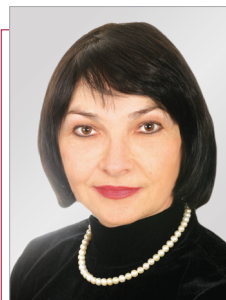


Антилейкотриеновые препараты как неотъемлемый компонент терапии бронхиальной астмы

17-19 апреля в Днепре прошел III Национальный конгресс по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, посвященный 50-летию создания аллергологической службы в Днепропетровской области. На форуме украинские и зарубежные специалисты представили большое количество докладов, затронувших наиболее проблемные и актуальные аспекты аллергологии, в том числе вопросы лечения бронхиальной астмы (БА). Особое внимание было обращено на использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), а именно монтелукаста (Милукант) как наиболее известного представителя данной группы, который значительно повышает эффективность базисной терапии БА.



В рамках конгресса, в частности, прозвучал доклад «Бронхиальная астма на этапе постановки диагноза: критерии диагностики и особенности пробной терапии» заведующей кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Елены Николаевны Охотниковой.

— В настоящее время отмечается тенденция к гиподиагностике и обусловленное этим недостаточное лечение БА у детей, что стало реальной международной проблемой, включая и Украину. Причинами этого является значительный разрыв между пониманием (а часто и незнанием) основных положений современных международных и национальных рекомендательных документов по лечению БА и непосредственными назначениями врачей, прежде всего первичного контакта. Кроме того, повсеместно встречаются нежелание врачей ставить диагноз БА (фармакофобия) и одновременно боязнь такого диагноза со стороны родителей. Это особенно часто наблюдается у детей первых лет жизни на начальных этапах развития астмы в виде своеобразной клинической симптоматики — повторных эпизодов бронхообструкции или синдрома свистящего дыхания (визинг) на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а затем и без ОРВИ, что отражается в неправильном диагнозе «рецидивирующий обструктивный бронхит» и симптоматическом лечении только острых респираторных нарушений.

Вместе с тем БА уже давно считается наиболее частым хроническим заболеванием органов дыхания у детей (с дебютом иногда в грудном возрасте), обусловленным хроническим, постоянно текущим (персистирующим) активным воспалительным процессом в дыхательных путях и требующим длительной базисной терапии противовоспалительными препаратами. Однако именно их продолжительного применения (особенно ингаляционных кортикостероидов — ИКС) и боятся родители и многие врачи-педиатры (стероидофобия), что в конце концов приводит к необратимым изменениям в бронхах вследствие формирования ремоделинга — развитию фиброза, склероза и облитерации мелких бронхов. К сожалению, до сих пор

мало кто знает о праве врача (прежде всего педиатра и семейного врача) на проведение пробной терапии (ex juvantibus) при подозрении на БА, задокументированном в действующем Унифицированном клиническом протоколе по ведению детей с БА (приказ от 8.10.2013 г. № 868). Указанный протокол регламентирует назначение пробной терапии в случае вероятной БА сроком не менее 2-3 мес, то есть врачу первичного контакта дано право без потери времени сразу назначить патогенетическую терапию, во время которой должна проводиться дифференциальная диагностика БА и других схожих с ней заболеваний.

Безусловно, диагностика БА у детей первых 5-6 лет жизни достаточно сложна, но и не невозможна, хотя и базируется на преимущественно клинических признаках. Важно определить вероятность формирования БА у детей; для этого рекомендуется использовать индекс API («asthma predictive index» — индекс вероятности астмы) (рис. 1).

Что касается диагностики БА, то одним из признаков вероятной астмы у детей младше 5 лет является кашель. В то же время это неотъемлемый симптом как БА, так и аллергического ринита (АР). Поэтому при наличии хронического непродуктивного кашля необходимо проводить диагностический поиск двух указанных заболеваний, особенно учитывая их очень частую (почти 100%) коморбидность. В пользу диагноза БА свидетельствует сочетание кашля, визинга и затрудненного дыхания, возникающих на фоне физической активности, смеха, плача, контакта с табачным дымом и т. д. Следующим важным моментом анамнеза является сниженная активность ребенка. Она должна вызвать беспокойство у родителей и врачей, поскольку может быть обусловлена «нехваткой» воздуха во время физической нагрузки. При постановке диагноза БА и АР следует учитывать отягощенность по аллергии (прежде всего на предмет БА) семейного и индивидуального анамнеза. Но решающим доводом, подтверждающим БА, остается клиническое улучшение в течение 3 мес и развитие обострения в случае прекращения пробной терапии низкими дозами ИКС или антилейкотриеновыми препаратами (АЛТП) и сальбутамолом по необходимости.

