

Роль монтелукаста в лечении аллергических заболеваний у детей

Одним из наиболее актуальных направлений в современной педиатрии является детская аллергология. И этому есть логическое объяснение. Во-первых, сегодня человек находится в эпицентре влияния самых разнообразных триггеров аллергии (пищевые, животные и бытовые аллергены, поллютанты, пыльца растений, лекарственные средства и др.), которое на фоне отягощенного генетического анамнеза реализуется в виде иммунопатологической реакции. Во-вторых, ранняя диагностика и рациональное лечение аллергических заболеваний в детстве определяют течение патологии в дальнейшем. И в-третьих, для эффективного контроля над хроническим воспалительным заболеванием аллергической этиологии, предупреждения его прогрессирования и развития осложнений необходим индивидуализированный подход с учетом действующих международных рекомендаций.

В рамках Всеукраинской научно-практической конференции «Современные вопросы аллергологии», которая состоялась 2-3 апреля в г. Днепре, о роли монтелукаста в лечении аллергических заболеваний у детей рассказала заведующая кафедрой факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Светлана Николаевна Недельская.

— Бронхиальная астма (БА) — это актуальная медико-социальная проблема XXI века. На протяжении длительного времени сохраняется тенденция к увеличению распространенности болезни, которая существенно нарушает качество жизни разных категорий населения. Поэтому тема ранней диагностики и оптимизации терапевтической стратегии ведения таких пациентов всегда актуальна для специалистов разных направлений: семейных врачей, педиатров, аллергологов.

Факторы риска развития БА у детей условно разделяют на две группы: внешние и внутренние. Ко внутренним относятся генетическая предрасположенность, атопия, гиперреактивность дыхательных путей, ожирение, пол ребенка. Ко внешним факторам относятся аллергены, лекарства, пищевые продукты, инфекционные агенты, особенно вирусы, перинатальные и экологические факторы (такие как табачный дым, поллютанты), социально-экономический статус семьи. Все это может вызвать сенсибилизацию организма, за которой следует обострение хронического заболевания.

Современная классификация БА учитывает разные аспекты болезни: этиологию, фенотип, течение патологии, контролируемость патологического процесса.

По этиологии различают:

- экзогенную БА;
- эндогенную БА.

По фенотипу:

- вирус-индуцированную;
- астму физической нагрузки;
- аллерген-индуцированную;
- другие.

По контролируемости:

- контролируемую;
- частично контролируемую;
- неконтролируемую.

По тяжести (для постановки первичного диагноза):

- легкую интермиттирующую;
- легкую персистирующую;
- среднетяжелую персистирующую;
- тяжелую персистирующую.

По периоду болезни:

- обострение;
- поддерживающей терапии.

В основе БА лежит аллергическое воспаление, которое представлено множеством патологических процессов с участием ряда медиаторов. На каждом из этапов действуют различные механизмы, поэтому при выборе терапии важно учитывать патогенетические особенности аллергического воспаления при БА. Ранняя фаза аллергической реакции реализуется с помощью специфических антител — иммуноглобулинов E (IgE), активации тучных клеток и немедленного высвобождения медиаторов воспаления — гистамина, фактора некроза опухоли, протеаз, гепарина. Этот процесс сопровождается появлением первых признаков аллергического заболевания — чихания, обструкции слизистой носа, слезотечения, зуда, насморка, свистящего дыхания и бронхоспазма. Ввиду того, что главным медиатором ранней фазы аллергии является гистамин, обосновано использование антигистаминных средств при аллергическом рините (АР) и его сочетании с БА. В течение нескольких минут или часов после первой фазы аллергического воспаления в результате дегрануляции клеток образуются липидные медиаторы (простагландин, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов), которые более активны, чем медиаторы немедленной фазы, и усиливают выраженность симптомов БА. На этом этапе целесообразным является применение антилейкотриеновых препаратов. Поздняя фаза аллергической реакции характеризуется продукцией цитокинов

(особенно интерлейкина-4 и -13), которые стимулируют синтез слизи и увеличение числа эозинофилов. При лечении БА на этом этапе в качестве препаратов выбора следует рассматривать глюкокортикостероидные (ГКС) средства.

БА — это сложный и многоэтапный процесс с участием более 400 медиаторов. Особое внимание следует уделить лейкотриенам — биохимическим медиаторам, которые высвобождаются не только тучными клетками, но и эозинофилами, базофилами и макрофагами. Они образуются из арахидоновой кислоты, входящей в состав всех мембран. Поскольку в структуре молекулы лейкотриенов содержится цистеин, эти медиаторы еще называют цистеинил-лейкотриенами (CysLT). CysLT стимулируют специфические рецепторы (CysLT-1 рецепторы), которые находятся на поверхности мембраны В-клеток, базофилов, эозинофилов, макрофагов, моноцитов. Поэтому именно лейкотриены играют основную роль в развитии бронхообструкции, так как обладают в 1000 раз большей активностью, чем гистамин (подтверждено *in vitro*), и вызывают в 2,6 раза более продолжительную реакцию.

