

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

аллергология и иммунология
№1, 2018



*Ambrosia
artemisiifolia*

№

6

Из первых уст:
профессор
Н.М. НЕНАШЕВА
о методах диагностики
аллергических
заболеваний
и перспективах развития
аллергологии как науки

4

Место антагонистов
лейкотриеновых
рецепторов
в схеме лечения
бронхиальной астмы

8

Режим применения
антигистаминных
препаратов
второго поколения
при хронической
крапивнице

58



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ДЫШИ. ЖИВИ. БУДЬ ЗДОРОВ

ТАФЕН® НАЗАЛЬ

Будесонид



- Профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов¹
- Профилактика и лечение вазомоторных ринитов¹
- Носовые полипы¹



МОНТЕЛАР®

Монтелукаст



- Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей с 2-х лет^{2,*}
- Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита²
- Предупреждения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой²
- Лечение бронхиальной астмы у пациентов старше 6 лет с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте^{2,**}

Реклама

Краткие инструкции по медицинскому применению препаратов Монтелар® и Тафен® НАЗАЛЬ:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ТАФЕН® НАЗАЛЬ

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: будесонид. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Спрей назальный дозированный. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Глюкокортикостероид. для местного применения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов; профилактика и лечение вазомоторных ринитов; носовые полипы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к будесониду или вспомогательным веществам препарата; активная форма туберкулеза легких; период лактации; детский возраст до 6 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Взрослые и дети старше 6 лет: первоначально 2 дозы по 50 мкг будесонида в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 1 дозу в каждый носовой ход 2 раза в сутки или 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки, утром. Поддерживающая доза должна быть самой низкой эффективной дозой, снимающей симптомы ринита. Максимальная разовая доза 200 мкг (по 100 мкг в каждый носовой ход), максимальная суточная доза 400 мкг в течение не более 3-х месяцев. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: В начале терапии в течение короткого периода времени могут наблюдаться следующие явления: ринорея и образование корок на слизистой, носовое кровотечение. Раздражение слизистой оболочки полости носа, чихание после первого применения препарата, диспноэ, охриплость голоса, свистящее дыхание, боль в полости носа, кровавистые выделения из носа, сухость слизистой оболочки горла.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: МОНТЕЛАР®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Монтелукаст. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки жевательные 4 и 5 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство - лейкотриеновых рецепторов блокатор. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей и взрослых, включая: предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания (от 2-х лет и старше); лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (от 6-ти лет и старше); предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (от 2-х лет и старше). Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита у пациентов в возрасте 2 лет и старше. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 2-х лет (для дозировки 4 мг) и до 6-ти лет (для дозировки 5 мг); фенилкетонурия (для дозировки 4 мг и 5 мг); редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 15 лет (для таблеток покрытых пленочной оболочкой 10 мг). ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: Назначение препарата Монтелар® при беременности и в период лактации возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат Монтелар® принимают внутрь 1 раз/сут, перед сном. Препарат назначается детям под наблюдением взрослых. Для детей от 2 лет до 5 лет: одна жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки, перед сном. Для детей от 6 до 14 лет: одна жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки, перед сном. Для лечения бронхиальной астмы, облегчения симптомов аллергического ринита у детей от 15 лет и взрослых: по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки перед сном. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Головная боль; инфекции верхних дыхательных путей; сыпь; боль в области живота, диарея, тошнота, рвота, панкреатит; повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза, АСТ); гипертермия. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Рекомендуется продолжать прием монтелукаста и после достижения значимого улучшения. Монтелукаст не рекомендуется применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении бронхиальной астмы пациентам следует применять лекарственные препараты экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционные бета2-адреномиметики короткого действия). Таблетки жевательные содержат краситель красный очаровательный (Allura red), что может вызвать аллергические реакции.

¹ Инструкция по применению препарата Тафен® НАЗАЛЬ. ² Инструкция по применению препарата Монтелар®.

* для детей 2-х лет и старше применяется дозировка 4 мг, 6-14 лет - 5 мг, для детей, старше 15 лет и взрослых - 10 мг. ** для детей 6-14 лет применяется дозировка 5 мг, для детей, старше 15 лет и взрослых - 10 мг.

Эффективная
фармакотерапия. 6/2018.
Аллергология
и иммунология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Аллергология и иммунология»

Н.Г. АСТАФЬЕВА, Д.В. БИТЕЕВА,

О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА,

О.М. КУРБАЧЕВА, Н.М. НЕНАШЕВА,

В.А. РЕВЯКИНА, Ю.С. СМОЛКИН,

Г.Д. ТАРАСОВА, Е.П. ТЕРЕХОВА,

Д.С. ФОМИНА, Р.М. ХАИТОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы

В. ВОЙЛАКОВ (v.voylakov@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 7500 экз.

Выходит 3 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Н.М. НЕНАШЕВА:

«Персонализированная медицина – это новый подход к лечению и профилактике заболеваний, учитывающий прежде всего индивидуальные различия в генах и образе жизни»

4

Клиническая эффективность

Н.М. НЕНАШЕВА

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы: кому, когда, как долго

8

Лекции для врачей

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

Актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля легкой бронхиальной астмы

20

Е.П. ТЕРЕХОВА, О.С. БОДНЯ, Д.В. ТЕРЕХОВ, Н.М. НЕНАШЕВА
Возможности небулайзерной терапии бронхиальной астмы

30

Н.М. НЕНАШЕВА

Лечение аллергического ринита с позиции новых международных руководств: роль топической комбинированной терапии

40

Клиническая практика

О.В. СЕБЕКИНА, Н.М. НЕНАШЕВА

Современные методы диагностики и лечения в аллергологии

50

Обзор

О.С. БОДНЯ

Место антигистаминных препаратов в алгоритме лечения хронической крапивницы

58

Effective pharmacotherapy.
2018. Issue 6. Allergology
and Immunology. Issue 1

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

N.G. ASTAFYEVA, D.V. BITEYEVA,

O.S. BODNYA, D.S. FOMINA,

L.A. GORYACHKINA, N.I. ILYINA,

R.M. KHAITOV, O.M. KURBACHYOVA,

N.M. NENASHEVA, V.A. REVYAKINA,

Yu.S. SMOLKIN, G.D. TARASOVA,

Ye.P. TEREKHOVA, A.V. YEMELYANOV

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

- Professor N.M. NENASHEVA:
'Personalized Medicine – Means the New Approach to the Treatment
and Prevention of Diseases, First of All Taking into Account
Individual Differences in Genes and Lifestyle' 4

Clinical Efficacy

- N.M. NENASHEVA
Leukotriene Receptor Antagonists in the Therapy of Bronchial Asthma:
for Who, When and How Long 8

Clinical Lectures

- N.P. KNYAZHESKAYA
Relevant Issues of Diagnosis, Treatment and Control of Mild Bronchial Asthma 20
- Ye.P. TEREKHOVA, O.S. BODNYA, D.V. TEREKHOV, N.M. NENASHEVA
Possibilities of Bronchial Asthma Nebulizer Therapy 30

- N.M. NENASHEVA
Treatment of Allergic Rhinitis from the Perspective of New
International Guidelines: the Role of Local/Intranasal Combination Therapy 40

Clinical Practice

- O.V. SEBEKINA, N.M. NENASHEVA
Modern Methods of Diagnosis and Treatment in Allergology 50

Review

- O.S. BODNYA
The Place of Antihistamines in the Algorithm of Treatment of Chronic Urticaria 58



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,
117513, г. Москва, улица Островитянова, дом 6,
тел. (495) 518-31-09, www.adair.ru

**23-24 НОЯБРЯ 2018
МОСКВА**

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских оториноларингологов,
- а также всех специалистов,
работающих в смежных областях,
принять участие в работе IV Всероссийского съезда

**ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ:
WWW.ADAIR.RU**



Профессор Н.М. НЕНАШЕВА: «Персонализированная медицина – это новый подход к лечению и профилактике заболеваний, учитывающий прежде всего индивидуальные различия в генах и образе жизни»

О распространенности аллергических заболеваний, специфических и неспецифических методах их диагностики, а также перспективах развития аллергологии как науки наш корреспондент беседует с доктором медицинских наук, профессором кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Натальей Михайловной НЕНАШЕВОЙ.



– В настоящее время распространенность аллергических заболеваний намного выше, чем несколько десятилетий назад. Наталья Михайловна, какие специфические и неспецифические методы диагностики позволяют установить диагноз аллергического заболевания на ранних этапах?

– Действительно, распространенность аллергических заболеваний повсеместно увели-

чивается, причем даже в тех странах, где раньше ее показатели были низкими (например, африканских). Это результат не только истинного роста заболеваемости аллергией, но также более высокой ее выявляемости и большей осведомленности о ней врачей и пациентов.

Для диагностики аллергических болезней применяются специфические методы, включающие кожные тесты с аллергенами,

которые остаются классическим первоочередным методом выявления «виновного» аллергена, и лабораторные тесты, позволяющие определить специфические IgE-антитела к аллергенам в крови пациента. Последние годы арсенал диагностических процедур пополнился очень точным методом компонентной молекулярной диагностики, предназначенным для определения специфи-



Актуальное интервью

ческих антител к компонентам аллергена – главным и второстепенным белкам. Этот метод аллергодиагностики помогает выявить пищевую аллергию у детей, подростков и взрослых, определить аллерген в сложных случаях респираторной аллергии, а при полисенсibilизации решить вопрос, каким аллергеном проводить аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ).

– Каковы основные задачи диагностики аллергического заболевания?

– Выявить «виновный» аллерген. Это важно для проведения дальнейших элиминационных мероприятий или мероприятий по сокращению контакта с таким аллергеном, а также при наличии показаний и отсутствии противопоказаний для проведения АСИТ – единственного метода, позволяющего модифицировать аллергическое заболевание. Кроме того, своевременная диагностика аллергического заболевания и адекватная фармакотерапия позволяют предотвратить его прогрессирование и развитие осложнений.

– Как известно, аллергология изначально базируется на персонализированном подходе к диагностике и лечению. Расскажите, пожалуйста, о современных методах лечения аллергических заболеваний.

– Как уже отмечалось, абсолютно уникальным методом признана АСИТ. Кроме того, это первый персонализированный метод лечения в аллергологии, а может быть, в медицине вообще. Его суть заключается во введении в организм пациента аллергенов, вызывающих аллергические проявления именно у него. Этот метод, известный более 100 лет, эффективен. АСИТ способна изменять естественное развитие заболевания,

предотвращать его прогрессирование, формирование осложнений, возникновение новой сенсibilизации. После успешного трех-четырёхлетнего курса АСИТ формируется длительная многолетняя ремиссия заболевания. Такого эффекта не дает ни одна фармакотерапия. Но это вовсе не означает нецелесообразность применения последней. Сегодня аллергология невозможна без фармакотерапии. Современные лекарственные средства обеспечивают контроль над бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, крапивницей, атопическим дерматитом, нередко протекающими в тяжелой форме, и позволяют сохранять высокое качество жизни пациентов.

– Насколько в отечественной практике распространены методы подкожной и сублингвальной иммунотерапии при лечении пациентов с респираторной аллергией?

– В отечественной аллергологической практике АСИТ всегда занимала приоритетное место. Российские аллергологи-иммунологи владеют и подкожным методом АСИТ, и сублингвальным.

Исторически сложилось, что подкожная АСИТ стала первым методом. Именно этим обусловлено ее широкое применение в нашей стране. Тем не менее все больше врачей аллергологов-иммунологов предпочитают отдавать сублингвальной АСИТ. Этот современный метод характеризуется рядом преимуществ: не требует частых визитов к врачу, экономит время пациента, метод безболезненный и, главное, безопасный.

– Какая роль отведена АСИТ в международных и национальных рекомендациях?

– АСИТ занимает ведущее место в лечении аллергического ринита и конъюнктивита, ато-

пической бронхиальной астмы. Данная позиция закреплена и в международных, и в федеральных клинических рекомендациях по риниту и астме. Конечно, АСИТ имеет свои показания и противопоказания, которые необходимо учитывать. АСИТ может проводить только врач аллерголог-иммунолог, владеющий этим методом лечения. К сожалению, результаты исследований и экспертная оценка показывают, что АСИТ в Европе и нашей стране получают не более 6–8% больных аллергическим ринитом. Иными словами, популяризация метода среди пациентов и врачей разных специальностей, прежде всего оториноларингологов и педиатров, остается крайне актуальной.

– Наталья Михайловна, как известно, многие страдают аллергией на шерсть домашних животных, тем не менее не отказываются от любимого питомца. Зарегистрированы ли в России аллергены для лечения подобной аллергии?

– Эпидермальная аллергия – распространенная проблема. Увы, на сегодняшний день единственный эффективный способ справиться с ней – отдать питомца в добрые руки. В России пока не зарегистрированы эпидермальные аллергены для проведения АСИТ.

– Существует ли профилактика аллергических заболеваний и как она осуществляется?

– Профилактика заболеваний подразделяется на первичную, вторичную и третичную. Первичная направлена на предотвращение развития аллергического заболевания у детей с высоким риском, родители которых страдают атопическими заболеваниями. В настоящее время специальных методов профилактики развития аллергического заболевания не существует, но такие меры, как

аллергология и иммунология



избегание контакта с табачным дымом и естественное вскармливание ребенка, положительно влияют на риск и сроки развития аллергического заболевания. Вторичная профилактика предусматривает меры, направленные на предупреждение аллергического марша, то есть предотвращение развития респираторной аллергии у ребенка с atopическим дерматитом или развития астмы у пациента с аллергическим ринитом. И здесь эффективны, например, строгий элиминационный режим или диета, АСИТ, фармакотерапия, контролирующая симптомы уже имеющегося аллергического заболевания. Наконец, третичная профилактика направлена на предотвращение прогрессирования, утяжеления аллергического заболевания и формирования осложнений, что особенно важно при таком заболевании, как астма. В этом случае профилактическим мероприятием будет длительная фармакотерапия, контролирующая симптомы. Вместе с тем адекватно назначенные элиминационный режим и/или диета, АСИТ также окажут профилактический эффект в отношении прогрессирования болезни. В любом случае не следует забывать о здоровом образе жизни и занятиях физкультурой и спортом.

– Можно ли навсегда излечиться от аллергии, или речь идет только о длительном контроле заболевания?

– Это зависит от вида аллергического заболевания и «виновного» аллергена. Например, в случае аллергических реакций на конкретный вид пищевого или лекарственного аллергена и выявления «виновного» аллергена исключение данного продукта из рациона или лекарства из применения способствует полному излечению пациента. Сложнее ситуация

с респираторными аллергенами, контакта с которыми избежать практически невозможно. Это касается пылевых и бытовых аллергенов. Даже с эпидермальными аллергенами, которые имеют небольшой размер и легко переносятся на одежде счастливых обладателей кошек и собак, мы сталкиваемся повсеместно – в школах, университетах, магазинах, кинотеатрах, транспорте. Поэтому при респираторной аллергии длительной ремиссии можно достичь только с помощью АСИТ.

– Сегодня среди населения, причем не только взрослого, широко распространено самолечение и бесконтрольное применение симптоматических противоаллергических средств. Существует ли, на ваш взгляд, проблема информированности россиян о симптомах и способах лечения аллергии?

– Еще раз подчеркну: уровень осведомленности пациентов и их родителей о современных методах диагностики и лечения аллергических заболеваний невысок. Что касается самолечения, безусловно, оно вредно. Бесконтрольное применение лекарственных препаратов приводит к маскировке клинической картины заболевания, отдалает сроки обращения к аллергологу-иммунологу и постановку правильного диагноза, а следовательно, назначение адекватного лечения. Речь прежде всего идет о диагностике легкой астмы, симптомы которой не очень беспокоят пациентов. По поводу несильного кашля, неярко выраженной одышки при физической нагрузке, редкого свистящего дыхания пациенты самостоятельно принимают различные лекарственные средства от кашля, иногда бронхолитические, а к врачу обращаются, когда симптомы становятся среднетяжелыми или

тяжелыми. Чаще такая ситуация имеет место у пациентов с легкими симптомами аллергического ринита, по поводу которых они применяют сосудосуживающие назальные капли и спреи. При бесконтрольном применении таких средств возникают симптомы медикаментозного ринита. Много случаев самолечения и позднего обращения к врачу среди пациентов с кожными проявлениями аллергии.

– Какими вы видите перспективы развития аллергологии как науки? Какие направления научных исследований, по вашему мнению, наиболее интересные?

