

УДК: 615.015.23:616.248-085-053.2

С.Н. Недельская, О.П. Пахольчук, Е.В. Раскина
Запорожский государственный медицинский университет

Место антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей

Ключевые слова: антагонисты лейкотриеновых рецепторов, бронхиальная астма, дети.

Бронхиальная астма (БА) – это патология, которая формируется в детстве, часто продолжается в зрелом возрасте и становится причиной инвалидности. Несмотря на значительные успехи в понимании этого заболевания в последние десятилетия, дальнейшее изучение патогенеза открывает новые возможности усовершенствования лечения БА.

БА – это хроническое аллергическое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, приводящей к повторным эпизодам свистящих хрипов, одышке, чувству заложенности в груди и кашлю, особенно по ночам или ранним утром. Во время этих эпизодов обычно отмечается диффузная, переменная бронхиальная обструкция, обратимая спонтанно или под действием лечения. Причинами их возникновения могут быть различные факторы – триггеры: аллергены, поллютанты, физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, холодный воздух, пища, изменения погоды, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Эпидемиологические данные подтверждают, что ОРВИ являются причиной появления симптомов БА у 80% пациентов – как среди взрослых, так и среди детей. Сочетание вирусного инфицирования с воздействием аллергенов значительно увеличивает риск госпитализации при БА [4].

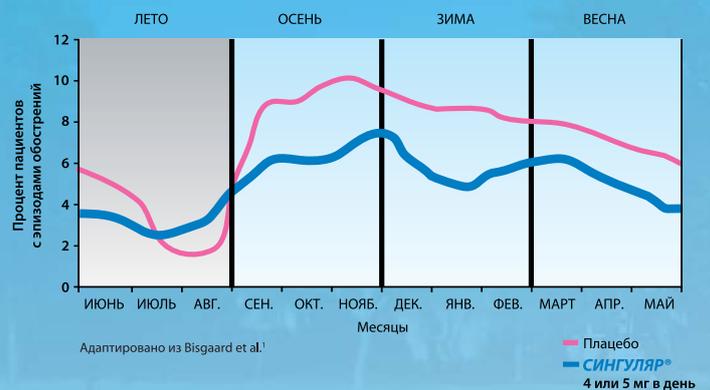
Респираторные инфекции могут быть вовлечены в патогенез формирования и обострений астмы различными путями, познание этих процессов позволит оптимизировать терапевтические подходы. С одной стороны, немаловажная роль в этих процессах принадлежит генетической предрасположенности, текущему иммунному статусу, особенностям антигенной презентации, параллельным внешнесредовым воздействиям, свойствам

самого возбудителя. С другой стороны, детский возраст – специфический период, в течение которого происходят процессы созревания, в том числе, нервной, иммунной и дыхательной систем. При этом такие обострения часто плохо купируются стандартными подходами в лечении БА, что требует разработки новых терапевтических алгоритмов [7, 8].

Изучение аспектов так называемого вирусного марша открывает новые возможности в лечении вирусиндуцированных обструкций. В последнее время клиницисты выделяют несколько фенотипов визингов у детей дошкольного возраста, требующих различного лечения. Доказано, что первые симптомы БА развиваются преимущественно в этот возрастной период. Такие дети имеют рецидивирующие обструкции (тип «персистирующих визингов»), ассоциированные с вирусными инфекциями более чем в 90% случаев. Так или иначе, у большинства детей с визингами в возрасте до 1 года, не связанными в будущем с развитием астмы, к трехлетнему возрасту количество повторных обструкций падает (тип «транзиторных визингов»). У этой группы пациентов обструкции также часто ассоциированы с вирусными инфекциями [6]. В связи с этим пересмотрены показания к назначению глюкокортикостероидов (ГКС) [1]. Кроме того, все чаще в литературе можно встретить данные, свидетельствующие о важной роли цистеиновых лейкотриенов (C4, D4, E4) в качестве медиаторов астмы, поскольку они способны вызывать спазм дыхательных путей, миграцию в них эозинофилов, их выделяют при исследовании лаважной жидкости у пациентов с БА. При применении антагонистов рецепторов цистеиновых лейкотриенов наблюдается улучшение клинической картины астмы. Доказано также, что ГКС не влияют на синтез лейкотриенов и не могут купировать их эффекты [3].