Эффекты лейкотриенов:

- сокращение гладких мышц бронхов;
- повышение проницаемости сосудов;
- усиление секреции слизи;
- активация воспалительных клеток в дыхательных путях.

Что касается лечения БА, современные международные и отечественные рекомендации подчеркивают важность раннего назначения начальной терапии пациентам, у которых было 3 и более эпизодов бронхообструкции в год, а также имеется один большой или два малых клинико-диагностических признака БА.

Начальная пробная терапия БА проводится низкими дозами ингаляционных ГКС, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, при необходимости — бета-адреномиметиками короткого действия. Курс пробной терапии — не менее 2-3 месяцев. Эффективность лечения оценивается по таким признакам: снижение интенсивности дневных и ночных симптомов, частота эпизодов визинга и обострений, ухудшение состояния при отмене терапии. В связи с вариабельностью течения БА у детей пробную терапию, возможно, необходимо будет повторить, чтобы быть полностью уверенным в поставленном диагнозе.

Собственный опыт применения антилейкотриеновых препаратов (Монтел) для лечения БА у детей

На базе Запорожского государственного медицинского университета было проведено клиническое исследование, целью которого была оценка эффективности разных схем терапии при БА. В исследовании принимали участие 120 детей в возрасте 6-7 лет с неконтролируемой легкой персистирующей БА. Для верификации диагноза использовались общеклинические, биохимические, иммунологические анализы, иммуноферментный анализ (определение уровня лейкотриенов C4/D4/E4, молекулы межклеточной адгезии sICAM-1), инструментальные исследования (спирография с бронхолитическим тестом), аллергологические тесты (*in vivo* — кожные тесты, *in vitro* — определение общего IgE).

На первом этапе исследования все дети были разделены на две группы: первая получала антилейкотриеновый препарат (Монтел), вторая — низкие дозы ингаляционных ГКС (иГКС). В ходе клинического исследования сформировалась еще одна группа, куда вошли пациенты, не отвечающие на монотерапию иГКС или антилейкотриеновым препаратом, поэтому в последующем эти дети проходили комбинированную терапию низкими дозами иГКС и принимали антилейкотриеновый препарат (Монтел).



С.Н. Недельская

В ходе исследования получены следующие результаты:

- средний уровень общего IgE: 1-я группа (n=53) — 314,4 МЕ/мл, 2-я группа (n=38) — 485,7 МЕ/мл, 3-я группа (n=29) — 426,2 МЕ/мл, группа контроля (n=13) — 36,3 МЕ/мл;
- уровень эозинофильного катионного белка (M±m, p<0,05): 1-я группа — 34,5±5,4, 2-я группа — 71,3±21,6, 3-я группа — 82,3±24,0, группа контроля — 19,4±3,6;
- уровень лейкотриенов C4/D4/E4 (M±m, p<0,05): 1-я группа — 778,7±345,2, 2-я группа — 543,70±370,3, 3-я группа — 1278,3±445,9, группа контроля — 396,7;
- сумма баллов оценки качества жизни пациентов по опроснику Asthma control test до лечения и через 3 месяца лечения: 1-я группа — 18,2±0,7 и 25,6±0,2, 2-я группа — 15,7±0,8 и 24,4±0,6, 3-я группа — 15,7±0,8 и 25,3±0,3.

Выводы клинического исследования:

- дети 6-7 лет с легкой персистирующей БА имеют разную степень активности воспаления, что определяет разный объем противовоспалительной терапии;
- в качестве монотерапии антилейкотриеновые препараты (Монтел) эффективно контролируют течение БА у 44,2% детей; 24,1% пациентов требовалось комбинированное лечение.

Не менее актуальной проблемой детской аллергологии является аллергический ринит — патология, которая редко диагностируется на ранних стадиях и часто сочетается с БА в так называемом атопическом марше.

Выделяют интермиттирующий и персистирующий АР. При интермиттирующем симптомы длятся менее 4 дней в неделю или 4 недель в год, при персистирующем — дольше. Тяжелое течение АР у ребенка отрицательно сказывается на качестве сна, дневной активности, работоспособности, успеваемости в школе, а мучительные симптомы существенно снижают качество жизни таких пациентов.

Согласно последним рекомендациям Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2017 г., для лечения пациентов с АР применяется ступенчатый подход:

- 1) монотерапия пероральными/интраназальными антигистаминными препаратами, интраназальными кромоном или антагонистами лейкотриеновых рецепторов;
- 2) монотерапия интраназальными ГКС, пероральными/интраназальными антигистаминными препаратами или интраназальными лейкотриеновыми рецепторами;
- 3) комбинированная терапия интраназальными ГКС и пероральными/интраназальными антигистаминными препаратами или антагонистами лейкотриеновых рецепторов;
- 4) терапия омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с БА (в настоящее время терапия омализумабом для лечения изолированного АР не одобрена) или хирургические методы лечения для устранения сопутствующей патологии.

Следует подчеркнуть, что деконгестанты могут использоваться только короткими курсами (1-3 дня) в случае острой необходимости.

