

Місце антилейкотрієнових препаратів у лікуванні бронхіальної астми у дітей



Д.м.н., професор
Т.О. Крючко

Т.О. Крючко, д.м.н., професор, завідувач кафедри,
О.Я. Ткаченко, к.м.н., доцент
Ю.О. Вовк, к.м.н., асистент,
кафедра педіатрії № 2, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Алергічні захворювання залишаються однією з актуальних медико-соціальних проблем сьогодення (Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, 2011; Р.М. Хаїтов, 2011; L.M. Jeffrey, 2011). Різноманітні прояви алергічних реакцій і захворювань, згідно з даними ВООЗ, реєструються у 7-20% населення, причому останніми роками постійною є тенденція до їх зростання. Бронхіальна астма (БА) – одне з найбільш поширених хронічних гетерогенних захворювань, яке характеризується складними та різноманітними фенотипічними проявами. Саме тому вона є однією з «хвороб цивілізації».

Не випадково алергічні хвороби, які вийшли на перше місце в структурі захворюваності у світі, посіли провідне місце серед причин смертності, інвалідності і тимчасової непрацездатності як дорослого, так і дитячого населення. Сучасні наукові напрацювання в дитячій алергології та імунології дали змогу отримати вагому інформацію стосовно генетичних передумов реалізації атопії, патогенетичних механізмів формування хронічного запалення, сенсibiliзації, що, в свою чергу, сприяло розробці ефективних методів лікування БА.

У патогенезі астми центральне місце посідають запалення дихальних шляхів і гіперреактивність бронхів. Порушення бронхіальної прохідності характеризується звуженням просвіту та спазмом гладкої мускулатури бронхів, підвищеною продукцією слизу, набряком слизової оболонки, ушкодженням її епітелію і запальною інфільтрацією, що призводить до зворотної обструкції бронхів і бронхіальної гіперреактивності [5].

Визначальну роль у розвитку цього захворювання відіграють *IgE-опосередковані алергічні реакції*, які характеризуються:

- змінами структурно-функціональних властивостей біомембран, відповідальних за алергічне запалення клітин (опасистих клітин, базофілів, нейтрофілів, еозинофілів, Т-лімфоцитів, тромбоцитів);

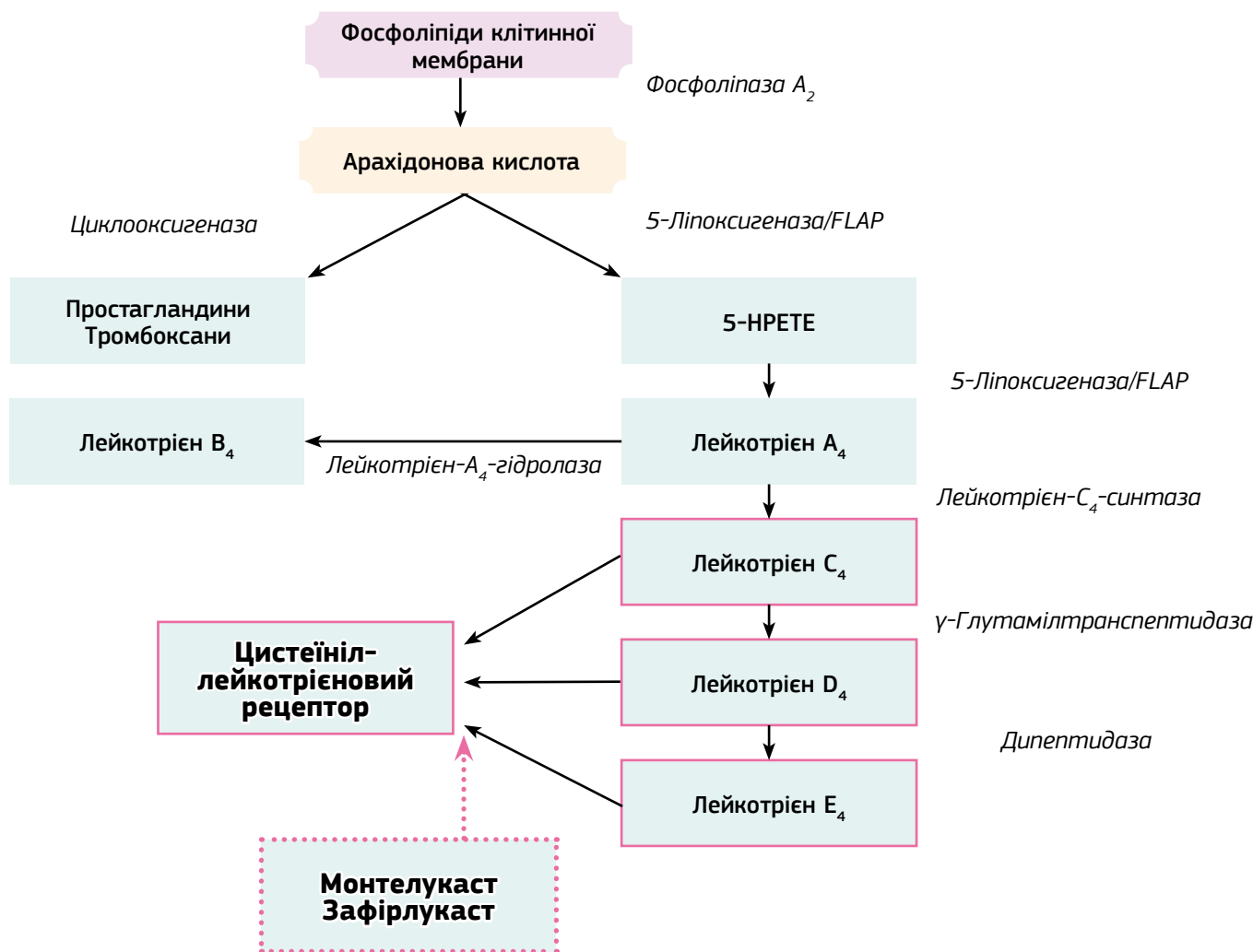
- активацією синтезу і секрецією медіаторів алергічних реакцій.

