

Сучасні аспекти лікування бронхіальної астми та алергічного риніту

На початку вересня, у рамках проекту безперервного професійного розвитку лікарів, відбувся вебінар, присвячений сучасним підходам ведення пацієнтів із порушеннями дихання алергічного генезу в різному віці. Захід був організований Національною медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ) та групою компаній «МедЕксперт» для лікарів загальної практики, педіатрів і фахівців суміжних спеціальностей. На вебінарі обговорювалися актуальні питання ведення пацієнтів із поєднаною алергічною патологією, а саме алергічним ринітом (АР) і бронхіальною астмою (БА).



З доповіддю про алергічний марш (АМ) і особливості клінічної маніфестації алергії в дітей виступила головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії,

акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Рудольфівна Уманець.

Поширеність алергопатології набула характеру пандемії – сьогодні кожна 4-та дитина демонструє ті чи інші прояви алергії, і при збереженні таких темпів приросту вже в недалекому майбутньому частота алергічних захворювань (АЗ) у дітей зростає вдвічі і в багатьох випадках збережеться в більш старшому віці. Моделлю, яка пояснює прогрес і взаємозв'язок АЗ у дітей, є модель АМ, де для кожного віку зазначається чітка закономірність розвитку АЗ. Для раннього дитячого віку характерний дебют atopічного дерматиту (АД) і харчової алергії, які пізніше трансформуються в респіраторні АЗ. Однак реалізація АМ відбувається не завжди. Лише приблизно в 50% дітей з АД розвивається респіраторна алергія в більш старшому віці, при цьому не всі діти з atopією страждають на АД. Таким чином, АД не є строгим фактором ризику розвитку БА, а дослідники виділяють так звані ендотипи захворювання, які маніфестують під впливом різних чинників.

Алергія – це багатобактерне захворювання, для розвитку якого потрібна взаємодія багатьох факторів – як генетичних, так і зовнішнього середовища. Дуже важливим генетичним предиктором є стан бар'єрної функції шкіри, саме в разі її порушення формується харчова сенсibiliзація. Крім цього, велике значення має реактивність місцевої імунної відповіді, склад мікробіома та інші чинники, які зумовлюють Т2 імунну відповідь, що лежить у генезі АЗ. Можна виділити кілька ендотипів із високим ризиком розвитку АМ. Це діти з раннім дебютом АД, тривалою персистенцією АД і/або його тяжким перебігом, полісенсibiliзацією і мутацією гена, що кодує синтез філагрину.

На сьогодні добре вивчений імуннопатогенез АМ, де основну роль грає бар'єрна функція шкіри, порушення якої запускає продукцію прозапальних цитокінів кератиноцитами, змінюючи фенотип дендритних клітин з антигенпрезентуючого на запальний. Дендритні клітини беруть участь також в активації Т-клітин, призводячи до їх трансформації в клітини Th-2 типу, що продукують [інтерлейкін] ІЛ-4. Активовані дендритні клітини, які інфільтрують епідерміс, мігрують у довколишню лімфоїдну тканину і розподіляються по органам-мішеням – шкірі або респіраторному тракту, що й зумовлює подальшу клінічну маніфестацію захворювання. Отже, саме АД і пошкодження шкірного бар'єру грають основну роль у розвитку респіраторної алергії.

Для оцінки ризику розвитку БА у дітей широко застосовується прогностичний індекс астми, в основі якого лежить бронхообструкція і так званий візінг-синдром на тлі АД. Це ≥4 епізоди візінгу протягом року + 1 великий критерій (БА в батьків, АД або сенсibiliзація не менше ніж до одного аероалергену) або ≥4 епізоди візінгу протягом року + 2-3 малих критерії (еозинофілія, візінг-поза при епізоді гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), АР, харчова алергія). Хронічний перебіг АД асоційований із тяжкою БА і його персистенцією в дорослому віці. Харчову алергію можна виділити як окремих ендотип АД і маркер його тяжкого перебігу, але це два різні стани. Проте харчова алергія

підвищує ризики БА в дітей, оскільки ранній розвиток ІgЕ сенсibiliзації до харчових алергенів (передусім до білка коров'ячого молока) підвищує цей ризик надалі. Раннє виявлення таких дітей дає можливість запобігти розвитку астми.

