

# Новые возможности терапии аллергического ринита

**К.С. Павлова**

**Аллергический ринит (АР)**, будучи одним из самых распространенных аллергических заболеваний, представляет собой существенную медико-социальную проблему. Распространенность АР в странах мира варьирует от 4 до 32%, а в России – от 10 до 24%. При этом статистические данные о заболеваемости АР не отражают истинной его распространенности, так как не учитывают огромное количество лиц, не обращающихся к врачу, и пациентов, у которых АР не был диагностирован.

У 50–90% больных АР сочетается с аллергическим конъюнктивитом, особенно это характерно для пациентов с пыльцевой аллергией. У детей АР часто сопровождается гипертрофией и воспалением аденоидных вегетаций. Другим осложнением АР является формирование полипов носа, которые даже после радикальных хирургических вмешательств склонны к рецидивам. Для пациентов с АР, особенно сочетающимся с аденоидитом или полипозом, характерны частые вирусные и бактериальные респираторные инфекции с развитием синуситов. Это приводит к необходимости антибактериальной терапии, неоднократных рентгенологических исследований, нередко – пункций пазух и госпитализации. Нередко АР сочетается с серозным средним отитом и евстахиитом.

По данным разных авторов 30–50% больных АР страдают **бронхиальной астмой (БА)**, в то же время 55–85% больных БА отмечают симптомы АР. В части случаев АР предшествует дебюту БА, в других оба заболевания начинаются одновременно. Существует взаимосвязь между выраженностью симптомов АР и тяжестью проявлений БА.

Физический дискомфорт, вызванный симптомами АР и сопутствующими заболеваниями, мешает учебе у детей и работе у взрослых, существенно ухудшая качество жизни больных.

Проведенный в Институте иммунологии ФМБА России **ретроспективный анализ** показал, что, за редким исключением, атопические заболевания, начинаясь с легких проявлений АР, имеют тенденцию к утяжелению. Проявления **круглогодичного (бытового) АР** обычно неярко выражены в отсутствие массивной провокации (например, контакта с домашними животными), и пациент со временем адаптируется к ним. Часто проявления АР пациенты расценивают как “простудные” и бесконтрольно используют сосудосуживающие капли, что приводит к развитию

медикаментозного ринита. Более половины больных со временем (через 7–11 лет) отметили ухудшение течения круглогодичного АР: симптомы стали более выраженными и постоянными, а терапия – малоэффективной. Почти у 30% больных (в среднем через 7–10 лет) присоединились кашель и удушье, и у 25% впоследствии была диагностирована БА.

Пациенты с **сезонным АР** отмечали постепенное увеличение продолжительности обострения, а у 25% заболевание стало носить круглогодичный характер. У части больных (10%) с исходно имевшейся бытовой и эпидермальной сенсибилизацией, наоборот, с течением времени появились симптомы пыльцевой аллергии.

Следует отметить низкий уровень обращаемости больных к врачу на ранних стадиях АР и позднее направление пациентов к аллергологу (спустя 6–13 лет от дебюта заболевания). Некоторые пациенты длительное время наблюдались у ЛОР-врача по поводу сопутствующей патологии (аденоидит, искривление носовой перегородки, хронический гайморит) и получали неадекватное лечение, в том числе хирургическое, не приводившее к желаемому результату. Многие пациенты длительное время прибегали к самолечению, как правило, с чрезмерным употреблением деконгестантов и антигистаминных препаратов первого поколения.

## Лечение АР

Обследование и лечение больных АР должно проводиться параллельно оториноларингологом и аллергологом, что позволит обеспечить оптимальный подход к терапии АР. За последние 10 лет был принят ряд международных и национальных согласительных документов, согласно которым лечение АР включает мероприятия по элиминации аллергенов, рациональную медикаментозную терапию и аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

Больные персистирующим АР должны быть тщательно обследованы на наличие БА, а у пациентов с БА необходимо проводить диагностику АР. Ранняя диагностика АР позволяет не только своевременно назначить адекватную терапию, но и в некоторых случаях предотвратить утяжеление заболевания и развитие БА. У больных БА в сочетании с АР важно использовать комбинированное лечение верхних и нижних дыхательных путей.