Останніми роками отримано багато інформації про участь медіаторів ліпідного походження, зокрема доведено визначну роль у цьому процесі продуктів метаболізму арахідонової кислоти [8, 13]. Літературні дані свідчать, що при БА спостерігається активація синтезу ендогенних ейкозаноїдів, представниками яких є лейкотрієни (ЛТ). Найбільша кількість ЛТ синтезується опасистими клітинами, базофілами, еозинофілами і макрофагами. Цистеїнвмісні лейкотрієни (цЛТ) – ЛТС₄, ЛТD₄ і ЛТЕ₄ утворюються з арахідонової кислоти, яка міститься в мембранах клітин, за участю ферменту 5-ліпоксигенази та білка FLAP (5-lipoxygenase-activating protein), який його активує (рис. 1). Механізм дії ЛТ пов'язаний із впливом на специфічні рецептори, яких є два типи. Рецептори цЛТ першого типу переважно чутливі до ЛТС₄ та ЛТD₄ і менш чутливі до ЛТЕ₄, виявлені в бронхах людини. Лейкотрієнові рецептори другого типу знайдені в легеневиц венах людини.

Перші дані на підтримку участі цЛТ у патогенезі БА були отримані в дослідженнях, які виявили вивільнення цих речовин після антигенного впливу на легені людини [2, 11]. Крім того, у хворих на БА після антигенної стимуляції порівняно зі здоровими було виявлено підвищення рівнів цЛТ в біологічних рідинах, зокрема в бронхоальвеолярному лаважі та сечі. Надалі було встановлено, що цЛТ викликають бронхоспазм, набряк тканин, секрецію слизу, проліферацію фібробластів, епітелію бронхів і клітин гладкої мускулатури. Доведено, що бронхоконстрикція, яку викликають цЛТ, в 1000 разів сильніша, ніж при дії гістаміну.

Пошук фармакологічних препаратів антилейкотрієнової дії було розпочато з кінця 70-х років минулого століття. З моменту виявлення перших активних антилейкотрієнових сполук робилися спроби змінити їх структуру, збільшити активність, біосумісність і селективність [9, 11].

