

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів — ефективна та безпечна альтернатива в терапії бронхіальної астми

Попри постійний науковий прогрес бронхіальна астма (БА) й надалі залишається невиліковним захворюванням, а головною метою ведення таких пацієнтів є контроль симптомів хвороби. Досягненню гарного контролю сприяють заходи, спрямовані на уникнення контакту з тригерами, та у більшості випадків не обходиться без застосування медичних препаратів, здатних зменшити частоту загострень і забезпечити нормальний рівень життєвої активності пацієнта. Щодо фармакотерапії БА у дітей, особливо молодшого віку, у багатьох лікарів і особливо у батьків викликає занепокоєння використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС). Ці препарати згідно з сучасними рекомендаціями є препаратами першої лінії, але за деякими даними можуть сприяти затримці розвитку дитини. У якості ефективної та безпечної альтернативи ІГКС були запропоновані антилейкотрієнові препарати. Про їх місце в лікувальних протоколах БА у дітей учасникам конференції «XVIII Сідельниковські читання» (21-23 вересня, м. Львів) розповіла завідувач кафедри педіатрії № 2 Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Тетяна Олександрівна Крючко.

Доповідач зазначила, що частою перешкодою на шляху до адекватного лікування БА та її контролю є несвоєчасне встановлення діагнозу. Однак на цьому труднощі не закінчуються, про що свідчить поганий контроль астми навіть у передових країнах світу. Наприклад, згідно з даними P. Demoly (2012) приблизно у половині дітей у Франції, Іспанії, Німеччині та Великій Британії, які страждають на БА, має місце поганий контроль цього захворювання.

Особливу занепокоєність викликає БА у дітей раннього віку (до 5 років), оскільки в цій віковій категорії рівень виявлення захворювання є дуже низьким. Симптоми астми лікарі часто сприймають як прояв гострих респіраторних захворювань, що аж ніяк не сприяє її ранній діагностиці.

Допомогти відрізнити астму від ОРЗ може оцінка паттерну симптомів. Так, для інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) більш характерна незначна тривалість симптомів (кашель, візінг, утруднене дихання) — менше 10 днів. Кількість епізодів захворювання, як правило, становить 2-3 на рік з відсутністю симптомів порушення дихання між епізодами. Якщо ж тривалість перелічених симптомів під час інфекції ВДШ перевищує 10 днів, спостерігається більше 3 епізодів захворювання на рік та/або тяжкі епізоди, та/або нічні погіршення стану, наявність в період між епізодами випадків кашлю, візінгу, утрудненого дихання під час гри або сну, — це з більшою вірогідністю свідчить про наявність астми. Крім того, наявність атопії або астми у родичів дитини має підсилити це припущення.

Зарукою активного та успішного життя пацієнтів з БА є дотримання ними лікувального протоколу. За останнє десятиріччя світ побачив велику кількість нормативних документів, що стосуються лікування цього захворювання. Покрокові інструкції для ведення дітей, хворих на БА, детально описані у рекомендаціях Європейського пульмонологічного товариства (The European Respiratory Society, ERS), Японському керівництві з діагностики та лікування алергічних захворювань (JAGL, 2013), Британському керівництві з ведення астми (BTS\SIGN British Guideline on the Management of Asthma, 2014) тощо. Проте спільний погляд світових лідерів наукової й клінічної думки на проблему БА можна побачити в рекомендаціях Глобальної ініціативи з астми (GINA). Це важливий документ, що базується на найновіших досягненнях у галузі медицини, фармакології та молекулярної біології.

Остання редакція рекомендацій GINA була опублікована в 2015 році та містить низку важливих змін та доповнень. Зокрема, зі схеми лікування БА у дітей віком до 5 років були виключені кромони (у зв'язку з недостатньою їх ефективністю), а також бета-2-агоністи тривалої дії у комбінації з ІГКС (через відсутність доказової бази щодо безпечності використання у цій віковій групі).