СИНГУЛЯР® — доказанная защита в течение всего сезона простуд (от осени до весны)

СИНГУЛЯР® доказанная защита в течение всего
сезона простуд (от осени до весны) по сравнению
с плацебо (P=0,017)^{1,a}



СИНГУЛЯР® значительно снижает частоту обострений астмы,
вызванных простудными заболеваниями у детей
(1,60/год vs 2,34/год, P<0,001 vs плацебо)

Отчет
педиатрического
консенсуса PRACTALL

Данные подтверждают возможность
применения монтелукаста в качестве
начальной базисной терапии легкой
астмы у детей

Показания для детей от 2 до 14 лет

СИНГУЛЯР® является альтернативой низким дозам ингаляционных кортикостероидов у пациентов с легкой персистирующей бронхиальной астмой, не имеющих за последнее время серьезных приступов, потребовавших применения пероральных кортикостероидов, а также для тех пациентов, которые не могут пользоваться ингаляционными кортикостероидами.

Перед назначением **СИНГУЛЯРА**, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:
• Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей, начиная с 2-летнего возраста, контроль дневных и ночных симптомов заболевания.
• Облегчение симптомов аллергического ринита (сезонного и круглогодичного) у детей, начиная с 2-х летнего возраста.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат принимается внутрь один раз в сутки, независимо от приема пищи. **При бронхиальной астме:** 1 таблетка **СИНГУЛЯРА** на ночь. **При бронхиальной астме и аллергическом рините:** 1 таблетка **СИНГУЛЯРА** на ночь. **При аллергическом рините:** 1 таблетка **СИНГУЛЯРА** в день в индивидуальном режиме, в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов. Дозировка для детей 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** **СИНГУЛЯР®** в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. **СИНГУЛЯРОМ** нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные глюкокортикостероиды. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** В целом, **СИНГУЛЯР®** хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении **СИНГУЛЯРА**, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия.

¹ Многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 549 детей от 2 до 5 лет с интермиттирующей вирусиндуцированной бронхиальной астмой и минимальными проявлениями между обострениями. Пациенты были рандомизированы в на группу плацебо и группу получающую **СИНГУЛЯР®** 4 мг в течение 12 месяцев. Первичной конечной точкой была частота обострений бронхиальной астмы. Вторичные конечные точки включали количество курсов лечения пероральными и ингаляционными кортикостероидами, продолжительность и тяжесть обострений, процент дней без бронхиальной астмы, затраты на лечение астмы.

Литература: 1. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:315-322. 2. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy. 2008;63:5-34.



ООО «МСД УКРАИНА»
АДРЕС: БИЗНЕС-ЦЕНТР «ГОРИЗОНТ ПАРК»
03038, УКРАИНА, Г. КИЕВ, УЛ.АМОСОВА, 12, 3-Й ЭТАЖ,
КОРПУС № 1, ТЕЛ. (044) 393-74-80

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР
(монтелукаст натрия, MSD)

Под контролем

В Международных рекомендациях по лечению астмы и аллергического ринита (GINA, PRACTALL, ARIA) антилейкотриеновые препараты (ЛТРА) представлены как альтернатива, в определенных клинических ситуациях, назначаемым местно ГКС. Эффективность и безопасность этих препаратов доказаны во многочисленных исследованиях и более чем 10-летним опытом применения в реальной клинической практике. Частота же назначения ЛТРА в Украине остается низкой, несмотря на большое количество пациентов с астмой и аллергическим ринитом, которым они показаны. Важно подчеркнуть, что если раньше ЛТРА отводилась роль дополнительных препаратов, которые «должны» или «могут» применяться наряду с ингаляционными ГКС (ИГКС), то теперь эти препараты заняли однозначно определенные позиции в схеме базисной терапии.

Достижение высокого качества жизни пациентов, страдающих БА, расценивается как цель лечения. Однако если раньше у первичных больных при назначении базисной терапии и оценке ее эффективности во внимание принимали только степень тяжести БА, то в настоящее время степень персистирования определяет только лишь объем терапии, но об ее эффективности судят по степени контроля [4]. В связи с этим следует четко определить место ЛТРА в лечении наиболее часто встречающихся вирус-индуцированных обострений БА. Их применение с ИГКС улучшает контроль симптомов, они могут уменьшать число вирусиндуцированных обострений БА у детей.

