

УДК 616.248-053.2-08

**Т. Р. Уманець**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

# Сучасні принципи базисної терапії бронхіальної астми у дітей

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, лікування.

## Вступ

Бронхіальна астма (БА) залишається актуальною медико-соціальною проблемою. За критеріями поширеності, тяжкості перебігу, складності у діагностиці, терапії та реабілітації БА займає провідне місце серед «захворювань сторіччя». Це зумовлено підвищенням захворюваності, ризиком інвалідизації та смертності, раннім початком хвороби, пізньою постановкою діагнозу, багатофакторністю захворювання. За даними епідеміологічних досліджень поширеність БА у світі коливається в межах від 1 до 18 %, а серед дитячого населення – 5–10 % [1–3, 7].

За останні роки суттєво змінились уявлення про особливості формування, етіопатогенез та підходи до лікування даного захворювання [2, 4–6].

Значний внесок у розуміння стратегії боротьби з БА, у тому числі у дітей, зроблено фахівцями GINA (Global Initiative for Asthma) та PRACTALL (Practical Allergology), що розробили міжнародні рекомендації з діагностики та лікування БА [2, 4, 5]. Ці документи стали основою для створення національних клінічних настанов та уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги дітям з БА, які знаходяться на етапі затвердження МОЗ України.

Згідно з сучасними рекомендаціями основними **принципами лікування** дітей з БА є:

- розвиток партнерських відносин у ланцюгу «пацієнт – сім'я – лікар» (освітні заходи);
- визначення факторів ризику захворювання і усунення контакту з ними (елімінаційні заходи);
- оцінка, досягнення і моніторинг рівня контролю БА (фармакотерапія);
- алергенспецифічна імунотерапія при атопічному варіанті БА;
- лікування загострень БА.

**Освітні заходи.** Навчання пацієнтів та їх батьків спрямовано на підвищення знань щодо БА, зменшення фармакофобії, підвищення комплаєнсу. Рівень освітніх заходів повинен ґрунтуватися на вікових особливостях хворої дитини та тяжкості перебігу захворювання.

**Елімінація алергенів.** Припинення контакту з аероалергенами (пилковими, домашнього пилу, тварин тощо) – важливий елемент комплексної програми ведення пацієнтів з БА. Елімінація алергенів може позитивно впливати на симптоми та їх вираженість, а також знижувати ризик розвитку сенсibiliзації.

**Фармакотерапія БА.** Метою фармакотерапії БА є досягнення та підтримання контролю над клінічними проявами хвороби.

Нижче наведено препарати, що застосовують для лікування БА у дітей.

### Препарати невідкладної допомоги:

- $\beta_2$ -агоністи короткої дії;
- холінолітики (у дітей до 5 років не існує жодних доказів, що інгаляції іпратропію відіграють значну роль у щоденному контролі астми, GINA 2010).

Препарати невідкладної допомоги (сальбутамолу сульфат, фенотеролу гідробромід) використовують за вимогою для лікування інтермітуючої та гострих епізодів БА у дітей. У випадку недостатньої ефективності  $\beta_2$ -агоністів короткої дії при загостренні БА їх комбiнують з холінолітиком – іпратропію бромід.

**Засоби для тривалої підтримуючої (базисної) терапії,** які забезпечують контроль за перебігом БА (контролюючі препарати):

- антилейкотрієнові (АЛТ) препарати;
- інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС);
- комбінація ІГКС та  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії;
- інші засоби: системні глюкокортикостероїди (СГКС), кромони, метилксантини.

