

В.Ф. Лапшин, д.м.н., професор, Т.Р. Уманець, д.м.н., Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, м. Київ

Ефективність монтелукасту у дітей з фенотипом бронхіальної астми фізичного навантаження

Бронхіальна астма (БА) у дітей залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем педіатрії, що обумовлено її поширеністю, суттєвим впливом на якість життя хворих, ранньою інвалідизацією дітей та значними економічними втратами [1, 2, 7, 9-12]. За даними епідеміологічних досліджень, розповсюдженість БА у світі коливається в межах від 1 до 18%, а серед дитячого населення – від 5 до 10% [12]. В Україні протягом останніх років за даними офіційної статистики МОЗ України цей показник становить від 0,60 до 0,56%. Це свідчить про проблему гіподіагностики БА у дітей в нашій країні.

Багатофакторність, «генотип-фенотипічні» варіанти перебігу БА пов'язані з віковими аспектами, тяжкістю захворювання, визначають гетерогенність популяції хворих із БА, що як ускладнює ранню діагностику, так і впливає на ефективність лікування [14].

У сучасних умовах стратегія призначення базисної фармакотерапії у дітей з БА передбачає ступеневий підхід із урахуванням тяжкості перебігу та рівня контролю над захворюванням. У цьому разі в межах одного «ступеня» рекомендовані альтернативні схеми базисної терапії, які, на думку більшості експертів, призначаються суб'єктивно [12, 14].

Недооцінювання фенотипових особливостей перебігу БА у дітей призводить до призначення субоптимального лікування з формуванням частково та неконтрольованих форм захворювання. Тому в теперішній час для оптимізації лікування хворих на БА вивчаються як клінічні, так і біологічні маркери фенотипів захворювання в зіставленні з чутливістю до фенотипспецифічної фармакотерапії.

Одним із фенотипів БА, що пропонується виокремлювати відповідно до класифікаційного критерію за тригерами захворювання, є астма фізичного навантаження (АФН) [12, 14].

Відомо, що в патогенезі постнавантажувального бронхоспазму при АФН суттєву роль відіграють цистеїнілові лейкотриєни (СусЛТ – ЛТС4, ЛТД4 та ЛТЕ4) [6, 8]. Вони здійснюють у тисячу разів сильнішу констрикторну дію на гладенькі м'язи дихальних шляхів порівняно з гістаміном та викликають ефекти, характерні для БА, що дало змогу віднести їх до одних із головних медіаторів запалення при АФН. У пацієнтів із АФН встановлено значне підвищення лейкотриєну Е4 у сечі після фізичного навантаження [8].

Основними ефектами СусЛТ є (рис. 1):

- збільшення проникливості мікросудин, що призводить до ексудації плазми в стінку і просвіт дихальних шляхів і формування набряку;
- залучення еозинофілів у дихальні шляхи і інфільтрація бронхів із пошкодженням ендотелію і формуванням гіперреактивності дихальних шляхів;
- збільшення секреції слизу, яка за взаємодії з білками плазми крові і десквамованими клітинами ендотелію формує слизові пробки;
- значна бронхообструкція, обумовлена контрактильним ефектом на гладкі м'язи дихальних шляхів;
- ремоделювання базальної мембрани.

Антагоністи рецепторів СусЛТ селективно блокують активність СусЛТ, зменшуючи клінічні ефекти даних медіаторів і позитивно впливають на

ранню та пізню фази запальної відповіді дихальних шляхів [3]. Монтелукаст з помірними антагоністичними рецепторами до СусЛТ був першим антилейкотриєновим препаратом у світі і тому має найбільшу доказову базу [13].

Згідно з сучасними рекомендаціями щодо лікування БА у дітей антилейкотриєнові препарати розглядають як альтернативу терапії інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) під час лікування легкої персистуючої БА, вірус-індукованої бронхіальної обструкції у дітей з інтермітуючою БА та компонент базисної комбінованої протизапальної терапії з ІКС у разі лікуванні БА середнього ступеня тяжкості. Крім того, антилейкотриєнові препарати поряд із β_2 -агоністами та моноклональними антитілами до інтерлейкіну (ІЛ-9) віднесені до фенотипспецифічного лікування АФН [7, 9, 10, 14]. Існуючі дослідження свідчать, що навіть одинична доза монтелукасту в порівнянні з плацебо має протекторну дію відносно постнавантажувального бронхоспазму [13].

