

Актуальные аспекты применения интраназальных глюкокортикостероидов

Н.А. Вознесенский, Д.П. Поляков

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) благодаря комплексному противовоспалительному и противоаллергическому действию являются наиболее эффективными препаратами для лечения **аллергического ринита (АР)** [1].

В России применяются в основном **следующие ИНГКС:**

- беклометазона дипропионат (БДП) – беконазе, насобек;
- будесонид – тафен назаль;
- мометазона фураат (МФ) – назонекс;
- флутиказона пропионат (ФП) – фликсоназе, назарел.

В руководстве ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma – “Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму”), созданном под эгидой Всемирной организации здравоохранения и переработанном в 2008 г., АР классифицируют по длительности симптомов на интермиттирующий и персистирующий, а также в зависимости от их выраженности и влияния на качество жизни – на легкий и среднетяжелый/тяжелый [2].

Эффективность ИНГКС при АР

ИНГКС служат препаратами первого выбора при среднетяжелом/тяжелом персистирующем АР, а при легких персистирующих и среднетяжелых/тяжелых интермиттирующих симптомах ИНГКС могут быть выбраны в зависимости от клинической ситуации наряду с другими препаратами (пероральными или топическими Н₁-блокаторами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов или деконгестантами). При недостаточной эффективности препарата первого выбора он может быть заменен ИНГКС в рамках ступенчатого подхода к лечению [2].

При наличии заложенности носа или частых симптомов ИНГКС наиболее эффективны среди всех других препаратов [2]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у больных АР с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам терапия будесонидом в течение 2 нед оказалась значительно более эффективной по сравнению с дезлоратадином [2], а МФ превосходил по эффектив-

сти топические Н₁-блокаторы (левокабастин) и кромоны, при этом стоимость лечения МФ оказалась наименьшей [4]. При сравнении ФП, цетиризина, монтелукаста и их различных комбинаций у больных сезонным АР оказалось, что монотерапия ИНГКС превосходит по эффективности остальные препараты, а также комбинацию цетиризина и монтелукаста, при этом добавление к ИНГКС Н₁-блокатора или антагониста лейкотриеновых рецепторов не дает достоверных преимуществ [5].

Пока не получено и достоверных подтверждений целесообразности распространенной практики сочетать ИНГКС и пероральный Н₁-блокатор: добавление к ФП (200 мкг/сут) левоцетиризина у пациентов с сезонным АР приводило лишь к минимальному улучшению по сравнению с добавлением плацебо [6]. При сравнении МФ, лоратадина и их сочетания у 702 пациентов с сезонным АР лоратадин уступал по эффективности МФ, а комбинация МФ и лоратадина достоверно не превосходила монотерапию МФ [7].

Действие ИНГКС начинается через 7–8 ч, но для достижения максимального эффекта может потребоваться до 2 нед [8]. Впрочем, получены данные о том, что у ряда пациентов облегчение симптомов может отмечаться уже через 2–4 ч после приема первой дозы ИНГКС (метаанализ данных по ФП) [9]. В связи с этим появляются сведения об использовании ИНГКС пациентами по потребности: в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты с сезонным АР могли при появлении симптомов применять ФП (или плацебо) в группе сравнения. В группе ФП произошло достоверное и выраженное улучшение всех назальных симптомов по сравнению с группой плацебо, при этом пациенты пользовались ФП в среднем в течение 62% дней исследуемого периода, а риск **нежелательных эффектов** (НЭ) у них не повышался [10]. Авторы заключают, что использование ИНГКС по потребности служит эффективным способом для контроля симптомов АР, позволяя повысить безопасность терапии по сравнению с ежедневным приемом препарата.

Хотя эффективность ИНГКС при АР неоднократно подтверждена в контролируемых исследованиях, интересные данные об их влиянии на симптомы в условиях повседневной практики. Такие данные были предоставлены исследованием Scadding G. et al. [11], где пациенты (n = 126) оценивали результаты лечения ИНГКС через 3 мес терапии.

Николай Арнольдович Вознесенский – канд. мед. наук, зав. лабораторией НИИ пульмонологии ФМБА России.