**Элиминация причинно-значимых аллергенов** относится к этиопатогенетическим методам лечения аллергических заболеваний. В большинстве случаев полное исключение контакта с аллергеном невозможно, однако даже

**Ксения Сергеевна Павлова** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела клинко-эпидемиологических исследований Института иммунологии ФМБА России.

частичная элиминация аллергена облегчает течение заболевания и уменьшает потребность в лекарственной терапии. Особое внимание следует уделять этим мероприятиям, когда существуют ограничения для приема лекарственных препаратов (беременность, ранний детский возраст, наличие сопутствующей патологии). Помимо общеизвестных мер (ежедневная влажная уборка, исключение контакта с домашними животными, использование специальных фильтров и т.д.) особое значение в последнее время придается медикаментозной элиминации – применению солевых растворов или топических сорбентов в виде “назального душа”.

**Аллерген-специфическая иммунотерапия** является высокоэффективным методом лечения пациентов с АР и атопической БА. Воздействуя на все звенья патогенеза АР, АСИТ приводит к уменьшению симптомов и потребности в лекарствах и предотвращает переход легких форм болезни в тяжелые (в том числе развитие БА у больных АР). АСИТ не является альтернативой медикаментозной терапии, эти два метода дополняют друг друга, повышая эффективность лечения. Учитывая уникальность профилактического действия АСИТ, которая ограничивает расширение спектра сенсибилизации и прогрессирование патологического процесса, необходимо начинать ее как можно раньше.

**Медикаментозное лечение** занимает важнейшее место в контроле симптомов АР. В качестве первой линии медикаментозной терапии АР международные и национальные руководства рекомендуют применение неседативных антигистаминных препаратов (II поколения) и интраназальных **глюкокортикостероидов** (ГКС). Эффективность кромонов оценивается существенно ниже. В качестве симптоматической терапии часто используются деконгестанты, но курс лечения не должен превышать 10 дней из-за риска развития медикаментозного ринита с усилением заложенности носа.

В детской практике предлагается придерживаться тех же подходов к лечению АР, что и у взрослых, но у детей младших возрастных групп существуют определенные ограничения по применению некоторых препаратов. Кроме того, при диагностике и терапии АР у детей необходимо учитывать их анатомо-физиологические особенности.

### Интраназальные ГКС

**Интраназальные ГКС** (ИНГКС) являются высокоэффективными средствами для лечения таких заболеваний, как сезонный и круглогодичный АР, полипоз носа, неаллергический ринит с эозинофильным компонентом, риносинусит (в комбинации с антибиотиками), медикаментозный ринит и др.

В последние десятилетия сформировалось представление о **двухэтапной модели действия ГКС**. Согласно ей ГКС путем пассивной диффузии проникают через клеточную мембрану в цитоплазму, где связываются с рецепторами. Образовавшийся комплекс ГКС–рецептор перемещается в клеточное ядро, где связывается с ко-активиру-

ющими молекулами и чувствительным элементом генов, обуславливая геномный эффект ГКС. В результате активируется транскрипция генов и образование белков, обладающих противовоспалительными эффектами (липокортин-1,  $\beta_2$ -адренорецепторов, нейтральной эндопептидазы и др.). Внегеномный эффект ГКС заключается в том, что комплексы ГКС–рецептор взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий протеин-1, ядерный фактор  $\kappa B$  и др.), активированными под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов. Результатом становится торможение транскрипции провоспалительных генов и уменьшение синтеза провоспалительных субстанций (цитокинов, оксида азота, фосфолипазы  $A_2$ , молекул адгезии лейкоцитов и др.).

Эти молекулярные механизмы лежат в основе противоаллергического и противовоспалительного действия ГКС на большинство клеток, вовлеченных в аллергический процесс. В конечном счете в зоне аллергического воспаления уменьшается содержание тучных клеток, базофилов и эозинофилов, снижается проницаемость сосудов и секреция слизи. ГКС эффективно подавляют тканевую (назальную и бронхиальную) специфическую и неспецифическую гиперреактивность.