Водночас клініко-параклінічні предиктори позитивної відповіді на антилейкотриєнові препарати у дітей з БА залишаються мало вивченими. Це обумовлює необхідність подальших наукових досліджень у вивченні фенотипспецифічних підходів до базисного лікування БА у дітей.

Метою дослідження було вивчення порівняльної ефективності застосування препарату Монтел (монтелукаст) у дітей з легким персистуючим перебігом БА залежно від наявності фенотипу АФН.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 45 дітей віком 6-12 років із БА легкого персистуючого перебігу. Критерії включення: діти відповідного віку з встановленим діагнозом БА протягом не менше останніх 6 міс, в яких отримано інформовану згоду на участь, а також у їх батьків; наявність симптомів БА протягом останніх 4 тиж; відповідність критеріям легкого персистуючого, неконтрольованого перебігу захворювання; здатність виконувати коректно спірометричні дослідження; діти, які не отримували базисних препаратів протягом останнього місяця але потребували застосування β_2 -агоністів короткої дії ≥ 1 разу на добу; відсутність анамнестичних даних щодо гіперчутливості до монтелукасту або інших компонентів препарату.

Дизайн дослідження відповідав моделі відкритого рандомізованого проспективного порівняльного дослідження. Включені у дослідження діти залежно від наявності бронхоспазму, індукованого фізичним навантаженням (фенотипу АФН), були розподілені на дві групи: основну і групу порівняння. Основну групу становили 25 дітей з фенотипом БА фізичного навантаження (АФН «+»), а групу порівняння – 20 дітей без даного фенотипу (АФН «-»). У контрольну групу включено 20 практично здорових дітей. Фенотип БА фізичного навантаження визначали за двома критеріями: наявністю анамнестичних даних (фізичне навантаження як тригер захворювання) та позитивним бронхопровокаційним тестом, що відповідає рекомендаціям Американського торакального товариства (2013) [4, 5].

Усім дітям призначався в якості стартової базисної терапії вітчизняний препарат Монтел (Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, Україна) по 5 мг у формі жувальної таблетки 1 раз на добу ввечері протягом 3 міс.



Критеріями ефективності проведеного лікування були динаміка основних клінічних симптомів захворювання, потреби у бронхолітичній терапії, показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) та клітинного складу індукованого мокротиння (ІМ). Термін моніторингового спостереження становив 12 тиж.

Для оцінки клінічної ефективності та безпеки застосування препарату Монтел була розроблена спеціальна карта, яка заповнювалася на кожного хворого з зазначенням основних симптомів хвороби, даних об'єктивного, лабораторного та інструментального обстеження з внесенням даних у динаміці захворювання на початку та після 4, 8, 12 тиж лікування. Протягом лікувального періоду всі діти заповнювали щоденники самоконтролю, де відзначали виразність симптомів БА (напади ядухи протягом доби, нічні пробудження від БА, потребу в бронхолітичних препаратах).

Ступінь виразності симптомів (кашель, візінг, утруднене дихання, фізична активність) оцінювали за загальною сумою балів, враховуючи окремо нічні й денні симптоми за останній тиждень. Шкала підрахунку нічних симптомів БА була такою: 0 – симптомів не було, 1 – симптоми змусили прокинутися один раз або встати раніше, ніж звичайно; 2 – симптоми змусили прокинутися два рази або частіше; 3 – симптоми змусили не спати більшу частину ночі; 4 – симптоми не давали спати всю ніч. Денні симптоми захворювання також були ранжовані залежно від інтенсивності прояву: 0 – симптомів не було; 1 – симптоми були протягом одного короткого проміжку часу; 2 – симптоми відзначалися протягом 2-х або більше коротких періодів протягом дня; 3 – симптоми відзначалися більшу частину дня, але не впливали на повсякденну активність; 4 – симптоми відзначалися більшу частину дня й порушували повсякденну активність.

Дослідження ФЗД проводили на комп'ютерному спірографі із визначенням загальноприйнятих статичних (легеневі об'єми) та функціональних показників легеневої вентиляції. Реєстрація показників здійснювалась у процентах від належних значень згідно нормативу Європейського респіраторного товариства (1993), що обчислювалось автоматично комп'ютерною програмою спірографа.