Дмитрий Петрович Поляков – канд. мед. наук, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва.

Лечение помогло 79% пациентов, отметили уменьшение заложенности носа 40%, а у 24% произошло ослабление всех симптомов. Каждый 5-й пациент не заметил пользы от лечения, а у 21% возникали легкие НЭ (самым частым из них было носовое кровотечение – у 9%).

Значительно более масштабное исследование ИНГКС (**Тафен назаль** – интраназальный спрей будесонида) в условиях повседневной практики было проведено в России. В этом многоцентровом открытом исследовании участвовали врачи из 14 городов: Москвы, Санкт-Петербурга, Краснодара, Ростова-на-Дону, Волгограда, Самары, Нижнего Новгорода, Уфы, Челябинска, Екатеринбурга, Тюмени, Новосибирска, Иркутска, Владивостока.

В исследование было включено 6242 амбулаторных пациента со следующими диагнозами:

- сезонный АР (САР) – 39%;
- круглогодичный АР (КАР) – 31%;
- неаллергический ринит (НАР) – 13%;
- полипозный риносинусит (ПРС) – 11%;
- сочетание этих нозологий – 6%.

Верификация диагноза проводилась на основании анамнеза, симптомов заболевания, данных риноскопии и результатов кожного аллергологического тестирования. Средний возраст пациентов составил 38 лет. У 60% пациентов заболевание было диагностировано впервые. При средней тяжести заболевания (55% пациентов) назначалась монотерапия Тафеном назаль, а при тяжелом течении (45%) – комбинация Тафена назаль и лоратадина (Ломилана) 10 мг 1 раз в день. Начальная доза Тафена назаль составляла 400 мкг/сут (по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в день), а поддерживающая – 200 мкг/сут (в 1 или 2 приема в сутки); длительность лечения – 30 дней.

Эффективность терапии оценивали по шкале выраженности симптомов заболевания (в баллах от 0 до 3). Врачами эффективность терапии была оценена как хорошая или очень хорошая у 90% пациентов (рис. 1). Наиболее высокая эффективность продемонстрирована при лечении САР и НАР (рис. 2), тогда как при КАР и ПРС отмечалось преобладание хороших результатов над очень хорошими, что связано с недостаточно продолжительным для данных нозологий периодом лечения (1 мес). Изначально выраженность симптомов была большей при тяжелом течении заболевания, поэтому и уменьшение симптомов было заметнее в этой группе – на фоне сочетанной терапии Тафеном назаль и Ломиланом (рис. 3).

Нежелательные эффекты на фоне лечения наблюдались лишь у 4,8% больных, из их числа 3/4 приходилось на сухость и раздражение слизистой оболочки носа, а также носовые кровотечения. Только в 0,44% случаев (28 пациентов) лечение было прекращено из-за НЭ, которые исчезали после отмены препарата без дополнительной терапии. Таким образом, терапия Тафеном назаль продемонстрировала свою эффективность и безопасность в условиях реальной практики при широком спектре показаний.

Другие показания к применению ИНГКС

Данные описанного исследования с интраназальным будесонидом соответствуют современной тенденции расширять показания для назначения ИНГКС.

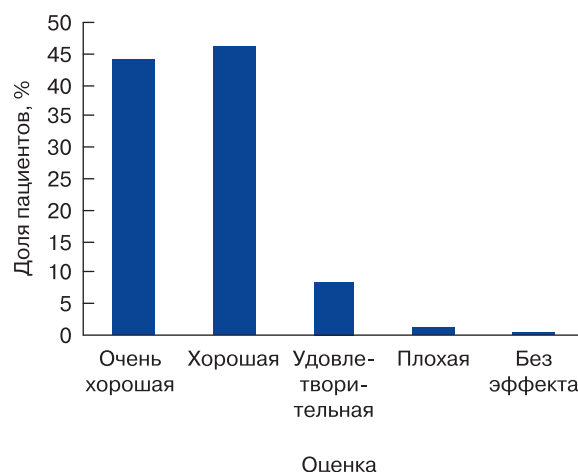


Рис. 1. Общая эффективность лечения по оценке врача.