У зв'язку з важливою роллю лейкотрієнів у патогенезі БА з середини 1980-х років розпочато ви-



Примітки: FLAP – протеїн, що активує 5-ліпоксигеназу; 5-HPETE – 5-гідропероксиейкозатетраєнова кислота

Рисунок 1. Шлях утворення та дія лейкотрієнів (SEDICO Pharmaceuticals Company, 2004)

вчення можливості використання в лікуванні цього захворювання хімічних сполук антилейкотрієнної спрямованості. Одні з них (томелукаст, побілукасту едамін, верлукаст, зафірлукаст (аколат), пранлукаст, монтелукаст) є антагоністами лейкотрієнових рецепторів, інші (зілеутон) гальмують синтез лейкотрієнів через інгібування 5-ліпоксигенази або FLAP.

На сьогодні препарати антилейкотрієнної дії представлені 4 групами:

- інгібітори 5-ліпоксигенази (зілеутон);
- інгібітори FLAP (МК-886);
- антагоністи, або блокатори рецепторів цЛТ 1-го типу (зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст);
- антагоністи рецепторів ЛТВ₄.

На українському фармацевтичному ринку зареєстровані лише препарати з діючою речовиною монтелукаст (рис. 2).

Клінічні дослідження, в яких вивчали ефективність монтелукасту, свідчать про те, що позитивний клінічний ефект спостерігається вже протягом першого дня прийому [3, 6, 10]. У пацієнтів із бронхіальною обструкцією одноразова доза монтелукасту викликає достовірне збільшення об'єму форсова-

ного видиху через 1 секунду (ОФВ₁) через годину після прийому препарату незалежно від паралельного використання інгаляційних кортикостероїдів [6, 12].

Монтелукаст натрію ефективний у пацієнтів і як монотерапія, і при комбінації з інгаляційними кортикостероїдами: препарат забезпечує контроль за симптомами астми, зменшує частоту нападів утрудненого дихання, нічні пробудження, використання β₂-агоністів [1, 4]. При одночасному застосуванні монтелукасту та інгаляційних кортикостероїдів можливе істотне зниження дози кортикостероїдів. При БА легкого ступеня тяжкості монтелукаст натрію ефективно запобігає розвитку бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням [11, 12].

Чинне керівництво «Глобальна ініціатива з бронхіальної астми» (GINA), звіт про лікування астми у дітей «PRACTALL» (Practising Allergology), Британська настанова (British Guideline on the Management of Asthma) та рекомендації ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma) вказують, що за допомогою антилейкотрієнових препаратів можна ефективно контролювати перебіг захворю-

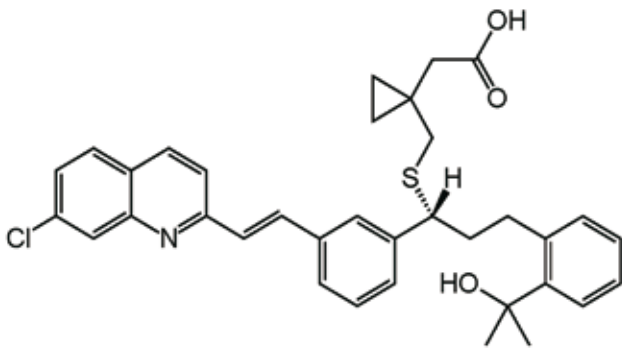


Рисунок 2. Хімічна формула монтелукасту

вання. Схема вибору лікарського засобу для тривалого лікування БА залежить від віку та рівня контролю за перебігом захворювання.

Метою нашого дослідження стало вивчення ефективності та безпечності застосування вітчизняного препарату Монтел (монтелукаст) у комплексному лікуванні БА у дітей.

Під спостереженням перебувало 18 дітей 6-12 років з діагнозом персистуюча БА, які отримували антилейкотрієновий препарат у комплексі з інгаляційним кортикостероїдом, та 10 відповідних за віком пацієнтів, у яких застосовували інгаляційний глюкокортикостероїд (ГКС) як монотерапію. Призначаючи базисну терапію, ми керувалися вітчизняним Протоколом діагностики та лікування дітей з БА № 767 від 27 грудня 2005 року, а також Британським керівництвом з ведення хворих із БА (2009 р.).

Алгоритм ступеневого підходу до лікування БА у дітей віком 5-12 років

(British Guideline on the Management of Asthma, 2009)

Лікування пацієнта слід розпочинати зі ступеня, який найбільше відповідає початковій тяжкості перебігу БА. Перевірте прихильність хворого до терапії та достовірність діагнозу, якщо відповідь на лікування виявилася неочікувано поганою.