Новый пересмотр GINA предусматривает, что начинать лечение больного БА следует с терапии, предписанной 2-м или 3-м «шагом». Таким образом, лечение начинают с назначения ИГКС в низкой дозе. Альтернативным вариантом является назначение ЛТРА. Если контроль не достигнут, к терапии низкими дозами ГКС у детей можно добавить ЛТРА либо увеличить дозу ИГКС. При недостаточном контроле необходимо увеличить дозу ИГКС и комбинировать с ЛТРА или применить комбинацию низких доз ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия либо пролонгированный теофиллин. Если контроля не удалось достигнуть даже при использовании высоких доз ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия, ЛТРА и другими противоастматическими препаратами, наряду с назначенной ранее терапией больной должен получать ГКС внутрь или анти IgE-препараты.

Клинические исследования показали, что такой антилейкотриеновый препарат, как Сингуляр (монтелукаст), признан в качестве альтернативы лечению ГКС в низкой дозе у детей от 2 до 14 лет, показанием к которому является отсутствие тяжелых приступов бронхообструкции в анамнезе, которые требовали бы перорального назначения ГКС. Препарат также может быть назначен детям, которые не могут принимать ИГКС по причине возраста (требуется использование спейсера, бибихайлера, небулайзера), или детям, не приверженным к лечению ГКС, или как основной препарат для лечения легкой БА. GINA (2009) признает, что монтелукаст — важный препарат лечения для детей с БА (как в возрасте до 5 лет, так и старших возрастных

категорий), и это основано на большом количестве данных, доказывающих эффективность монтелукаста в отношении улучшения контроля астмы (особенно вызванной вирусами, физической нагрузкой, аллергенами, непереносимостью аспирина), важности лейкотриенового пути воспаления, который подавляется монтелукастом, а также понимании того, что в основе астмы лежит воспаление.

Результаты исследований, включающие конечные точки, оценивающие легочную функцию и симптомы заболевания, показали, что монтелукаст обеспечивал эффективный контроль при легкой БА у детей в возрасте от 2 до 14 лет. В качестве монотерапии он признан эффективным препаратом для контроля легкой БА у детей. Во всех исследованиях монтелукаст хорошо переносился пациентами с частотой побочных эффектов, равной таковой у плацебо. Среди дополнительных преимуществ ЛТРА для пациентов и родителей следует назвать тот факт, что пероральный прием препарата в дозе один раз в день может иметь преимущество у детей младшего возраста из-за простоты его применения. В исследовании «реальной практики» при легкой астме флутиказон и монтелукаст были одинаково эффективны, но комплаентность была выше при лечении монтелукастом. В исследованиях предпочтений монтелукаст/кромолин и монтелукаст/беклометазон лечение монтелукастом характеризовалось значительно более высоким уровнем выполнения назначений, приносило большее удовлетворение пациентам и их родителям, ему отдавалось большее предпочтение по сравнению с ингаляционными препаратами [2].

Важно определить критерии выбора между антилейкотриеновыми препаратами и пролонгированными β_2 -агонистами в качестве дополнения к ИГКС. Для двух этих групп доказана примерно эквивалентная эффективность в профилактике приступов. Однако, принимая во внимание патогенез БА и механизмы действия этих препаратов, становится ясно, что добавление в схемы терапии БА ЛТРА позволяет усилить противовоспалительный эффект ГКС и альтернативным путем предупредить бронхиальную гиперреактивность.

Эффективность пролонгированных β_2 -агонистов у детей недостаточно изучена. Они являются бронходилататорами, лучше стабилизируют мышечный слой бронхов, однако не влияют на процессы воспаления. Длительный их прием может стать причиной частичного привыкания как к коротко-, так и к длительнодействующим модификаторам β_2 -рецепторов. В монотерапии β_2 -агонисты длительного действия согласно GINA не рекомендованы.

Существующая дилемма заключается скорее в выборе между дополнительным противовоспалительным и бронходилатирующим действием. Так, пациентам со сниженной функцией легких, требующим бронходилатации, логично будет назначить в качестве дополнения к базисной терапии ГКС лечение пролонгированными β_2 -агонистами. Пациентам же, у которых функция легких не нарушена или нарушена незначительно, однако имеются симптомы бронхиальной гиперреактивности (при физической нагрузке, холодовая, на контакт с аллергеном и т.д.), разумнее будет назначить в качестве такого дополнения ЛТРА [5].

Таким образом, принимая во внимание опыт исследований, логично выделить основные пути применения ЛТРА при БА у детей, а именно: ЛТРА снижают частоту вирусиндуцированных обострений БА у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА в анамнезе; обеспечивают частичную защиту в отношении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, в течение нескольких часов после приема без потери бронхопротективного эффекта. В качестве базисной терапии у детей с БА, недостаточно контролируемой низкими дозами ИГКС, модификаторы лейкотриенов обеспечивают умеренное клиническое улучшение, в том числе значительное уменьшение частоты обострений заболевания.