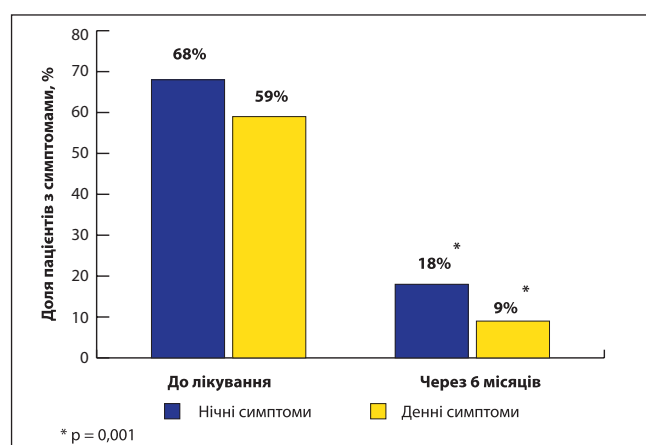


Рис. 1. Вплив комбінованої терапії препаратом Монтел та ІГКС на частоту денних та нічних симптомів у дітей з БА тяжкого ступеню

Згідно з оновленими положеннями GINA на першому етапі лікування БА варто застосовувати лише бета-2-агоністи короткої дії за вимогою. На другому етапі рекомендовано щоденне використання інгаляційних глюкокортикостероїдів у низьких дозах або антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛТР). Третя сходинка передбачає подвоєння дози ІГКС або ж комбінування ІГКС в низькій дозі з АЛТР. Четвертий крок у лікуванні астми — додаткове збільшення дози ІГКС. Необхідно зазначити, що перехід на третю та четверту сходинки проводиться лише після перевірки техніки інгаляції, виконання попередніх терапевтичних призначень та оцінки впливу зовнішніх тригерів. Як видно з наведеної схеми, АЛТР у дітей до 5 років можна застосовувати починаючи з другої сходинки «терапевтичної піраміди» БА.

Згідно з рекомендаціями Британської торакальної спілки АЛТР можуть призначатися як альтернатива ІГКС або в якості додаткової терапії у тих дітей, які не повністю відповіли на лікування ІГКС. Разом з тим у керівництві, опублікованому Національним інститутом охорони здоров'я (National Institute of Health, NIH), АЛТР радять призначати маленьким дітям, коли існують труднощі з використанням інгаляційних пристроїв або ж коли має місце низька прихильність пацієнта до терапії. Слід зазначити, що АЛТР на відміну від інгаляційних кортикостероїдів характеризуються високим комплаєнсом.

АЛТР продемонстрували досить високу, доведену клінічними дослідженнями ефективність, особливо у лікуванні певних варіантів перебігу БА. На сьогодні АЛТР показані до призначення з метою:

- планового лікування легкої БА в якості монотерапії;
- базисної терапії тяжкої БА, з метою зменшення дози і тривалості кортикостероїдної терапії;
- тривалої терапії аспіринової астми та астми фізичної напруги;
- запобігання нападам «холодового» бронхоспазму, в патогенезі яких особливе значення відіграють лейкотрієни;
- амбулаторного лікування, особливо у тих випадках, коли перевага віддається пероральній терапії.

Окремо слід зупинити увагу на певних клінічних ситуаціях, в яких ефективність АЛТР, і монтелукасту зокрема, у дітей дошкільного віку була доведена клінічними дослідженнями. Так, ефективність АЛТР була засвідчена під час його застосування при епізодичному (вірусному) візінгу, при візінгу, обумовленому кількома тригерами. Крім того, застосування АЛТР сприяло зменшенню запалення в респіраторних шляхах, характеризувалося відмінним профілем безпеки та хорошим комплаєнсом за рахунок одноразового прийому всередину.

Одним із найбільш застосовуваних в клінічній практиці представників АЛТР є монтелукаст, ефективність якого

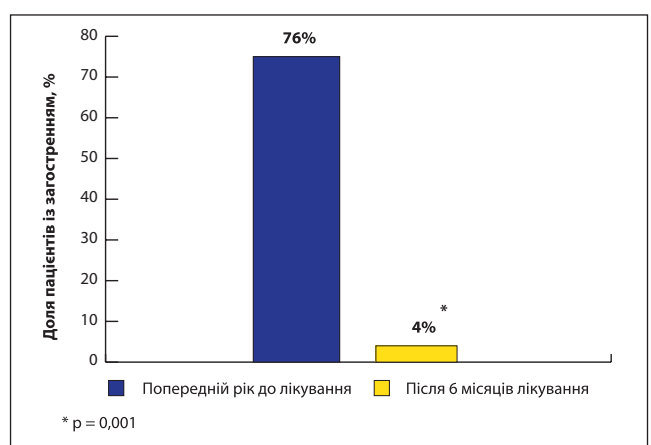


Рис. 2. Вплив комбінованої терапії препаратом Монтел та ІГКС на частоту загострень у дітей з БА тяжкого ступеню



Т.О. Крючко

доведена більше ніж в 50 контрольованих дослідженнях з участю понад 25 тис. пацієнтів. Результати цих спостережень підтвердили високу клінічну ефективність, безпеку і гарну переносимість препарату у дорослих та дітей.