– Аллергология и клиническая иммунология – бурно развивающаяся отрасль медицины. В настоящее время важным направлением в медицине является персонификация диагностики, терапии и профилактики. Персонализированная медицина – это новый подход к лечению и профилактике заболеваний, учитывающий индивидуальные различия в генах, образе жизни каждого человека и окружающей среде. Вместе с тем создать метод диагностики, лечения или профилактики для каждого пациента невозможно, но можно выделить группы больных с одним фенотипом болезни и создать для каждой группы специфическую терапию. АСИТ является методом именно фенотипспецифического лечения. Биологическая терапия моноклональными антителами, которую начали применять в аллергологии, также многообещающее направление. В реальную клиническую практику аллерголога-иммунолога широко внедряется компонентная аллергодиагностика, что отражает персонифицированный подход к диагностике и последующей тактике лечения пациентов с аллергическими заболеваниями. 🌟

ОРГ ЗДРАВ 2018

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

КЛЮЧЕВОЕ МЕРОПРИЯТИЕ ДЛЯ ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

19-20 апреля МОСКВА

В ЦИФРАХ

УЧАСТНИКИ

500+

РЕГИОНЫ РФ

50+

СПИКЕРЫ

80+

ДНИ

2

СЕССИИ

20+

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- ★ Регионы России: как достичь ОПЖ 76 лет к 2025 году
- ★ Новое в стратегии и оперативном управлении медицинской организацией
- ★ Внедрение информационных технологий в практику здравоохранения, искусственный интеллект

КТО УЧАСТВУЕТ

ЕЖЕГОДНО 500 РУКОВОДИТЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВСЕХ УРОВНЕЙ НА ОДНОЙ ПЛОЩАДКЕ

- ★ Руководители органов государственной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья
- ★ Главные врачи частных и государственных медицинских организаций
- ★ Руководители НИИ и профессиональных медицинских обществ

ОРГАНИЗАТОР

Высшая школа организации и управления здравоохранением



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

Национальной медицинской палаты



Провайдер: ООО «Комплексный медицинский консалтинг»

Тел.: (495) 921-3907 (д. 564, 565, 571), (917) 550-4875

E-mail: conf@medobr.ru WEB: www.rosmedobr.ru



Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы: кому, когда, как долго*

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 44031@gmail.com

Как известно, цель терапии бронхиальной астмы – достижение и поддержание контроля. Между тем в половине клинических случаев наблюдается неконтролируемое течение заболевания. К основным препаратам для длительного контроля астмы относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Однако доказано, что некоторые фенотипы астмы наиболее чувствительны к антилейкотриеновым препаратам, применяемым в виде монотерапии или в составе комбинированного лечения с добавлением ИГКС. Монтелукаст – основной представитель данного класса препаратов. В статье проанализированы вопросы практического использования монтелукаста у больных астмой и/или аллергическим ринитом: когда польза от его назначения максимальна, как долго следует применять препарат.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, монтелукаст

Важными медиаторами, участвующими в патогенезе бронхиальной астмы (БА), являются цистеиниловые лейкотриены (цис-ЛТ) ЛТС₄, LTD₄, LTE₄, обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами и образующиеся в результате обмена арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному (5-ЛО) пути из фосфоли-

пидов клеточной мембраны под действием фосфолипазы А2 (рис. 1). Цис-ЛТ генерируются эозинофилами, базофилами, тучными клетками, макрофагами и миелоидными дендритными клетками. Ацетилсалициловая кислота (АЦСК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются ингибиторами циклооксигеназы 1 – фермента, наряду с 5-ЛО

участвующего в обмене арахидоновой кислоты и контролирующего образование простагландинов и тромбоксанов (рис. 1). Не случайно при аспириновой БА, сопровождающейся непереносимостью АЦСК и НПВП, особенно значим уровень цис-ЛТ. Цис-ЛТ активируют по крайней мере два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, и на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов. При этом в отношении влияния на сосудистую проницаемость они в 100 раз эффективнее гистамина. Кроме того, указанные медиаторы усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, способствуя тем самым развитию субэпителиального фиброза. Подавляющее большинство фармакологических эффектов цис-ЛТ, относящихся к патофизиологии БА и аллергического ринита (АР), осуществляются через активацию специфических цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозино-

* Материал подготовлен при поддержке ЗАО «Сандоз».

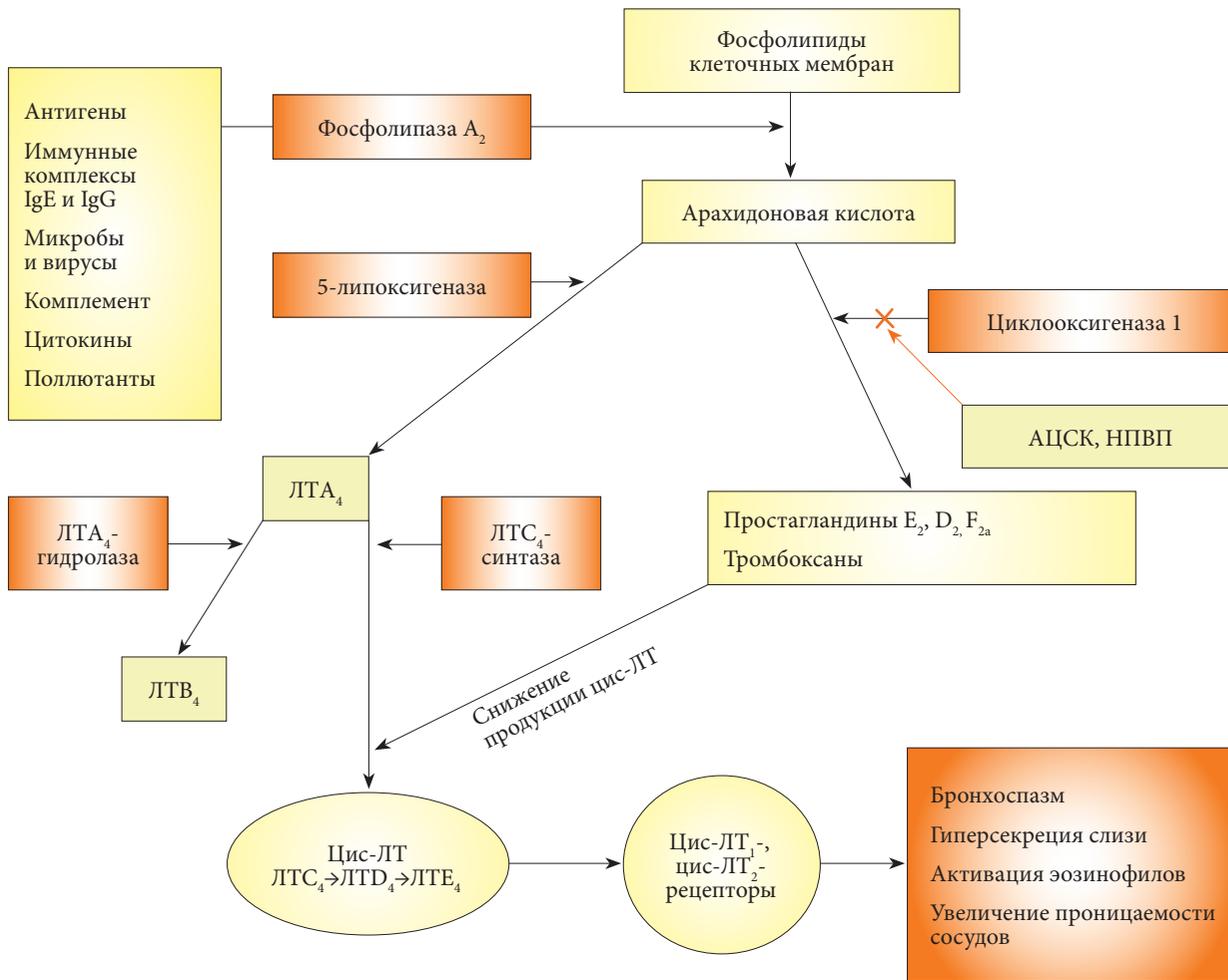


Рис. 1. Метаболизм арахидоновой кислоты

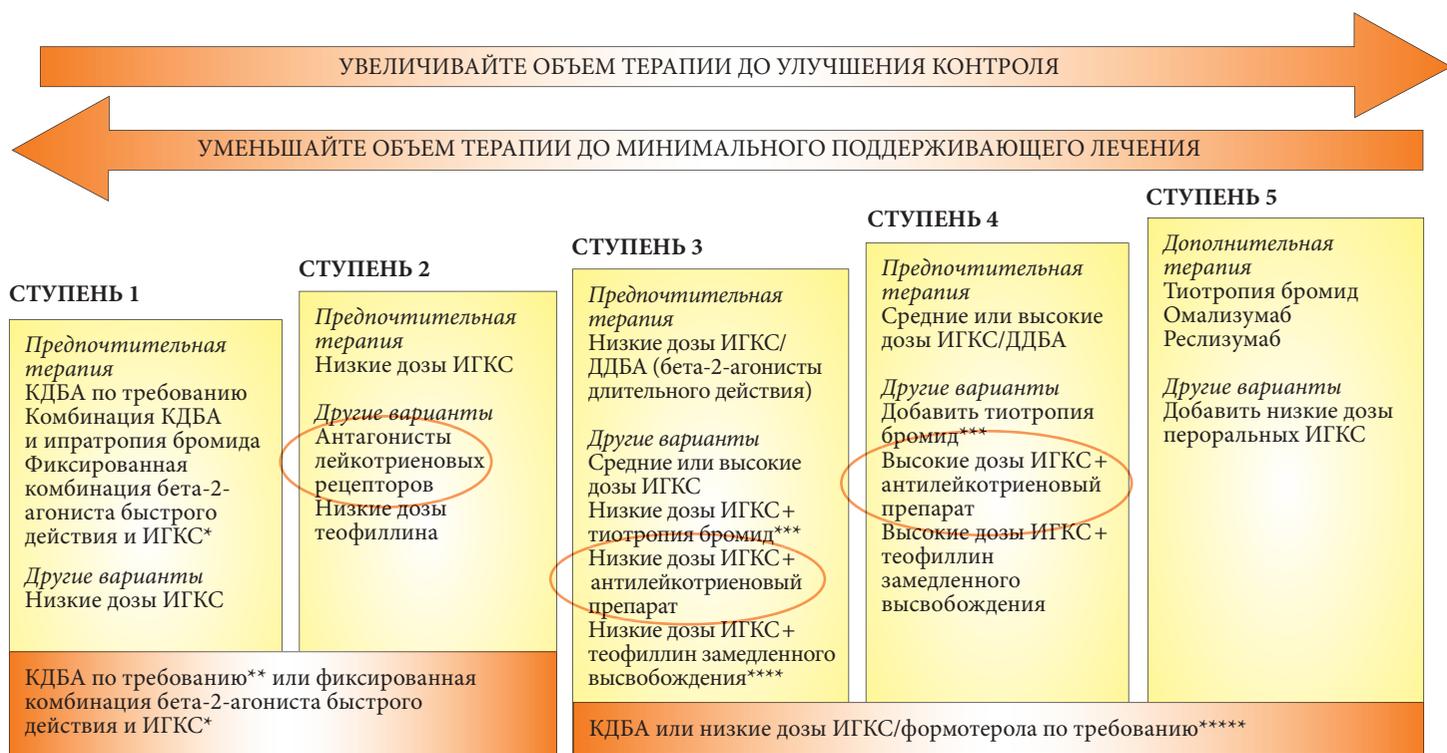
филах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому фармакологические препараты – антагонисты цис-ЛТ₁-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст), применение которых давно одобрено во многих странах мира, хорошо зарекомендовали себя в качестве фармакотерапии БА и АР у взрослых и детей.

Монтелукаст – наиболее часто применяемый в Европе и Северной Америке препарат из названной группы. Пранлукаст используется преимущественно в Японии и других странах Азии. Зафирлукаст – первый зарегистрированный в европейских странах, в том числе в России,

препарат – антагонист цис-ЛТ. Двукратный прием (для сравнения: монтелукаст применяется один раз в день) и возможное взаимодействие с пищей и другими лекарственными препаратами делают зафирлукаст менее востребованным. Препарат zileuton – ингибитор 5-ЛО в нашей стране не зарегистрирован.

Солидная доказательная база, основанная на результатах рандомизированных клинических исследований и исследований в реальной практике, свидетельствует об эффективности монтелукаста и других препаратов – антагонистов лейкотриеновых рецепторов в улучшении симптомов и легочной функции при БА, уменьшении частоты обострений и потребности в бета-2-агонистах корот-

кого действия (КДБА), редукции эозинофилии крови и мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести. У пациентов с персистирующими симптомами БА, получающих только симптоматическую терапию КДБА, монтелукаст улучшает контроль БА. Результаты нашего исследования, проведенного несколько лет назад, убедительно показали клинико-функциональную эффективность монотерапии монтелукастом у взрослых пациентов с легкой персистирующей БА в отношении достижения контроля заболевания. После 12-недельной монотерапии монтелукастом отмечалась достоверная положительная динамика дневных симптомов БА, снижалась потребность в КДБА, улучшалась функция легких [1].



* Фиксированная комбинация салбутамола и беклометазона зарегистрирована в России для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18-летнего возраста.

** Регулярное применение бета-2-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС.

*** Тиотропия бромид в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в России для лечения пациентов с шести лет с сохраняющимися симптомами на фоне применения ИГКС или ИГКС/ДДБА.

**** Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС.

***** Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, то есть в режиме единого ингалятора для пациентов с 18-летнего возраста (для препарата будесонид/формотерол в ингаляторе Турбухалер с 12 лет).

Рис. 2. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2017 г.)

Каким пациентам с астмой целесообразно назначать монтелукаст

Монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов, в частности монтелукастом, может быть альтернативой ингаляционным глюкокортикоидам (ИГКС) у пациентов с легкой персистирующей БА, не желающих или по каким-либо причинам не могущих принимать ИГКС. На это указано в федеральных и основных международных руководствах по БА (рис. 2) [2] и AP GINA и ARIA. Более того, у детей младшего возраста с непродолжительным стажем болезни и высоким уровнем ЛТЕ₄ в моче монотерапия монте-

лукастом эффективнее, чем терапия флутиказона фууроатом [3]. Для многих пациентов с БА характерны вирус-индуцированные обострения или ухудшения заболевания, развивающиеся несмотря на базисную терапию ИГКС. Как показали результаты исследований, уровень цис-ЛТ повышается при вирус-индуцированном обострении БА. ГКС практически не влияют на их продукцию, что делает обоснованным назначение монтелукаста пациентам с частыми вирус-индуцированными обострениями или ухудшением течения БА. Убедительные доказательства эффективности монтелукаста в отношении ви-

рус-индуцированных обострений БА у детей в возрасте от двух до пяти лет получены в исследовании Н. Bisgaard и соавт. [4]. В 12-месячном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании на фоне терапии монтелукастом отмечалось значимое (на 31,9% по сравнению с плацебо) редуцирование числа обострений БА. Средняя частота обострений БА на одного пациента составила 1,60 эпизода в группе монтелукаста и 2,34 эпизода в группе плацебо. Терапия монтелукастом способствовала увеличению периода до первого обострения БА в среднем на два месяца (p = 0,024) и снижению потребности в ингаляционных



и системных ГКС ($p = 0,027$) по сравнению с плацебо (рис. 3) [4]. Результаты этого исследования приобретают особую актуальность в сезон вирусных инфекций, поскольку 85% обострений БА у детей и 60% обострений БА у взрослых индуцированы респираторными вирусными инфекциями, вызванными преимущественно риновирусом. Как известно, из-за большого числа серологических вариантов вакцин против данного возбудителя не существует.

Метаанализ клинических исследований влияния монтелукаста на бронхообструктивный синдром, развивающийся в результате РС-вирусного бронхита у маленьких детей, показал, что препарат способен снижать частоту этого синдрома в отсутствие значимых побочных эффектов [5]. Распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом. Считается, что по крайней мере треть пациентов с БА курильщики. Курение отрицательно влияет на течение БА. В отличие от некурящих у курящих больных значительно чаще имеют место неконтролируемая БА, обострения, нарушение и потеря функции легких. Причем на течение БА влияет не только активное, но и пассивное курение. Курение родителей приводит к более частым обострениям БА у детей, потребности в неотложной помощи и интубации [6, 7].

Цис-ЛТ участвуют в формировании воспаления у курящих больных БА. В исследовании К. Kontogianni и соавт. [8] показано, что в индуцированной мокроте курильщиков, страдающих астмой, уровень цис-ЛТ значительно выше, чем у некурящих, и коррелирует с уровнем эозинофилов. У некурящих такой взаимосвязи не зафиксировано. По сравнению с некурящими у курящих больных БА повышенный уровень цис-ЛТ может быть следствием дополнительной активации 5-ЛО никотином, что

косвенно подтверждают данные о повышенном уровне цис-ЛТ в моче у активных или пассивных курильщиков независимо от наличия БА [9]. Монтелукаст может быть вариантом лечения у курящих больных БА, особенно при сниженном ответе на ИГКС. В восьминедельном двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном (все участники получали оба вида терапии) [10] оценивали влияние низкой дозы ИГКС (160 мкг беклометазона дипропионата (БДП) дважды в день) или монтелукаста (10 мг однократно вечером) на клинико-функциональные параметры (объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и пиковая скорость выдоха (ПСВ)) и маркеры воспаления (бронхиальная гиперреактивность и эозинофилы индуцированной мокроты) у курящих и некурящих пациентов с легкой персистирующей БА. У курящих больных зафиксирован лучший функциональный ответ на терапию монтелукастом. Увеличение утренней ПСВ у них существенно превышало таковое в ответ на БДП. Прирост $ОФВ_1$ был одинаков, хотя противовоспалительный эффект, оцениваемый по редукции эозинофилов и эозинофильного катионного протеина в мокроте, был сильнее выражен на фоне применения БДП как у некурящих, так и курящих пациентов. Тем не менее приоритетный функциональный ответ курящих пациентов на монтелукаст свидетельствует об участии цис-ЛТ в воспалении и последующих функциональных нарушениях при БА у этой категории пациентов.