За даними власного дослідження, у 60% дітей БА розвивається за фенотипом АМ, і в них у переважній більшості випадків реєструються всі фактори, які враховуються в прогностичному астма-індексі. Слід зазначити, що АД може трансформуватися не тільки в БА, а й в АР або в поєднання АР і БА. Так, дослідження BAMS [Flexible Bronchoscopy Under Bronchoscopist-Administered Moderate Sedation Versus General Anesthesia: A Comparative Study in https://doi.org/10.1089/ped.2018.0887_Children] і DBH [Dampness in buildings and health (DBH): Report from an ongoing epidemiological investigation on the association between indoor environmental factors and health effects among children in Sweden doi: 10.1111/j.1600-0668.2004.00274.x.] за участю великої кількості дітей, показали, що АД утричі збільшує ризик розвитку АР в дітей до 12 років. Крім цього, був виявлений більш високий ризик розвитку АР у дітей із БА на тлі АД, і це закономірно, оскільки є теорія єдиних дихальних шляхів, що зумовлює реалізацію єдиного алергічного захворювання. У ході різних досліджень було показано, що АР є строгим предиктором розвитку БА в подальшому внаслідок загальних епідеміологічних і анатомо-фізіологічних зв'язків, які зумовлюють спільність запального процесу.

Запідозрити БА в дитини у віці до 5 років україн складно, оскільки основні симптоми (кашель, візінг та обструктивний синдром) спостерігаються в більшості випадків при ГРВІ, тому важливо звертати увагу на деякі особливості. А саме:

- Повторний персистуючий непродуктивний кашель, який посилюється вночі або супроводжується свистячим/утрудненим диханням. Виникає при фізичному навантаженні, під час сміху, плачу тощо за відсутності ознак респіраторної інфекції.
- Повторний візінг і/або утруднене дихання при фізичному навантаженні, під час плачу, як наслідок впливу тютюнового диму.
- Зниження фізичної активності, швидка стомлюваність.
- Наявність факторів ризику (АД, БА в родичів).
- Клінічне поліпшення на тлі 2-3-місячної базисної терапії та погіршення стану в разі відміни лікування.

АР найчастіше дебютує в шкільному віці, але залишається недиагностованим у 40% дітей через відсутність специфічних симптомів, оскільки слезотеча, ринорея і чхання можуть бути симптомами інших захворювань. Потрібно пам'ятати, що при БА може зазначитися ринорея, а кашель – при АР, що нерідко вводить лікаря в оману. Завжди необхідно виключати АР при БА і БА при АР, тому що несвоєчасна діагностика стає причиною незворотних змін слизових дихальних шляхів і збільшує лікарське/фінансове навантаження.

БА і АР – це ІgЕ-опосередковані запальні захворювання слизових оболонок респіраторного тракту, зумовлені дією алергенів із розвитком відповідних симптомів, за яку відповідальні найперше гістамін та цистеїнові лейкотрієни, які є продуктами метаболізму арахідонової кислоти під дією ліпооксигенази. Їх бронхоконстрикторний ефект у тисячу разів більш виражений, якщо порівняти з гістаміном, і в сто разів вищий за простагландини, що пов'язано з розвитком так званого порочного кола при алергічному запаленні, коли частина клітин синтезує лейкотрієни, а інша – має рецептори до них на своїй поверхні. І це слід ураховувати в лікуванні таких

