимущество в основном было обусловлено различием в проценте пациентов с применением системных кортикостероидов (около 85% не получали системной терапии кортикостероидами в течение 12-месячного исследования). Из числа пациентов, получавших системные кортикостероиды, большинство пациентов (около 10%), получавших монтелукаст, нуждались только в одном вынужденном применении кортикостероидов в течение исследования. Из пациентов, не использовавших ранее кортикостероиды, соотношение пациентов с ≥ 1 приступом астмы было одинаковым в группах монтелукаста (78/334, 23%) и флутиказона (75/348, 22%) (различия 1,05% при 95% ДИ 0,8 — 1,4).

Монтелукаст при астме, вызванной физической нагрузкой
Вызванная физической нагрузкой бронхоконстрикция, или астма, вызванная физической нагрузкой (EIA),

является распространенным клиническим проявлением бронхиальной астмы. Считается, что она возникает у большинства пациентов, страдающих астмой. Bisgaard и Szefer полагают, что у некоторых детей симптомы EIA могли совпадать с симптоматикой легкой персистирующей астмы. Также они указывают на то, что проявления этой формы заболевания часто остаются нераспознаваемыми и ее распространенность недооценивается.

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование изучило действие монтелукаста при бронхиальной астме у детей в возрасте от 6 до 14 лет ($n = 27$) со снижением ОФВ₁ $\geq 20\%$ после двух проб с физической нагрузкой, проводившихся до рандомизации. В течение 2 дней дети получали монтелукаст в дозе 5 мг в сутки или плацебо с последующей физической нагрузкой в период от 20 до 24 ч после последнего приема препарата. Результаты показали, что монтелукаст значительно уменьшал выраженность астмы, вызванной физической нагрузкой (EIA), к концу приема препарата. Таким образом, монтелукаст уменьшал процент снижения ОФВ₁ после физических нагрузок в течение 60 мин, определяемый по площади под кривой (265% \times мин vs 590% \times мин для монтелукаста vs плацебо; $p < 0,05$), и максимальное процентное снижение ОФВ₁ после физической нагрузки (18% vs 26%; $p < 0,05$). В плацебо-контролируемом исследовании у детей ($n = 64$) с легкой астмой имелись значительные улучшения симптомов астмы при их оценке в баллах (25,2 vs 18,3; $p < 0,01$) и по времени восстановления функции (43,0 по сравнению с 26,1 мин; $p < 0,01$) после применения монтелукаста в дозе 5 мг в сутки в течение 8 нед; в группе плацебо значительные улучшения не отмечались. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании монтелукаст, назначавшийся в дозе 5 мг в день, обеспечил значительную защиту от EIA у 32 детей с бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 12 лет в течение 4 нед, что подтверждает отсутствие формирования толерантности к его бронхопротективному действию. Среднее снижение в процентах ОФВ₁ при применении монтелукаста по сравнению с плацебо составляло 13,6% vs 22,4% (через 3 дня), 12,0% vs 21,8% (через 7 дней) и 11,6% vs 21,0% (через 28 дней) ($p < 0,05$ для каждого интервала).

Обсуждение

В настоящее время ИКС рекомендуют в качестве препаратов выбора в терапии детей с бронхиальной астмой. Как показывают исследования, у детей с легкой астмой монтелукаст обеспечивает эффективный контроль заболевания. Более того, пероральный прием препарата в соответствующей возрасту дозе один раз в сутки может иметь преимущество у детей младшего возраста благодаря простоте применения. Это, в свою очередь, может улучшить приверженность к лечению и способствовать более эффективному контролю астмы. Пероральное лечение монтелукастом характеризовалось значительно более высоким уровнем выполнения назначений, приносило большее удовлетворение и ему отдавалось большее предпочтение по сравнению с применением ингаляционной терапии (кромолином или беклометазоном). По результатам лечения астмы у детей значительных различий при применении монтелукаста и ИКС не было.

Ответ на лечение астмы может быть различным: дети, которые не отвечают на лечение ИКС, могут быть восприимчивыми к другим препаратам, таким как монтелукаст, и наоборот. Было показано, что если ответ на лечение определялся как увеличение ОФВ₁ на $\geq 7,5\%$, он отмечался примерно у 40% детей, получавших флутиказон, и у 22% получавших монтелукаст; у 55% пациентов ответа не было ни на один препарат (17% пациентов отвечали на лечение как флутиказоном, так и монтелукастом, 5% — одним монтелукастом и 23% — одним флутиказоном). Эти сообщения подчеркивают важность расширения выбора имеющихся методов терапии для врачей, занимающихся лечением бронхиальной астмы у детей.

Выводы

Для контроля и лечения бронхиальной астмы у детей с целью достижения эффективности, переносимости, соблюдения режима лечения и простоты применения необходимо рассматривать несколько видов лечения. Применение ИКС является основным видом лечения астмы. Однако у многих детей с легкой астмой монтелукаст может подходить в качестве монотерапии для контроля заболевания, особенно при сложностях с проведением ингаляционной терапии, наличии опасений в отношении возможного развития системных эффектов лечения, при плохой приверженности к проводимому лечению или при преобладании в клинической картине астмы, вызванной физической нагрузкой.

Список литературы находится в редакции.

Статья подготовлена

представительством компании Merck & Co., Inc в Украине.