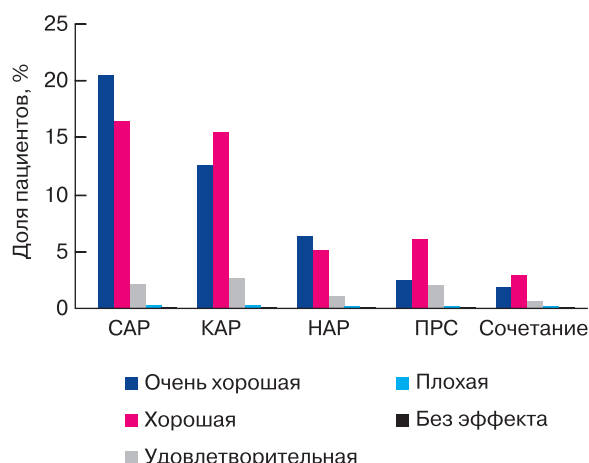


Рис. 2. Эффективность лечения по оценке врача в зависимости от нозологии.

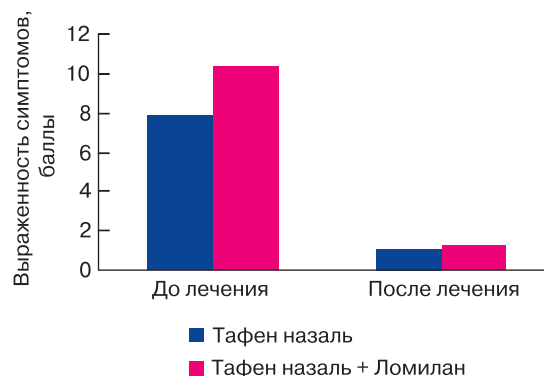


Рис. 3. Степень выраженности симптомов до и после лечения.

Прежде всего, следует отметить активность ИНГКС в отношении симптомов **аллергического конъюнктивита**, часто сопутствующего АР (особенно сезонному). В плацебоконтролируемых исследованиях ИНГКС доказали свою способность уменьшать зуд, слезотечение и покраснение глаз, причем они превосходили в этом отношении как топические, так и пероральные H_1 -блокаторы [12, 13].

Хорошо известна способность ИНГКС замедлять рост полипов при **полипозном риносинусите** и способствовать их уменьшению. Продолжается изучение оптимальной тактики нехирургического лечения ПРС. В одном из контролируемых исследований продемонстрировано достоверное уменьшение объема полипов и назальной обструкции в результате приема преднизолона перорально в течение 2 нед и последующей поддерживающей терапии будесонидом интраназально в течение 12 нед [14].

Близким к ПРС состоянием является **неаллергический ринит с эозинофилией** (NARES), который по своим симптомам напоминает АР, однако при этом заболевании отсутствуют признаки атопии, а при цитологическом анализе назального секрета обнаруживается выраженная эозинофилия (>20%). Отличительным клиническим признаком данной формы ринита является anosmia, нехарактерная для АР. Зачастую неаллергический ринит с эозинофилией предшествует формированию ПРС и непереносимости ацетилсалициловой кислоты, а для терапии используются ИНГКС [15].

ИНГКС всё шире применяются для лечения **острого риносинусита**, в том числе возникшего при вирусной инфекции, и включены в современные рекомендации [16]. Это связано с представлением о доминировании в генезе симптомов острого риносинусита воспаления, а не собственно инфекционного фактора [17].

В метаанализе четырех рандомизированных исследований ($n = 1943$) у больных **острым синуситом**, подтвержденным с помощью лучевых методов, сравнивалась терапия ИНГКС и плацебо [18]. Разрешение или уменьшение симптомов синусита наблюдалось у 73% больных, получавших ИНГКС, и у 66% – при приеме плацебо. Высокие дозы ИНГКС были более эффективными.