# Ефекти лейкотрієнів

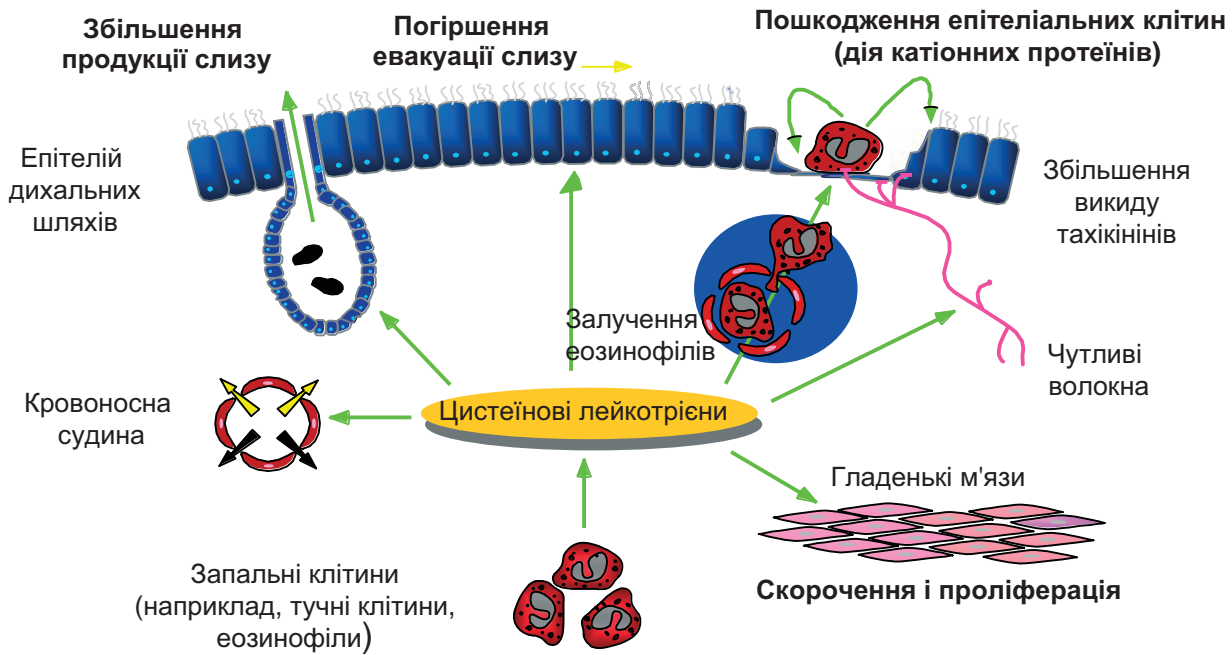


Рис. 1. Значення лейкотрієнів у патогенезі астми (Hay D.W.P. et al. // Trends Pharmacol. Sci.– 1995.– #16.– P. 304–330)



Рис. 2. Шляхи розвитку запалення при БА (Peters-Golden M., Sampson A.P. // J. Allergy Clin. Immunol.– 2003.– Vol. 111(suppl. 1); Bisgaard H. // Allergy.– 2001.– Vol. 56 (suppl. 66))

**АЛТ препарати.** Відомо, що цистеїнілові лейкотрієни (ЛТС<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub> та ЛТЕ<sub>4</sub>) відіграють суттєву роль у патогенезі БА [1, 3, 7]. Встановлено, що лейкотрієни здійснюють у тисячу разів сильнішу констрикторну дію на гладенькі м'язи дихальних шляхів порівняно з гістаміном та викликають ефекти, характерні для БА, а саме – набряк, гіперсекрецію слизу, клітинну інфільтрацію стінки бронхів та легень (рис. 1), що

дозволило їх віднести до медіаторів запалення при БА. Результатом тривалих досліджень *in vitro* та *in vivo* стало відкриття:

- двох рівнозначних патогенетичних шляхів розвитку астми: простагландинзалежний та лейкотрієнзалежний (рис. 2);
- потенційно нового класу протиастиатичних препаратів – АЛТ.

Таблиця 1			
Еквіпотентні (однаково ефективні) добові дози ІГКС			
Препарат	Низькі дози	Середні дози	Високі дози
Дози для дітей віком до 12 років			
Беклометазону діпропіонат, мкг	100–200	>200–400	>400
Будесонід, мкг	100–200	>200–400	>400
Флютиказон, мкг	100–200	>200–500	>500
Дози для дітей віком старше 12 років			
Беклометазон, мкг	200–500	>500–1000	>1000–2000
Будесонід, мкг	200–400	>400–800	>800–1600
Флютиказон, мкг	100–250	>250–500	>500–1000
Мометазону фураат, мкг	200	>400	>800

Монтелукаст – антагоніст рецепторів до цистеїніл-лейкотрієну – був першим АЛТ препаратом у світі.

