

Интраназальный глюкокортикостероид флутиказона пропионат (Назарел) в лечении аллергического ринита

О.А. Егорова

Аллергический ринит (АР) является одним из самых распространенных заболеваний, и его частота продолжает расти. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АР составляет в Европе и США до 30%, в Новой Зеландии и Австралии – около 40%, в России – 25% [1, 2].

Аллергический ринит является предвестником и predisposing фактором развития других, зачастую тяжелых заболеваний. У 80% больных **бронхиальной астмой (БА)** имеется сопутствующий АР, и примерно 40% пациентов с АР страдают БА, поэтому АР считается фактором риска развития БА [3]. Почти в четверти случаев АР приводит к развитию острого и хронического отита, а у трети больных он способствует возникновению хронического риносинусита. Постоянная заложенность носа, ринорея, нарушение сна приводят к снижению физической, профессиональной и социальной активности больных и резко снижают их качество жизни. Особенно актуальна проблема АР у детей, так как это заболевание может нарушать адаптацию ребенка в обществе. Следует также учитывать, что нередко для устранения симптомов АР пациенты занимаются самолечением и бесконтрольно принимают лекарственные препараты, вызывающие ряд нежелательных эффектов.

За последние годы появились новые данные, которые расширили представления об эпидемиологии, диагностике и лечении АР. В 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения на основе предложений совета экспертов были разработаны рекомендации по проблеме АР под названием **ARIA** (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – “Аллергический ринит и его влияние на астму”) [4]. В них указывалось на связь АР с патологией околоносовых пазух, уха и нижних дыхательных путей. Этот документ лег в основу протокола ведения больных АР и сопутствующими заболеваниями в России [5]. Позже программа ARIA была пересмотрена, и в 2008 г. была опубликована ее новая редакция [6].

В рекомендациях ARIA принята концепция “единая дыхательная система, единая болезнь” и предложена новая

классификация АР, основанная на определении длительности симптомов и оценке влияния АР на качество жизни больных [6]. При этом выделяют интермиттирующий и персистирующий АР (эти понятия нельзя считать синонимами сезонного и круглогодичного АР). При интермиттирующем АР проявления ринита беспокоят больного менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в год. При персистирующем АР симптомы заболевания отмечаются более 4 дней в неделю и более 4 нед в год. По тяжести АР подразделяют на легкий и среднетяжелый/тяжелый.

Основная цель **терапии АР** – облегчение симптомов болезни. Комплекс лечебных мероприятий включает элиминацию аллергенов, медикаментозную терапию, специфическую иммунотерапию и обучение пациентов. Эффективность различных классов лекарственных препаратов в отношении симптомов АР представлена в табл. 1.

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) – препараты выбора в лечении АР. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что **глюкокортикостероиды (ГКС)** воздействуют практически на все звенья патогенеза АР [8]. Их терапевтический эффект при АР связывают с противовоспалительным и десенсибилизирующим действием.

ГКС тормозят синтез целого ряда цитокинов: интерлейкинов 1, 3, 4, 5, 6, 13, фактора некроза опухоли α и др. Кроме того, ГКС уменьшают синтез оксида азота, оказывающего выраженное провоспалительное действие. Под влиянием ГКС снижается активность генов, отвечающих за синтез других провоспалительных молекул: циклооксигеназы, фосфолипазы A_2 и эндотелина-1, тормозится экспрессия молекул адгезии ICAM-1 и селектина Е. На клеточном уровне ГКС уменьшают количество тучных клеток, базофилов и выделяемых ими медиаторов, а также содержание эозинофилов и их продуктов в слизистой оболочке полости носа. ГКС также влияют на процесс апоптоза, снижая продолжительность жизни эозинофилов; уменьшают количество клеток Лангерганса и угнетают захват и транспортировку антигенов этими клетками; снижают содержание Т-лимфоцитов в эпителии; ингибируют продукцию лейкотриенов и иммуноглобулина Е в слизистой оболочке. ГКС угнетают секрецию слизи и уменьшают повышенную проницаемость сосудов (формирование отека). Кроме то-

Ольга Анатольевна Егорова – канд. мед. наук, ассистент кафедры оториноларингологии Смоленской государственной медицинской академии.