Более четкие показания к назначению пробной терапии указанными лечебными средствами отдельно для детей дошкольного и школьного возраста определены международными рекомендациями GINA-2016-2017 (Global Strategy for Asthma Management and

Prevention — Глобальная стратегия по управлению и профилактике БА). Для дошкольников это:

- вероятности БА и отсутствие контроля респираторных симптомов и/или частые эпизоды визинга (>3 за сезон);
 - нечастые, но более тяжелые вирус-индуцированные эпизоды бронхообструктивного синдрома;
 - сомнительности диагноза БА на фоне высокой потребности в β_2 -агонистах короткого действия (каждые 6-8 нед).
- У детей школьного возраста пробное лечение проводится при наличии:
- симптомов ≥ 2 раза в неделю и ≤ 2 раза в месяц;
 - ночных пробуждений из-за симптомов ≥ 1 раз в месяц;
 - ≥ 1 фактора риска обострений.

В соответствии с последними рекомендациями GINA-2018 у детей младше 5 лет медикаментозная терапия в качестве базисной предусматривает назначение суточных низких доз ИКС, АЛТП и короткодействующих β_2 -агонистов по необходимости. У тех детей, которые по разным причинам не могут получать ИКС, препаратами первой линии являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Комбинированная терапия ИКС и АЛТР (монтелукаст) влияет на несколько механизмов воспаления при БА (рис. 2), позволяя предотвратить ремоделирование дыхательных путей. Следует отметить, что в ремоделировании главная роль принадлежит именно цистеинил-лейкотриенам (Cys-ЛТ). Они секретируются большинством иммунных клеток и, как ключевые медиаторы воспаления, имеют значительный прямой бронхоконстрикторный и провоспалительный эффекты. Монтелукаст блокирует воздействие Cys-ЛТ, тогда как ИКС не имеют на них прямого воздействия. ИКС действуют опосредованно — путем стабилизации мембран и блокирования стероид-чувствительных медиаторов.

Наиболее доступным и эффективным АЛТП на рынке Украины является препарат Милукант (монтелукаст), выпускаемый в таблетированной форме, в том числе в виде жевательных таблеток. Милукант показан детям с 2-летнего возраста как дополнительное лечение легкой и персистирующей БА, недостаточно контролируемой ИКС и β_2 -агонистами короткого действия. Милукант в качестве монотерапии является альтернативой в случае невозможности применения ИКС и может использоваться вместо низких доз ИКС на фоне легкой персистирующей БА, если у пациента

в недавнем прошлом отсутствовали серьезные приступы БА, требующие приема оральных КС. Дополнительные эффекты Милуканта — облегчение симптомов АР и профилактика БА с доминирующим бронхоспазмом вследствие физической нагрузки. В исследовании по изучению динамики клинических проявлений БА у детей на фоне терапии Милукантом позитивный эффект наблюдался уже после первого месяца лечения в отношении приступов удушья, ночных симптомов и потребности в β_2 -агонистах. Также продемонстрирована меньшая выраженность симптомов коморбидных аллергических патологий.

В заключение следует подчеркнуть, что пробное лечение — это не только задокументированная возможность своевременного начала патогенетической терапии БА, а следовательно, и профилактика необратимых изменений в дыхательных путях — предупреждение формирования ремоделинга бронхов, но и реальная возможность для врача подтвердить диагноз БА у детей с высоким риском ее развития. Оценивать результаты пробного лечения необходимо в течение не менее чем 3 месяцев. При эффективности пробной терапии необходимо ее продолжить в том же объеме таким курсом, который будет достаточен не только для достижения контроля течения БА, но и для стабильного его поддержания.



Дополнительные аспекты ведения пациентов с БА озвучила в своем докладе «Антилейкотриеновая терапия в лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита» координатор МЗ Украины по вопросам клинической аллергологии, вице-президент

Ассоциации аллергологов Украины, главный аллерголог г. Днепр и Днепропетровской области, заведующая городским аллергологическим центром, доктор медицинских наук, профессор Евгения Михайловна Дитятковская.

— Бронхиальная астма — одно из наиболее частых хронических заболеваний в мире, а среди детей она признана самой распространенной неинфекционной болезнью. Известно, что существуют различные фенотипы БА. Учитывая согласованность симптомов и выраженность эозинофильного воспаления, можно выделить: раннее доминирование симптомов, БА с ожирением, БА с благоприятным течением, ранний дебют атопической БА, а также БА с доминированием воспаления (рис. 3). Таким образом, у БА «множество лиц», и в зависимости от преобладания тех или иных признаков необходимы дифференцированные подходы к ее лечению.