У детей ИНГКС позволяют уменьшить выраженность **аденонозиллярной гипертрофии** (АТГ) и потенциально избежать хирургического вмешательства, но только в том случае, если АТГ возникла на фоне АР [19]. В России также изучалась эффективность будесонида (Тафен назаль) у детей с АТГ на фоне среднетяжелого персистирующего АР [20]. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании «БАЛЕТ» сравнивалась терапия будесонидом (200 мкг/сут 1 раз в день) и кромогликатом натрия. В результате 8-недельной терапии будесонидом отношение аденоиды/хоаны достоверно уменьшилось, что сопровождалось улучшением показателей передней активной риноманометрии, тогда как в группе кромогликата эти параметры не изменились, а профиль и частота НЭ не отличались между группами.

Показано, что лечение будесонидом в течение 8 нед позволяет уменьшить выраженность **нарушений сна** у детей с легкими формами синдрома обструктивного апноэ во время сна, возникшими вследствие АТГ, и этот эффект сохраняется на протяжении как минимум 8 нед [21]. Нарушения сна вообще являются важной целью при лечении патологии носа. В частности, при АР снижение качества жизни в значительной степени обусловлено именно нарушениями сна и дневной сонливостью. Как было показано в метаанализе трех контролируемых исследований, ИНГКС (будесонид, ФП и флутизонид) способны нормализовать сон и уменьшать дневную сонливость, причем эти эффекты достоверно коррелируют с ослаблением заложенности носа [22].

Из ряда показаний к использованию ИНГКС выпадает одна из форм ринита, с которой часто приходится дифференцировать АР, – вазомоторный ринит, обусловленный погодными/температурными условиями. При этой форме ринита флутиказона фураат не обнаружил преимуществ по сравнению с плацебо [23].

Сравнительная эффективность и безопасность ИНГКС

Метаанализы данных рандомизированных контролируемых исследований, проведенных с 1966 по 2005 г., позволяют считать, что современные ИНГКС, применяемые один раз в сутки (будесонид, мометазона фураат, триамцинолона ацетонид, флутиказона пропионат), обладают эквивалентной эффективностью и безопасностью у больных АР [24, 25]. Поэтому на выбор конкретного ИНГКС существенное влияние оказывают предпочтения пациента, обусловленные **органолептическими свойствами** препарата (запах, вкус, послевкусие, жжение после введения в нос и т.п.), и стоимость лечения [26]. Безусловно, препараты с более благоприятными органолептическими свойствами обеспечивают лучший комплайнс к терапии. Зачастую эти свойства связаны со **вспомогательными веществами**, входящими в состав препарата: например, консервант бензалкония хлорид может вызывать сухость слизистой оболочки, а при длительном применении приводить к ее атрофии. Вспомогательные вещества и осмолярность раствора могут влиять и на эффективность ИНГКС, изменяя скорость его абсорбции. В уже упомянутом метаанализе [25] было выяснено, что пациенты чаще предпочитают водные спреи будесонида и триамцинолона ацетонида более новым препаратам (ФП и МФ), и, кроме того, лечение будесонидом характеризуется наиболее высоким комплайном при минимальной стоимости.

Не вызывает сомнений, что ИНГКС благодаря низкой системной биодоступности намного безопаснее по сравнению с эквивалентными дозами пероральных **глюкокортикостероидов** (ГКС) [2]. Тем не менее ИНГКС способны вызывать **системные НЭ** у ряда пациентов [27, 28]. В отдельных исследованиях показано, что ИНГКС могут угнетать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему: так, терапия интраназальным ФП (200 мкг/сут) в течение 2 нед

приводила к снижению суточной экскреции кортизола на 24% и уровня остеокальцина в сыворотке на 45% [29]. Впрочем, в подавляющем большинстве исследований ИНГКС не вызывали подавления функции надпочечников и задержки роста у детей, поэтому современные рекомендации считают нецелесообразным в рутинном порядке мониторировать функцию надпочечников при терапии ИНГКС (за исключением тех случаев, когда пациент одновременно получает ингаляционные ГКС или мази, содержащие ГКС) [28].