В более обширном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании сравнивали эффективность монтелукаста (10 мг однократно вечером), флутиказона пропионата (ФП) 250 мкг в день и плацебо у курящих пациентов (18–55 лет) с персистирующей БА [11]. Первичным критерием эффективности служил процент дней контролируемой БА на протяже-

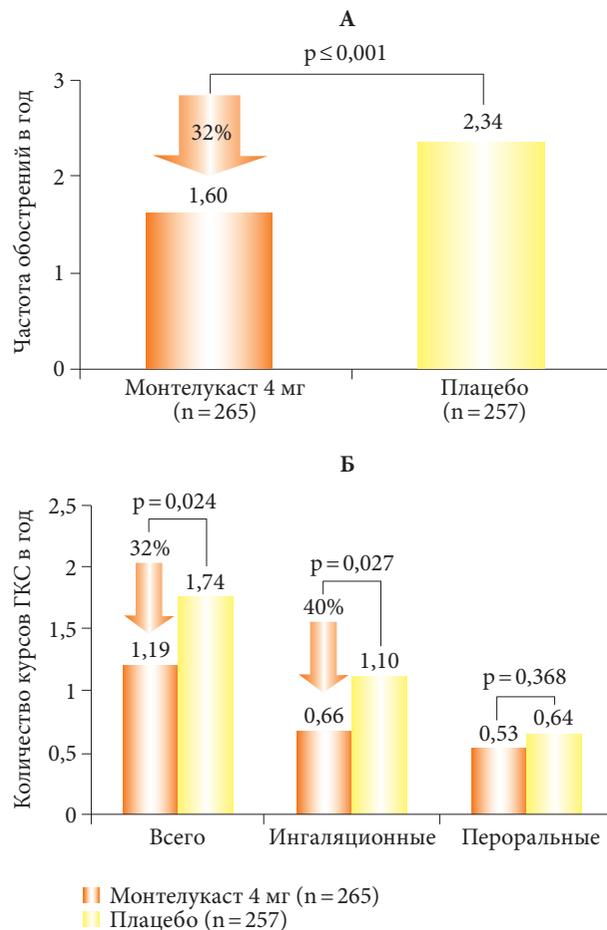


Рис. 3. Эффективность монтелукаста в редуцировании вирус-индуцированного обострения у детей 2–5 лет с интермиттирующей БА (А – частота обострений, Б – количество курсов ГКС в год)

нии шестимесячного исследования. 347, 336 и 336 курящих пациентов с БА получали монтелукаст, ФП и плацебо соответственно. Разница в проценте дней контролируемой БА при использовании монтелукаста или ФП оказалась незначимой ($p = 5,14$). Это говорит об отсутствии существенной разницы в отношении контроля БА на фоне терапии монтелукастом и ФП у курящих больных БА. В ходе исследования отмечалась важная тенденция: больные с индексом курения ≤ 11 пачко-лет демонстрировали лучший ответ на ФП, пациенты с индексом курения > 11 пачко-лет – на монтелукаст. Сказанное позволяет предположить, что более длительное и интенсивное курение

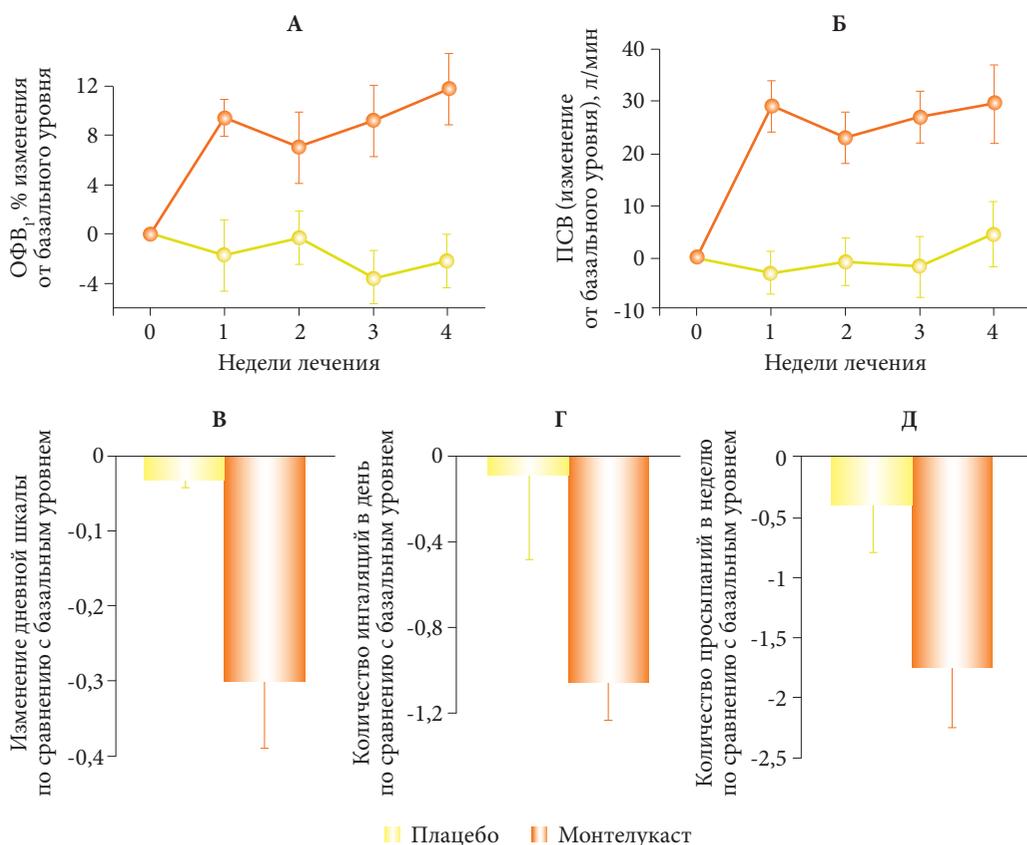


Рис. 4. Эффективность монтелукаста при аспириновой БА (А – ОФВ₁, Б – утренняя ПСВ, В – дневные симптомы, Г – потребность в ингаляциях, Д – ночные симптомы)

приводит к преимущественно нейтрофильному воспалению в слизистой оболочке бронхов и снижению ответа на ИГКС. В связи с этим терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов может иметь определенные преимущества у данной группы больных. Таким образом, в отношении улучшения функции легких и достижения контроля терапия монтелукастом приоритетна у курящих больных астмой. Препарат может применяться в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА у курящих подростков, отличающихся особенно низкой приверженностью ИГКС, и дополнительной терапии, усиливающей влияние ИГКС у курящих пациентов со среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Аспириновая БА относится к группе респираторных забо-

леваний, обостряющихся после приема аспирина и других НПВП. Этот фенотип астмы встречается у взрослых, чаще у женщин, и связан с хроническим гиперпластическим риносинуситом, назальными полипами и приступами БА после приема аспирина и других неселективных ингибиторов циклооксигеназы, блокирующих циклооксигеназу 1. Распространенность данного фенотипа среди взрослых пациентов с БА около 10–25% [12]. В большинстве случаев данный фенотип характеризуется тяжелым течением. Респираторное заболевание (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease, AERD), вызванное аспирином, частично объясняется повышенной экспрессией 5-ЛО и LTC₄-синтазы, что приводит к конститутивному гиперсинтезу цис-ЛТ, особенно усиливающемуся после приема аспирина и НПВП. Кроме того,

AERD характеризуются избыточной экспрессией рецепторов цис-ЛТ. У пациентов с аспириновой БА более высокий базовый уровень цис-ЛТ в слюне, мокроте, крови и моче, чем у пациентов с обычной неаспириновой БА [13]. Это подтверждает роль цис-ЛТ в патогенезе аспириновой БА. Больные с указанным фенотипом БА, как правило, недостаточно эффективно реагируют на ИГКС и имеют ощутимую пользу от дополнительного назначения антилейкотриеновых препаратов. В плацебоконтролируемом исследовании у 80 взрослых пациентов с аспириновой БА изучали эффективность монтелукаста, добавленного к ИГКС (средние и высокие дозы), которые назначались ранее [14]. В группе монтелукаста наблюдалось значительное улучшение симптомов БА, тогда как в группе плацебо изменения отсутствовали (рис. 4) [14]. Улучшенная легочная функция на фоне применения монтелукаста была связана с меньшим количеством симптомов и обострений БА. L. Mastalerz и соавт. [15] сравнили клинический ответ на монтелукаст у больных с аспириновой БА и аспирин-толерантных пациентов с БА. После трехнедельного приема монтелукаста 10 мг в день обе группы пациентов продемонстрировали аналогичное значительное улучшение контроля БА, утренней и вечерней ПСВ и качества жизни по сравнению с принимавшими плацебо. Недавно были проанализированы восприятие и качество жизни пациентов с AERD, а также их оценка эффективности лечения [16]. Результаты показали неудовлетворенность пациентов текущими вариантами лечения, о чем свидетельствовали стойкие симптомы, неблагоприятное воздействие на качество жизни и стремление к различным альтернативным способам терапии. Из всех методов лечения наиболее эффективна десенсибилизация аспирином, за ней следует терапия антилейкотриеновыми пре-



паратами и комбинация разных лекарств. Половина респондентов отметила эффективность антилейкотриеновых препаратов. Таким образом, избыточное образование и патогенетическая роль цис-ЛТ при аспириновой БА, а также результаты клинических исследований свидетельствуют, что лечение монтелукастом, как правило в качестве дополнительной терапии к ИГКС, может улучшить контроль БА и назальные симптомы у пациентов с АЕРД. Избыточный вес и ожирение, имеющие те же тенденции эпидемического распространения, что и БА, нередко у одного и того же пациента, в основном женского пола, формируют особый фенотип БА, характеризующийся поздним дебютом, среднетяжелым или тяжелым течением БА, умеренным снижением функции легких с некоторой обратимостью, зачастую неэозинофильным воспалением слизистой оболочки бронхов и менее частой атопией. Уровень цис-ЛТЕ₄ в моче положительно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) пациентов с БА, что, вероятно, является результатом действия лептина. Как показали результаты исследования М. Peters-Golden и соавт. [17], фенотипу «БА у больных с ожирением» присуща неоднозначность ответа на контролируемую фармакотерапию. Ученые провели ретроспективный анализ четырех двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований с участием 3073 взрослых пациентов с персистирующей среднетяжелой БА, получавших монтелукаст (n = 1439), БДП (n = 894) и плацебо (n = 740). Первичной оценкой эффективности служил процент дней контролируемой БА. 52% больных, включенных в анализ, имели нормальный вес, 32% – повышенный ИМТ и 16% – ожирение. Согласно полученным результатам, повышенный ИМТ и ожирение влияют на возможность достижения контроля БА, приводя к снижению процента дней контролируемой БА. Ответ

на ИГКС (БДП) также снижался с увеличением ИМТ, но не на монтелукаст. Различий в проценте дней контролируемой БА в ответ на терапию монтелукастом между пациентами с нормальным, повышенным ИМТ или пациентов с ожирением не установлено.

В двух других ретроспективных анализах сравнивали ИГКС или ИГКС/ДДБА (бета-2-агонисты длительного действия) с монтелукастом у пациентов с БА и избыточным весом и ожирением. ИГКС и ИГКС/ДДБА оказались последовательно более эффективны, чем монтелукаст, у больных всех категорий ИМТ [18]. Тем не менее, учитывая особенности фенотипа «БА у больных с ожирением», связанные с высокой коморбидностью (гипертензия, снижение толерантности к глюкозе, сердечно-сосудистые заболевания) и зачастую препятствующие назначению высоких доз ИГКС или комбинации ИГКС/ДДБА, а также нейтрофильный или смешанный профиль воспаления и вовлечение цис-ЛТ в его формирование, целесообразно рассматривать вопрос о назначении монтелукаста пациентам, не достигавшим контроля на терапии ИГКС или ИГКС/ДДБА.

Еще одно важное свойство этой группы препаратов – выраженный бронхопротективный эффект в отношении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БВФН) у больных БА. БВФН отмечается у 70–80% больных с неконтролируемой астмой и персистирующими симптомами. Особенно БВФН характерен для детей и подростков, у которых он может быть единственным проявлением БА. Первые доказательства эффективности монтелукаста при БВФН появились еще в середине 1990-х гг., когда были опубликованы результаты исследований защитного действия препарата в отношении бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой. В отличие от бета-2-агонистов эффективность

монтелукаста при продолжительном лечении не уменьшается. Бронхопротективный эффект монтелукаста в отношении снижения ОФВ₁ после физической нагрузки значительно превышает таковой плацебо. Кроме того, на фоне применения препарата не развивается тахифилаксия. Защитный эффект проявляется быстро – после приема первой дозы. Следовательно, у детей и подростков, страдающих БА с доминированием БВФН, а также у взрослых монтелукаст в качестве монотерапии при легкой БА или в комбинации с ИГКС при среднетяжелой БА может быть оптимальным выбором в целях достижения контроля и профилактики БВФН.

Как известно, для любой БА характерно поражение не только крупных и средних, но также мелких, дистальных бронхов. Постоянное неконтролируемое воспаление в периферических дыхательных путях может препятствовать достижению контроля и, напротив, способствовать увеличению бронхиальной гиперреактивности и числа обострений. Дистальные дыхательные пути служат важной мишенью при любой терапевтической стратегии БА. Монтелукаст назначают перорально. Препарат обладает системным эффектом, а значит, способен достигать как крупных, так и мелких бронхов. Лейкотриеновые рецепторы по-разному экспрессируются в фибробластах периферических дыхательных путей по сравнению с центральными [19], что может объяснить ремоделирование, вызванное цис-ЛТ, главным образом в периферических дыхательных путях, и, возможно, преобладающий эффект монтелукаста в дистальных отделах бронхов.

Н. Накаџи и соавт. показали, что цис-ЛТ в мелких бронхах в 30 раз мощнее, чем в крупных бронхах. Кроме того, монтелукаст проявляет сильную антагонистическую активность против бронхоконстрикторного действия

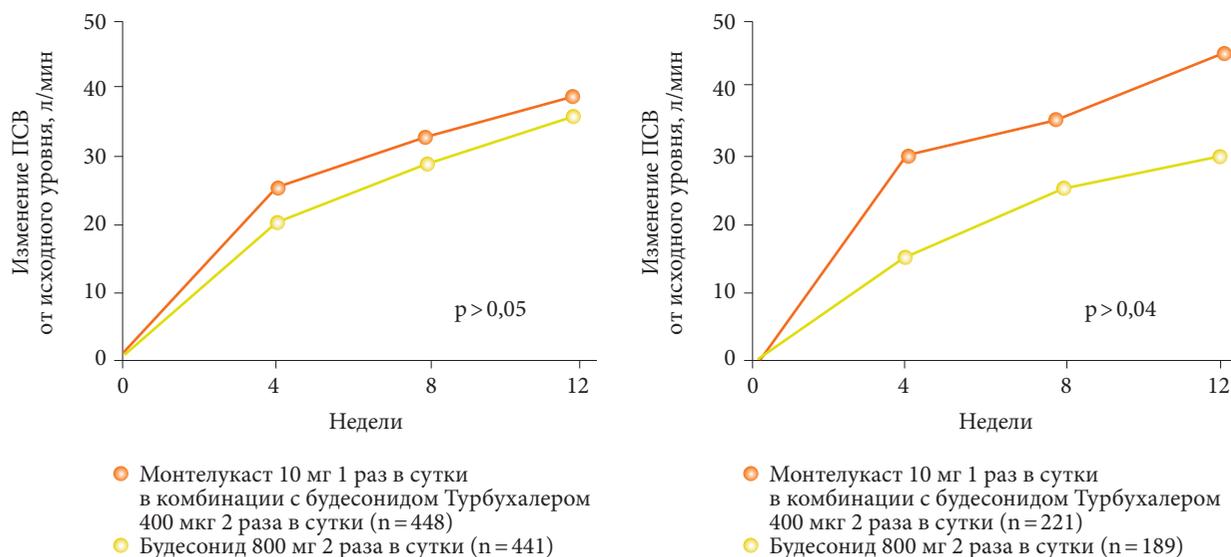


Рис. 5. Сравнительная эффективность комбинации «монтелукаст + ИГКС» и двойной дозы ИГКС у пациентов с БА и АР

дис-ЛТ в изолированных мелких бронхиолах человека [20].

В нескольких исследованиях терапия монтелукастом способствовала небольшому, но значимому повышению плотности легочной ткани (уменьшение выраженности воздушных ловушек) по сравнению с плацебо и увеличению ряда функциональных показателей, в частности остаточного объема легких. Это косвенно подтверждает потенциальное влияние монтелукаста на воспаление в мелких бронхах у больных БА [21–23].

Таким образом, пациенты с неконтролируемой БА и признаками нарушения функции мелких бронхов (снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), уменьшение среднего экспираторного потока на уровне 25–75% ФЖЕЛ (МОС_{25–75}), увеличение общей емкости легких и остаточного объема легких, увеличение сопротивления дыхательных путей) могут получить дополнительную пользу от приема монтелукаста в отношении функции легких и контроля заболевания.