З 2010 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано оригінальний монтелукаст (торгова назва «Сингуляр», компанії MSD), що випускається у формі жувальних таблеток по 4 мг та 5 мг і таблеток 10 мг. Препарат рекомендований до застосування у дітей з 2 років, які страждають на БА.

Згідно з останнім переглядом рекомендацій GINA АЛТ препарати розглядають як:

- альтернативу терапії ІГКС при лікуванні легкої персистоючої БА та вірус-індукованої бронхіальної обструкції у дітей з інтермітуючою БА;
- компонент базисної протизапальної терапії у доповнення до ІГКС персистоючої астми середнього ступеня тяжкості.

Властивості АЛТ:

- зменшують запалення дихальних шляхів та забезпечують бронхопротекцію;
- можуть застосовуватись у монотерапії, а також у комбінації з ІГКС, оскільки механізми їх дії відрізняються та доповнюють один одне;
- можуть застосовуватись для лікування вірус-індукованої бронхіальної обструкції та зменшення частоти загострень у дітей віком 2–5 років;
- світові дані свідчать про позитивний терапевтичний ефект та рекомендації використання для лікування астми у дітей віком з 6 місяців\*.

Ранній початок астми у віці до 10 років, підвищений рівень лейкотрієнів у сечі, наявність алергічного риніту – предиктори позитивної терапевтичної відповіді на АЛТ.

Властивості ІГКС:

- препарати вибору (перша лінія) у терапії дітей усіх вікових груп з персистоючою астмою будь-якого ступеня тяжкості;
- зменшують частоту та тяжкість загострень БА;
- рекомендуються як початкова підтримуюча терапія, якщо відсутній контроль БА;
- атопія та зниження функціональних параметрів зовнішнього дихання – предиктори сприятливої відповіді на застосування ІГКС;
- якщо відсутній контроль БА при використанні низьких доз ІГКС протягом 1–2 місяців, доза ІГКС подвоюється або застосовується їх комбінація з АЛТ або  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії;
- в рекомендованих дозах мають безпечний профіль;
- високі дози ІГКС підвищують ризик виникнення перорального кандидозу, катаракти, можуть впливати на інтенсивність росту дитини, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему;
- діти, що потребують призначення високих доз ІГКС, повинні бути направлені до спеціаліста (дитячого алерголога, пульмонолога).

ІГКС, зареєстровані в Україні і рекомендовані до застосування у дітей, та їх еквіпотентні добові дози представлено в таблиці 1.

СГКС (препарати вибору – преднізолон, метилпреднізолон) використовуються для усунення середньотяжких і тяжких приступів астми у мінімальних дозах 1–2 мг/кг протягом 3–5 днів та для контролю найбільш тяжкої астми подовженим курсом (один раз на добу щоденно або через день). В останньому випадку якомога раніше здійснюється відміна СГКС і перехід на високі дози ІГКС, комбінацію останніх з бронхолітиками пролонгованої дії.

Інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії (сальметерол, формотерол фумарат) призначаються додатково при лікуванні частково контрольованої та неконтрольованої БА (замість подвоєння дози ІГКС) тільки у комбінації з ІГКС у дітей старше 5 років. Це пояснюється тим, що безпека інгаляційних  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії у дітей молодше 5 років не доведена.

Як засіб монотерапії інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії (сальметерол, формотеролу фумарат) не призначаються ні в якому віці. Застосування фіксованих комбінацій є найбільш ефективною у досягненні повного контролю за перебігом астми незалежно від тяжкості перебігу.

Метилксантини. Для контролю над астмою у дітей старше 5 років (особливо нічних симптомів, астми фізичного навантаження) застосовують перорально метилксантини сповільненого вивільнення (тривалої дії) у низьких дозах як додаткової терапії до ІГКС при недостатній їх ефективності. Необхідним є проведення моніторингу рівня теофіліну у плазмі крові при його застосуванні у дозі >10 мг/кг на добу, тому що існує ризик виникнення тяжких ускладнень. Тривале використання високих доз ІКС підвищує ризик розвитку задньої субкапсулярної катаракти, очної гіпертензії, глаукоми [8].