Таблица 1. Влияние различных классов лекарственных препаратов на отдельные симптомы АР [7]

Класс препаратов	Зуд/чихание	Выделения из носа	Заложенность носа	Нарушение обоняния
Пероральные H ₁ -блокаторы	+++	++	+/-	-
Топические H ₁ -блокаторы	+++	++	+	-
Кромоны	+	+	+/-	-
Интраназальные глюкокортикостероиды	+++	+++	++	+
Топические деконгестанты	-	-	+++	-

Обозначения: “-”, “+” ... “+++” – наличие и выраженность эффекта.

го, они снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки к гистамину и механическим раздражителям, т.е. в определенной степени воздействуют на неспецифическую назальную гиперреактивность.

Возможность топического использования ГКС коренным образом изменила тактику ведения пациентов с аллергическими заболеваниями. Местные ГКС одновременно тормозят как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа и уменьшают все симптомы аллергического воспаления без риска возникновения серьезных нежелательных явлений (НЯ), свойственных системным ГКС. Преимуществом интраназальных ГКС перед пероральными является минимальный риск системных НЯ при создании адекватных концентраций лекарства в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР [4]. Результаты клинических исследований и метаанализов позволяют считать ИНГКС самыми эффективными средствами для лечения АР и рассматривать их в качестве препаратов первого ряда при этом заболевании [9, 10].

Современные ИНГКС обладают низкой биодоступностью, благодаря чему хорошо переносятся больными. После интраназального введения основная часть препарата (до 96%) в течение 20–30 мин переносится в глотку с помощью ресничек слизистой оболочки носа, откуда поступает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и подвергается абсорбции. Биодоступность из ЖКТ и со слизистой оболочки носа является важной характеристикой ИНГКС, которая в значительной степени определяет терапевтический индекс – соотношение местной противовоспалительной активности и риска системных НЯ [12].

Благодаря выраженному противовоспалительному действию ИНГКС более эффективны, чем антигистаминные препараты и интраназальные кромоны. Начало клинического действия ИНГКС приходится на 2–3-й день лечения, а максимальный эффект развивается через несколько дней от начала лечения и сохраняется на протяжении всего курса терапии.

Назарел является первым генерическим представителем интраназального **флутиказона пропионата** (ФП). Препарат показан для лечения всех форм АР как у взрослых, так и у детей в возрасте от 4 лет благодаря выраженному противовоспалительному, противоотечному и противоаллергическому действию. Назарел уменьшает зуд в носу, чихание, выделения и заложенность носа, неприят-

ные ощущения в области околоносовых пазух, а также облегчает глазные симптомы, связанные с АР. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч после однократного применения.

Назарел характеризуется хорошей безопасностью и переносимостью. При применении в терапевтических дозах ФП не проявляет системного действия и практически не оказывает влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. После интраназального введения в дозе 200 мкг/сут максимальная концентрация ФП в плазме крови у большинства пациентов находится ниже уровня определения (<0,01 нг/мл). Абсорбция со слизистой оболочки носа крайне мала из-за низкой растворимости ФП в воде (вследствие этого большая часть дозы проглатывается). При пероральном приеме ФП в кровь поступает менее 1% дозы вследствие низкой абсорбции и пресистемного метаболизма. Этими причинами обусловлена крайне низкая суммарная абсорбция препарата со слизистой оболочки носа и ЖКТ. Сравнительная биодоступность ГКС при интраназальном введении представлена в табл. 2 [11]. Флутиказона пропионат метаболизируется в печени и выводится главным образом через кишечник.

Нежелательные явления при применении Назарела встречаются относительно редко [1]. Возможны НЯ со стороны носа и глотки: сухость и раздражение в носоглотке, неприятный привкус и запах, жжение, заложенность носа, носовые кровотечения, очень редко – перфорация носовой перегородки. Обычно такие явления наблюдаются у пациентов, которые ранее перенесли хирургическое вмешательство в полости носа. В единичных случаях отмеча-

Таблица 2. Биодоступность ИНГКС

Препарат	Биодоступность, %	
	при абсорбции из ЖКТ	при абсорбции из дыхательных путей
Беклометазона дипропионат	20–25	44
Будесонид	11	34
Мометазона фураат	<1	<0,1
Триамцинолона ацетонид	10,6–23	Нет данных
Флунизолид	21	40–50
Флутиказона пропионат	<1	0,5–2

ется головная боль, кожные высыпания, очень редко – анафилактические реакции, бронхоспазм, ангионевротический отек.