Оцінку стану рецепторного апарату бронхів у дітей з БА проводили із застосуванням бронхопровокаційного тесту шляхом повільного бігу протягом 6 хв у дітей за стандартними міжнародними протоколами дослідження. Тест із фізичного навантаження вважався позитивним при зменшенні показника

Продовження на стор. 50.

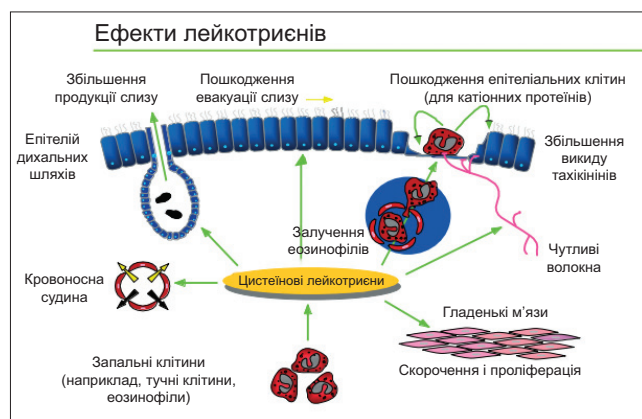


Рис. 1. Значення лейкотриєнів у патогенезі астми

В.Ф. Лапшин, д.м.н., професор, Т.Р. Уманець, д.м.н., Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, м. Київ

Ефективність монтелукасту у дітей з фенотипом бронхіальної астми фізичного навантаження

Продовження. Початок на стор. 49.

форсованого об'єму видиху за 1-шу секунду (FEV_1) більше ніж на 10% або зменшення показника пікфлоуметрії (PEF) більше ніж 15%.

Моніторинг запальних змін дихальних шляхів здійснювали за допомогою цитоморфологічного дослідження ІМ.

Оцінку контролю БА проводили згідно опитувальників АСТ-тесту дитячого.

Для оцінки безпеки застосування препарату Монтел враховувались усі небажані явища, дані 12-канальної ЕКГ, а також контроль лабораторних досліджень (гемограми, біохімічних показників крові).

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалась на персональному комп'ютері з використанням програм SPSS Statistics 19.0, Microsoft Office Excel 2010. Описову статистику подавали у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення — $M \pm SD$. Для визначення зміни параметру від вихідного застосовували ANOVA-тест.

Результати та обговорення

З поміж обстежених пацієнтів переважали діти молодшого шкільного віку (71,1%), за статтю — хлопчики (64,4%). Середній вік досліджуваних дітей становив $8,7 \pm 2,0$ року. Згідно з анамнестичними даними у 77,8% дітей початок перших симптомів захворювання спостерігався в межах $2,5 \pm 0,5$ року.

Проведеними дослідженнями встановлено, що базисна терапія із застосуванням препарату Монтел позитивно впливає на клінічний перебіг БА в обох групах досліджуваних дітей. На рисунках 2, 3 представлено динаміку клінічних симптомів БА у обстежених дітей.

Зокрема, зменшення денних симптомів БА у обстежених дітей спостерігалось у обох групах, однак вірогідно відрізнялось на 4 та 12 тиж лікування у пацієнтів із фенотипом АФН «+». У дітей групи порівняння позитивна динаміка денних

симптомів відбувалась повільніше і у 1/3 дітей в кінці лікування зберігався епізодичний кашель у денні години. Динаміка нічних симптомів не мала вірогідної різниці в обох групах хворих.

Відповідно до покращення клінічного перебігу захворювання обстежених дітей зменшилась потреба у використанні бронхолітиків короткої дії. За порівняння кількості доз сальбутамолу протягом лікувального періоду із застосуванням препарату Монтел встановлено, що діти з фенотипом АФН «+» вірогідно менше його використовували.

В таблиці представлені основні спірометричні показники обстежених дітей на тлі лікування препаратом Монтел.

Згідно з отриманими даними у дітей як основної, так і групи порівняння спостерігалась позитивна динаміка показників легеневої функції, але суттєвих розбіжностей між групами не встановлено. Однак за оцінки даних PEF встановлено, що суттєвий приріст PEF реєструвався у дітей з фенотипом АФН «+».