Ступінь 1. Легка інтермітуюча БА

Інгаляційний β_2 -агоніст короткої дії за потреби.

Ступінь 2. Регулярна превентивна терапія

Додайте інгаляційний ГКС 200-400 мкг/добу (тут і далі мається на увазі ГКС беклометазон або його еквівалент) чи інший препарат, якщо ГКС не може бути використаний); 200 мкг є доречною початковою дозою для багатьох пацієнтів.

Розпочніть лікування ГКС із дози, відповідної до тяжкості БА.

Ступінь 3. Початок додаткової терапії

Додайте інгаляційний β_2 -агоніст пролонгованої дії. Оцініть контроль БА:

- добра відповідь на терапію інгаляційним β_2 -агоністом пролонгованої дії – продовжте лікування;
- позитивний вплив інгаляційного β_2 -агоніста пролонгованої дії, але контроль БА все ще недостатній – продовжте терапію згаданим пре-

паратом та підвиште дозу інгаляційного ГКС до 400 мкг/добу (якщо попередня доза була меншою);

- відсутність відповіді на лікування інгаляційним β_2 -агоністом пролонгованої дії – відмініть цей препарат і підвиште дозу інгаляційного ГКС до 400 мкг/добу; якщо контроль залишається недостатнім, слід провести пробну терапію із застосуванням інших препаратів, наприклад, модифікатора лейкотрієнів або теофіліну пролонгованої дії.

Ступінь 4. Постійний поганий контроль БА

Підвиште дозу інгаляційного ГКС до 800 мкг/добу.

Ступінь 5. Постійний або частий прийом пероральних ГКС

Призначте щоденний прийом перорального ГКС у найнижчій дозі, за якої буде можливим досягнення адекватного контролю.

Продовжуйте лікування інгаляційним ГКС у дозі 800 мкг/добу.

Направте пацієнта до дитячого пульмолога.

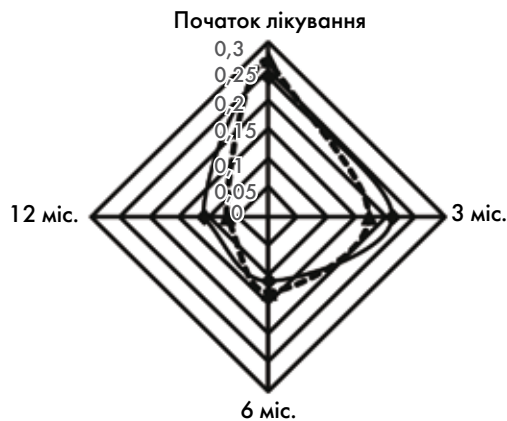
Монтел призначали по 5 мг (жувальна таблетка) 1 раз на добу ввечері. У разі необхідності при появі симптомів астми використовували інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії. Тривалість терапії коливалася від 3 до 6 місяців.

Ефективність лікування оцінювали на основі клінічного спостереження за хворим, опитувальника якості життя зі стандартизованими видами діяльності для дітей хворих на БА (PAQLQ[S]), спірометрії та пікфлоуметрії.

Моніторинг стану пацієнтів здійснювали на 3 та 6-му місяці лікування, а також через 6 місяців після його закінчення. Ефективність комбінованої базисної терапії в рамках синергічної взаємодії підтверджується позитивною динамікою клінічних показників та зменшенням необхідності у застосуванні екстреної бронхолітичної терапії (**рис. 3 і 4**).

На початку лікування клінічний індекс, який включав оцінку денних та нічних симптомів, у дітей обох груп був майже однаковим (**рис. 3**). Через 3 місяці від початку базисної терапії максимально виражений позитивний клінічний ефект отримали діти першої групи, яким призначали монтелукаст у комбінації з інгаляційним ГКС ($p < 0,01$). Зі збільшенням терміну лікування, через 6 місяців, ефективність застосовуваних методів терапії зрівнялася і достовірної різниці між групами спостереження виявлено не було. Проте після закінчення курсу базисної терапії на перший план за клінічним індексом вийшла група дітей, які отримували комбіновану терапію з антилейкотрієновим препаратом ($p < 0,001$). Оцінюючи необхідність у використанні бронхолітичної терапії (**рис. 4**), слід зауважити, що найбільш ефективною виявилася схема «інгаляційний ГКС + Монтел», тобто менший відсоток дітей першої групи потребував застосування препаратів екстреної допомоги ($p < 0,01$).