Продолжение на стр. 36.

Оценка риска астмы по API



Примечания: API — asthma predictive index (индекс вероятности астмы); визинг — свистящие хрипы; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. Allergy 2012;67(8):976-997.

Рис. 1. Прогностический индекс БА у детей

Монтелукаст в сочетании с ингаляционными стероидами влияет на оба механизма воспаления при астме



Взято из Peters-Golden M, Sampson AP J. Allergy Clin Immunol 2003; 111 (1 suppl): S37-S42; Bisgaard H Allergy 2001; 56 (66 suppl): S7-S11.

Рис. 2. Влияние монтелукаста и ИКС на различные механизмы воспаления при БА

Антилейкотриеновые препараты как неотъемлемый компонент терапии бронхиальной астмы

Продолжение. Начало на стр. 35.

В базисной терапии БА важное место занимают АЛТР, которые редуцируют выраженность симптомов БА в разное время суток и позволяют предупреждать приступы БА, вызванные различными антигенами, аспирином, физической нагрузкой и холодным воздухом. Согласно рекомендациям GINA-2018 АЛТР менее эффективны, чем ИКС. Однако комбинация этих препаратов позволяет достичь максимального результата от лечения с использованием меньших доз ИКС. Монотерапия АЛТР подходит для впервые выявленных пациентов с БА, которые не могут или не хотят принимать ИКС, а также при наличии серьезных побочных действий на фоне применения ИКС.

Наиболее известный АЛТР — это монтелукаст. Его отличает высокая эффективность, достигаемая за счет воздействия на многие биологические и патофизиологические механизмы БА, а также благоприятный профиль безопасности. Доказано, что определенные фенотипы БА особенно чувствительны к монтелукасту.

Очень важным аспектом является назначение монтелукаста пациентам с АР. Учитывая, что 85-95% больных БА страдают еще и АР, подобная терапия у них чрезвычайно эффективна.

Большое значение монтелукаст имеет в лечении БА физического усилия, поскольку ЛТ играют ведущую роль в ее патогенезе. У этой когорты пациентов монтелукаст позволяет быстро восстановить функцию легких после физической нагрузки.

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (АИРЗ) — еще одна патология, в терапии которой АЛТР должны использоваться как основные препараты. АИРЗ является распространенным фенотипом БА с дебютом во взрослом возрасте. Заболевание ассоциируется с хроническим гиперпластическим

риносинуситом, назальными полипами и приступами астмы после приема аспирина и других неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ). Для предупреждения развития приступа АИРЗ принципиально важно тщательно собирать аллергологический анамнез пациента, но, к сожалению, избегание применения аспирина и других лекарств, блокирующих ЦОГ-1, не препятствует прогрессированию болезни.

Ответ на медикаментозную терапию у пациентов с БА и ожирением, как правило, недостаточен. Как взрослые, так и дети с избыточной массой тела менее чувствительны к ИКС, поэтому у таких больных формируется трудноконтролируемый фенотип БА с проявлениями дозозависимости или резистентности к ИКС, при этом у них повышается синтез Сус-ЛТ. Таким образом, у отмеченной категории больных добавление к терапии АЛТР имеет преимущества благодаря оказанию общего иммуномодулирующего, противовоспалительного действия, а также влиянию на эозинофильный и нейтрофильный типы воспаления дыхательных путей.

Не стоит также забывать о пагубном влиянии курения на патогенез БА, поскольку оно усиливает синтез Сус-ЛТ, что ассоциируется с усугублением симптомов и ухудшением контроля БА. В одном из европейских исследований было продемонстрировано, что у пациентов с историей курения <11 пачка/лет наиболее эффективным являлся флутиказон, а в случае >11 пачка/лет — монтелукаст. Поэтому больным БА, продолжающим курить, для достижения контроля заболевания необходимо назначать АЛТР.

У пожилых людей вследствие когнитивных нарушений часто наблюдаются трудности с соблюдением техники ингаляций, что приводит к ухудшению контроля астмы. Благодаря простому режиму приема, высокой эффективности и хорошей переносимости



Рис. 3. Фенотипное лечение БА

монтелукаст позволяет улучшить комплаенс у данной категории больных.