Пероральные антагонисты ЛТ-рецепторов, обладающие системным эффектом на аллергичес-

кое воспаление, целесообразно назначать при сочетании БА и АР. Результаты множества исследований подтверждают эффективность этой терапии у больных изолированным АР и АР с сопутствующей БА, у которых эффективность антилейкотриеновых препаратов даже выше, чем у пациентов с изолированной БА. В систематическом обзоре исследований эффективности монтелукаста при сезонном и круглогодичном АР с сопутствующей БА и в отсутствие таковой показано, что у пациентов с АР и БА на фоне приема монтелукаста по сравнению с плацебо значительно уменьшаются симптомы обоих заболеваний и снижается потребность в противовоспалительных лекарственных препаратах [24].

В клиническом исследовании монтелукаста в качестве дополнительной терапии к ИГКС больные БА с сопутствующим АР в отличие от пациентов без сопутствующего АР по-разному реагировали на комбинацию будесонида и монтелукаста с точки зрения контроля астмы (функция легких). В подгруппе пациентов с БА и АР комбинированный подход обеспечивал более высо-

кую эффективность в улучшении функции легких по сравнению с удвоенной дозой будесонида (рис. 5) [25].

В ряде обсервационных исследований оценивали эффективность и безопасность монтелукаста у пациентов с БА и АР в реальной клинической практике. В 12-месячном исследовании участвовал 1681 пациент с легкой и среднетяжелой БА, недостаточно контролируемой ИГКС или ИГКС + ДДБА [26]. Пациентам назначали монтелукаст 10 мг/сут в качестве дополнительной терапии. Оценка контроля выполнялась через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Показатель АСТ (Asthma Control Test – тест по контролю над астмой) в общей популяции был основной конечной точкой исследования. Дополнительная терапия монтелукастом продемонстрировала значительное улучшение симптомов БА в течение 12 месяцев у всех пациентов. Однако у пациентов с АР уровень контроля по АСТ превышал таковой у пациентов без АР. Авторы пришли к выводу, что сопутствующий АР – значимый предиктор лучшего контроля БА в результате дополнительной терапии монтелукастом [26].



Монтелукаст эффективен и в терапии изолированного АР: на фоне его применения отмечается редукция всех симптомов заболевания, включая заложенность носа (рис. 6) [27]. Важный момент: препарат влияет на эозинофильное воспаление, что проявляется уменьшением эозинофилии крови и слизистой оболочки дыхательных путей (рис. 6) [27]. В ряде исследований монтелукаст продемонстрировал особенно высокую эффективность в комбинации с антигистаминными препаратами (АГП) второго поколения [28–30].

Назначение монтелукаста пациентам с астмой и/или аллергическим ринитом

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов относятся к группе базисных противовоспалительных препаратов и применяются для достижения и поддержания контроля БА и АР. При легких симптомах сезонного и круглогодичного АР монтелукаст может служить альтернативой АГП второго поколения. При среднетяжелом/тяжелом АР монтелукаст может применяться в комбинации с АГП второго поколения или

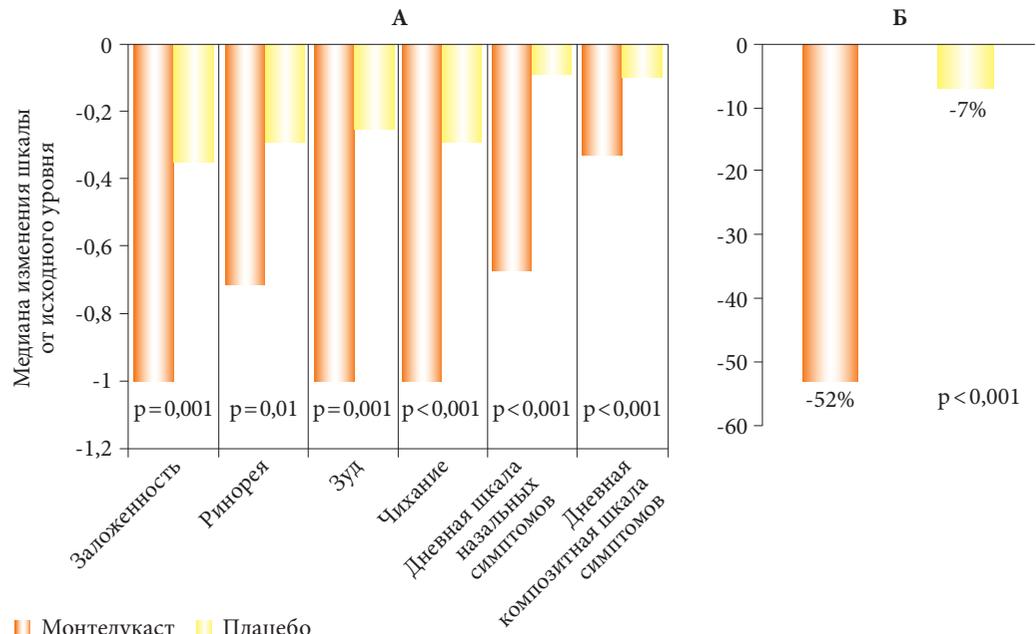


Рис. 6. Эффективность монтелукаста в контроле над симптомами сезонного АР через две недели терапии (А) и уменьшении числа эозинофилов периферической крови (Б) у детей и подростков

ИГКС (рис. 7) [31]. Безусловный приоритет в назначении монтелукаста имеют пациенты с АР и сопутствующей БА. При БА монтелукаст можно использовать в монотерапии или комбинированной терапии у пациентов с неконтролируемыми

симптомами. Результаты исследований, проведенных в реальной клинической практике, показали практически одинаковую эффективность монтелукаста и низких доз ИГКС у больных легкой персистирующей БА, монтелукаста и ДДБА в качестве

Иммунотерапия

Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)

Фармакотерапия для контроля симптомов

1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> пероральные антигистаминные интраназальные антигистаминные интраназальные кромоны антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> интраназальные ГКС (предпочтительно) пероральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Комбинация интраназальных ГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> пероральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотреть терапию омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР) Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии

Препараты скорой помощи

- Деконгестанты (интраназальные/пероральные)
 - Антихолинергики
- Пероральные ГКС

Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать (step-up) терапию

Рис. 7. Ступенчатая терапия аллергического ринита на основе контроля симптомов



дополнительной терапии к ИГКС у больных среднетяжелой неконтролируемой БА.

D. Price и соавт. [32] провели два двухлетних исследования в условиях реальной клинической практики. В первом сравнили эффективность антагонистов ЛТ-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) и ИГКС в качестве начальной терапии БА у 326 пациентов, ранее не получавших лечения для контроля симптомов. Во втором сравнили антагонисты ЛТ-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) и ДДБА в качестве дополнительной терапии у 361 пациента с БА, не контролируемой на монотерапии ИГКС. Основным критерием оценки служил мини-вопросник по качеству жизни с БА (Mini AQLQ), дополнительным – вопросник по контролю БА ACQ. Кроме того, оценивали частоту обострений БА (назначение пероральных ГКС или госпитализация). Использовали также мини-вопросник по качеству жизни с риноконъюнктивитом (Mini RQLQ). Эффективность антагонистов ЛТ-рецепторов оказалась эквивалентной эффективности ИГКС в качестве базисной терапии первой линии БА и ДДБА в качестве дополнительной терапии у пациентов, уже получавших ИГКС.

По крайней мере подобная эквивалентность была достоверно показана через два месяца терапии. Эквивалентность, оцененная через два года терапии, была недостоверной по главному критерию Mini AQLQ, но динамика второстепенных критериев (ACQ и ПСВ) была сопоставимой в группах сравнения. Поскольку исследования продолжались два года, их результаты отражают реальную клиническую практику со всеми ее преимуществами (разнообразие пациентов) и недостатками (отсутствие объективного плацебо-контроля). В исследованиях зафиксирована высокая приверженность больных лечению антилейкотриеновыми препаратами: в первом ис-

следовании – 65%, по сравнению с ИГКС – 41%, во втором в качестве дополнительной терапии к ИГКС – 74%, к ДДБА – 46%.

Таким образом, неконтролируемые симптомы служат показанием для назначения монтелукаста в виде моно- или комбинированной терапии больным бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом.

Как долго пациенты с астмой и/или аллергическим ринитом могут применять монтелукаст

Монтелукаст считается безопасным лекарственным препаратом. Как правило, возникающие на фоне его применения незначительные побочные реакции по виду и частоте не отличаются от реакций, развивающихся при использовании плацебо. Общая распространенность нежелательных побочных реакций при использовании монтелукаста, согласно результатам клинических исследований, сопоставима с таковой на фоне приема плацебо. Монтелукаст в качестве дополнительной терапии не увеличивает частоту этих реакций по сравнению с терапией ИГКС и ДДБА.

В систематическом обзоре и метаанализе сравнивали эффективность и безопасность антагонистов лейкотриеновых рецепторов и плацебо у взрослых и подростков [33]. Пропорция пациентов с неблагоприятными событиями была одинакова среди больных, получавших монтелукаст и плацебо. Во всех клинических исследованиях, включенных в метаанализ, серьезных побочных эффектов при использовании монтелукаста не зарегистрировано. Авторы пришли к выводу, что частота нежелательных явлений, прекращения терапии из-за нежелательных явлений и ухудшений астмы схожи для антилейкотриеновых препаратов и плацебо, что отражает благоприятный профиль безопасности и переносимости антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Другой обзор клинических исследований обобщил информацию о безопасности и переносимости монтелукаста у детей и подростков – дошкольников и школьников (2751 пациент). Лечение монтелукастом в целом хорошо переносится. Наиболее частые нежелательные побочные реакции, отмеченные во всех клинических исследованиях, были связаны с инфекцией верхних дыхательных путей, ухудшением течения астмы, фарингитом и лихорадкой [34]. Исходя из результатов постмаркетинговых наблюдений было высказано предположение о возможном изменении поведения у лиц, принимающих монтелукаст. Речь, в частности, идет об увеличении беспокойства и агрессии, появлении бессонницы и суицидальных мыслей. Однако пересмотр и анализ 116 клинических исследований показал, что частота побочных эффектов, связанных с поведением, у пациентов, получающих монтелукаст, ничем не отличается от аналогичного показателя у пациентов контрольных групп [35, 36]. Важно, что хорошая переносимость и безопасный профиль монтелукаста сохраняются на протяжении его длительного (свыше 12 месяцев) применения [37]. В реальной клинической практике пациенты с БА принимают монтелукаст на протяжении многих лет с неизменным клиническим эффектом, хорошей переносимостью и безопасностью. Помимо этого монтелукаст является препаратом, на фоне применения которого при достижении и поддержании стойкого контроля БА можно снизить поддерживающую дозу ИГКС (step-down) [38]. Длительность применения монтелукаста при АР определяется продолжительностью симптомов: при сезонном АР препарат применяют в течение всего периода пыления и отменяют через две – четыре недели после его окончания. При круглогодичном АР препарат используют постоянно в течение всего



года, длительность лечения зависит от эффективности элиминационных мероприятий или аллергенспецифической иммунотерапии.

Таким образом, у больных астмой и/или аллергическим ринитом монтелукаст, характеризующийся хорошей переносимостью и безопасностью и не вызывающий развития тахифилаксии, можно применять длительно, на протяжении месяцев и лет.

Известно множество дженерических форм монтелукаста. Монтелукаст компании «Сандоз» под торговым наименованием Монтелар® полностью соответствует требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам. При более доступ-

ной цене препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности и обладает доказанной биологической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

Заключение

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, в частности монтелукаст, имеют доказанную эффективность в отношении клинических и функциональных проявлений БА и АР и достижения контроля заболеваний.

Монтелукаст в качестве монотерапии может быть альтернативой низким дозам ИГКС, особенно у детей и подростков с легкой БА и АР, вирус-индуцированными обострениями

БА, астмой, сопровождающейся сниженной толерантностью к физической нагрузке, а также в качестве step-down-терапии.

В качестве дополнительной терапии к ИГКС монтелукаст является альтернативой ДДБА. Этот вариант комбинированной терапии эффективен при аспириновой БА, БА с сопутствующим АР, БА у пациентов с ожирением, курящих больных БА, а также у больных астмой, имеющих противопоказания к назначению ДДБА.

Монтелукаст имеет хороший профиль безопасности. Частота побочных эффектов при его применении не отличается от таковой при использовании плацебо. 🌿

Литература

1. *Ненашева Н.М., Терехов Д.В.* Возможность достижения контроля атопической бронхиальной астмы с помощью антилейкотриенового препарата монтелукаст // Сборник трудов национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология – практическому здравоохранению». М., 2011. С. 129–130.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016 // www.pulmonology.ru.
3. *Szeffler S.J., Phillips B.R., Martinez F.D. et al.* Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. № 2. P. 233–242.
4. *Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al.* Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. № 4. P. 315–322.
5. *Peng W.S., Chen X., Yang X.Y., Liu E.M.* Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014. Vol. 25. № 2. P. 143–150.
6. *LeSon S., Gershwin M.E.* Risk factors for asthmatic patients requiring intubation I. Observations in children // *J. Asthma.* 1995. Vol. 32. № 4. P. 285–294.
7. *Gerald L.B., Gerald J.K., Gibson L. et al.* Changes in environmental tobacco smoke exposure and asthma morbidity among urban school children // *Chest.* 2009. Vol. 135. № 4. P. 911–916.
8. *Kontogianni K., Bakakos P., Kostikas K. et al.* Levels of prostaglandin E(2) and cysteinyl-leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma: the effect of smoking // *Clin. Exp. Allergy.* 2013. Vol. 43. № 6. P. 616–624.
9. *Gaki E., Papatheodorou G., Ischaki E. et al.* Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD – the effect of smoking habit // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. № 4. P. 826–832.
10. *Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J. et al.* Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. № 8. P. 783–790.
11. *Price D., Popov T.A., Bjermer L. et al.* Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. № 3. P. 763–771.
12. *Szczeklik A., Nizankowska E., Duplaga M.* Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE investigators. European network on aspirin-induced asthma // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 3. P. 432–436.
13. *Ledford D.K., Wenzel S.E., Lockey R.F.* Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2. № 6. P. 653–657.
14. *Dahlén S.E., Malmström K., Nizankowska E. et al.* Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. № 1. P. 9–14.
15. *Mastalerz L., Nizankowska E., Sanak M. et al.* Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 32. № 12. P. 949–955.
16. *Ta V., White A.A.* Survey-defined patient experiences with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015. Vol. 3. № 5. P. 711–718.
17. *Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al.* Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 3. P. 495–503.
18. *Sutherland E.R., Camargo C.A.Jr., Busse W.W. et al.* Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy // *Allergy Asthma Proc.* 2010. Vol. 31. № 1. P. 20–25.



19. Mechiche H., Naline E., Candenas L. et al. Effects of cysteinyl leukotrienes in small human bronchus and antagonist activity of montelukast and its metabolites // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol. 33. № 7. P. 887–894.
20. Nakaji H., Petrova G., Matsumoto H. et al. Effects of 24-week add-on treatment with ciclesonide and montelukast on small airways inflammation in asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2013. Vol. 110. № 3. P. 198–203.
21. Zeidler M.R., Kleerup E.C., Goldin J.G. et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. № 2. P. 307–315.
22. Fritscher L.G., Rodrigues M.T., Zamel N., Chapman K.R. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma // Respir. Med. 2009. Vol. 103. № 2. P. 296–300.
23. Spahn J.D., Covar R.A., Jain N. et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 96. № 4. P. 541–549.
24. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review // Drugs. 2007. Vol. 67. № 6. P. 887–901.
25. Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // Allergy. 2006. Vol. 61. № 6. P. 737–742.
26. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients // J. Asthma. 2010. Vol. 47. № 9. P. 986–993.
27. Razi C., Bakirtas A., Harmanci K. et al. Effect of montelukast on symptoms and exhaled nitric oxide levels in 7- to 14-year-old children with seasonal allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 97. № 6. P. 767–774.
28. Meltzer E.O., Malmstrom K., Lu S. et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. № 5. P. 917–922.
29. Ciebada M., Górski-Ciebada M., DuBuske L.M., Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 97. № 5. P. 664–671.
30. Kurowski M., Kuna P., Górski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation // Allergy. 2004. Vol. 59. № 3. P. 280–288.
31. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // Allergy. 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.
32. Price D., Musgrave S.D., Shepstone L. et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 18. P. 1695–1707.
33. Miligkos M., Bannuru R.R., Alkofide H. et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2015. Vol. 163. № 10. P. 756–767.
34. Nwokoro C., Pandya H., Turner S. et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial // Lancet Respir. Med. 2014. Vol. 2. № 10. P. 796–803.
35. Philip G., Hustad C.M., Malice M.P. et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 4. P. 699–706.
36. Philip G., Hustad C., Noonan G. et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 4. P. 691–696.
37. Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L. et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions // Pediatr. Pulmonol. 2009. Vol. 44. № 6. P. 568–579.
38. Rank M.A., Gionfriddo M.R., Pongdee T. et al. Stepping down from inhaled corticosteroids with leukotriene inhibitors in asthma: a systematic review and meta-analysis // Allergy Asthma Proc. 2015. Vol. 36. № 3. P. 200–205.

Leukotriene Receptor Antagonists in the Therapy of Bronchial Asthma: for Who, When and How Long

N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 1444031@gmail.com

The goal of asthma therapy is to achieve and maintain control, but in real clinical practice about half of patients have an uncontrolled disease. The main drugs for long-term asthma control are inhaled corticosteroids, but there is a significant amount of evidence supporting the concept that some asthma phenotypes seem most sensitive to antileukotriene drugs used as mono or combined with inhaled corticosteroid therapy. Montelukast is the main representative of this class medication. This article discusses practical issues of using montelukast in patients with asthma and/or allergic rhinitis: which patients with asthma will benefit from its appointment, when and how long should the medication be used.

