

Вирუსиндуцированнe обострения бронхиальной астмы у детей: возможности применения монтелукаста

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний в детской популяции развитых стран мира. Так, по данным последних опубликованных исследований (E.S. Christiansen et al., 2016), показатель распространенности астмы в детской популяции к моменту достижения 14-летнего возраста достигает 12,9%. В настоящее время БА рассматривается клиницистами как заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и характеризующееся периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи и отеком стенки бронхов. Это определение подчеркивает, что воспаление дыхательных путей при БА носит хронический характер (т.е. имеет место даже во время отсутствия у пациента каких-либо симптомов) и является универсальным звеном в патогенезе этого заболевания независимо от его клинических фенотипов.

В настоящее время установлено, что на риск развития и клиническое течение БА у детей влияют как внутренние, так и внешние факторы. К развитию БА предрасполагает наличие у ребенка атопии, принадлежность к мужскому полу (распространенность БА выше у мальчиков, чем у девочек), анамнестические сведения о наличии БА у родителей, а также генетические и эпигенетические факторы. Среди известных факторов окружающей среды на риск развития БА у детей раннего возраста влияют загрязненность воздуха, микробы и разнообразные аэроаллергены, а также длительное пребывание в закрытых помещениях (K.L. Milligan et al., 2016).

Что же касается факторов, повышающих риск возникновения обострений у детей с уже диагностированной БА, то к ним в первую очередь относят несоответствие проводимой терапии тяжести течения и уровню контроля заболевания, воздействие на организм ребенка причинно-значимых аллергенов, вирусных и бактериальных инфекций, а также холодного воздуха и физических нагрузок. При этом ключевыми триггерами обострений БА у детей в настоящее время считаются именно острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Данные эпидемиологических исследований показывают, что более 80% обострений БА у детей могут быть связаны с вирусной инфекцией (Г.Л. Осипова, 2014). При вирусиндуцированных обострениях БА зачастую отмечается недостаточный ответ на проводимую терапию, что обуславливает необходимость поиска новых подходов к их профилактике и лечению (R. Emuzyte et al., 2009). Профилактика вирусиндуцированных обострений БА приобретает особую актуальность в осенне-зимний период, когда традиционно отмечается резкий сезонный всплеск заболеваемости детей ОРВИ. Практикующим педиатрам хорошо известно, что дети с БА относятся к группе высокого риска и при развитии у них ОРВИ требуется особый подход к лечению обоих этих заболеваний. Это обусловлено тем, что при отсутствии своевременного и адекватного лечения ОРВИ у ребенка с БА часто принимает затяжное или осложненное течение и, как правило, способствует развитию приступа бронхообструкции (О.В. Зайцева, 2013), т.е. приводит к обострению.

Вирусные инфекции способствуют ускорению воспалительных изменений в дыхательных путях, усиливая гиперреактивность бронхов, изначально имеющую место у детей с БА. В основе развития вирусиндуцированного обострения БА лежат как прямое воздействие вируса на дыхательные пути (повреждение эпителиального барьера, нарушение мукоцилиарного клиренса, ремоделирование дыхательных путей), так и иммунные механизмы (активация Th2-клеток, увеличение продукции провоспалительных цитокинов на фоне снижения выработки интерферона). Интенсивность воспалительного процесса при вирусной инфекции связана с тяжестью бронхиальной обструкции у больных БА, т.е. при более тяжелой БА, когда максимально выражена секреция провоспалительных цитокинов, ответ на вирусную инфекцию будет сильнее (Г.Л. Осипова, 2014). На сегодняшний день известно, что чаще всего вирусными триггерами обострений БА, а также причинно-значимыми факторами ее развития у детей с атопией выступают респираторно-синцитиальный вирус и риновирусы. Так, эпизоды свистящих хрипов (wheezing), появляющиеся в раннем возрасте на фоне риновирусной инфекции, служат предиктором последующего развития БА у детей из группы высокого риска. Повышенная чувствительность к риновирусным инфекциям была также выявлена у пациентов с атопической БА (R. Emuzyte et al., 2009).