Паралельно із зазначеною позитивною клінічною динамікою (поліпшення самопочуття хворих,



— Монтелукаст + інгаляційний ГКС; - - - інгаляційний ГКС

Рисуюнок 3. Динаміка клінічного індексу



Рисуюнок 4. Необхідність у β_2 -агоністах короткої дії

зниження частоти нападів астми, припинення нічного кашлю, легший перебіг загострень) у пацієнтів, що були на комбінованій терапії, спостерігалось поліпшення показників $ОФВ_1$ та пікової швидкості видиху (ПШВ). За даними дослідження функції зовнішнього дихання, через 3 тижні від початку терапії у 88,9% хворих спостерігали нормалізацію не лише $ОФВ_1$, але й максимальних об'ємних швидкостей видиху.

У 22 дітей обох груп дослідження протягом усього періоду спостереження здійснювався моніторинг ПШВ за допомогою індивідуальних пікфлоуметрів. Аналіз результатів моніторингу показав, що вже через 3-4 дні від початку лікування спостерігався приріст показників ПШВ та зменшення його добових коливань. Під впливом терапії Монтелом також відзначалося зниження неспецифічної бронхіальної реактивності, що проявлялося зменшенням частоти нападів, спровокованих вдиханням холодного повітря, емоційною напругою, фізичним перенавантаженням.

У 15 дітей на фоні симптомів БА спостерігалися прояви алергічного риніту у вигляді ринореї, утрудненого носового дихання. Вже на 5-7-й день лікування у 10 хворих першої групи (66,7%) було відзначено значне поліпшення назальної прохідності. Досягнутий за допомогою комбінованого лікування позитивний терапевтичний ефект щодо симптомів алергічного риніту зберігався протягом всього періоду лікування та в середньому протягом 4 місяців після його завершення.

Важливо зауважити, що Монтел позитивно впливає на якість життя дітей із БА. Про це свідчать дані опитувальника якості життя зі стандартизованими видами діяльностей для дітей, хворих на БА (РАQLQ[S]), який ми застосували у ході дослідження після 1, 3 та 6-го місяців лікування [7]. Опитувальник включає 23 запитання, з них 10 характеризують симптоми астми (S), 5 — стосуються обмеження активності (A) та 8 — описують емоційну

функцію (E). Для того щоб отримати достовірні дані, які відповідають власним відчуттям дитини, без нав'язування думки батьків, опитування здійснювалося наодинці з пацієнтом. Лікар ставив дитині запитання і, читаючи варіанти відповідей, вона самостійно обирала одну з семи, яка, на її думку, характеризувала перебіг БА за останні сім днів. Аналізуючи отримані дані, ми з'ясували, що якість життя дітей, які отримували в складі комплексного лікування Монтел, збільшилася вдвічі за рахунок не тільки зменшення вираженості й частоти симптомів астми, але й підвищення фізичної активності та зменшення емоційної дисфункції.

Характеризуючи переносимість призначеної терапії, слід зазначити, що у ході лікування в чотирьох пацієнтів спостерігалось періодичне першіння в горлі та покашлювання після інгаляції ГКС. Проте не було жодного випадку виникнення побічних негативних явищ у дітей на фоні призначення Монтелу. Доречно також зазначити, що жодний пацієнт, який отримував антилейкотрієновий препарат, не потребував підвищення дози інгаляційного ГКС, а після закінчення курсу лікування, через 6 місяців, у дев'яти пацієнтів вдалося знизити дозу інгаляційного ГКС при збереженні адекватного контролю за перебігом БА.

Таким чином, при терапії антилейкотрієновими препаратами (Монтел) зменшується частота і вираженість клінічних симптомів бронхіальної астми, зокрема кашлю, поліпшується легенева функція шляхом помірної бронхіальної дилатації, пригнічується запалення в слизовій оболонці бронхів і завдяки цьому знижується частота нападів. У комбінації з інгаляційними глюкокортикостероїдами ці препарати дають змогу знизити дозу стероїдів та ефективно контролювати перебіг захворювання у пацієнтів із персистуючим варіантом бронхіальної астми.

Список літератури — в редакції