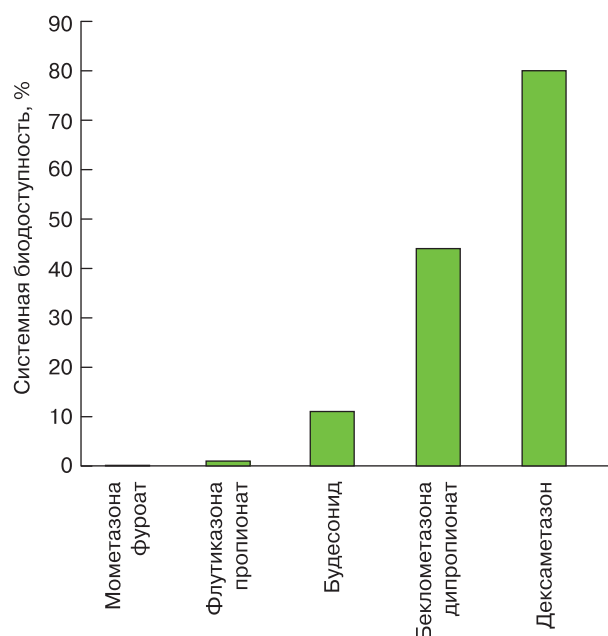
Современные топические ГКС обладают высокой липофильностью (для лучшего проникновения через мембрану клетки) и высокой аффинностью к рецептору, что обеспечивает оптимальную местную противовоспалительную активность, а также низкой системной биодоступностью, которая снижает риск системных **нежелательных эффектов** (НЭ).

Многолетний клинический опыт применения ИНГКС показал их высокую эффективность и безопасность при лечении **сезонного и круглогодичного АР**. ИНГКС обладают более выраженным противовоспалительным действием по сравнению с системными антигистаминными препаратами и топическими кромонами; они эффективно уменьшают зуд, чихание, ринорею и заложенность носа. Отмечено положительное действие ИНГКС на глазные симптомы у больных АР, сочетающимся с аллергическим конъюнктивитом.

Применение ИНГКС у детей с АР и **аденоидитом** позволяет не только снизить выраженность назальной обструкции и других симптомов ринита, но и уменьшить гипертрофию аденоидных вегетаций. Существуют публикации об эффективном применении ИНГКС у больных с гипертрофией аденоидных вегетаций в отсутствие атопии и АР.

Назначение ИНГКС при легких формах **полипоза носа** позволяет уменьшить размер полипов (вплоть до полного исчезновения), при всех формах – уменьшить отек, ринорею, локальное воспаление и улучшить носовое дыхание. Назначение ИНГКС после оперативных вмешательств существенно снижает риск рецидива заболевания.

В Российской Федерации разрешены к применению следующие ИНГКС: беклометазона дипропионат (у детей с 6 лет), будесонид (с 6 лет), мометазона фураат (у детей



**Рис. 1.** Системная биодоступность ИНГКС.

с 2 лет) и флутиказона пропионат (ФП, разрешен с 4 лет).

**Безопасность ИНГКС** и вероятность развития системных НЭ определяется их системной биодоступностью и уровнем инактивации при первичном прохождении через печень. Среди современных ИНГКС наиболее быстрой и полной инактивацией характеризуются препараты мометазона фурата и ФП, у которых биодоступность не превышает 2% (рис. 1). Согласно международным рекомендациям ARIA (2008 г.) у детей необходимо ограничивать применение ИНГКС с высокой биодоступностью, таких как будесонид и беклометазона дипропионат. Также при назначении терапии необходимо учитывать высокую биодоступность дексаметазона (более 80%), который входит в состав многих комбинированных топических препаратов для лечения воспалительных заболеваний носоглотки.