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, montelukast

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации;
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента Российской Федерации;
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Ежегодная научно-практическая конференция

Здоровье иммунной системы. Иммуотропная инфекция. Новые опухолевые маркеры.

16 марта 2018, Москва

Научный руководитель и председатель

Резников Юрий Петрович - д.м.н., профессор, главный внештатный специалист
Управления делами Президента Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ
«Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, профессор
факультета Фундаментальной медицины МГУ и курса лабораторной диагностики кафедры
Семейной медицины ЦГМА УД Президента РФ

В конференции примут участие ведущие специалисты в области диагностики и лечения
иммуотропных вирусных и бактериальных инфекций, а также лекарственной коррекции
вторичных иммунодефицитов: академик РАН Румянцев А.Г., проф. Гариб Ф.Ю.,
проф. Мазус А.И., проф. Львов Н.Д., проф. Щербина А.Ю., проф. Балашов Д.Н., к.м.н.
Цыганова Е.В., к.м.н. Ольшанский А.Я., к.м.н. Бессараб Т.П., к.м.н. Сапронов Г.В.,
Влатская Ю.Ф., Набиулина Д.Р., Роппельт А.А. и др.

Конференция предназначена:

Для специалистов аллергологов-иммунологов, онкологов, гематологов, ревматологов,
пульмонологов, инфекционистов, гастроэнтерологов, педиатров, терапевтов, врачей общей
практики и клинической лабораторной диагностики Москвы, Московской области и других
регионов РФ

Место проведения конференции:

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Большой конференц-зал (вход через проходную
с Калошина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eestmedical.ru, по эл. почте: info@eestmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

реклама

ECC Medical
Educational Event Coordinator



Актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля легкой бронхиальной астмы

Н.П. Княжеская

Адрес для переписки: Надежда Павловна Княжеская, kniajeskaia@mail.ru

Как показывает практика, бронхиальную астму (БА) легкого течения достаточно трудно диагностировать. Парадоксально, но хорошо поддающееся терапии заболевание сложно лечить: нередко пациенты отказываются от применения, а врачи – от назначения базисных препаратов, к которым, в частности, относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низких дозах. Неудивительно, что на фоне низкой приверженности терапии у пациентов с легкой БА развиваются тяжелые обострения. Назначение фиксированной комбинации бета-2-агониста короткого действия и ИГКС в режиме «по требованию» – эффективный и доказанный способ лечения легкой БА, позволяющий снизить риск обострений и лекарственную нагрузку ИГКС, а также сохранить качество жизни. Доказательная база препарата СабаКомб® (беклометазона дипропионат/сальбутамол) подтверждает его эффективность в лечении пациентов с легкой БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, легкая астма, гиперреактивность дыхательных путей, ингаляционные глюкокортикостероиды, бета-2-агонисты короткого действия, СабаКомб

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА), будучи заболеванием, известным с давних времен, только в середине 1970-х гг. приобрела статус одной из глобальных проблем здравоохранения. В настоящее время распространенность БА остается высокой. БА снижает качество жизни пациентов, может стать причиной не только инвалидности, но и летального исхода. Астма – сложное многофакторное

расстройство, требующее тщательного анализа всех нарушений функционирования организма, влияющих на клиническую выраженность заболевания.

Определение астмы, закрепленное в GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) 2014 г., не утрачивает актуальности и сегодня: БА – это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим

воспалением дыхательных путей. БА диагностируется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, которые варьируются по времени суток и интенсивности, а также изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей [1].

Официальная российская статистика оперирует предельно низкими показателями заболеваемости БА. Не случайно в последние годы по инициативе Российского респираторного общества были проведены современные эпидемиологические исследования, методология которых основывалась на рекомендациях Европейского респираторного общества. Исходя из этих достоверных данных можно утверждать, что проблема БА актуальна не только в России, но и в других странах.

Согласно статистическим данным Минздрава России за 2016 г., в нашей стране официально зарегистрировано 1 515 296 млн пациентов с БА (коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – J45 «Астма», J46 «Астматический статус») [2]. Однако, по оценкам специалистов, численность больных БА как минимум в пять-шесть

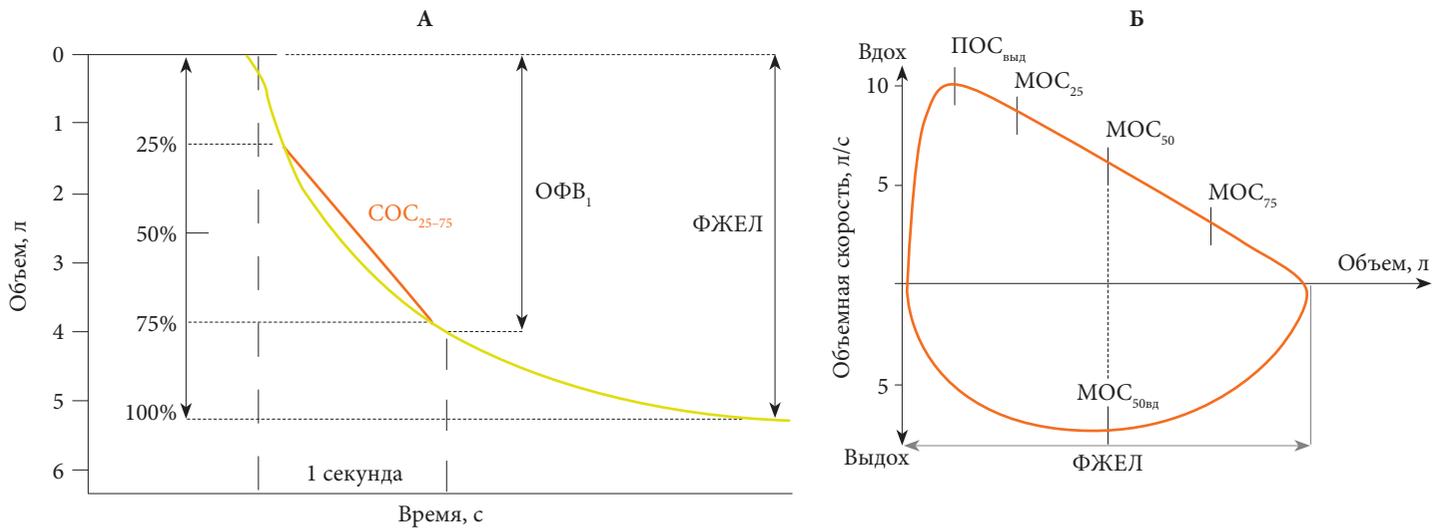


Рис. 1. Спирограмма форсированного выдоха (А) (COC_{25-75} – средняя скорость форсированного экспираторного потока на уровне 25–75% ФЖЕЛ) и нормальная петля «поток – объем», полученная при максимальных вдохе и выдохе (Б) ($ПОС_{выд}$ – пиковая объемная скорость выдоха, равная 10,3 л/с, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ – максимальные объемные скорости, когда пациент выдохнул соответственно 25, 50 и 75% объема ФЖЕЛ, равные 8,8, 6,3 и 3,1 л/с. $МОС_{50вд}$ – максимальная объемная скорость, когда пациент вдохнул 50% ФЖЕЛ, равная 7,5 л/с. Обычно $МОС_{50вд}$ в 1,5 раза больше $МОС_{50выд}$)

раз превышает данные официальной статистики и составляет около 9 915 000 млн [3]. Чем можно объяснить подобный разброс данных? Причин много. Но, пожалуй, главные – поздняя постановка диагноза БА, недостаточная осведомленность врачей о патогенезе заболевания, отсутствие необходимого лечения. Результаты эпидемиологических исследований с участием как детей, так и взрослых, особенно пожилых, свидетельствуют, что БА не диагностируется, а значит, пациенты не получают адекватного лечения. Сказанное прежде всего относится к пациентам с легкой астмой, которые приывают не только к переходящим респираторным симптомам, но и последующим проявлениям заболевания.

Из-за неспецифического характера симптомов вместо БА часто устанавливают альтернативные диагнозы.

В ряде случаев БА диагностируют как различные формы бронхита и назначают курсовое лечение антибиотиками и противокашлевыми препаратами, которые не приносят пациентам облегчения.

В силу высокой распространенности БА как причины свистящих хрипов и связанных с этим симптомов расхожее среди врачей утверждение «все, что сопровождается свистящими хрипами, еще не является БА» следовало бы перефразировать: все, что сопровождается свистящими хрипами, является БА, пока не доказано обратное [4]. Выявленное эпидемиологическими методами распределение пациентов с БА по степени тяжести выглядит так: 70% – легкая степень, 25% – средняя и 5% – тяжелая. Эти данные отличаются от официальных статистических данных, согласно которым легкими формами заболевания страдают около 20% пациентов, среднетяжелыми – 70%, тяжелыми – 10% [4–8]. Таким образом, в официальной базе Минздрава России имеется информация примерно о 1,5 млн больных. Это обусловлено тем, что на ресурс в первую очередь поступают сведения о тяжелых больных, которые неоднократно вызывают скорую помощь, несколько раз в год переносят госпитализацию и проходят длительные курсы стационарного

лечения. То есть на учете состоят пациенты, как правило, с тяжелой формой болезни. У трех из пяти больных БА устанавливают на поздних стадиях.

Одна из основных проблем внутренней медицины – гиподиагностика легких форм БА. Не случайно у пациентов с легкими формами БА, даже при наличии выраженных симптомов и возможности проведения функциональных методов исследования, нередко диагностируют различные формы бронхита. Как следствие – неадекватное и неэффективное лечение антибиотиками, отхаркивающими и противокашлевыми препаратами. Именно легкие формы заболевания нередко принимают за хронический бронхит с аллергическим или астматическим компонентом.

Сказанное подтверждает актуальность проблемы диагностики БА, адекватного лечения и контроля заболевания не только при тяжелом, но и легком течении.

Диагностика

Тщательный сбор анамнеза позволяет установить причины, продолжительность и осо-



бенности развития симптомов, наличие аллергических реакций у пациента и его кровных родственников, характер обострений. Помимо дыхательных расстройств при БА часто выявляются признаки сопутствующих аллергических заболеваний, а также признаки воспаления верхних дыхательных путей (воспаление носовых проходов, носовые полипы, увеличение миндалин). Нередко при осмотре кожных покровов обнаруживают признаки атопического дерматита, экземы и крапивницы, которые также подтверждают диагноз астмы [1, 4, 6, 7].

Оптимальным и наиболее стандартизированным показателем бронхиальной обструкции является объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Этот показатель позволяет провести объективное измерение функции легких, не зависящее от пациента. Повышение ОФВ₁ более чем на 12% и 200 мл после терапии бронходилататорами указывает на обратимую обструкцию воздушного потока и предполагает (но не диагностирует) БА [9]. При легком течении БА показатели ОФВ₁ могут быть в пределах нормы, поэтому альтернативным методом измерения обструкции дыхательного потока является форсированный экспираторный поток, измеряемый между 25 и 75% форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (МОС₂₅₋₇₅) (рис. 1). Измеряемые при более низких объемах легких по сравнению с ОФВ₁ показатели снижения МОС₂₅₋₇₅ могут быть более чувствительны с точки зрения выявления обструкции в малых дыхательных путях [10]. По данным исследований, у пациентов с высоким риском развития астмы МОС₂₅₋₇₅ показателен в прогнозировании гиперреактивности дыхательных путей [11]. В случае бессимптомного течения БА у молодых пациентов и детей показатель МОС₂₅₋₇₅

достаточно чувствителен [12]. Однако его использование ограничено из-за отсутствия стандартизированных значений. Кроме того, на показатель влияют дыхательные маневры, что нередко обуславливает ложноположительные и ложноотрицательные результаты [13].

В диагностике легкой БА используются тесты на выявление гиперреактивности дыхательных путей (ГДП) – характерного признака БА. Гиперреактивность может развиваться в ответ на воздействие неспецифических раздражителей окружающей среды, фармакологических препаратов и медиаторов воспаления. Помимо воспаления дыхательных путей факторы, способствующие механической обструкции дыхательных путей, также вовлечены в патогенез ГДП. Речь идет об эпителиальной проницаемости, гипертрофии гладкой мускулатуры, гиперсекреции слизи и ремоделировании дыхательных путей [14, 15].

У пациентов с подозрением на астму, несмотря на нормальные показатели функции легких, в ответ на провокационный стимул обычно развивается бронхоспазм. Прямая стимуляция, во время которой вещество, вызывающее бронхоспазм посредством прямого воздействия на гладкие мышцы, поглощается в дыхательных путях, – наиболее широко используемый метод оценки гиперреактивности бронхов. Аэрозольный метакхолин, поставляемый в удвоенных концентрациях до тех пор, пока ОФВ₁ не снизится более чем на 20%, часто используется для бронхопровокационной пробы. Концентрация, вызывающая 20%-ное снижение, обозначается РС20 (провокационная концентрация, приводящая к 20%-ному снижению ОФВ₁) и может использоваться для количественной оценки степени ГДП. РС20 менее 16 мг/мл соответствует легкой форме ГДП, менее чем 4 мг/мл – средней,

менее 1 мг/мл – тяжелой форме ГДП. Более низкие уровни РС20 обычно соответствуют более тяжелым формам астмы. Гиперреактивность бронхов также связана с повышенным риском развития персистирующей астмы и ремоделирования дыхательных путей [16, 17].

Другие бронхоконстрикторные тесты, наиболее распространенные в клинической практике, включают в себя исследования с непрямыми провокационными агентами, такими как ингаляционный маннитол и тест с физической нагрузкой. Положительный ответ на эти стимулы (более чем 15%-ное снижение ОФВ₁) служит специфическим индикатором БА. Не оказывая непосредственного воздействия на гладкие мышцы, непрякая стимуляция способствует высвобождению медиаторов воспаления в клетках дыхательных путей, которые затем взаимодействуют с гладкой мускулатурой дыхательных путей, вызывая бронхоспазм. В такой ситуации сложнее оценить реакцию на дозу. Тем не менее результаты непосредственно связаны с проявлением обычных симптомов астмы. Например, прямая стимуляция у спортсменов с подозрением на бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, с меньшей вероятностью выявит сужение бронхов, чем непрямые стимулы с использованием теста с физической нагрузкой [18].

Наряду с оценкой симптомов, анамнеза, физикальных данных и показателей функции внешнего дыхания для установления диагноза важен аллергологический статус. Обычно используются скарификационные, внутрикожные и прик-тесты. Однако в ряде случаев кожные тесты приводят к ложноотрицательным или ложноположительным результатам. Поэтому часто проводится исследование специфических IgE-антител в сыворотке крови. Эозинофилия крови и мок-



роты также свидетельствует об аллергическом процессе. Эозинофилия играет ключевую роль в оценке диагноза БА. Если заболевание сопровождается высокой эозинофилией ($> 12\text{--}15\%$), обследование необходимо расширить. Это поможет исключить наличие легочного васкулита, других системных заболеваний, а также грибковой сенсibilизации или паразитоза. С точки зрения аллергологического статуса данная группа больных фенотипически неоднородна: у одних имеется четко очерченный атопический паттерн, у других не удается выявить значимых признаков аллергизации. Тем не менее необходимо тщательное аллергологическое обследование, поскольку нередко даже у давних гормонозависимых больных выявляются не распознанные ранее аллергены [19]. Пациентам с легким течением БА доступно именно аллергологическое обследование. Если подтвердить диагноз БА и исключить альтернативные диагнозы невозможно, целесообразно проведение эмпирической терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и коротко действующими бета-2-агонистами (КДБА) по требованию с оценкой эффекта через один-два месяца.

Лечение

Бронхиальная астма – хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей. Признаки аллергического воспаления обнаруживаются не только при легком течении заболевания, но и в период ремиссии. Воспалительный процесс приводит к гиперреактивности бронхов, обструкции и возникновению респираторных симптомов. В связи с этим необходима длительная, иногда постоянная базисная терапия бронхиальной астмы независимо от стадии (обострение или ремиссия) и формы (легкая, тяжелая) заболевания.

В зависимости от выраженности воспаления выделяют четыре степени тяжести течения БА: легкую интермиттирующую, легкую персистирующую, средней тяжести персистирующую, тяжелую персистирующую. Иногда выделяют тяжелую персистирующую стероидозависимую БА. Провести четкую границу между легкой интермиттирующей и легкой персистирующей БА, между легкой персистирующей и средне-тяжелой астмой не всегда возможно. Помочь в этом вопросе способны только правильное лечение и адекватный контроль над течением заболевания.

К критериям постановки легкого персистирующего течения относятся симптомы один раз в неделю или чаще, но реже одного раза в день. Обострения заболевания могут нарушать активность и сон. Ночные симптомы возникают чаще двух раз в месяц, пиковая скорость выдоха (ПСВ) $> 80\%$ должного значения, колебания ПСВ $20\text{--}30\%$ должного значения. При частых обострениях применяется терапия третьей степени (средней тяжести). Следует также помнить, что у пациентов с легкой астмой высока вариабельность течения БА: обострения могут возникать на фоне вирусных инфекций, в случае контакта с аллергенами, сигаретным дымом, при эмоциональных и физических нагрузках. Качество жизни таких пациентов снижается из-за появления симптомов заболевания и приступов удушья.