Трудности дифференциальной диагностики

Диагностика БА у детей (особенно в первые 5 лет жизни), а также ее дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, сопровождающимися развитием бронхообструктивного синдрома (БОС), часто вызывает объективные трудности. Это прежде всего обусловлено широкой распространенностью эпизодов свистящих хрипов в грудной клетке у детей младшего возраста, а также ограниченной возможностью или невозможностью объективного исследования у них функции легких. Безусловно, развитие

БОС на фоне ОРВИ не является достаточным основанием для постановки диагноза БА. Тем не менее у ребенка с атопией и респираторной аллергией ОРВИ создают дополнительные иммунологические предпосылки для развития БА.

Самой частой причиной острой бронхиальной обструкции у детей является острый бронхит, преимущественно вызванный респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией; кроме того, он одновременно выступает и важным фактором риска последующего развития БА. Дифференциальная диагностика между повторными эпизодами острого обструктивного бронхита и БА у детей раннего возраста особенно сложна, поскольку фенотипически он неотличим от тяжелого приступа БА (Д.Ю. Овсянников, 2012). В пользу вероятного наличия БА свидетельствуют анамнестические данные (наличие у родителей ребенка БА и других атопических заболеваний, а у него самого — кожных аллергических проявлений в первый год жизни), развитие первого эпизода бронхообструкции в возрасте старше 1 года, высокий уровень специфических IgE в крови, эозинофилия периферической крови, эпизоды БОС без лихорадки и после контакта с неинфекционными триггерами.

У детей старше 5 лет помимо тщательного сбора анамнеза ключевую роль в диагностике играет инструментальное выявление обратимой и вариабельной бронхиальной обструкции (желательно с помощью спирометрии). Следует проводить дифференциальную диагностику следующих хронических заболеваний, которые могут проявляться БОС:

- гипервентиляционный синдром и панические атаки;
- обструкция верхних дыхательных путей и аспирация инородных тел;
- дисфункция голосовых связок;
- бронхолегочная дисплазия;
- бронхоэктатическая болезнь;
- аспирация при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- муковисцидоз;
- необструктивные заболевания легких (например, диффузные поражения паренхимы легких);
- врожденные пороки сердца с гиперволемией в малом круге кровообращения.

Профилактика и лечение вирусиндуцированных обострений БА

Первичная профилактика вирусиндуцированных обострений у детей с БА стандартна и предполагает минимизацию контактов с больными ОРВИ, элиминацию причинно-значимых аллергенов, исключение пассивного курения, своевременную санацию хронических очагов инфекции, а также профилактическое использование препаратов интерферона. Что же касается лечения обострения БА, вызванного вирусной инфекцией, то оно проводится по тем же принципам, как и при прочих обострениях БА — в соответствии с тяжестью обострения согласно рекомендациям Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА (GINA). Основным направлением лечения является базисная противовоспалительная терапия, которая не только обеспечивает контроль заболевания вне ОРВИ, но и снижает риск тяжелых приступов в ситуации, когда у пациента с БА развивается ОРВИ. Поскольку аллергическое воспаление является ключевым патогенетическим механизмом при БА, базисной противовоспалительной терапией первой линии у пациентов всех возрастных групп считаются ингаляционные кортикостероиды (ИКС). Однако терапия ИКС порой не обеспечивает полного контроля симптоматики и прогрессирования заболевания (M.M. del Giudice et al., 2009), поэтому в состав базисной терапии приходится включать лекарственные средства, влияющие не только на воспаление, но и на другие патогенетические звенья и медиаторы БА. Одними из них стали антагонисты лейкотриеновых рецепторов — инновационный класс противоастматических препаратов, улучшающих клинический контроль БА. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов представляют собой первую медиатор-специфическую терапию БА: они блокируют выработку таких мощных бронхоконстрикторов и медиаторов воспаления, как

цистеинил-лейкотриены, которые выделяются преимущественно тучными клетками и эозинофилами. Механизм действия препаратов этой группы заключается в быстром устранении базального тонуса дыхательных путей, который создается лейкотриенами вследствие хронической активации 5-липосигеназной ферментной системы. Очевидно, что этот эффект может быть особенно востребован при вирусиндуцированных обострениях БА у детей, когда возникает необходимость в дополнительном усилении проводимой базисной противовоспалительной терапии и снижении выраженной гиперреактивности бронхов, которая нередко сохраняется на протяжении нескольких недель после перенесенной ОРВИ.

