

Загострення бронхіальної астми внаслідок ГРВІ та доцільність застосування монтелукасту

Бронхіальна астма (БА) – одне з найпоширеніших захворювань в усьому світі, яке характеризується значним несприятливим соціоекономічним впливом (Matsuse H. et al., 2013). Лікування БА спрямоване на зменшення кількості гострих нападів, попередження обмежень щоденної життєдіяльності, зниження ризику ускладнень, госпіталізації та смерті.

Наразі найефективнішою терапією у випадку БА вважаються інгаляційні кортикостероїди (КС), проте деякі підтипи БА, зокрема астма, асоційована з ожирінням, курінням чи гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), є КС-резистентними (Pedersen B. et al., 1996; Doull I.J. et al., 1997; Peters-Golden M. et al., 2006).

ГРВІ найчастіше виступають причинними факторами загострень БА як у дітей, так і в дорослих, особливо в осінньо-зимовому сезоні (Jackson D.J., Johnston S.L., 2010). Певні пневмотропні віруси (респіраторно-синцитіальний вірус, віруси грипу та парагрипу, рино-, коронавіруси тощо) визначаються в значній кількості пацієнтів із загостреннями БА та діють як кофактори індукції гострих епізодів обструкції дихальних шляхів (Pattemore P.K. et al., 1992; Nicholson K.G. et al., 1993; Lemanske R.F., 2003). У дослідженні S.L. Johnston і співавт. (1995) ГРВІ асоціювалися з 80-85% загострень БА в обстежених дітей шкільного віку, при цьому в більшості випадків виявлялися коронавіруси.

Синергічний ефект вірусного ушкодження слизової оболонки дихальних шляхів і наявного фонового алергічного запалення зумовлює розвиток астматичних епізодів (у тому числі таких, що становлять загрозу для життя), резистентність до лікування бронхообструкції, нестабільність стану, довшу тривалість і тяжчий перебіг ГРВІ в пацієнтів з БА (Bardin P.G. et al., 1992). В осіб з астмою має місце порушення протидії вірусним інфекціям, у тому числі сповільнення раннього апоптозу уражених вірусом клітин. Такий апоптоз є захисним механізмом, оскільки перешкоджає реплікації вірусу і скорочує тривалість захворювання, тому його гальмування за наявності астматичного процесу супроводжується затяжним перебігом ГРВІ. Комплексне лікування та сезонна профілактика алергічного запалення дихальних шляхів дозволяють зменшити вираженість симптомів ГРВІ та їхню тривалість (Heumann P.W. et al., 2005).

Хоча механізми, що лежать в основі ГРВІ-індукованих загострень БА, досі точно не встановлені, роль багатьох молекулярних факторів і запальних клітин у цьому процесі є безсумнівною (Tauro S et al., 2008). Одними з найважливіших ефекторів запалення виступають цистеїнілові лейкотрієни – потужні ейкозаноїди, які зв'язуються з відповідними рецепторами CysLT1 і реалізують такі ефекти, як бронхоспазм, активація виділення мокротиння, підвищення проникності судин, збільшення кількості еозинофілів. Показано, що під час спровокованих вірусною інфекцією загострень БА кількість цистеїнілових лейкотрієнів у дихальних шляхах значно зростає (Gentile D.A. et al., 2003; Dimova-Yaneva D. et al., 2004; Matsuse H. et al., 2005).

Протидіяти впливу цистеїнілових лейкотрієнів покликані специфічні антагоністи їх рецепторів, зокрема монтелукаст. Ця група препаратів здатна підсилювати сприятливі ефекти КС, які не гальмують продукцію лейкотрієнів, та знижувати токсичність лікування за рахунок зменшення кумулятивної дози (Dworski R. et al., 1994). Останній вплив є надзвичайно важливим, оскільки надмірне застосування КС призводить до низки небезпечних побічних ефектів, серед яких, наприклад, сповільнення лінійного росту в дітей (Guilbert T.W. et al., 2011; Kelly H.W. et al., 2012). В експерименті на тваринній моделі алергічної астми було показано, що антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛР) гальмують алергічне запалення в дихальних шляхах, спричинене респіраторно-синцитіальним вірусом (Matsuse H. et al., 2006).