Принципы лечения легкой БА изложены в национальных и международных клинических рекомендациях. Препаратами выбора для купирования симптомов легкой астмы являются КДБА. Однако возможность их использования в качестве монотерапии рассматривается только при интермиттирующей БА (первая ступень терапии) [1, 4]. В режиме приема «по требованию» КДБА быстро и эффек-

Легкая бронхиальная астма является заболеванием, требующим противовоспалительной терапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов

тивно устраняют симптомы БА. Однако действие препаратов ограничено по времени, они не снижают воспаление дыхательных путей и не предупреждают развитие обострений [20, 21].

Препаратами выбора при легкой персистирующей астме являются ИГКС. Альтернативой им служат антагонисты лейкотриеновых рецепторов [22–24]. Если полного контроля заболевания в течение двух недель достичь не удастся, назначают ИГКС. Эти противовоспалительные препараты снижают активность воспаления, выраженность ГДП и частоту обострений. Предполагается, что раннее назначение ИГКС способно снизить темпы или предотвратить развитие структурных изменений слизистой оболочки вследствие хронического воспаления. В препаратах бронхолитиков, умерших от астмы, обычно обнаруживают выраженную инфильтрацию слизистой оболочки клетками воспаления [1]. Терапия ИГКС при легкой БА вполне обоснованна. Дело в том, что у пациентов с незначительными проявлениями БА, у которых отмечаются воспалительные изменения, также существует риск смерти от астмы. Таким образом, даже в отсутствие клинических проявлений у пациентов с легкой астмой могут сохраняться воспаление слизистой оболочки бронхов и бронхиальная гиперреактивность.

Итак, легкая БА сама по себе является заболеванием, требующим противовоспалительной терапии низкими дозами ИГКС

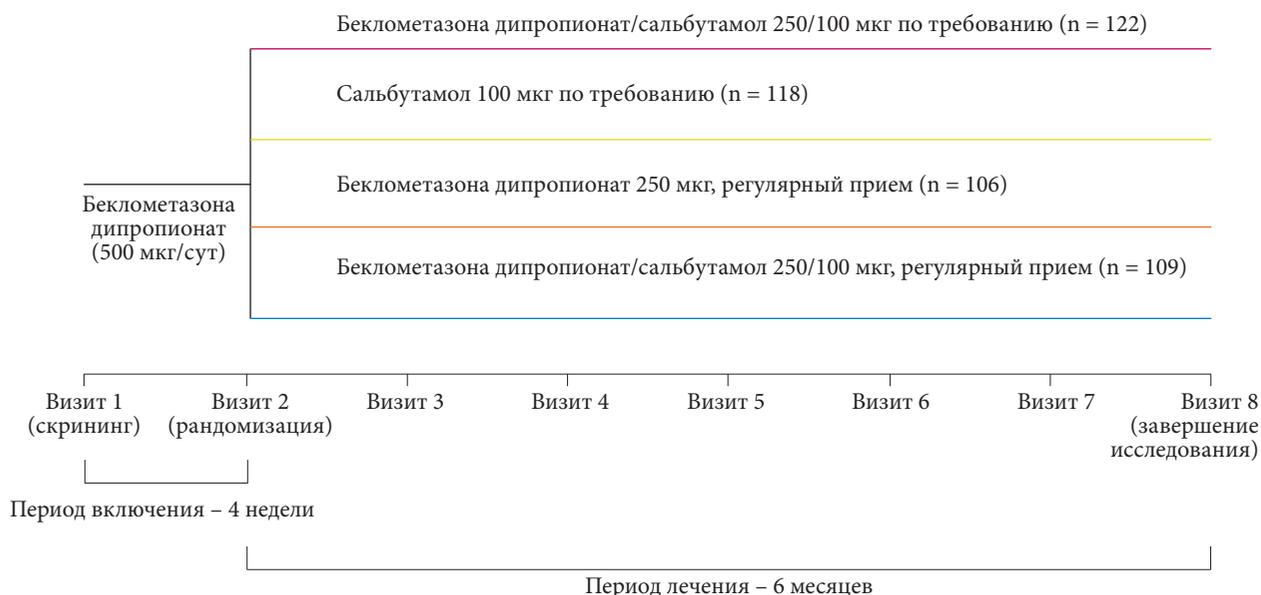


Рис. 2. Дизайн исследования BEST

(100–200 мкг беклометазона дипропионата с пропеллентом гидрофторалканом, 200–400 мкг будесонида через дозированный порошковый ингалятор и т.д.) [25–27]. Если на фоне указанной дозы препарата достичь контроля не удастся, пациента переводят на следующую ступень терапии, но он уже не относится к пациентам с легкой БА. Однако перед повышением ступени следует убедиться, что больной реально принимает назначенные препараты, владеет техникой ингаляционного введения лекарственного средства, не имеет постоянного контакта с аллергеном, получает адекватное лечение по поводу сопутствующих заболеваний [28, 29]. Следует отметить, что значительная часть пациентов с легкой

БА не привержена регулярной терапии ИГКС. Не случайно возникла концепция приема ИГКС по требованию – логическое продолжение концепции единого ингалятора (MART®, SMART®), зарегистрированной для терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой. В рамках этой концепции особый интерес представляет новый комбинированный препарат СабаКомб®, зарегистрированный в России в марте 2016 г. Препарат выпускается в форме аэрозоля для ингаляций. В состав препарата СабаКомб® входят КДБА сальбутамол (100 мкг) и ИГКС беклометазона дипропионат (250 мкг).

Эффективность и безопасность препарата СабаКомб® оценивали в двойном слепом рандомизированном исследовании BEST с участием около 455 больных легкой астмой, получавших разные схемы терапии шесть месяцев [30]. Критериями включения были легкая персистирующая астма в течение последних шести месяцев, возраст 18–65 лет, ОФV₁ до использования бронхолитика ≥ 75% должного значения, обратимость ≥ 12% после ингаляции 200 мкг сальбутамола или положительный тест с метахо-

лином. Только 30–36% больных имели опыт предшествующей базисной терапии ИГКС. Дизайн исследования BEST представлен на рис. 2.

При оценке функции дыхания и симптомов по четырехбалльной шкале достоверной разницы между группами не выявлено. Тем не менее у больных, получавших комбинацию беклометазона/сальбутамола по требованию, показатель утренней ПСВ был выше (p = 0,03), а уровень симптомов ниже (0,62 против 0,95) по сравнению с теми, кто получал только сальбутамол по требованию. Более существенная разница между группами отмечалась в отношении числа обострений астмы. Доля пациентов с одним и более обострением БА в группе комбинированной терапии «беклометазон/сальбутамол» по требованию и группе регулярной терапии беклометазоном была значительно ниже, чем в группе регулярной терапии комбинацией «беклометазон/сальбутамол» и группе сальбутамола по требованию.

Важно, что кумулятивная доза сальбутамола была сопоставимой во всех группах, а кумулятивная доза бекло-

Комбинированный препарат СабаКомб®, зарегистрированный в России в марте 2016 г., выпускается в форме аэрозоля для ингаляций. В его состав входят КДБА сальбутамол (100 мкг) и ИГКС беклометазона дипропионат (250 мкг)



метазона достоверно ($p < 0,001$) ниже в группе комбинированной терапии по требованию по сравнению с группами регулярной терапии беклометазоном и регулярной комбинированной терапии беклометазоном/сальбутамолом. Так, среднесуточная доза беклометазона в группе комбинированной терапии по требованию составила 103 мкг, в группе регулярной терапии беклометазоном – 430 мкг. Таким образом, авторы исследования BEST подтвердили, что персистирующая БА требует терапии ИГКС, а терапия комбинацией «беклометазон/сальбутамол» по требованию эквивалентна постоянной терапии беклометазона дипропионатом по основным показателям эффективности лечения (проходимость бронхов, профилактика обострений, симптомы БА), но при этом позволяет снизить общую нагрузку ГКС в четыре раза [30–33].

В декабре 2017 г. был опубликован метаанализ результатов шести рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность терапии фиксированными комбинациями ИГКС и бета-2-агониста с быстрым началом действия (БДБА) у пациентов с легкой астмой. Согласно метаанализу, всего в исследованиях участвовало 1300 пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА. По сравнению с монотерапией сальбутамолом для купирования симптомов, чаще всего используемой у пациентов с легкой астмой, комбинация ИГКС/БДБА по требованию снижала риск обострений астмы (относительный риск (ОР) 0,56; $p = 0,001$). По сравнению с базисной терапией ИГКС и использованием сальбутамола для купирования симптомов применение ИГКС/БДБА по требованию сопровождалось незначительным увеличением риска обострений астмы (ОР 1,39; $p = 0,011$) (рис. 3).

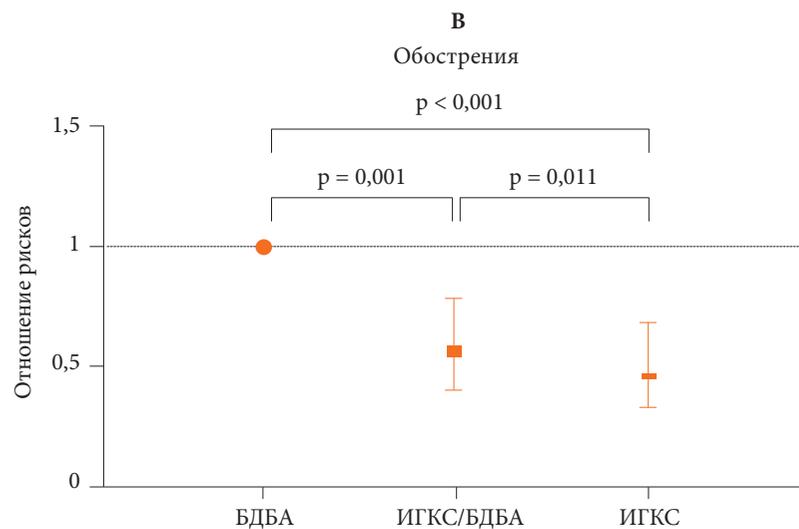
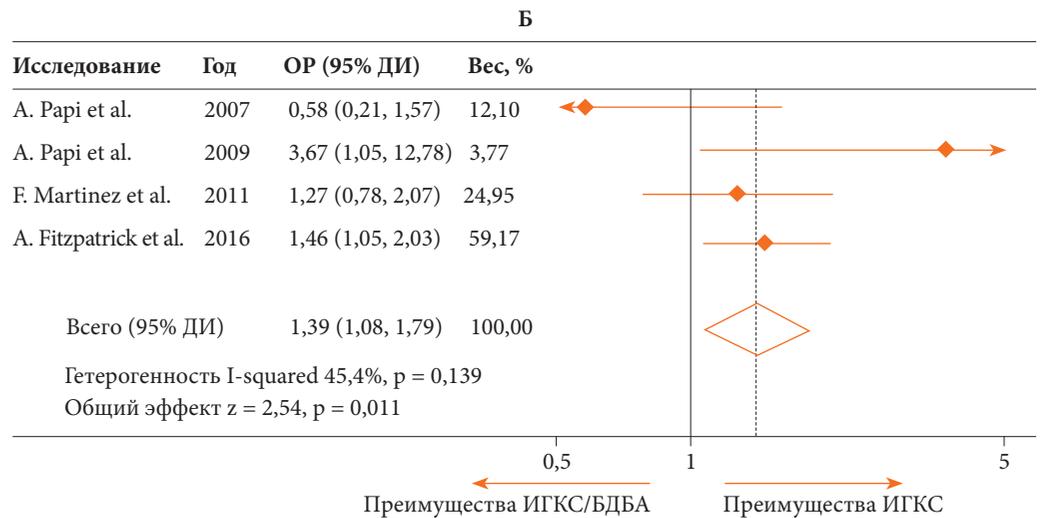
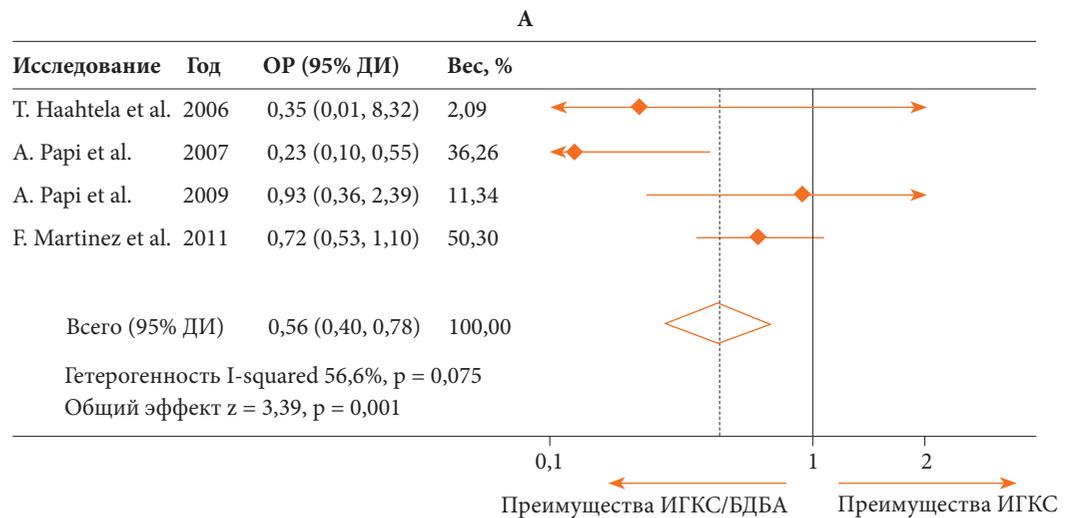


Рис. 3. Сравнительная эффективность трех видов терапии легкой астмы в отношении риска обострений: А – ИГКС/БДБА и БДБА, Б – ИГКС/БДБА и ИГКС, В – отношение рисков для всех трех видов лечения

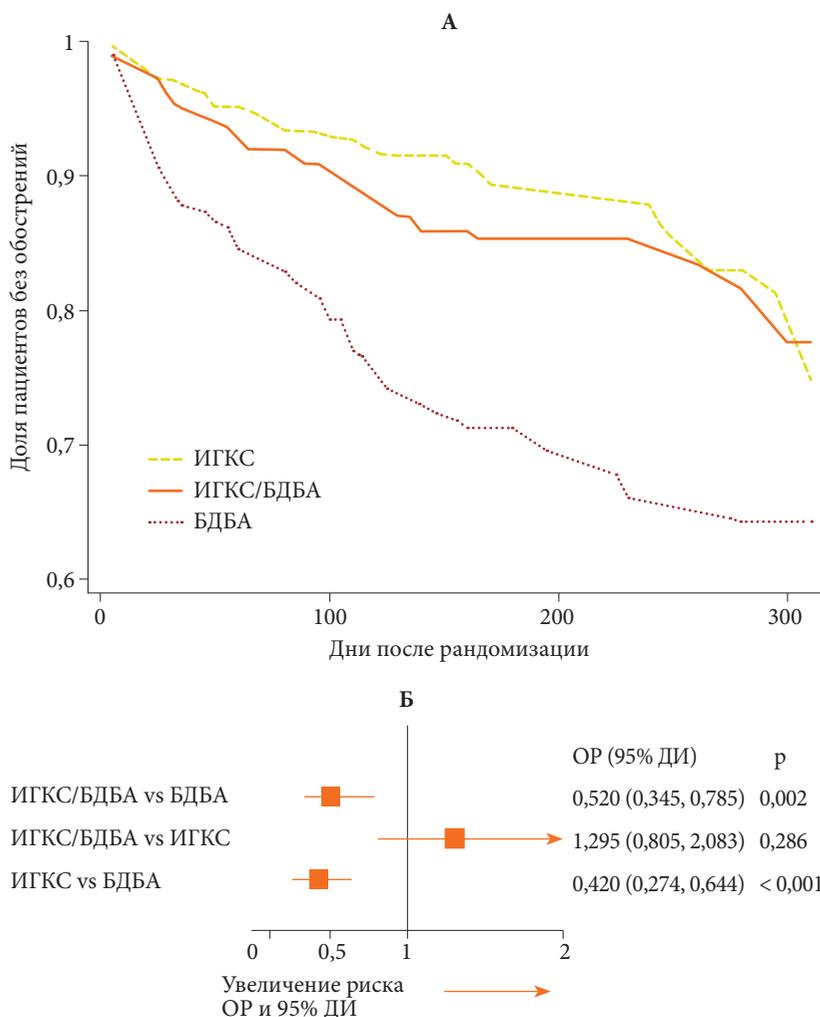


Рис. 4. Сравнительная эффективность трех видов терапии легкой астмы в отношении периода до первого обострения

По сравнению с терапией салбутамолом новая терапевтическая опция значительно увеличивала время до первого обострения БА (ОР 0,52; $p = 0,002$). В то же время значимых различий с базисной терапией ИГКС не зафиксировано (ОР 1,3; $p = 0,286$) (рис. 4). Необходимо учитывать, что для базисной терапии ИГКС характерна низкая приверженность пациентов лечению. Использование комбинации ИГКС/БДБА позволяет увеличить приверженность терапии и снизить кумулятивную дозу ИГКС в 2–5 раз по сравнению с базисной терапией.