пацієнтів. Доведено, що біологічні ефекти лейкотрієнів асоційовані з підвищенням секреції, зниженням транспорту слизу, розвитком набряку і бронхоспазму. Лейкотрієни підсилюють ефозінофільну інфільтрацію дихальних шляхів і потовщення м'язового шару в бронхах (гіпертрофія), підвищують частоту бронхообструкції при ГРВІ. Тому модифікатори лейкотрієнових рецепторів грають важливу роль у лікуванні пацієнтів з АЗ. Серед них монтелукаст є найпершим антилейкотрієновим препаратом із найбільшою доказовою базою. У 2014 р. був опублікований огляд, в якому містилися показання до застосування монтелукасту, схвалені Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) та іншими міжнародними організаціями:

- Профілактика і лікування БА в дорослих і дітей з 1-го року життя.
- Запобігання бронхоспазму, індукованому фізичним навантаженням, у пацієнтів старше 6 років.
- Полегшення симптомів АР у пацієнтів з 2 років.
- Полегшення симптомів цілорічного риніту в дорослих і дітей з 6 місяців.

Згідно з рекомендаціями Глобальної стратегії лікування і профілактики бронхіальної астми – GINA (Global Initiative for Asthma), і в дітей до 6 років, і в школярів антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) використовують починаючи з 2 ступеня в якості монотерапії та альтернативи інгаляторним глюкокортикостероїдам (ГКС) або у складі комбінованої терапії в подальшому. Пробна протизапальна терапія (ПЗТ), зокрема з метою діагностики, призначається дітям із вперше виявленими симптомами, підозрілими щодо БА. До цієї педіатричної групи належать діти у віці до 6 років із позитивним астма-індексом, тяжкими епізодами бронхообструкції на тлі ГРВІ, тривалою персистенцією симптомів і частою необхідністю в застосуванні бронхолітиків (кожні 6-8 тиж). У школярів для підтвердження діагнозу має бути проведена спірометрія, однак в умовах пандемії Sars-Cov-2 можливе проведення пробної терапії за наявності ≥2 симптомів в останні ≤2 місяці пробуджень на тлі розвиненої симптоматики, а також у пацієнтів із рідкісними симптомами, але за наявності ≥1 фактору ризику (знижена функція легень, ≥1 тяжке загострення в анамнезі, що привело до застосування ГКС або інтубації).

Педіатр може призначити пробну ПЗТ монтелукастом мінімум на 3 міс тим хворим, які не можуть або відмовляються використовувати інгаляційні ГКС, мають супутній АР або АД, аспірин-індуковану БА, а також бронхоспазм, спровокований фізичним або вірусним навантаженням. Надалі ці пацієнти обов'язково мають бути проконсультовані алергологом/пульмонологом.

Дуже важливим показанням для пробної ПЗТ є вірус-індукований бронхоспазм. Дослідження PREVIA (PREvention of Virally Induced Asthma; багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах тривалістю 12 міс) у 2005 р. продемонструвало високу ефективність монтелукасту в профілактиці загострень БА в сезон ГРВІ, особливо в дітей раннього віку. Результати власних досліджень також показали відсутність загострень БА і незапланованих візитів до алерголога на тлі застосування монтелукасту при ГРВІ. При цьому зазначені відсутність побічних ефектів і хороший комплаєнс.

Щодо застосування [антигістамінні препарати II покоління] АГП-2 у хворих на БА, вони не показані в якості монотерапії, але можуть використовуватися в лікуванні супутнього АР. Також вони знижують вираженість бронхоспазму

в дітей на тлі фізичного навантаження і при легкому перебігу сезонної БА і АР. Першою лінією терапії АР у дітей при легкому перебігу є АГП-2 в поєднанні з АЛТР препаратами, які надалі можуть бути використані в комбінації з інтраназальними ГКС за неефективності АГП-2.

У лікуванні сезонного кон'юнктивіту монтелукаст значуще знижує очні симптоми у хворих на БА та АР проти плацебо, але він менш ефективний, ніж АГП, тому потрібні подальші дослідження результативності комбінації цих лікарських засобів у терапії алергічних захворювань очей.