Позитивна клінічна динаміка перебігу захворювання на тлі лікування препаратом Монтел у обстежених дітей обох груп була підтверджена підрахунком показника АСТ-тесту. Так, у разі досягнення ефективного контролю над симптомами БА в обох групах вищі показники АСТ-тесту відзначалися у дітей з фенотипом БА фізичного навантаження ($17,3 \pm 1,6$ бала до лікування та $25,3 \pm 3,6$ бала після лікування; відповідно у дітей групи порівняння — $17,1 \pm 1,9$ бала до лікування та $19,1 \pm 1,5$ бала після лікування). Це може пояснюватися більшою чутливістю до антилейкотриєнової терапії у дітей з АФН як клінічного предиктора позитивної відповіді на монтелукаст (Монтел), що відповідає і даним літератури [6].

Аналіз цитологічних досліджень ІМ на початку лікування свідчив, що у дітей з БА обох груп відмічалось достовірне збільшення загальної абсолютної кількості ефекторних клітин (нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, базофілів, епітеліальних

клітин), що беруть участь у запаленні дихальних шляхів, та характерний «еозинофільний» субтип запалення. Однак у разі фенотипу АФН «+» відносна кількість еозинофілів, яка становила ($12,80 \pm 0,02$) % проти ($5,40 \pm 0,04$) %, $p < 0,05$, та кількість тучних клітин, що становила ($1,60 \pm 0,04$) % проти ($0,80 \pm 0,02$)%, $p < 0,05$, були вірогідно вищими порівняно з показниками у дітей із АФН «-».

На тлі базисної терапії препаратом Монтел у обстежених дітей обох груп вірогідно зменшувалась кількість еозинофілів, тучних клітин, що свідчило про зменшення інтенсивності алергічного запалення. Цікаво, що лише у дітей з АФН «+» реєструвалося підсилення макрофагальної реакції — з $9,04 \pm 0,20$ до $11,60 \pm 0,40$ %. Це опосередковано відображало підвищення стану місцевого захисту респіраторного тракту у дітей даної групи. Катамнестичні спостереження свідчили про відсутність епізодів гострої респіраторної інфекції на тлі лікування препаратом Монтел.

Моніторинг клінічних, біохімічних та ЕКГ-показників на тлі лікування препаратом Монтел у досліджуваних дітей не виявив достовірно значущих побічних реакцій, що свідчило про його добру переносимість.

Таким чином, проведені дослідження з клінічної ефективності антилейкотриєнового засобу Монтел у дітей з БА легкого персистуючого перебігу свідчать про високу терапевтичну ефективність і хорошу переносимість препарату. Базисна монотерапія із застосуванням препарату Монтел сприяє досягненню контролю над основними клінічними симптомами БА, що супроводжується зменшенням інтенсивності денних та нічних симптомів захворювання, запальних змін у слизовій нижніх дихальних шляхів, покращенням показників легеневої функції.

Установлено, що фенотип АФН є клінічним предиктором більш високої клінічної ефективності антилейкотриєнової монотерапії із застосуванням препарату Монтел. Це супроводжувалось швидшим регресом денних симптомів, потребою у бронхолітичній терапії, суттєвим приростом показника PEF, вищими показниками АСТ-тесту та на тлі зменшення інтенсивності запальних змін дихальних шляхів посиленням макрофагальної реакції.

Відсутність побічних реакцій, добра переносимість жувальних таблеток Монтел дають змогу рекомендувати його для базисного лікування дітей шкільного віку з БА як у якості монотерапії, так і включення в схеми комбінованого застосування.

Література

1. Антипкін Ю.Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець // Здоров'я України. — 2010. — № 3 (14). — С. 39-41.
2. Влияние бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита на качество жизни детей / Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, С.И. Соловьева [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 2. — С. 40-43.
3. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения / В.А. Клименко, Л.М. Адариюкова, О.Н. Плахотная и соавт. // Астма и аллергия. — 2011. — № 4. — С. 50-57.
4. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction / J.P. Parsons, T.S. Hallstrand, J.G. Mastrorade et al. // Am J Respir Crit Care Med. — 2013. — Vol. 187, Iss. 9. — P. 1016-1027.
5. ATS. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 309-329.
6. Awopeju O.F., Erhabor G.E. Exercise and asthma: a review // African Journal of Respiratory Medicine. — 2011. — P. 10-17.
7. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a Practall consensus report / L.B. Dacharier, A. Boner, H.H. Garlsen [et al.] // Allergy. — 2008. — Vol. 63. — P. 5-34.
8. Exercise-induced bronchospasm in children with asthma in the United States: Results from the Exercise-Induced Bronchospasm Landmark Survey / N.K. Ostrom, N.S. Eid, T.J. Craig et al. // Allergy Asthma Proc. — 2011. — Vol. 32. — P. 425-430.
9. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. — Електронний режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2009.pdf
10. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2012. — Електронний режим доступу: <http://www.ginasthma.org>
11. Hedlin G. An update on paediatric asthma / G. Hedlin, J. Konradsen, A. Bush // Eur Respir Rev. — 2012. — Vol. 21 (125). — P. 175-185.
12. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.H. Carlsen et al. // Allergy. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 976-997.
13. Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma / A. Scaparrotta, S. Di Pillo, M. Attanasi // Multidisciplinary Respiratory Medicine. — 2012. — Vol. 7 (13). — P. 1-9.
14. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S.E. Wenzel // Nature medicine. — 2012. — Vol. 18, № 5. — P. 716-725.