Взрослым и детям старше 12 лет Назарел назначают по 2 дозы (по 50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (обычно утром). В некоторых случаях необходимо вводить по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в сутки (максимальная суточная доза – 400 мкг). После достижения терапевтического эффекта можно применять поддерживающую дозу – по 50 мкг 1 раз в сутки в каждый носовой ход (100 мкг/сут). Максимальная суточная доза не должна превышать 400 мкг. Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется. Детям в возрасте от 4 до 12 лет Назарел назначают по 1 дозе (50 мкг) 1 раз в сутки в каждый носовой ход. Максимальная суточная доза не должна превышать 200 мкг. Необходимо применять минимальную дозировку, обеспечивающую эффективное устранение симптомов.

Для достижения полного терапевтического эффекта Назарел следует применять регулярно. Симптомов острой или хронической передозировки препарата не зарегистрировано. При интраназальном введении добровольцам ФП по 2000 мкг 2 раза в сутки в течение 7 дней не было обнаружено какого-либо влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

С целью доказательства эквивалентности генерического препарата ФП Назарела и оригинального препарата ФП было проведено несколько клинических исследований. Многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования показали сопоставимую с оригинальным ФП биологическую и терапевтическую активность Назарела, а также отсутствие каких-либо отличий по спектру и выраженности НЯ.

В 2005 г. в США было проведено рандомизированное открытое исследование, в котором сравнивали фармакокинетический профиль и безопасность назального спрея ФП на водной основе FANS (Fluticasone Aqueous Nasal Spray, IVAX Pharmaceuticals, в Россию препарат поставляется под названием Назарел, ТЕВА) с инновационными интраназальными препаратами флутиказона пропионата Фликсоназе (GlaxoSmithKline Ltd., Великобритания) и Флоназе (GlaxoSmithKline Ltd., США) [12]. В исследовании приняли участие 60 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 54 лет. Они получали разовую дозу ФП 800 мкг (8 доз по 50 мкг в каждый носовой ход), превышающую терапевтическую в 2–4 раза, одного из трех исследуемых препаратов в три отдельных дня с интервалом между ними в 2–7 дней. Контроль концентрации ФП в плазме осуществлялся в течение 24 ч после введения препарата со стандартными интервалами. Результаты исследования показали хорошую переносимость Назарела, не отличающуюся от таковой оригинальных препаратов ФП.

С целью изучения терапевтической эквивалентности Назарела и оригинальных препаратов ФП в США было проведено рандомизированное многоцентровое (3 центра) двойное слепое плацебоконтролируемое исследование

[12]. В нем приняли участие 514 пациентов в возрасте старше 12 лет, страдающих сезонным АР и гиперчувствительностью к пыльце горного кедра; исследование проводилось в период поллинии. Назарел (Fluticasone Aqueous Nasal Spray) получали 146 пациентов, Фликсоназе – 148, Флоназе – 146, плацебо – 74. Суточная доза ФП составляла у всех пациентов активных групп 200 мкг, продолжительность лечения – 14 дней. Эффективность терапии оценивали по динамике назальных симптомов АР: заложенности, чихания, ринореи и зуда. Основным критерием эффективности была средняя сумма баллов назальных симптомов (по оценке пациента) за весь период исследования. У всех пациентов, принимавших ФП, произошло достоверное улучшение назальных симптомов по сравнению с исходным уровнем и с группой плацебо, при этом существенных различий между эффективностью трех препаратов ФП не было выявлено ($p = 0,96$). Также не отмечено достоверных отличий по типу, частоте или выраженности НЯ в ходе лечения исследуемыми препаратами. Встречались такие НЯ, как головная боль, чувство жжения в носу и носовые кровотечения, все НЯ были легкими и не потребовали отмены препарата.

Клинический опыт применения Назарела свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности в лечении АР. Обладая выраженным противовоспалительным эффектом, Назарел превосходит по силе действия системные антигистаминные препараты и топические кромоны, эффективно уменьшает выраженность назальных симптомов АР. Также отмечено положительное действие ФП на глазные симптомы у больных АР в сочетании с аллергическим конъюнктивитом [13]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 705 пациентов с АР старше 15 лет, принимавших ФП в дозе 200 мкг 1 раз в сутки в течение 15 дней, показана высокая эффективность препарата [14]. В аналогичном исследовании с участием 206 больных аллергическим риносинуситом выявлено положительное действие ФП на боль и чувство давления в области околоносовых пазух [15].