Генерики – європейський підхід

Європейська Комісія, яка вивчає стан внутрішнього фармацевтичного ринку, у рекомендаціях із розвитку та регулювання фармринку країн Європи оголосила про необхідність стимулювання ринку генериків із метою створення сприятливих умов для цінової конкуренції між препаратами. А завданням лікаря є підібрати для пацієнта оптимальний з клінічного та економічного боку препарат із сертифікацією GMP-виробництва і доведеною біоеквівалентністю.

Одним із таких генериків монтелукасту є препарат Монтел від компанії ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (м. Київ), який випускається в дитячому (4 мг і 5 мг) і дорослому (10 мг) дозуванні. Ефективність препарату Монтел 5 мг підтверджена результатами рандомізованого відкритого перекресного дослідження біоеквівалентності по відношенню до оригінального препарату.

Ще одним важливим генериком від БХФЗ в лікуванні пацієнтів з алергією є Алердез (дезоратадин) – неседативний АГП тривалої дії, рекомендований для лікування АР та кропив'янки. Також випускається у формі сиропу для застосування в педіатричній практиці.

Було проведено власне дослідження ефективності й безпеки застосування монтелукасту (Монтел) і дезлоратадину (Алердез) у дітей із сезонним АР і БА протягом 4 тижнів. На тлі комбінованого лікування вдалося поліпшити контроль симптомів як АР, так і БА. Також було виявлено більш виражений протизапальний ефект, який оцінювався за динамікою показників риноцитогам і клітинного складу індукованого мокротиння.

Отже, можна стверджувати, що результати проведених досліджень демонструють високу терапевтичну ефективність і хорошу переносимість генериків монтелукасту і дезлоратадину – Монтел і Алердез виробництва вітчизняної фармацевтичної компанії БХФЗ.



Лікуванню АЗ у дорослих присвятила свою доповідь заступниця керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Інна Володимирівна Гугунська.

– Нинішнім літом в Україні склалася катастрофічна ситуація через пік цвітіння амброзії та полину в поєднанні зі спекотною, сухою і вітряною погодою, яка значуще збільшує концентрацію алергенів у повітрі і частоту звернення пацієнтів із симптомами алергічного ринокон'юнктивіту і/або бронхообструкцією. Крім основних факторів (пік цвітіння і вітряна погода) вираженість алергічних реакцій суттєво збільшується на тлі впливу промислових поллютантів, які посилюють агресивні властивості алергенів і їхню здатність пошкоджувати слизову оболонку. Пацієнти – мешканці промислових міст важче переносять період цвітіння, якщо порівняти з жителями сільської місцевості або регіонів без поллютантного навантаження.

При лікуванні осіб із алергією на пилок рослин важливо пам'ятати про наявність перекресної харчової алергії, винуватцями якої

найчастіше є дерева, які зумовлюють перехресні реакції з харчовими продуктами. Переважно це береза. У пацієнтів з алергією на амброзію нерідко зазначається перехресна реакція на баштанні культури і поєднана сенсibilізація до основного пилку через збіг періодів цвітіння.

До основних харчових алергенів належать фрукти, овочі, горіхи й соя. Вони здатні призвести як до легких (оральний харчовий синдром), так і до тяжких (ЛТР-синдром) алергічних реакцій, аж до анафілактичного шоку.

Окрему групу становлять алергічні реакції на алергени тваринного походження: пилові кліщі, таргани, птаці, ракоподібні, коти, собаки. Важливо розуміти й пояснювати пацієнтам, що джерелом алергенів у котів і собак є не шерсть, а слина, лупа і, особливо, простатичний секрет, тому жодна з нинішніх так званих гіпоалергенних порід не є такою. Ці алергени діють цілорічно, вони підтримують постійне запалення, в якому беруть участь гістамін і лейкотрієнові похідні, що зумовлюють розвиток тяжкої бронхообструкції. У пацієнтів з алергією на пилових кліщів у низці випадків спостерігається тяжка перехресна харчова реакція на креветок та інших ракоподібних.