Таким образом, антагонисты лейкотриеновых рецепторов заняли свою нишу в современных схемах терапии аллергической патологии у детей, в частности, для лечения БА и АР. Стоит отметить, что отечественные фармацевтические производители следуют международным производственным стандартам качества GMP. В Украине монтелукаст представлен препаратом Монтел (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»), который выпускается в форме таблеток с дозировками 4 мг (для детей 2-5 лет), 5 мг (для детей 6-14 лет) и 10 мг (для пациентов старше 14 лет).

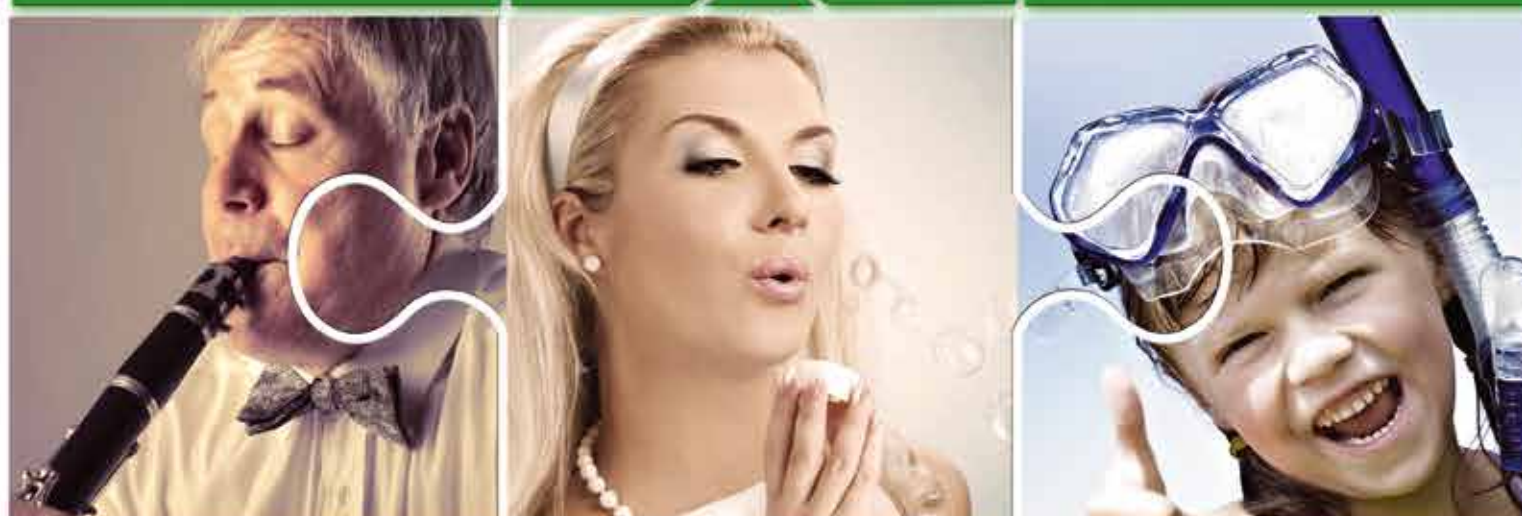
Подготовила Илона Цюпа

АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



МОНТЕЛ



- **1 РАЗ НА ДОБУ**
- **ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 2 РОКІВ**
- **ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА БРОНХОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ**

БХФЗ  **bcpp**
www.bcpp.com.ua

ВИРОБНИК: ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ» 03134 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Монтел, табл. жувальні, 4 мг РП UA/16297/02/02 від 28.09.2017, 5 мг РП. № UA/16297/02/01 від 28.09.2017; Монтел, табл. 10 мг РП. № UA/16297/01/01 від 20.09.2017

Склад: 1 таблетка містить монтелукасту 4 мг, 5 мг або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотриєнових рецепторів. Код АТХ R03DC03. **Показання.** Додаткове лікування персистоючої бронхіальної астми (БА) легкого та середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі симптомів БА за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності; профілактично перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападу. Додатково для Монтел, табл. жувальні, 5 мг: як альтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами, що застосовуються у низьких дозах у пацієнтів з персистоючою БА легкого ступеня, в анамнезі яких останнім часом не було тяжких нападів астми, що потребували перорального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів. Додатково для Монтел, табл. 10 мг: симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на БА. Монтел, табл. 10 мг – у дорослих та дітей з 15 років. Монтел, табл. жувальні, 5 мг застосовується у дітей віком від 6 до 14 років. Монтел 4 мг – у дітей віком від 2 до 5 років.

Протипоказання. Гіперчутливість до монтелукасту або до ін. компонентів препарату. **Побічні реакції.** Інфекції верхніх дихальних шляхів; тенденція до посилення кровоточивості; реакції гіперчутливості; порушення сну, дратівливість, тривога, гнів, збудження, тремор, депресія, ін.; головний біль, млявість, запаморочення, парестезії/гіпостезії, ін.; відчуття серцебиття; носові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), гепатит (у тому числі холестатичний, гепатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу); ангіоневротичні набряки, гематоми, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема; артралгія, міалгія; астенія, відчуття дискомфорту, набряки, пірексія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» (фасування із форми «in bulk» фірм-виробників Сінтон БВ, Нідерланди/Саніко Н.В., Бельгія). Зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.