**Местные НЭ** одинаковы для всей группы ИНГКС и возникают в 5–10% случаев, наиболее часто встречаются чихание, жжение, раздражение слизистой оболочки носа, головная боль и носовые кровотечения. В большинстве случаев НЭ слабо выражены и не требуют отмены препарата. В очень редких случаях при неправильном применении ИНГКС (при направлении струи не на латеральную стенку, а на перегородку носа) может произойти перфорация носовой перегородки. Предпочтительно применение водных растворов ИНГКС, так как они вызывают меньшее раздражение слизистой оболочки.

Многочисленные исследования, проводившиеся у детей, показали, что применение современных ИНГКС в терапевтических дозах не влияет на линейный рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Тем не менее ИНГКС следует назначать в минимально необходимых дозах и при длительном применении контролировать рост

ребенка. В педиатрической практике препаратами выбора среди ИНГКС являются препараты с низкой биодоступностью, такие как мометазона фураат и флутиказона пропионат (с учетом возрастных ограничений).

### Особенности Назарела

Назарел – это дженерический интраназальный флутиказона пропионат (50 мкг в разовой дозе), выпускаемый компанией ТЕВА (Израиль). Назарел обладает противовоспалительным, противоотечным и противоаллергическим действием и показан для лечения сезонного и круглогодичного АР у взрослых и детей с 4 лет. Взрослым пациентам и детям старше 12 лет Назарел рекомендуется назначать по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход один раз в сутки, желательно утром (максимальная суточная доза не должна превышать 400 мкг), а после достижения терапевтического эффекта можно вводить поддерживающую дозу – по 50 мкг в сутки в каждый носовой ход. Детям в возрасте 4–12 лет препарат назначают по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход один раз в сутки (максимальная суточная доза не должна превышать 200 мкг). Противоаллергический эффект проявляется уже через 2–4 ч после первого применения. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч после однократного введения. При интраназальном введении ФП добровольцам в дозировках, превышающих терапевтические в 20 раз (по 2 мг два раза в сутки в течение 7 дней), сывороточная концентрация препарата не превысила предел обнаружения (0,05 мкг/л) и не было обнаружено какого-либо влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

Преимуществами Назарела являются оптимальное содержание ФП в разовой дозе (50 мкг), позволяющее легко корректировать и минимизировать терапевтическое воздействие, и возможность однократного приема в сутки, что повышает комплаинс больных. Также преимуществом Назарела по сравнению с аналогами является его экономическая доступность для пациентов.

С учетом существующих у некоторых врачей сомнений относительно эффективности дженерических препаратов в сравнении с оригинальными было проведено несколько клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность Назарела.

В США было проведено рандомизированное открытое перекрестное исследование, сравнивавшее **фармакокинетический профиль и безопасность Назарела** (ТЕВА, в США поставляется под торговой маркой FANS) с инновационными препаратами флутиказона пропионата Фликсоназе (GlaxoSmithKline Ltd., Великобритания) и Флоназе (GlaxoSmithKline Ltd., США). В исследовании приняли участие 60 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 54 лет. Добровольцы получали разовую дозу ФП, превышающую максимальную терапевтическую в 2 раза, – 800 мкг (8 инсуффляций по 50 мкг в каждый носовой ход) одного из исследуемых препаратов в три отдельных приема с интервалом между ними 2–7 сут. Контроль концентрации ФП в

плазме осуществлялся в течение 24 ч после введения препарата.

**Биоэквивалентность всех трех препаратов ФП** была статистически достоверно подтверждена по следующим параметрам:

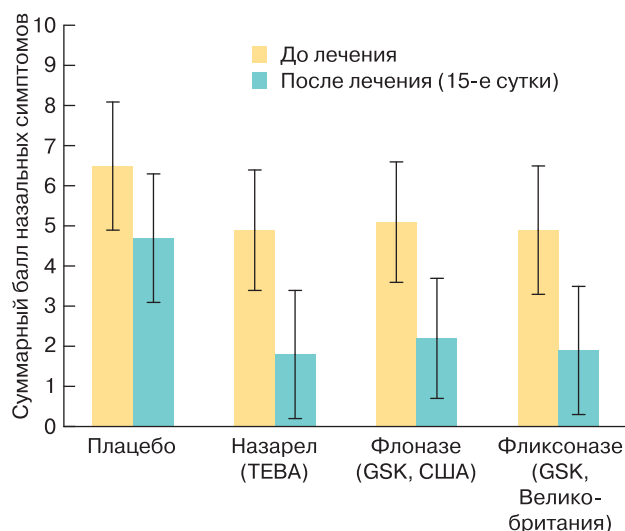
- максимальная концентрация ФП в плазме;
- время достижения максимальной концентрации в плазме;
- период полувыведения из плазмы;
- период выведения из плазмы (время до последней обнаруживаемой концентрации).