Ще однією серйозною медичною проблемою в Україні є алергія на цвілеві гриби. Українська високі поширеність алергічних реакцій на представника цвілевих грибів – *Alternaria alternata*. Період її максимальної концентрації в повітрі збігається з цвітінням лугових (травень-червень) і засмічених (серпень-вересень) трав. За наявності поєднаної сенсibilізації до амброзії і *Alternaria alternata* клінічні прояви алергічних реакцій значно посилюються. Вони добре купіруються за допомогою АГП, проте антиген-специфічна імунотерапія (АСІТ) в цьому випадку не може бути призначена без виявлення основного алергену, оскільки є ізолювана сенсibilізація, наприклад на *Alternaria alternata*, яка може бути вперше виявлена на піку цвітіння амброзії. Домашні цвілеві гриби – джерело цілорічної сенсibilізації, тому так важливо мінімізувати контакт із ними (наприклад, змінити вікна, позбавитися деяких кімнатних рослин тощо).

Причина перехресних алергічних реакцій криється у схожості білкового скелета пилку та інших продуктів рослинного походження, що стало можливим із появою рентгенівської кристалографії. Це допомогло зрозуміти природу перехресної алергії та відкрило можливість алерготестування з виявленням конкретного алергену для кожного пацієнта.

Для чого необхідне тестування?

- Специфічне лікування алергії: уникнення специфічного алергену, відповідна фармакотерапія, специфічна алерговакцинація.
- Уникнення обставин ризику.
- Оцінка прогнозу.
- Рання ідентифікація дітей із підвищеним ризиком алергопатології для поліпшення прогнозу і запобігання розширенню спектра алергенів.

Тест мають пройти всі пацієнти з передбачуваною симптоматикою алергічної природи, особливо за наявності гострих і/або персистуючих симптомів, необхідності подальшого профілактичного лікування. А пацієнти з анафілаксією – обов'язково! Алерготестування має призначити алерголог для визначення подальшої тактики лікування. Завдання лікаря суміжної спеціальності – призначення алергоскринінгу і лікування епізоду наявного загострення, що не потребує тестування.

Найчастіше виконуються дослідження з визначення загального рівня IgE. Однак 20-50% пацієнтів зі специфічними IgE до конкретних алергенів демонструють нормальний рівень загального IgE, і навпаки, його значне підвищення може бути спричинено наявністю інших захворювань, не асоційованих з алергією. У такому разі необхідно призначити скринінгові алерготести Phadiator і fx 5. Таким чином, пацієнти з алергопатологією обов'язково мають отримати консультацію в алерголога.

Лікування епізодів загострення алергії ступеневе, просте і легко реалізується, однак, за даними ARIA («Алергічний риніт і його вплив на астму» – «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma»), було показано, що пацієнти рідко дотримуються рекомендацій і частіше вдаються

до самолікування безрецептурними препаратами, що вимагає зміни підходу до терапії. Тому був створений мобільний додаток MASK (алергологічний щоденник) для пацієнтів з АЗ, який дає можливість зрозуміти механізм захворювання і запропонувати допомогу залежно від тяжкості симптомів. Результати, отримані за допомогою цього додатка, показали, що далеко не всі пацієнти дотримуються основних принципів терапії та вдаються до самолікування. Більшість із них приймають лікарські препарати тільки в разі поганого контролю над симптомами АР і не кожен день. Цікаво, що й лікарі – коли вони самі стають пацієнтами – поводяться так само, не дотримуючися рекомендацій. Тому експерти ARIA дійшли такого висновку: необхідно розширити застосування мобільних додатків – алергологічних щоденників, які дадуть пацієнтові можливість самостійно вибирати той чи інший метод лікування та ефективно контролювати симптоми алергії. Експертна група розробила алгоритм на основі візуально-аналогової шкали для кожного із симптомів АР з метою вибору фармакотерапії

і її обсягу залежно від вираженості клінічних проявів хвороби. Була запропонована покровка класифікація лікування АР:

T1 – Неседативні АГП-2 як засоби першої лінії терапії. За недостатньої ефективності – включення АЛТР або кромонів.