Доведено, що селективний АЛР монтелукаст запобігає вірус-індукованим загостренням БА в дітей (Bisgaard H. et al., 2005; Johnston N.W. et al., 2007;

Robertson C.F. et al., 2007). Так, N.W. Johnston і співавт. (2007) описують регулярні вересневі спалахи астматичних нападів серед дошкільнят і школярів, які повторюються щороку після відновлення занять у дитячих навчальних закладах, а отже, найімовірніше, мають вірусну етіологію й епідемічний характер. Додавання монтелукасту до комплексного лікування БА в цих дітей сприяло двократному зниженню кількості днів із симптомами астми в порівнянні з плацебо та значному зменшенню кількості незапланованих відвідувань лікаря з приводу БА (4 відвідування в групі монтелукасту проти 18 – у групі плацебо). Переваги монтелукасту були зафіксовані як у дітей, які вживали інгаляційні КС, так в пацієнтів, які не лікувалися цими препаратами. Навіть короткий курс монтелукасту (в межах 7 днів), розпочатий одразу після появи симптомів ГРВІ чи БА, здатен зменшити кількість відвідувань лікаря та госпіталізацій, тривалість захворювання, застосування β-агоністів та преднізолону (Robertson C.F. et al., 2007).

Дослідження PREVIA продемонструвало, що монтелукаст запобігає ГРВІ-індукованим загостренням БА в дітей віком 2-5 років з інтермітуючою астмою. Спостереження за учасниками протягом 12 міс дозволило встановити, що в групі перорального монтелукасту (4 або 5 мг залежно від віку) спостерігалось зменшення частоти загострень БА на 31,9% у порівнянні з групою плацебо. Середня кількість загострень на тлі прийому монтелукасту становила 1,6 епізоду на рік, натомість у разі застосування плацебо – 2,34 епізоду. Монтелукаст також відтермінував час настання першого загострення та зменшував потребу в інгаляційних КС. Автори відзначили хорошу переносимість монтелукасту (Bisgaard H. et al., 2005). Подібні результати нещодавно отримали й О. Keskin і співавт. (2018), які виявили, що в порівнянні з плацебо призначення монтелукасту дітям віком до 3 років дозволяє зменшити кількість днів без симптомів астми, вираженість свистячих хрипів, кількість інгаляцій сальбутамолу.

Поєднане застосування АЛР і КС є більш дієвим у лікуванні вірус-індукованих загострень, ніж монотерапія КС (Matsuse H. et al., 2012). Як показав метааналіз Y. Wei і співавт. (2016), що включав 11 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1097 дітей з кашльовим варіантом БА, в порівнянні з монотерапією будесонідом призначення комбінації КС і монтелукасту забезпечувало вищі показники відповіді на лікування, більш виражене зменшення частоти епізодів БА та покращення функції легень, у тому числі зростання об'єму форсованого видиху за першу секунду. Частота побічних ефектів у групах монотерапії та комбінованого лікування не відрізнялася.

Терапія АЛР асоціюється з меншою частотою виникнення застудоподібних симптомів не тільки в дітей з астмою, а й у дорослих з БА (Horiguchi T. et al., 2007). Т. Horiguchi і співавт. (2007) встановили, що АЛР достовірно зменшують частоту ГРВІ незалежно від вживання інгаляційних КС (0,3±0,7 випадку на рік у групі АЛР проти 1,6±4,2 випадку на рік у групі пацієнтів, які не приймали препаратів цього ряду; p<0,05). У групі АЛР також фіксувалася достовірно менша частота загострень БА та випадків госпіталізації.