Подібні дані були отримані у огляді Кокранівського товариства, що охопив п'ять рандомізованих сліпих досліджень тривалого (більше 4 тижнів) застосування монтелукасту та флутиказону у дітей з астмою (T. Jartti, 2008). Оцінюючи дію препаратів за двома ознаками — об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та рівень контролю над симптомами астми, — дослідники продемонстрували, що низькі дози флутиказону є більш ефективними для контролю над БА. Разом з тим наголошується, що тривале застосування монтелукасту виявилось ефективним у дітей віком >2 років. Підсумовуючи результати цих робіт, експерти роблять висновок, що ІГКС продовжують залишатися базисним лікуванням БА у дітей всіх вікових груп. У той же час АЛТР можуть бути альтернативою в терапії легкої персистуючої астми.

У відкритому багатоцентровому дослідженні, до якого було залучено 328 дітей з неконтрольованою астмою (середній вік 6,9±4 роки), вивчався ефект монотерапії монтелукастом (її отримували 23,2% дітей) та комбінації монтелукасту з ІГКС. Ефективність препаратів оцінювалася на 4-й та 12-й тиждень спостереження.

Через 4 тижні лікування контролю за симптомами астми досягли 61,3% дітей, які отримували монотерапію, та 52,9% дітей, що отримували комбінацію препаратів. У кінці дослідження ці показники збільшилися до 75,0 та 70,9% відповідно. Схожими за динамікою були й показники якості життя в порівнюваних групах, котра оцінювалася за опитувальниками ACQ та PACQLQ. Автори цього дослідження відмічають, що монтелукаст як в якості монотерапії, так і в комбінації з ІГКС, є ефективною лікувальною стратегією, котра дозволяє досягнути контролю над бронхіальною астмою та покращити якість життя дітей (Verube et al., 2014).

На українському фармацевтичному ринку інгібітори антилейкотрієнових рецепторів представлені препаратом вітчизняного виробництва — Монтел (монтелукаст). Це конкурентний селективний антагоніст CysLT₁-рецепторів дихальних шляхів, який пригнічує ефекти лейкотрієнів. На базі кафедри педіатрії № 2 Української медичної стоматологічної академії було проведено дослідження ефективності препарату Монтел в комбінації з ІГКС у дітей з БА тяжкого ступеня. Отримані результати продемонстрували суттєве покращення стану пацієнтів після проведеного курсу лікування. Так, через шість місяців у них спостерігалось значне зниження частоти нічних (68 проти 18%) та денних (59 проти 9%) симптомів (рис. 1).

Також було відмічено, що Монтел у комбінації з ІГКС забезпечує достовірне зниження частоти загострень — із 76 до 4% через 6 міс від початку терапії (рис. 2).