Как уже отмечалось, хорошо известным в нашей стране монтелукастом является препарат Милукант. Его эффективность продемонстрирована в лечении различных фенотипов (эндотипов) БА:

- сочетание БА и АР;
- сочетание БА и ожирения;
- респираторное заболевание, отягощенное БА;
- БА с вовлеченным бронхитом;
- бронхоконстрикция, индуцированная физической нагрузкой;
- БА и курение (активное и пассивное);
- БА и свистящее дыхание у детей школьного возраста;
- БА в пожилом возрасте.

Милукант имеет 3 формы выпуска, что важно при назначении препарата пациентам различных возрастных групп:

4 мг — с 2 до 5 лет, 5 мг — с 6 до 14 лет, 10 мг — с 15 лет. Удобство применения Милуканта заключается в пероральном употреблении таблеток 1 раз в сутки.

Лечение больного БА нужно рассматривать с учетом всех факторов, которые могут снижать результативность терапии. Область применения АЛТР постепенно расширяется, и эти препараты оказываются эффективными в комплексной терапии различных фенотипов БА. Однако вряд ли можно считать, что роль АЛТР в аллергологии и иммунологии уже четко обозначена.

Как можно убедиться, АЛТР имеют ряд преимуществ в терапии БА, поэтому использование Милуканта является обоснованным, эффективным, безопасным, а во многих случаях и необходимым для лечения БА у детей и взрослых.

Подготовила Татьяна Радинова



Здоров'я України

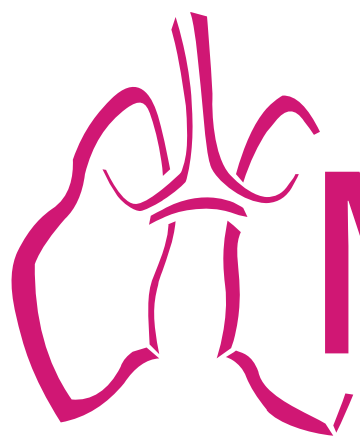
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери





МІЛУКАНТ

Європейський монтелукаст¹



1 таблетка на добу¹

Форма випуску. Вік пацієнтів

Мілукант 4 мг, № 28
від 2 до 5 років¹



Мілукант 5 мг, № 28
від 6 до 14 років¹



Мілукант 10 мг, № 28
від 15 років¹



- Додаткове лікування бронхіальної астми, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами або β_2 -антагоністами короткої дії, які застосовують за необхідності¹
- Профілактика бронхіальної астми фізичного навантаження¹
- Лікування бронхіальної астми — замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів¹
- Полегшення симптомів сезонного й цілорічного алергічного риніту¹

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мілукант

Склад: монтелукаст натрію (montelukast sodium); 1 таблетка містить монтелукасту натрію 4,16 мг у перерахуванні на монтелукаст 4 мг; 1 таблетка містить монтелукасту натрію 5,20 мг у перерахуванні на монтелукаст 5 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (E 421), кросповідон, заліза оксид червоний (E 172), гідрокси-пропілцелюлоза, динатрію едетат, ароматизатор вишневий, аспартам (E 951), тальк, магнію стеарат. 1 таблетка містить монтелукасту натрію 10,4 мг у перерахуванні на монтелукаст 10 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, динатрію едетат, магнію стеарат; оболонка: Opadry® Yellow 20A82938 (гіпромелоза 6 ср, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

Протипоказання: гіперчутливість до активної речовини чи будь-якої допоміжної речовини.

Показання: пацієнтам від 2 років. Як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також за недостатнього клінічного контролю астми за допомогою агоністів (β -адренорецепторів короткої дії, які застосовують у разі необхідності). Як альтернативний метод лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів з персистуючою астмою легкого ступеня, у яких протягом останнього часу не зазначали серйозних нападів бронхіальної астми,

що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди. Профілактика астми, домінувальним компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного й цілорічного алергічного риніту.

Побічні реакції: загалом Мілукант добре переноситься. У клінічних дослідженнях тривале лікування в різних вікових групах демонструє незмінність профілю безпеки. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки. З боку нервової системи: запаморочення і млявість, сонливість, парестезія/гіпестезія, напади, головний біль. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття (див. повну інструкцію).

Категорія відпуску: за рецептом.

РП № UA/10397/01/01, № UA/10397/01/02, № UA/10397/02/01 від 30.03.2015.

Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Мілукант в Україні.

Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1 Інструкція для медичного застосування препарату.
P-MIL-20-092017

ТОВ «АДАМЕД», Польща. Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща.
Представництво в Україні: 01133, м. Київ, бул. Лесі Українки, 23, оф 2. Тел.: +38 044 374 67 55