T2 – Інтраназальні кортикостероїди.

T3 – Інтраназальні ГКС + інтраназальний азеластин.

T4 – Оральні ГКС коротким курсом як доповнення до лікування.

T5 – Розглянути направлення до вузького спеціаліста та призначення АСІТ.

В ідеалі, консультацію алерголога і АСІТ слід призначати якомога раніше. Важливо зазначити, що лікування має бути ініційовано в зимовий період за відсутності симптомів алергії. Нерідко АЛТР у таких випадках є допоміжними, оскільки дають можливість купірувати можливі симптоми, що загострилися на тлі прийому препаратів, і продовжити лікування.

Рекомендації GINA з лікування БА 2-3 ступеня також пропонують застосовувати АЛТР, якщо пацієнт не може чи відмовляється

стартувати з інгаляційних ГКС або низьких доз формотеролу. У такому разі ефективно використовується Монтел, він абсолютно біоеквівалентний до оригінального препарату, доступний і в поєднанні з АГП-2 допомагає досягти стабілізації процесу, забезпечивши вікно можливості для АСІТ.

Проблема алергічних захворювань у пацієнтів різного віку досі залишається однією з найактуальніших. Доповіді, що пролунали в ході робочої програми заходу, і питання, які були поставлені доповідачам, свідчили про деякі наявні проблеми, зокрема про категорично неприпустиме широке застосування депонованих ГКС при АР. Наслідком такого лікування може бути розвиток у подальшому резистентності до інших видів терапії. Лікування симптомів алергії завжди має стартувати з АГП-2 і АЛТР з доведеною ефективністю. Такими препаратами на фармацевтичному ринку України є вітчизняні генерики монтелукасту і дезлоратадину – Алердез і Монтел.

Підготувала Ірина Чумак

Desloratadine
Алердез

24
ГОДИНИ

6
ВІД МІСЯЦІВ

УСУВАЄ: закладеність носа, чхання почервоніння очей, слізотеча свербіж та висипання

СПРАВЖНЕ ЖИТТЯ БЕЗ АЛЕРГІЇ

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату Алердез. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Склад: 1 таблетка містить 5 мг дезлоратадину. Лікарська форма. Сироп. Склад: 1 мл сиропу містить 0,5 мг дезлоратадину. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A X27. Показання. Для усунення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом: чхання, виділення із носа, свербіж, набряк, закладеність носа, а також свербіж та почервоніння очей, слізотеча, свербіж піднебіння, кашель; кропив'янка; свербіж та висипання. Протипоказання. Підвищена чутливість до дезлоратадину або до будь-якого допоміжного компонента препарату, вагітність, годування груддю. Спосіб застосування та дози. Діти віком: 6 – 11 місяців: по 2 мл сиропу 1 раз на добу; 1 – 5 років: по 2,5 мл сиропу 1 раз на добу; 6 – 11 років: по 5 мл сиропу 1 раз на добу. Дорослі та підлітки віком від 12 років: 10 мл сиропу 1 раз на добу або 1 таблетка 1 раз на добу. Побічні реакції: запаморочення, сонливість, безсоння, психомоторна гіперактивність, головний біль, відчуття серцебиття, сухість у роті, реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію, набряк Квінке). Категорія відпуску. Без рецепта. Упаковка. По 10 таблеток у блистері, по 1 блистеру в паці. По 50 мл у флаконі, по 100 мл у флаконі разом з дозувальним пристроєм в паці. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», 03134, Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р.П. МОЗ України № UA/14492/01/01 від 25.02.2020; UA/14492/02/01 від 30.11.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. www.bcpp.com.ua

БХФЗ