Безопасность оценивали с учетом данных физикально-го обследования, ЭКГ, лабораторных анализов и наличия НЭ. Все три препарата переносились хорошо, серьезных или неожиданных НЭ не наблюдалось. Наиболее часто встречались головная боль и местные НЭ (назальный дискомфорт, носовое кровотечение и фарингит), которые были легкими или умеренными. Между препаратами не выявлено каких-либо достоверных различий по типу, выраженности и частоте возникновения НЭ. Отклонений результатов клинко-инструментального обследования не было обнаружено ни в одном случае.

**Терапевтическая эквивалентность Назарела и инновационных препаратов ФП** (Фликсоназе и Флоназе, GlaxoSmithKline) изучалась также у пациентов старше 12 лет ( $n = 514$ ) с сезонным АР (аллергия к пыльце горного кедра). Данное рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование проводилось в США. Пациенты в период цветения горного кедра в течение 14 дней получали один из препаратов ФП в суточной дозе 200 мкг или плацебо. Эффективность терапии оценивали по динамике основных назальных симптомов (заложенность носа, чихание, ринорея, зуд), а первичной конечной точкой служил средний суммарный балл назальных симптомов. Во всех трех группах, получавших ФП, произошло достоверное улучшение назальных симптомов по сравнению с исходным уровнем и с группой плацебо, при этом не было существенных различий между эффективностью разных препаратов ФП (рис. 2). Также не было отмечено достоверных отличий по типу, выраженности или частоте возникновения НЭ в ходе лечения исследуемыми препаратами ФП.

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали биологическую и терапевтическую эквивалентность дженерического (Назарел, ТЕБА) и инновационного (Фликсоназе/Флоназе, GlaxoSmithKline) флутиказона пропионата.

В России с целью оценки **эффективности и безопасности Назарела у больных АР** было проведено проспективное открытое несравнительное многоцентровое исследование (в Институте иммунологии ФМБА России под рук. проф. Н.И. Ильиной и в отделении оториноларингологии ЦКБ УДП РФ под рук. проф. В.С. Козлова). В исследовании приняли участие 50 пациентов, страдающих сезонным (25 человек) или круглогодичным АР (25 человек) средне-



**Рис. 2.** Изучение терапевтической эквивалентности дженерического и инновационного ФП. Во всех группах ФП динамика на фоне лечения и ее различия по сравнению с группой плацебо достоверны.

тяжелого и тяжелого течения в стадии обострения. Суточная доза ФП (Назарел, ТЕБА) составила 200 мкг, продолжительность лечения – 28 дней. На фоне терапии Назарелом было отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение ринореи, заложенности носа, чихания, зуда и стекания слизи по задней стенке глотки. Улучшение состояния отмечалось уже к концу первой недели лечения, и данная тенденция сохранялась в течение 4 нед наблюдения. Интраназальное применение Назарела также способствовало уменьшению выраженности глазных симптомов у пациентов, страдающих аллергическим конъюнктивитом. Назначение Назарела приводило к нормализации трудоспособности и сна, улучшая качество жизни пациентов. На фоне терапии у всех пациентов, исходно пользовавшихся топическими деконгестантами, удалось сократить кратность их приема вплоть до полной отмены.

Данные о высокой эффективности Назарела при АР, полученные при самооценке пациентами, были подтверждены объективно – результатами эндоскопического исследования полости носа, передней активной риноманометрии и цитологического исследования назального секрета. На фоне терапии Назарелом были отмечены положительная динамика эндоскопической картины, достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение эозинофилии назального секрета и улучшение показателей риноманометрии (восстановление суммарного объемного потока и снижение суммарного сопротивления).