На основании проведенного анализа авторы сделали вывод, что эффективность фиксированных препаратов ИГКС/БДБА в режиме «по требованию» (только при возникновении симптомов БА) превосходит таковую терапии салбутамолом для купирования симптомов и сравнима с эффективностью базисной терапии ИГКС.

Итак, назначение фиксированных комбинаций ИГКС/БДБА рассматривается как высокопотенциальная терапевтическая опция, особенно у пациентов с низкой приверженностью терапии [34].

В 2017 г. группой экспертов Российского респираторного

Выбор терапии для пациентов с легкой астмой в зависимости от симптоматики и предыдущего лечения

Лечение, которое больной получал ранее	Симптомы и факторы риска обострений		
	симптомы реже 2 раз в месяц, нет факторов риска обострений	симптомы ≥ 2 раз в месяц, но реже 2 раз в неделю, нет факторов риска обострений	симптомы ≥ 2 раз в неделю, но не каждый день и/или есть факторы риска обострений в том числе при частоте симптомов ≥ 2 раз в месяц, но реже 2 раз в неделю
Лечение назначается впервые	КДБА по требованию	Фиксированная комбинация ИГКС/КДБА по требованию	Низкие дозы ИГКС или фиксированная комбинация ИГКС/КДБА ежедневно + КДБА по требованию
Только КДБА	КДБА по требованию	Фиксированная комбинация ИГКС/КДБА по требованию	Низкие дозы ИГКС или фиксированная комбинация ИГКС/КДБА ежедневно + КДБА по требованию
Низкие дозы ИГКС	Фиксированная комбинация ИГКС/КДБА по требованию		Оценить технику ингаляций, комплаенс, коморбидность. Фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА в низкой дозе + КДБА по требованию или ИГКС/формотерол в режиме единого ингалятора

СабаКомб®

НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГКОЙ АСТМЫ^{1,2}



Назначение фиксированной комбинации беклометазон+сальбутамол в составе препарата СабаКомб® позволяет²:

снизить риск обострений у пациентов с БА¹

применять ИГКС в минимальных эффективных дозах¹

уменьшить прием сальбутамола¹

увеличить приверженность пациентов терапии¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СабаКомб®. СабаКомб® представляет собой аэрозоль для ингаляций дозированный. Состав: в одной дозе препарата содержится беклометазона дипропионат 250 мкг и сальбутамол 100 мкг. Показания к применению: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с астматическим компонентом. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет. БА – бронхиальная астма; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»: 127015, г. Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13, 3 этаж, БЦ «Фактория»

1. Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. N Engl J Med 2007;356:2040-52. 2. Ненашева Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы. Медицинский Совет, №4 2016, с. 40-46.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов были разработаны согласованные рекомендации по выбору терапии для пациентов с легкой астмой. Эксперты сошлись во мнении, что, поскольку легкая астма зачастую недооценивается как пациентом, так и врачом, необходимы актуализация проблемы и пересмотр подходов к терапии. Схема выбора терапии при легкой астме, рекомендованная российскими экспертами, представлена в таблице [32].

Заключение

Легкое течение БА может долгое время протекать бессимптомно, но приводит к тяжелым обострениям, требующим срочной госпитализации. Легкое течение не гарантирует больному хороший контроль над симптомами и низкий риск обострений. Например, в исследовании AIR контроль над заболеванием отмечался только у 55% больных

легкой БА [35]. В исследовании, проведенном в 2009 г. в США, оптимальный контроль зафиксирован у 58 и 69% пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА соответственно [36]. У 23% российских больных БА, получавших терапию первой-второй степени по GINA, имела место неконтролируемая БА, у 38% – частичный контроль над заболеванием [37]. Основными причинами отсутствия контроля у пациентов с легкой БА являются низкая приверженность регулярной терапии ИГКС и неправильная техника ингаляции.

В российских согласованных рекомендациях сформулированы четкие показания к назначению фиксированных комбинаций ИГКС/КДБА по требованию [31]. В большинстве случаев БА – пожизненное или по крайней мере многолетнее заболевание с риском развития тяжелых обострений. Поэтому важно использовать все средств-

ва, позволяющие максимально выполнить рекомендации и застраховать пациента на случай развития обострений.

Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование заболевания. Однако низкая приверженность пациентов с легкой формой БА регулярной базисной терапии ИГКС требует новых терапевтических подходов. В связи с этим перспективным представляется применение фиксированной комбинации беклометазона/сальбутамола (СабаКомб®). Препарат СабаКомб® можно использовать и для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов легкой БА у взрослых пациентов.

Интермиттирующий прием комбинации ИГКС/КДБА – перспективный вариант лечения легкой БА, позволяющий снизить риск обострений, добиться контроля над заболеванием и сохранить качество жизни. 🌟

Литература

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2015 // www.ginasthma.org/
2. Статистический сборник Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016. Часть II.
3. pulmonology.ru/about/gard/totals.php.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. академика РАМН А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002. С. 1–160.
5. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 963–974.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 4-е изд. М., 2012.
7. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008.
8. Княжеская Н.П. Легкая персистирующая астма: вопросы диагностики, лечения и контроля // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2006. № 4. С. 26–30.
9. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26. № 5. P. 948–968.
10. McFadden E.R.Jr., Linden D.A. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease // *Am. J. Med.* 1972. Vol. 52. № 6. P. 725–737.
11. Marseglia G.L., Cirillo I., Vizzaccaro A. et al. Role of forced expiratory flow at 25%–75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* 2007. Vol. 28. № 1. P. 74–78.
12. Chiang C.H., Hsu K. Residual abnormalities of pulmonary function in asymptomatic young adult asthmatics with childhood-onset asthma // *J. Asthma.* 1997. Vol. 34. № 1. P. 15–21.
13. Crimi E., Spanevello A., Neri M. et al. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 1. P. 4–9.
14. Grunstein M.M., Hakonarson H., Leiter J. et al. IL-13-dependent autocrine signaling mediates altered responsiveness of IgE-sensitized airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2002. Vol. 282. № 3. P. L520–L528.
15. Hakonarson H., Herrick D.J., Serrano P.G. et al. Autocrine role of interleukin 1beta in altered responsiveness of atopic asthmatic sensitized airway smooth muscle // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. № 1. P. 117–124.
16. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. № 1. P. 309–329.



17. *Josephs L.K., Gregg I., Mullee M.A. et al.* Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. A longitudinal study // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989. Vol. 140. № 2. P. 350–357.
18. *Jansen D.F., Schouten J.P., Vonk J.M. et al.* Smoking and airway hyperresponsiveness especially in the presence of blood eosinophilia increase the risk to develop respiratory symptoms: a 25-year follow-up study in the general adult population // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160. № 1. P. 259–264.
19. *Herr M., Just J., Nikasinovic L. et al.* Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130. № 2. P. 389–396.
20. *Barnes P.J.* Effect of beta-agonists on inflammatory cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. № 2. Pt. 2. P. S10–S17.
21. *Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G.* β_2 -agonist therapy in lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 7. P. 690–696.
22. *Price D.B., Swern A., Tozzi C.A. et al.* Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // *Allergy.* 2006. Vol. 61. № 6. P. 737–742.
23. *Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H.* Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast in Chronic Asthma (MONICA) study // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 5. P. 644–651.
24. *Wu A.C., Li L., Fung V. et al.* Use of leukotriene receptor antagonists are associated with a similar risk of asthma exacerbations as inhaled corticosteroids // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014. Vol. 2. № 5. P. 607–613.
25. *Pedersen S., O'Byrne P.* A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma // *Allergy.* 1997. Vol. 52. Suppl. 39. P. 1–34.
26. *Chisholm S.L., Dekker F.W., Knuistingh Neven A., Petri H.* Once-daily budesonide in mild asthma // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92. № 3. P. 421–425.
27. *Barnes P.J.* Inhaled glucocorticoides for asthma // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. № 13. P. 868–875.
28. *Levy M.L., Hardwell A., McKnight E., Holmes J.* Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the global initiative for asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis // *Prim. Care Respir. J.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 406–411.
29. *Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al.* Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. № 6. P. 930–938.
30. *Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al.* BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 20. P. 2040–2052.
31. *Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др.* Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО // *Практическая пульмонология.* 2017. № 1. С. 82–92.
32. *Ненашева Н.М.* Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы // *Медицинский совет.* 2016. № 15. С. 33–40.
33. *Бродская О.Н.* Легкая бронхиальная астма. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика // *Медицинский совет.* 2017. № 18. С. 95–101.
34. *Wang G., Zhang X., Zhang H.P. et al.* Corticosteroid plus β_2 -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis // *Respir. Res.* 2017. Vol. 18. № 1. P. 203.
35. *Rabe K.F., Adachi M., Lai C.K. et al.* Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. № 1. P. 40–47.
36. *Myrphy K.R., Meltzer E.O., Blaiss M.S. et al.* Asthma management and control in the United States: Results of the 2009 Asthma Insight and Management survey // *Allergy Asthma Prot.* 2012. Vol. 33. № 1. P. 54–64.
37. *Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В.* Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // *Пульмонология.* 2011. № 6. С. 87–93.

Relevant Issues of Diagnosis, Treatment and Control of Mild Bronchial Asthma

N.P. Knyazheskaya

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Nadezhda Pavlovna Knyazheskaya, kniajeskaia@mail.ru

As practice shows, mild asthma is quite difficult to be diagnosed. Paradoxically, but the disease responding well to therapy is difficult to be treated: patients often refuse to use and doctors to prescribe basic drugs which include in particular inhaled glucocorticosteroids (ICS) in low doses. It is not surprising that in patients with mild BA severe exacerbations develop on the background of low adherence to therapy. The appointment of fixed combination of beta-2-short-acting agonist and ICS on demand is the effective and proven method of mild BA treatment, allowing reducing the risk of exacerbations and ICS drug load, as well as to maintain the quality of life. Fixed combination SabaComb® (beclomethasone dipropionate/salbutamol) is featured by an extensive evidence base and efficiency in the treatment of patients with mild BA.

Key words: *asthma, mild asthma, airway hyperresponsiveness, inhaled glucocorticosteroids, short-acting beta2-agonists, SabaComb*



Возможности небулайзерной терапии бронхиальной астмы

Е.П. Терехова¹, О.С. Бодня¹, Д.В. Терехов², Н.М. Ненашева¹

Адрес для переписки: Екатерина Петровна Терехова, e.p._terekhova57@mail.ru

Преимуществом ингаляционной терапии, эффективность и безопасность которой сегодня не вызывают сомнения, является доставка лекарственного средства непосредственно в дыхательные пути. В ряде случаев применение небулайзеров – единственный способ доставить препарат в патологический очаг. Применение небулайзеров существенно расширяет возможности лечения бронхиальной астмы в домашних условиях, уменьшает потребность в госпитализации, предотвращает развитие тяжелых обострений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, небулайзерная терапия, небулайзер

Введение

Бронхиальная астма (БА), распространенность которой увеличивается во многих развивающихся странах, остается глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей все возрастные группы. В мире насчитывается около 300 млн пациентов с БА. Заболевание наносит непоправимый ущерб системе здравоохранения и обществу из-за снижения количества дней трудоспособности и проявлений неблагоприятия в семье, особенно когда речь идет о БА у детей [1].

Несмотря на появление новых препаратов и постоянное совершенствование лечебных стратегий и профилактических мероприятий, ряд вопросов, касающихся адекватной терапии БА, остается нерешенным.

Согласно клиническим рекомендациям, основной способ введения лекарственных средств при БА ин-

галяционный [2]. Преимущество ингаляционной терапии заключается в доставке лекарственного препарата непосредственно в дыхательные пути. Наблюдаемые при этом быстрый положительный эффект, высокая местная концентрация препарата и низкая системная концентрация определяют высокий терапевтический индекс (отношение желательных и нежелательных эффектов) и безопасность лекарственного средства. Как известно, при ингаляционном способе введения лекарственных средств их проникновение через слизистую оболочку дыхательных путей происходит в 20 раз быстрее, чем при пероральном приеме. Терапевтический эффект препарата в форме аэрозоля достигается при меньшей дозе вещества за счет большей суммарной площади воздействия [3].

Залогом успешной ингаляционной терапии служит не только

правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение ингаляционной технике пациента, выбор оптимальной системы доставки препарата [4]. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым в использовании, надежным, доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [5].

К основным типам систем доставки относятся дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), жидкостные ингаляторы (soft mist inhalers) и небулайзеры.

Несмотря на то что ДАИ и ДПИ эффективные, удобные и недорогие устройства для проведения ингаляционной терапии, некоторые пациенты не способны правильно использовать их. Небулайзерная терапия у данной категории больных эффективнее, чем терапия с использованием портативных устройств.

Небулайзеры решают проблемы координации вдоха и ингаляции, увеличивают депозицию лекарственного вещества в дыхательных путях, обеспечивая тем самым гарантированное поступление в легкие достаточной дозы препарата.

Производство ингаляционных устройств для вдыхания паров эфирных масел началось еще в XVIII в., а в начале XIX в. похо-



жие ингаляторы использовались для лечения пациентов с туберкулезом [6]. Механические насосы для генерации потока газа с целью распыления жидких лекарственных форм были разработаны в XIX в.: в 1858 г. J. Sales-Guyons сконструировал первый ингаляционный аппарат, превращавший в аэрозоль (туман) водные растворы лекарственных средств. В качестве распыляющей силы использовался сжатый воздух, подаваемый ручным насосом [7].

Термин «небулайзер» (от лат. *nebula* – облачко), впервые примененный в 1872 г. [8], уже в 1874 г. упоминался в словарях как «инструмент для превращения жидкости в мелкодисперсный аэрозоль, особенно для медицинских целей» [9].

В 1908 г. Я.М. Копылов разработал ряд аппаратов для ингаляции. В частности, присоединив к распылителю надставную трубку, он добился отделения крупных частиц от мелких, что обеспечивало получение мелкодисперсной взвеси. Этот прибор можно считать одним из первых небулайзеров, напоминающих современные модели, хотя в нем и использовался ручной привод подачи воздуха [10]. Первый небулайзер с электроприводом Pneumostat появился лишь в 1930-х гг.

Небулайзерная терапия

Это метод ингаляционной терапии, основанный на эффекте преобразования жидких форм лекарственных препаратов в мелкодисперсную фракцию. Небулайзерная терапия – самый эффективный способ ингаляционной терапии и доставки лекарственного средства непосредственно в дыхательные пути. Наиболее широкое применение небулайзерная терапия получила у пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Однако этим сфера применения небулайзерной терапии не ограничивается. Ее можно использовать и у больных острыми респираторными заболеваниями

ми (ринит, ларингит, фарингит). Небулайзеры применяются при профессиональных болезнях певцов, учителей, шахтеров, химиков. Использование небулайзеров в домашних условиях на ранних этапах терапии бронхообструктивного синдрома снижает число случаев, требующих госпитализации [11].

Ингаляционную небулайзерную терапию отличают простота, доступность, необременительность и возможность проведения как в домашних условиях, так и в условиях стационара. Небулайзеры обеспечивают доставку в дыхательные пути больного разнообразных препаратов, при необходимости в высоких дозах.

Как видно из табл. 1 (рекомендации Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине (International Society for Aerosols in Medicine, ISAM) 2011 г.), небулайзеры могут быть использованы у пациентов с плохой и хорошей координацией вдоха с активацией ингалятора независимо от величины создаваемого инспираторного потока [12].

Цели и задачи

Цель небулайзерной терапии – достижение максимального местного терапевтического эффекта в дыхательных путях в отсутствие побочных эффектов или при их незначительных проявлениях.

К основным задачам небулайзерной терапии относятся:

- уменьшение бронхоспазма;
- улучшение дренажной функции дыхательных путей;
- санация верхних дыхательных путей и бронхиального дерева;
- уменьшение отека слизистой оболочки;
- снижение активности воспалительного процесса;
- доставка лекарственного средства в альвеолы;
- воздействие на местные иммунные реакции;
- улучшение микроциркуляции;
- защита слизистой оболочки от действия аллергенов.

Преимущества и недостатки

Высокая клиническая эффективность небулайзерной терапии обусловлена:

- отсутствием необходимости координации вдоха с ингаляцией;
- возможностью введения высокой дозы лекарственного вещества;
- небольшой фракцией препарата, оседающего в полости рта и глотки;
- простотой выполнения ингаляции для детей, пожилых и тяжелых больных;
- отсутствием фреона и других пропеллентов;
- возможностью включения в контур подачи O₂ и контур искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- удобством применения.

В клинической практике к преимуществам небулайзерной терапии относят:

Таблица 1. Корректный выбор ингаляционного устройства для пациентов с хорошей и плохой координацией вдоха с активацией ингалятора

Хорошая координация вдоха с активацией ингалятора		Плохая координация вдоха с активацией ингалятора	
скорость инспираторного потока			
≥ 30 л/мин	< 30 л/мин	≥ 30 л/мин	< 30 л/мин
ДАИ	ДАИ	ДАИ + спейсер	
ДАИ-АВ		ДАИ-АВ	
ПИ		ПИ	
Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер	Небулайзер

Примечание. Скорость инспираторного потока можно определить по кривой «поток – объем» во время спирометрии либо с помощью приборов, аналогичных IN-Check Dial. ПИ – порошковый ингалятор.