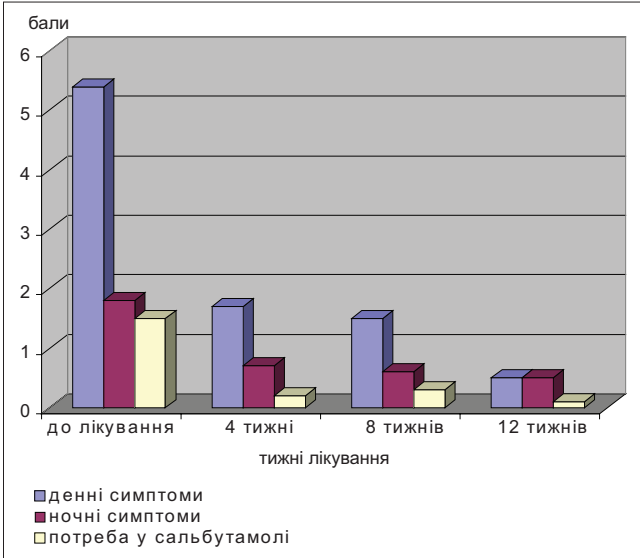


Рис. 2. Динаміка клінічних симптомів БА у дітей основної групи

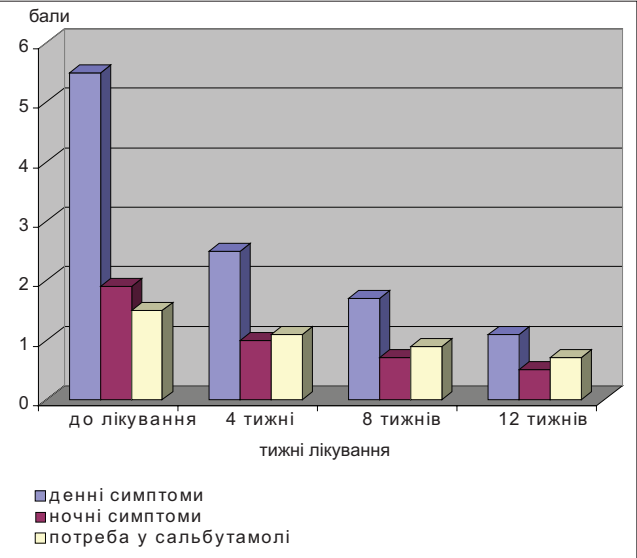


Рис. 3. Динаміка клінічних симптомів БА у дітей групи порівняння

Таблиця. Динаміка показників ФЗД у обстежених дітей на тлі лікування				
Спірометричний показник, % від належного	Основна група (n=25)		Порівняльна група (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
FVC	88,1 1,1	108,6 1,5	87,9±1,2	97,8 1,2
FEV ₁	86,2 1,7	110,5 1,6	85,9±1,5	101,4 1,3
PEF	77,5 1,6	106,3 1,7	77,8±1,5	93,9 1,6
MEF ₅₀	78,1 1,7	105,2 1,5	77,9±1,8	91,1 1,6
MEF ₂₅	84,7 1,9	103,3 1,6	83,9±1,8	95,7 1,9
MEF ₇₅	83,6±6,90	93,75±4,18	91,75±4,38	97,4±6,4
PEF, л/хв	198,0 73,0	250,0 70,0*,**	196,0±75,0	208,0 72,0*
*Різниця між показниками дітей в групі до і після лікування за критерієм Вілкоксона вірогідна (p<0,05);				
**Різниця між показниками дітей основної та групи порівняння за критерієм Вілкоксона вірогідна (p<0,05).				