Важным аспектом безопасности является риск применения препаратов **во время беременности**. При необходимости проведения терапии ИНГКС у беременных препаратом выбора служит будесонид – единственный ИНГКС, которому присвоена категория В по классификации FDA США. При метаанализе применения будесонида (интраназального или ингаляционного) во время беременности более чем у 6600 женщин было доказано отсутствие нежелательного влияния препарата на плод [30]. Более того, применение ИНГКС во время беременности служит независимым фактором, снижающим риск формирования бронхиальной астмы у ребенка в течение первых 10 лет жизни [31].

Данные исследований и обширный опыт клинического применения ИНГКС доказали их высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с АР и другими заболеваниями. Однако необходимо учитывать, что эти препараты способны вызывать нежелательные эффекты – как местные, так и системные (редко). В связи с этим надо остановиться на позиции Американской коллегии специалистов по аллергии, бронхиальной астме и иммунологии, которая высказалась против придания ИНГКС статуса безрецептурных препаратов [32]. Обосновывая это мнение, эксперты указывают на риск местных НЭ, а также неблагоприятного действия на костный метаболизм, линейный рост у детей и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Пациенты, которым назначаются ИНГКС, должны инструктироваться врачами и в дальнейшем находиться под регулярным наблюдением, так как индивидуальная чувствительность к НЭ может сильно варьировать, сами НЭ могут развиваться незаметно, и существует риск суммации дозы при использовании других топических ГКС для лечения сопутствующих заболеваний.

Список литературы

- Weiner J.M. et al. // BMJ. 1998. V. 317. № 7173. P. 1624.
- Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Geneva, 2008.
- Bhatia S. et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005. V. 131. № 3. P. 223.
- Lange B. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005. V. 95. № 3. P. 272.
- Di Lorenzo G. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2004. V. 34. № 2. P. 259.
- Barnes M.L. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2006. V. 36. № 5. P. 676.
- Anolik R. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2008. V. 100. № 3. P. 264.
- Selner J.C. et al. // Clin. Ther. 1995. V. 17. № 6. P. 1099.
- Meltzer E.O. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001. V. 86. № 3. P. 286.
- Dykewicz M.S. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003. V. 91. № 1. P. 44.
- Scadding G. et al. // Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 2010. V. 10. № 1. P. 87.
- Anolik R. et al. // Int. Arch. Allergy Immunol. 2008. V. 147. № 4. P. 323.
- Naclerio R. et al. // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008. V. 138. № 2. P. 129.
- Benitez P. et al. // Laryngoscope. 2006. V. 116. № 5. P. 770.
- Ellis A.K., Keith P.K. // Clin. Allergy Immunol. 2007. V. 19. P. 87.
- Demoly P. // Am. J. Otolaryngol. 2008. V. 29. № 6. P. 403.
- Ryan D. // Prim. Care Respir. J. 2008. V. 17. № 3. P. 148.
- Zalmanovici A., Yaphe J. // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. V. 4. CD005149.
- Varricchio A. et al. // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2009. V. 23. № 2. P. 95.
- Ревякина В.А. и др. // Рос. аллергол. журн. 2006. № 5. С. 71.
- Kheirandish-Gozal L., Gozal D. // Pediatrics. 2008. V. 122. № 1. P. 149.
- Craig T.J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. V. 116. № 6. P. 1264.
- Jacobs R. et al. // Allergy Asthma Proc. 2009. V. 30. № 2. P. 120.
- Yawn B. // MedGenMed. 2006. V. 8. № 1. P. 23.
- Herman H. // Am. J. Rhinol. 2007. V. 21. № 1. P. 70.
- Meltzer E.O. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2007. V. 98. № 1. P. 12.
- Lipworth B.J., Jackson C.M. // Drug Safety. 2000. V. 23. № 1. P. 11.
- Bruni F.M. et al. // Neuroimmunomodulation. 2009. V. 16. № 5. P. 353.
- Knutsson P.U. et al. // J. Endocrinol. 1995. V. 144. P. 301.
- Gluck P.A., Gluck J.C. // Curr. Med. Res. Opin. 2005. V. 21. № 7. P. 1075.
- Martel M.J. et al. // Am. J. Epidemiol. 2009. V. 169. № 2. P. 195.
- Bielory L. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. V. 96. № 4. P. 514.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166