\* В Україні препарат Сингуляр (оригінальний монтелукаст) зареєстровано для використання у дітей віком від 2 років.

Алгоритм призначення базисної терапії				
Зменшення		Кроки лікування		Збільшення
Крок 1	Крок 2	Крок 3	Крок 4	Крок 5
Освітні заходи Елімінаційні заходи $\beta_2$ -агоністи короткої дії за необхідності				
$\beta_2$ -агоністи короткої дії за необхідності	За необхідності $\beta_2$ -агоніст короткої дії			
	обрати один	обрати один	додати один чи більше	додати один чи обидва
	Низькі дози ІГКС	Низькі дози ІГКС + АЛТ	Середні або високі дози ІГКС + пролонгований $\beta_2$ -агоніст	Пероральні ГКС у мінімальних дозах
	АЛТ	Середні або високі дози ІГКС	АЛТ	Анти-IgE антитіла – омалізумаб
		Низькі дози ІГКС + пролонгований $\beta_2$ -агоніст	Пролонгований теофілін	
		Низькі дози ІГКС + пролонгований теофілін		
Варіанти базисної підтримуючої терапії				

*Кромони* (кромоглікат натрію, недокроміл натрію) можуть застосовуватися при легкій персистуючій БА у дітей віком від 2 років, однак GINA 2010 констатує, що немає доказів позитивного впливу кромонів у терапії астми дітей дошкільного віку, тому не радить їх використовувати.

*Анти-IgE антитіла* (омалізумаб). Призначається як додаткова контролююча терапія дітям віком від 12 років при тяжкому перебігу atopічної БА, що неадекватно контролюється, незважаючи на лікування відповідно до 5-го кроку терапії.

Визначення об'єму базисної терапії для лікування БА у дітей проводять залежно від рівня контролю.

У дітей старше 5 років рекомендованим є **алгоритм призначення базисної терапії**, що представлений у таблиці 2.

Особливості лікування дітей віком до 5 років:

- епізодичний прийом  $\beta_2$ -агоністів короткої дії за необхідності;
- АЛТ препарати як альтернативна ІГКС для терапії при легкій персистуючій астмі;
- ІГКС у низьких дозах – препарати першої лінії для лікування персистуючої БА;
- якщо відсутній контроль БА при використанні низьких доз ІГКС, доза ІГКС подвоюється або застосовується їх комбінація з АЛТ.

Метою покрокового підходу до лікування БА є досягнення повного контролю від застосування найменшої кількості медикаментів.

Дітям зі вперше встановленою БА або у разі, якщо дитина не отримувала лікування, базисна фармакотерапія

призначається, починаючи з 2-го або 3-го кроку лікування, протягом не менше 6 тижнів для оцінки відповіді на лікування.

Згідно з рекомендаціями GINA останнього перегляду для дітей з діагностованою астмою легкого ступеня можна призначати АЛТ. При адекватній відповіді на початкове лікування терапію продовжують у тому самому обсязі протягом 3–6 місяців для досягнення повного контролю над симптомами захворювання.

Діти, що отримують базисне лікування, потребують визначення рівня контролю згідно з його критеріями, представленими у таблиці 3.

За відсутності повного контролю необхідно переглянути об'єм медикаментозної терапії для його досягнення. З цією метою необхідно визначити «крок» лікування (обсяг лікування, що отримує пацієнт) і призначити наступний – «сходінка вгору». При досягненні повного контролю протягом менше ніж 3 місяці лікування рекомендовано зменшити обсяг терапії – «сходінка вниз».

Перед тим як призначити новий лікарський засіб, слід перевірити комплаєнс пацієнта до раніше призначеної терапії та правильність використання інгалятора, а також еліминувати тригерні фактори БА. Використання таблетованих форм (наприклад, жувальні таблетки 4 мг і 5 мг препарату Сингуляр) один раз на добу забезпечує кращий комплаєнс протягом тривалого терміну лікування (1–3 роки, пожиттєва терапія).