В России проведено проспективное открытое несравнительное многоцентровое исследование с участием 50 пациентов, страдающих сезонным (25 человек) и круглогодичным (25 человек) АР среднего и тяжелого течения в стадии обострения с сенсibilизацией к пыльцевым или бытовым аллергенам [1]. На фоне терапии Назарелом (200 мкг/сут) отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение ринореи, чихания, зуда, заложенности носа и стекания слизи по задней стенке глотки. Улучшение состояния отмечалось уже к концу 1-й недели приема Назарела, и данная тенденция сохранялась в течение 4 нед наблюдения. Следует отметить, что интраназальное применение Назарела способствовало уменьшению выраженности глазных симптомов у пациентов, страдающих аллергическим конъюнктивитом. Назначение Назарела приводило к нормализации сна и восстановлению работоспособности, улучшая качество жизни пациентов. На фоне терапии Назарелом у

всех пациентов, которые ранее пользовались топическими деконгестантами, удалось сократить частоту их приема вплоть до полной отмены. Данные о высокой эффективности Назарела, полученные при субъективной оценке пациентами, подтверждены объективными методами (эндоскопическое исследование, передняя активная риноманометрия, цитологическое исследование назального секрета). На фоне терапии Назарелом отмечена положительная динамика эндоскопической картины, достоверное уменьшение эозинофилии назального секрета и достоверное улучшение показателей риноманометрии (восстановление суммарного объемного потока и снижение сопротивления воздушному потоку). Нежелательные явления в ходе терапии Назарелом (жжение и сухость в носу, головная боль), отмечавшиеся в 8% случаев, не требовали коррекции дозы или отмены препарата. Данное исследование подтвердило высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость Назарела.

У детей с АР в сочетании с аденоидитом применение ФП позволяет не только снизить выраженность назальной обструкции и других симптомов ринита, но и уменьшить выраженность аденоидных вегетаций, а следовательно, и потребность в хирургическом лечении. Результаты многочисленных исследований, проводившихся у детей, свидетельствуют о том, что применение современных ИНГКС в терапевтических дозах не влияет на линейный рост тела и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [16].

Опыт применения Назарела в России и за рубежом свидетельствует об эффективности препарата при лечении всех форм аллергического ринита, а также при полипозном

риносинусите, острым и хроническом риносинусите (в качестве монотерапии и в комбинации с антибиотиками) и медикаментозном рините, обусловленном чрезмерным применением деконгестантов. С позиций доказательной медицины можно с уверенностью говорить об эффективности и безопасности Назарела и рекомендовать его к широкому применению.

Список литературы

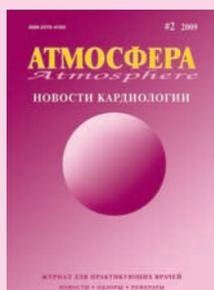
1. Ильина Н.И., Павлова К.С. // Consilium medicum. 2009. № 4. С. 48.
2. Свистушкин В.М. // Consilium medicum. 2009. № 11. С. 34.
3. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: Клинические рекомендации для педиатров. М., 2010.
4. Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Pocket guide. Geneva, 2001.
5. Протокол ведения больных. Аллергический ринит (утв. Минздравоохранения РФ 08.04.2006 г.).
6. ARIA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. WHO initiative. Geneva, 2008.
7. Лопатин А.С. // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 17. С. 761.
8. Лопатин А.С. // Consilium medicum. 2004. № 4. С. 280.
9. Corren J. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. № 4. P. S144.
10. Ушколова Е.А. // Трудный пациент. 2005. № 6. С. 28.
11. Емельянов А.В., Лукьянов С.В. // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М., 2004. С. 93–97.
12. IVAX Pharmaceuticals. Fluticasone Propionate 50 Microgram Nasal Spray: Clinical Review. Miami, 2005.
13. Keith P.K. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2009. V. 103. № 6. P. 539.
14. Arastu R. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003. V. 90. № 5. P. 536.
15. Jacobs R.L. et al. // Allergy Asthma Proc. 2002. V. 23. № 4. P. 259.
16. Brouillette R.T. et al. // J. Pediatr. 2001. V. 138. № 6. P. 838. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 37211