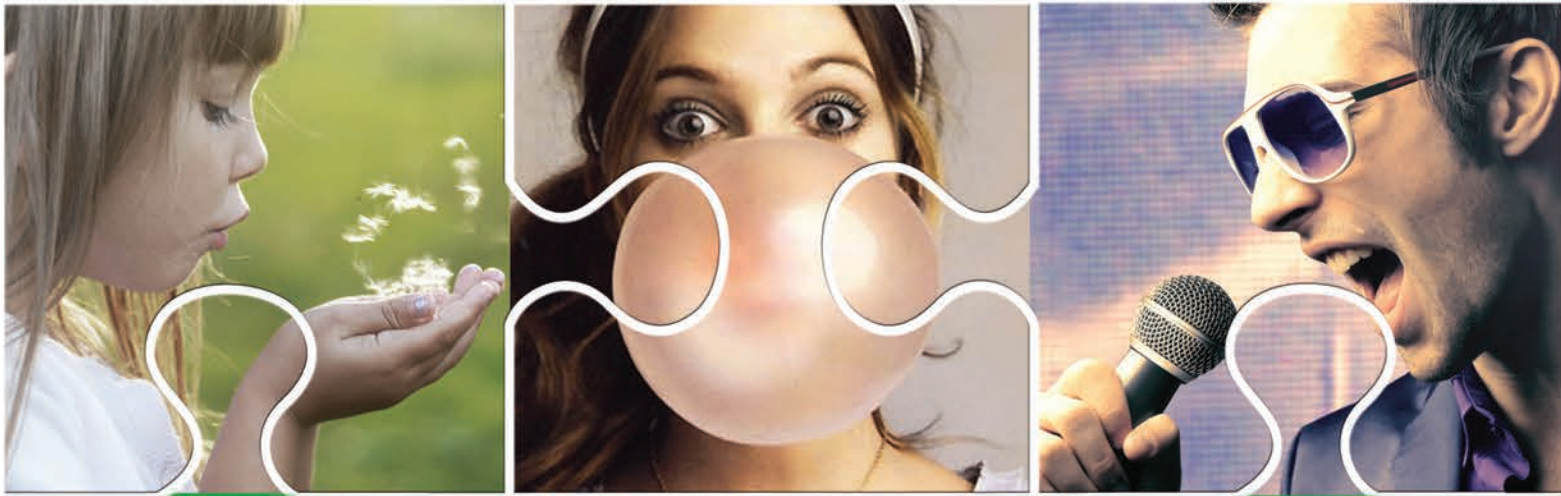
Таким чином, антилейкотрієнові препарати відкривають нові можливості у контролі над астмою. Для дітей раннього віку вони більш зручні у застосуванні порівняно з інгаляційним введенням ІГКС, отже, здатні підвищити комплаєнс та ефективність терапії. Крім того, АЛТР мають доведену клінічну ефективність при певних особливостях перебігу астми. Безумовно, застосування цього класу препаратів як у комплексній, так і у монотерапії БА, зможе надати пацієнтам більш широкі можливості для їхньої творчої та професійної реалізації.

Підготував Віталій Мохнач

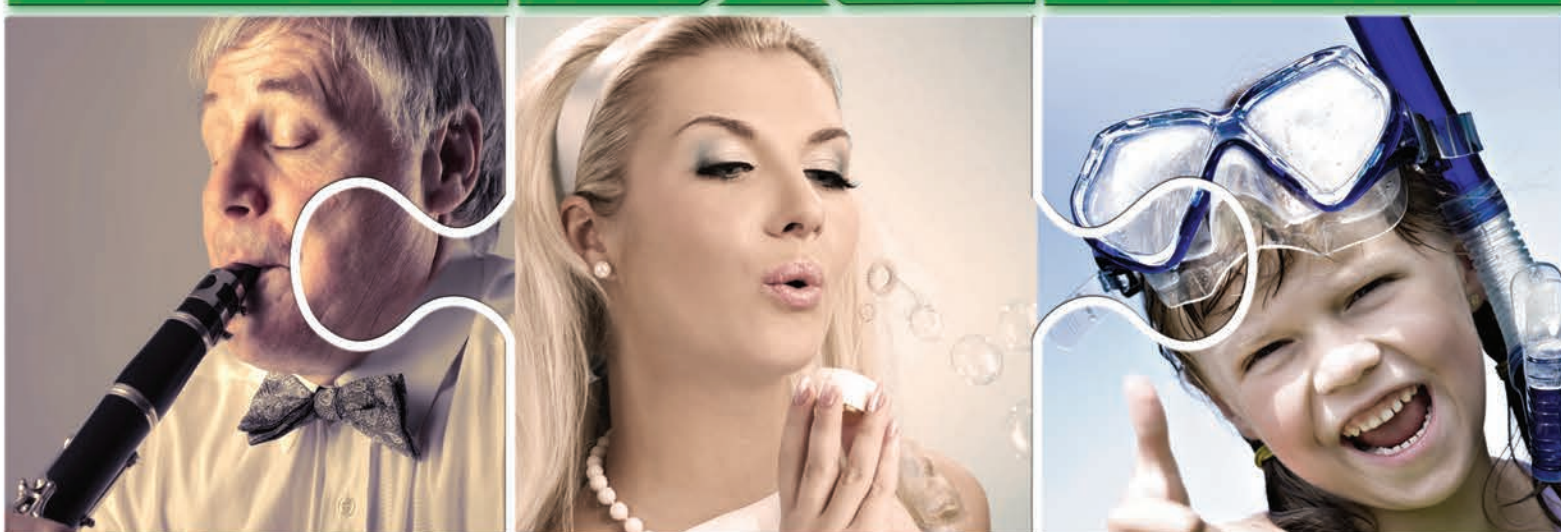


АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



МОНТЕЛ



- **1 РАЗ НА ДОБУ**
- **ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ 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 лейкотриєнових 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; 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, пірекія, 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.