Безопасность препарата оценивалась на основании жалоб пациентов и данных физикального и лабораторного обследования. В целом переносимость Назарела была хорошей. Наблюдавшиеся в ходе терапии НЭ (местные реакции в виде жжения и сухости в носу, головная боль) характерны для всей группы ИНГКС. Они отмечались у



небольшого числа пациентов (8%) и самостоятельно прошли на фоне продолжающейся терапии или после отмены препарата.

### Заключение

При выборе терапии АР, особенно у детей, необходимо руководствоваться принципами безопасности и с помощью реабилитационных программ сводить медикаментозное воздействие к минимуму. Ранняя диагностика и комплексный подход к терапии АР позволяют не только контролировать симптомы заболевания, но также предотвращать утяжеление ринита, присоединение новых симптомов и развитие БА.

Опыт применения Назарела (флутиказона пропионат, ТЕВА) в России и за рубежом свидетельствует о том, что препарат хорошо контролирует назофарингеальные симптомы АР, способствует уменьшению выраженности глазных симптомов при сопутствующем аллергическом конъюнктивите и приводит к улучшению качества жизни. Высокая безопасность делает возможным применение Назарела в педиатрической практике (с 4-летнего возраста). Назарел может быть рекомендован в качестве монотерапии у больных легким и среднетяжелым АР и в составе комплексной терапии у больных тяжелым АР. Также можно рекомендовать Назарел для комплексной терапии медикаментозного ринита, обусловленного чрезмерным применением топических деконгестантов.

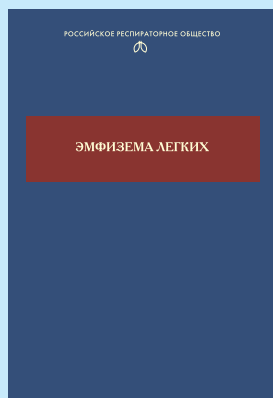
Комплайнс пациента к определенному виду терапии зависит от ее эффективности и безопасности, а также от

удобства применения и стоимости препарата. Появление высокоэффективных и безопасных дженерических препаратов, одним из которых является Назарел, повышает доступность качественного лечения для большего числа пациентов с АР.

### Рекомендуемая литература

- Гущин И.С. и др. Аллергический ринит: Пособие для врачей. М., 2002.
- Ильина Н.И. и др. // Рос. аллергол. журн. 2009. № 1. С. 85.
- Карпова Е.П. Лечение аллергического ринита у детей. М., 2007.
- Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
- Лопатин А.С. и др. // Consilium Medicum. 2001. Прилож. С. 33.
- Международный консенсус в лечении аллергического ринита (Версия Европейской академии алергологии и клинической иммунологии, 2000) // Рос. ринология. 2000. № 3. С. 5.
- Ревакина В.А. // Лечащий врач. 2001. № 3. С. 22.
- Хаитов Р.М. и др. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. М., 2007.
- Allen D.B. et al. // Allergy Asthma Proc. 2002. V. 23. P. 407.
- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update // Allergy. 2008. V. 63. Suppl. 86. P. 1.
- IVAX Pharmaceuticals. Fluticasone propionate 50 microgram nasal spray. The clinical review. Data on file. 2005.
- Rather P.H. et al. // J. Fam. Pract. 1998. V. 47. P. 118.
- Vargas R. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. V. 102. P. 191.
- WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // Allergy. 1998. V. 53. Suppl. 44. P. 1. ●

## Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



### Эмфизема легких: Монография / Под ред. Аверьянова А.В. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Вторая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с эмфиземой легких. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, лечение. Представлено описание гетерогенных форм эмфиземы легких – у больных хронической обструктивной болезнью легких, с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина, синдромом Маклеода, в детской популяции, старческой эмфиземы. В монографии обсуждаются современные технологии хирургического лечения эмфиземы, включая трансплантацию и эндобронхиальную редукцию объема легких. 136 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.*

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)