Литература

1. *Boehmer, A. L.* Paediatric asthma: everything that seemed to be certain no longer is [Text] / A. L. Boehmer // Paediatr. Respir. Rev. – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 185–190.
2. *Bukstein, D. A.* «Real-world» effectiveness of daily controller medicine in children with mild persistent asthma [Text] / D. A. Bukstein, A. T. Luskin, A. Bernstein // Allergy, Asthma & Immunology. – 2003. – Vol. 90, № 5. – P. 543–549.
3. *Fal, A. M.* Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma. Necessity for antileukotrienes treatment [Article in Polish] [Text] / A. M. Fal, A. Kopeć // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2010. – Vol. 78, № 1. – P. 68–73.
4. *GINA update 2009* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ginaasthma.org>.
5. *Lipworth, B. J.* Second-line controller therapy for persistent asthma uncontrolled on inhaled corticosteroids: the step 3 dilemma [Text] / B. J. Lipworth, C. M. Jackson // Drugs. – 2002. – Vol. 62, № 16. – P. 2315–2332.

6. *Martinez, F. D.* The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march [Text] / F. D. Martinez // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 2009. – Vol. 37, № 5. – P. 249–251.

7. *Molecular and cellular mechanisms in the viral exacerbation of asthma* [Text] / Tauro S., Su Y. C., Thomas S., Schwarze J. [et al.] // Microbes Infect. – 2008. – Vol. 10, № 9. – P. 1014–1023.

8. *Херпадаки, Р.* Childhood asthma and infection: virus-induced exacerbations as determinants and modifiers [Text] / Р. Херпадаки, N. G. Papadopoulos // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 438–445.

МІСЦЕ АНТАГОНІСТІВ ЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

С.М. Недельська, О.П. Пахольчук, К.В. Раскіна

Резюме. У статті представлено обговорення особливостей використання антагоністів лейкотриєнових рецепторів у лікуванні бронхіальної астми у дітей.

Ключові слова: антагоністи лейкотриєнових рецепторів, бронхіальна астма, діти.

PLACE OF THE LEUKOTRIENE ANTAGONISTS IN THE BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT IN CHILDREN

S. Nedelska, O. Pakhlchuk, K. Raskina

Resume. The discussing of the features of the leukotriene antagonists in the bronchial asthma treatment in children are discussed in the article.

Key words: leukotriene antagonists, bronchial asthma, children.

Авторские права компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA, 2006 Все права защищены.

АНОНС

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем Вас принять участие в работе научно-практической конференции «Современные вопросы клинической и лабораторной иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации», которая состоится 12–13 апреля 2011 года в г. Киеве

Основные направления научной программы

1. Иммунопатология и экология. Возрастная иммунология практически здорового человека.
2. Вторичные иммунодефициты инфекционной и неинфекционной этиологии.
3. Иммуномодулирующая терапия в клинике внутренних болезней.
4. Иммунологические аспекты лечения и реабилитации лиц, часто и длительно болеющих простудными заболеваниями.
5. Особенности иммунологического подхода к лечению и реабилитации часто и длительно болеющих детей.
6. Герпесвирусные инфекции: вопросы иммунодиагностики, иммунотерапии, иммунореабилитации.
7. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции.
8. Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия.
9. Современные методы оценки иммунного статуса.
10. Аутоиммунные заболевания – иммунопатогенез, иммунодиагностика, иммунотерапия.
11. Бронхиальная астма: иммунопатогенез, диагностика и фармакотерапия.
12. Аллергические заболевания кожи, глаз, верхних дыхательных путей.
13. Пищевая и лекарственная аллергия.
14. Аллергодиагностика, иммунодиагностика.
15. Специфическая иммунотерапия – современные достижения и перспективы развития.
16. Иммуностропные и антигистаминные препараты: достижения и перспективы.
17. Иммунология опухолей.
18. Иммунология репродукции.
19. Иммунореабилитация и иммунопрофилактика.

Место проведения:

Гостиничный комплекс «Турист», ул. Раисы Окипной, 2
Проезд: метро «Левобережная»

Открытие конференции состоится 12 апреля – в 12.00
Регистрация участников конференции:
12 апреля – с 8.00 до 12.00
13 апреля – с 9.00 до 12.00

Все вопросы по конференции просим заблаговременно согласовывать с оргкомитетом по тел.: (063) 394-18-45 (Наталья Петровна)