Діти з БА, у яких не вдається досягти належного контролю, незважаючи на адекватне лікування відповідно до 4-го кроку терапії (тяжко контрольована БА),

Критерії рівнів контролю БА			
Характеристика	Контрольована БА (все перераховане)	Частково контрольована (наявність прояву будь-якої ознаки протягом тижня)	Неконтрольована БА
Денні симптоми	Немає (≤2 епізодів на тиждень)	>2 на тиждень	Наявність 3 та більше ознак частково контрольованої БА протягом тижня
Обмеження активності	Немає	Є – будь-якого прояву	
Нічні симптоми/ пробудження	Немає	Є – будь-якого прояву	
Потреба в препаратах невідкладної допомоги	Немає (≤2 епізодів на тиждень)	>2 на тиждень	
Показники функції легень (ПОШ <sub>вид</sub> або ОФВ <sub>1</sub> )*	Норма	<80 % від належної величини (або найкращого показника для даного пацієнта)	
Загострення	Немає	Одне або більше на рік**	Будь-який тиждень із загостренням**

Примітки: \* – спірометрія не є надійним методом дослідження у дітей до 5 років; \*\* – кожне загострення потребує негайного перегляду базисної терапії та оцінки її адекватності, за визначенням розвиток загострення свідчить про те, що БА не контрольована; ПОШ<sub>вид</sub> – пікова об'ємна швидкість видиху; ОФВ<sub>1</sub> – об'єм форсованого видиху за 1 секунду.

потребують: перегляду діагнозу (диференціальної діагностики), оцінки комплаєнсу, пошуку додаткових провокаційних чинників та супутньої патології.

Фактори, що сприяють розвитку тяжко контрольованої БА [6]:

- погана прихильність до лікування;
- психосоціальні фактори (необхідно оцінити психологічний стан дитини та її батьків);
- запальний профіль дихальних шляхів (оцінка еозинофілів в індукованому мокротинні з метою моніторингу терапії ГКС).

**Алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ).** АСІТ проводиться дітям старше 5 років (можливе призначення з 3 років), хворим на atopічну БА переважно легкого і середньотяжкого перебігу, лише лікарем алергологом в амбулаторних умовах в обладнаному для цього кабінеті або в умовах спеціалізованого стаціонару (початковий етап, прискорений метод парентеральної АСІТ).

АСІТ знижує ризик:

- полісенсibiliзації у моносенсibiliзованих дітей;
- виникнення БА у дітей з алергічним ринітом;
- формування БА у дітей із сезонною алергією.

## Література

1. *Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров.* – М. : Союз педиатров России, 2008. – 248 с.
2. *Геппе, Н. А.* Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL [Текст] / Н. А. Геппе, В. А. Ревякина. – Атмосфера // Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 1. – С. 60–67.
3. *Ласица, О. И.* Бронхиальная астма в практике семейного врача [Текст] / О. И. Ласица, Т. С. Ласица. – К. : ЗАТ «Атлант», 2001. – 263 с.

4. *Global strategy for asthma management and prevention.* National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. – Revised 2009. – 112.

5. *Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger.* – 2009. – 28.

6. *British Guideline on the Management of Asthma.* Quick Reference Guide Revised. – 2009. – 26.

7. *Respiratory Diseases in Infants and Children.* Eur. Respir. Mon. – 2006.

8. *Lipworth, B. J.* Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis [Text] // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 941–955.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*Т. Р. Уманец*

**Резюме.** В статье изложены современные принципы лечения бронхиальной астмы у детей. Представлены характеристика и принципы назначения основных фармакологических групп препаратов, которые используются в базисной терапии бронхиальной астмы у детей.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, лечение.

## MODERN PRINCIPLES OF BASIC THERAPY BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

*T. R. Umanets*

**Summary.** The article describes the modern principles of treatment of bronchial asthma in children. The characteristics and principles of prescription are given for the main pharmacological groups of drugs that are used in the basic treatment of bronchial asthma in children.

**Key words:** children, bronchial asthma, treatment.

\*\*\*