В настоящее время единственным представителем класса антагонистов лейкотриеновых рецепторов, препараты которого зарегистрированы в Украине, является монтелукаст. В сложившейся в нашей стране непростой экономической ситуации немаловажно, что помимо зарубежных препаратов монтелукаста украинские врачи имеют возможность назначать пациентам с БА отечественный препарат Монтел, который производится ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» — известным украинским фармацевтическим предприятием. Монтел представлен на рынке в форме жевательных таблеток (монтелукаста 5 мг), предназначенных для применения у детей в возрасте 6–14 лет, и в форме таблеток (монтелукаста 10 мг), покрытых пленочной оболочкой (для детей старше 15 лет и взрослых). Монтел эффективно блокирует цистеинил-лейкотриеновые рецепторы дыхательных путей и обеспечивает бронходилатацию уже в течение 2 ч после перорального приема. Он также подавляет бронхоспазм как на ранней, так и на поздней стадии; кроме того, монтелукаст значительно снижает эозинофилию периферической крови и мокроты. Международные клинические руководства регламентируют возможность назначения монтелукаста в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА, а также в качестве дополнительной терапии при среднетяжелой и тяжелой БА в сочетании с ИКС. Данная «двойная» стратегия открывает возможность для снижения дозы ИКС, поскольку эти классы препаратов обладают взаимодополняющими механизмами действия. Кроме того, выбор в пользу назначения монтелукаста представляется обоснованным при лечении БА у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом, у детей с вирусиндуцированными эпизодами свистящих хрипов, а также у пациентов с приступами БА, провоцируемыми физической нагрузкой (M.M. del Giudice et al., 2009; K.L. Hon et al., 2014).

Следует отметить, что эффективность и безопасность монтелукаста у детей активно изучались в ходе многочисленных клинических исследований, большинство из которых подтвердили возможность его использования в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА и в качестве дополнения к базисной терапии ИКС у пациентов со среднетяжелой БА. Способность монтелукаста снижать частоту вирусиндуцированных обострений легкой БА и уменьшать потребность в ИКС была убедительно продемонстрирована в двойном слепом исследовании в параллельных группах (PREvention of Virally Induced Asthma), в ходе которого пациенты в возрасте от 2 до 5 лет получали монтелукаст в дозе 4 мг/сут (n=248) или плацебо (n=271). Как показали полученные результаты, в группе монтелукаста достоверно снизилась средняя ежегодная частота обострений БА — на 31,9% — по сравнению с плацебо (p<0,001). Монтелукаст статистически значимо снижал общую частоту применения кортикостероидов — на 39,8% (p=0,027) по сравнению с плацебо. Эффект терапии монтелукастом наблюдался в течение всего года и был наиболее выраженным в сезон простудных заболеваний. Как врачи-исследователи, так и родители пациентов положительно оценили влияние терапии монтелукастом в течение 12 мес на симптомы БА, связанные с простудными заболеваниями (H. Bisgaard et al., 2004).

Как известно, важнейшим условием достижения контроля над БА является хороший комплаенс, на который влияет и кратность приема лекарственного препарата. Монтел принимается всего 1 р/сут вечером. Включение монтелукаста (препарата Монтел) в схему комплексного лечения БА может улучшить контроль заболевания, учитывая его эффективность в профилактике и комплексном лечении вирусиндуцированных обострений БА.

К настоящему времени антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст прочно занял свою нишу в комплексной терапии БА у детей. Появление отечественного препарата Монтел позволит существенно расширить возможности применения этой новой перспективной группы лекарственных средств в клинической практике педиатров, детских пульмонологов и аллергологов.

Подготовила Елена Терещенко



АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



- **1 РАЗ НА ДОБУ**
- **ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 6 РОКІВ**
- **ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА БРОНХОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ**

БХФЗ  **bcpp**
www.bcpp.com.ua

ВИРОБНИК: ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ» 03680 Україна, м. Київ-134, вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Монтел, табл. жувальні, 5 мг, Р.П. № UA/12217/01/01 від 11.05.2012; Монтел, табл. 10 мг, Р.П. № UA/12217/02/01 від 11.05.2012.

Склад: 1 таблетка містить монтелукасту 5,0 мг або 10,0 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03DC03. **Показання.** Додаткове лікування персистуючої 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 персистуючою 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. жувальні, 5 мг застосовується у дітей віком від 6 до 14 років; Монтел, табл. 10 мг – у дорослих та дітей з 15 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, парестезія/гіпостезія, ін.; відчуття серцебиття; нисові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансамінз (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, піресія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщагівський 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.