Дослідження Н. Matsuse і співавт. (2013) вивчало профілактичний вплив АЛР на ГРВІ-індуковані загострення БА. Критеріями ГРВІ виступала наявність щонайменше двох з таких симптомів: чхання, кашель, закладеність носа, гарячка (>38 °С); критеріями загострення БА були посилення свистячих хрипів, відчуття стискання грудної клітки, задишка чи свистячі хрипи під час обстеження. ГРВІ-індуковані загострення БА визначалися як поєднання симптомів

ГРВІ та БА. При аналізі даних 321 учасника було з'ясовано, що в групі хворих, які приймали АЛР, у тому числі монтелукаст, виявлялося достовірно менше випадків як ГРВІ, так і загострень БА. Крім того, прийом АЛР значно скорочував тривалість ГРВІ й астматичних нападів. Автори зазначають, що профілактика ГРВІ за допомогою АЛР може бути ефективною тактикою в тих пацієнтів з БА, в яких у стабільній фазі хвороби визначається підвищений рівень лейкотрієнів у дихальних шляхах.

Повідомлялося також про ефективність лікування АЛР при таких підтипах БА, як аспірин-індукована астма, астма в поєднанні з ринітом, астма при ожирінні й астма у курців (Obase Y. et al., 2002; Peters-Golden M. et al., 2006; Price D.V. et al., 2006; Lazarus S.C. et al., 2007).

Загалом, монтелукаст є добре вивченим та найбільш широко застосовуваним АЛР у низці європейських країн (Sen E.F. et al., 2011; Henriksen D.P. et al., 2017). Селективний АЛР монтелукаст призначається для лікування БА й алергічного риніту в дорослих і дітей. Дієвість монтелукасту засвідчена багатьма світовими рекомендаціями (British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014). Важливо, що монтелукаст не лише чинить негайну протизапальну та протиалергічну дію, а й запобігає ремоделюванню дихальних шляхів, як було підтверджено достовірним зниженням одного з маркерів несприятливого ремоделювання – С-кінцевого пептиду проколагену І типу. Монтелукасту властиві також плейотропні ефекти, як-от блокування еозинофіл-індукованої трансформації епітеліальних клітин у мезенхімальні, зменшення маси непосмугованої м'язової тканини дихальних шляхів, зниження рівнів прозапальних цитокінів у бронхіальному дереві, протидія фіброзу легень (Henderson W.R. et al., 2006; Kiwamoto T. et al., 2011; Izumo T. et al., 2007; Hosoki K. et al., 2014).

Виражене гальмування еозинофільного запалення в нижніх дихальних шляхах під дією монтелукасту обумовлює доцільність його застосування в профілактиці та лікуванні епізодів БА різного походження, в тому числі різноманітних сезонних загострень, опосередкованих як пилом рослин, так і ГРВІ (Horiguchi T. et al., 2007; Li L. et al., 2018).

Одним з представників групи АЛР на вітчизняному ринку є препарат монтелукасту Монтел виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Монтел забезпечує бронхопротекторну, протизапальну та протиалергічну дію. Цей лікарський засіб представлений у декількох дозах та лікарських формах. Поряд з таблетками, вкритими плівковою оболонкою (Монтел 10 мг), доступні жувальні таблетки з вишневим смаком (Монтел у дозі 4 мг і 5 мг), що дозволяє проводити терапію в усіх вікових групах. Так, Монтел 4 мг може застосовуватися в дітей від 2 років.

Профілактичне застосування Монтелу в епідемічному періоді (пізня осінь – зима – рання весна) дозволяє уникнути розвитку ГРВІ-індукованих загострень БА в дорослих і дітей, а також зменшити тяжкість та тривалість ГРВІ. Якщо профілактичний прийом Монтелу не проводився, початок лікування цим препаратом одночасно з появою ознак застуди дозволяє зменшити тривалість і тяжкість симптомів ГРВІ, а також мінімізувати ризик розвитку ГРВІ-індукованого загострення астми.

Перевагами Монтелу (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») є стабільний контроль астми, зменшення потреби в інгаляційних КС і β-агоністах, запобігання розвитку загострень різної природи, зокрема особливо актуальних тепер ГРВІ-індукованих; сприятливі плейотропні ефекти (протидія фіброзу легень та ремоделюванню дихальних шляхів); хороша переносимість; зручний режим використання (1 р/добу); наявність трьох доз і форми жувальних таблеток, що дозволяє використовувати Монтел у дітей з 2 років; порівняно невисока вартість курсу лікування.