- максимально быстрое купирование приступов удушья и затруднения дыхания;
- использование при жизнеугрожающих симптомах;
- редкие и минимально выраженные побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы;
- применение на всех этапах оказания медицинской помощи (скорая помощь, поликлиника, стационар, домашняя помощь) [13].

Недостатки небулайзерной терапии сводятся к следующему:

- 1) для работы компрессорных небулайзеров необходимы источник энергии и компрессор;
- 2) иногда время ингаляции значительно увеличивается;
- 3) ультразвуковые небулайзеры не рекомендованы для ингалирования суспензий;
- 4) функциональные характеристики (эмитируемая доза и размеры частиц) могут существенно различаться для разных приборов;
- 5) в компрессорных небулайзерах часть лекарственного средства теряется, диспергируясь в окружающую среду во время выдоха, при этом окружающие лица и медицинский персонал подвергаются воздействию этого лекарственного препарата;
- 6) из-за потерь лекарственного средства во многих пневматических компрессорных ингаляторах некоторый объем раствора не диспергируется (так называемый мертвый объем);
- 7) при недостаточно тщательной обработке небулайзера существует риск бактериального загрязнения;
- 8) более поздние виды небулайзеров (вибрационные электронно-сетчатые небулайзеры) имеют высокую стоимость [12].

Показания и противопоказания

Показания к применению небулайзерной терапии подразделяют:

- 1) на абсолютные:
 - ✓ невозможность доставки лекарственного препарата в ды-

хательные пути любым другим ингалятором;

- ✓ необходимость доставки препарата в альвеолы;
 - ✓ быстрое достижение лечебного эффекта;
 - ✓ скорость инспираторного потока менее 30 л/мин;
 - ✓ неспособность пациента задерживать дыхание более чем четырех секунд [14];
- 2) относительные:
 - ✓ недостаточная эффективность базисной терапии и необходимость введения более высоких доз препаратов с бронхолитическим эффектом;
 - ✓ плановая терапия персистирующей БА средней и тяжелой степени, когда контроль над заболеванием на фоне базисной терапии в стандартных дозах труднодостижим;
 - ✓ качество первого выбора при лечении средней степени тяжести и тяжелого обострения БА, затяжного приступа, при жизнеугрожающих симптомах;
 - ✓ качество первого выбора в составе комплексной терапии обострения ХОБЛ (среднетяжелого и тяжелого течения);
 - ✓ значение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 35% должного значения;
 - ✓ хороший клинический эффект и прирост ОФВ₁ на 12% и пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 15% через неделю после пробного курса небулайзерной терапии в стационарных или амбулаторных условиях [14].

Противопоказания к проведению небулайзерной терапии ограничиваются:

- легочными кровотечениями и спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы легких;
- сердечной аритмией и сердечной недостаточностью;
- индивидуальной непереносимостью ингаляционной формы медикаментов.

Эффективность

Эффективность ингаляционной терапии зависит прежде всего от дозы аэрозоля, оседающего в различных отделах дыхательных путей, и определяется:

- дисперсностью аэрозоля (соотношением частиц в аэрозоле по размеру);
- производительностью распылителя (количеством аэрозоля, образующегося в единицу времени);
- плотностью аэрозоля (содержанием распыляемого вещества в 1 л аэрозоля);
- жизненной емкостью легких больного;
- потерями препарата во время ингаляции [15].

Памятка врачу

Согласно рекомендациям ERS и ISAM, назначая ингаляционную терапию через небулайзер, врач должен:

- 1) выбирать небулайзер исходя из рекомендаций производителя и вида лекарственного средства, которое предполагается ингалировать;
- 2) выбирать компрессор, который может применяться с данным небулайзером;
- 3) помнить, что ингаляции через пневматический компрессорный небулайзер следует прекращать при появлении шипящих звуков;
- 4) использовать лицевую маску при невозможности ингаляций через мундштук;
- 5) предоставлять пациенту следующую информацию: промывать небулайзер необходимо после каждого использования, при промывке электронно-сетчатых небулайзеров не следует прикасаться к сити во избежание повреждений, заменять небулайзер на новый в соответствии со сроками, указанными в инструкции производителя [12].

Технические аспекты небулайзерной терапии

В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль,



различают три основных типа небулайзеров:

- 1) компрессорные (струйные), использующие струю газа (воздух или кислород);
- 2) ультразвуковые, использующие энергию колебаний пьезокристалла;
- 3) мембранные (mesh), использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция [16, 17].

В компрессорных ингаляторах генерация аэрозоля осуществляется сжатым воздухом или кислородом. Такие приборы состоят из компрессора, обеспечивающего поток газа, и небулайзерной камеры, в которой жидкость распыляется. Небулайзер отличается от обычного ингалятора наличием специальной отражательной заслонки, избирательно удаляющей крупные частицы. Эта важная часть небулайзера определяет его основные характеристики. Принцип работы струйного небулайзера основан на законе Бернулли. Воздух из компрессора проходит через специальное отверстие небольшого размера (отверстие Вентури), на выходе из которого давление падает. Это приводит к увеличению скорости поступления газа и засасыванию жидкости через микротрубочки из резервуара. При соприкосновении жидкости и воздушного потока образуется аэрозоль. Крупные частицы оседают на заслонке и стенках камеры, подвергаясь повторному распылению. Мелкие частицы (1–5 мкм) поступают в дыхательные пути. Как правило, количество респиральной фракции составляет не менее 50% общей аэрозольной мощности прибора. Рекомендуемый объем жидкости для распыления в большинстве небулайзеров – 2–5 мл. Растворы для ингаляций должны быть приготовлены на основе физиологического раствора (0,9%-ного раствора хлорида натрия) или специального раствора для лекарственного средства с соблюдением правил антисептики. Для этих

целей запрещается использовать водопроводную, кипяченую, дистиллированную воду, а также гипо- и гипертонические растворы. Скорость подачи газа в небулайзерах составляет 6–10 л/мин, время распыления – 5–10 минут.

Различают три основных типа компрессорных небулайзеров: конвекционные (обычные) с постоянным выходом аэрозоля; активируемые вдохом (эффект Вентури); синхронизированные с дыханием (дозиметрические).

Основной недостаток обычного (конвекционного) небулайзера, работающего в постоянном режиме, заключается в том, что генерация аэрозоля происходит в фазе вдоха и выдоха больного. Значительная часть аэрозоля попадает в атмосферу (около 60–70%) и лишь относительно небольшая в легкие. По мнению экспертов ERS, конвекционные струйные небулайзеры менее эффективны по сравнению с другими системами доставки лекарственного средства [12]. При их использовании имеют место достаточно большие потери препарата и длительное время ингаляции. Удлинение времени ингаляции (более 10 минут) способно снизить приверженность больного лечению. Однако благодаря надежности, простоте в обслуживании и невысокой стоимости конвекционные струйные небулайзеры до сих пор широко используются, особенно в лечебных учреждениях. Кроме того, такие небулайзеры легко встраиваются в дыхательный контур у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, что делает приборы незаменимыми в отделениях интенсивной терапии.

Небулайзеры, активируемые вдохом (небулайзеры Вентури), продуцируют аэрозоль на протяжении всего дыхательного цикла, однако высвобождение аэрозоля усиливается во время вдоха [9, 18]. Подобный эффект достигается за счет поступления дополнительного потока воздуха во время вдоха через специальный клапан в область продукции аэрозоля. Общий поток усиливается, что

приводит к увеличению образования аэрозоля. Во время выдоха клапан закрывается, выдох больного проходит по отдельному пути, минуя область продукции аэрозоля. Таким образом, соотношение выхода аэрозоля во время вдоха и выдоха увеличивается, повышается количество вдыхаемого препарата, снижаются его потери, сокращается время небулизации [11]. Например, небулайзеры серии CompAir C28, C29, C30 компании OMRON Healthcare (Япония) характеризуются уникальным строением небулайзерной камеры: благодаря технологии виртуальных клапанов (VVT – Virtual Valve Technology) потери лекарственного средства сведены к минимуму, обработка камеры не вызывает затруднений. Небулайзеры Вентури не требуют мощного компрессора (достаточно скорости потока 4–6 л/мин). Недостатками приборов данного типа являются зависимость от инспираторного потока пациента и медленная скорость продукции аэрозоля при использовании вязких растворов.

Небулайзеры, синхронизированные с дыханием (дозиметрические небулайзеры), производят аэрозоль только во время фазы вдоха. Генерация аэрозоля во время вдоха обеспечивается электронными сенсорами потока либо давления. Теоретически значение соотношения выхода аэрозоля во время вдоха и выдоха может достигать 100:0 [9, 18]. Преимуществом дозиметрического небулайзера считается уменьшение потерь препарата во время выдоха. Тем не менее в клинической практике во время выдоха препарат может попадать в атмосферу, поскольку не полностью оседает в легких. Как правило, в комплект поставки небулайзера помимо компрессора и камеры для распыления входят дополнительные насадки (мундштуки, лицевая маска, носовые канюли) и соединительные трубки. Лицевая маска используется для облегчения ингаляции у тяжелых больных и детей до трех-четырех лет. Дозиметрические



Таблица 2. Рекомендуемые технические характеристики компрессорных небулайзеров

Показатель	Рекомендуемое значение
Размер частиц аэрозоля	> 50% должны быть в диапазоне 1–5 мкм
Остаточный объем препарата	≤ 1 мл
Время ингаляции	≤ 15 мин (для объема 5 мл)
Поток газа	≤ 10 л/мин
Рабочее давление	2–7 бар
Производительность	≥ 0,2 мл/мин
Объем камеры	≥ 5 мл

небулайзеры имеют неоспоримые преимущества перед другими типами приборов при ингаляции дорогостоящих препаратов, поскольку потери лекарственного средства снижаются до минимума. Недостатком таких систем является их высокая стоимость.

При выборе модели компрессорного устройства следует руководствоваться техническими характеристиками, указанными в европейских стандартах небулайзерной терапии prEN 13544–1 (табл. 2).

Ультразвуковые небулайзеры, в которых распыление обеспечивается высокочастотной вибрацией пьезоэлектрических кристаллов, состоят из источника ультразвуковых колебаний и собственно небулайзера. Размер частичек генерируемого аэрозоля определяется частотой колебаний пьезокристалла. Большая часть образующихся в них частиц имеет относительно крупные размеры и оседает в проксимальных отделах бронхов. С помощью этих устройств можно распылять большие объемы жидкости (20–30 мл за 20–25 минут), что требуется при проведении диагностических исследований (в частности, для получения индуцированной мокроты). Ультразвуковые ингаляторы не рекомендуется применять для ингаляций суспензий лекарственных средств (например, глюкокортикостероидов (ГКС)) [19] и препаратов, характеризующихся высокой вязкостью (антибиотики, муколитики). Как правило, ультразвуковые ингаляторы

дорогостоящи и менее долговечны из-за износа пьезокристалла. Электронно-сетчатые небулайзеры, относящиеся к последним достижениям медицинской техники с использованием нанотехнологии, практически бесшумны, как ультразвуковые небулайзеры. Спектр используемых препаратов широк. Раньше этим отличались только компрессорные небулайзеры. Благодаря уникальной mesh-технологии (от англ. *mesh* – сетка, отверстие, ячейка сетки) препараты не разрушаются под воздействием ультразвука. Результаты проведенных исследований подтвердили эффективность доставки препаратов, распыляемых с помощью ультразвуковых небулайзеров, и суспензии ГКС.

Принцип действия сетчатого ингалятора следующий. Сеточка совершает колебания на низких частотах, и на ее поверхность попадает лекарственный препарат. Mesh-мембрана служит просеивающим элементом, через который проходят микрочастицы лекарственного вещества. Недостатки сетчатых ингаляторов в том, что они более сложны в обслуживании и требуют обработки после каждого использования в целях профилактики колонизации микроорганизмов, а также во избежание скопления остатков лекарственных средств и закупорки ими отверстий (особенно при небулизации суспензий). Кроме того, в таких ингаляторах не используются вещества на масляной основе и эфирные масла. Среди плюсов – малые габариты, бесшумная работа, возможность применения антибиотиков, протеинов, липосом. При использовании таких приборов значительно сокращается время ингаляции, ее можно проводить под любым углом наклона, даже горизонтально. Колебания низкой частоты, используемые в данном типе ингалятора для расщепления лекарственного средства, позволяют сохранить структуру сложных органических веществ [20].

Обычно при небулайзерной терапии применяют мундштуки. Однако при лечении больших

с тяжелым обострением, нарушением сознания или грудных детей могут потребоваться лицевые маски. Лицевая маска – не просто соединение между небулайзером и пациентом. Для определенного вида небулайзера предназначена своя маска. Так, чтобы обеспечить оптимальную доставку лекарственного вещества в легкие, маска для клапанного небулайзера должна плотно прилегать к лицу [21]. Напротив, маска для небулайзера без клапана не должна плотно прилегать к лицу, но в ней должны быть вентиляционные отверстия, препятствующие оседанию препарата на коже лица и попаданию в глаза [22, 23]. Усовершенствованный дизайн лицевой маски позволяет увеличить ингалируемую массу лекарственного средства, одновременно снизив депонирование на лице и в глазах [24]. Необходимо помнить об анатомических различиях дыхательных путей взрослых и детей. Это отражается на дозе получаемого препарата. У детей раннего возраста используются маски соответствующего размера, после трех лет целесообразно применять мундштук, а не маску. При использовании маски у детей старшего возраста доза ингалируемого вещества снижается за счет относительно больших размеров их носоглотки [11].

Сравнительные характеристики разных типов небулайзеров представлены в табл. 3. Обратите внимание: такой параметр небулайзера, как мобильность, не основополагающий. Дело в том, что ряд моделей струйных небулайзеров имеют компактные размеры и работают от аккумуляторов. В то же время некоторые (особенно профессиональные) ультразвуковые системы не подпадают под понятие «мобильность», которой, впрочем, от них и не требуют. Как видно из табл. 3, в настоящее время востребованы струйные небулайзеры с активируемым клапаном вдоха (включая небулайзеры с технологией виртуальных клапанов) и мембранные небулайзеры [3].



Таблица 3. Сравнительная характеристика разных типов небулайзеров

Параметр	Струйные			Ультразвуковые	
	конвекционные	с активируемым клапаном вдоха, в том числе VVT-технология	дозиметрические	обычные	мембранные (mesh)
Эффективность	+	++	+++	++	++
Объем камеры, мл	7–13 мл	6–10	6–8	5–150	7–8
Производительность, мл/мин	0,2–0,5	0,3–0,5	0,3–0,6	0,2–3,0	0,2–0,3
Остаточный объем, мл	до 1,0	до 0,7	до 0,7	до 2	до 0,3
Мобильность	Низкая	Низкая	Низкая	Высокая	Высокая
Небулизация суспензий	Да	Да	Да	Нет	Да
Небулизация пептидных препаратов	Да	Да	Да	Нет	Да
Цена	Умеренная	Умеренная	Высокая	Умеренная	Высокая

Выбирая небулайзер, нужно учитывать условия, в которых он будет эксплуатироваться (в стационаре, дома, в дороге, на работе), его характеристики (портативность, вес, уровень производимого шума), продолжительность использования, количество пользователей и их возраст, а также заболевание и препараты [25]. Преимущества и недостатки разных типов небулайзеров представлены в табл. 4.

Функциональные характеристики небулайзеров могут существенно различаться. При использовании бронходилататоров эти различия скорее всего не имеют клинической значимости, поскольку препараты характеризуются широким терапевтическим «окном». Однако при использовании лекарственных средств с узким терапевтическим «окном» важно выбирать прибор, который будет клинически эффективен. При лицензировании нового препарата, предназначенного для небулизации, обычно приводятся рекомендации по его применению с определенным видом небулайзера. Это снижает вероятность колебаний доставляемой дозы.

Современные лекарственные препараты, используемые для небулайзерной терапии

Для проведения небулайзерной терапии используются только специально предназначенные для этих целей растворы лекарственных средств, разрешенные к при-

менению Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации. При этом даже маленькая частица раствора в аэрозоле сохраняет все лекарственные свойства вещества, сами растворы не вызывают повреждения слизистой оболочки бронхов и альвеол, а упаковка в виде флаконов или небул позволяет удобно дозировать препараты как в условиях стационара, так и в домашних условиях.

К основным препаратам, используемым для небулайзерной терапии обструктивных заболеваний легких, относятся бронходилататоры – короткодействующие бета-2-агонисты (сальбутамол, фенотерол), короткодействующие антихолинергические препараты (ипратропия бромид), их комби-

нации (сальбутамол/ипратропия бромид, фенотерол/ипратропия бромид), которые по сравнению с теофиллинами считаются более сильными бронходилататорами и характеризуются меньшим числом побочных эффектов. Кроме того, при обструктивных заболеваниях легких нередко применяется небулайзерная терапия ГКС (будесонид (суспензия), беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат). В педиатрической практике используют кромоглициевую кислоту.

Важный момент: категорически запрещается ингалировать с помощью небулайзера:

- все растворы, содержащие масла (опасно для здоровья!). Для ингаляции паров масляных растворов предназначены паровые ингаляторы;

Таблица 4. Преимущества и недостатки разных типов небулайзеров

Тип небулайзера	Преимущества	Недостатки
Компрессорные	Использование любых лекарственных препаратов Относительная дешевизна Большой выбор моделей	Повышенный уровень шума Громоздкость
Ультразвуковые	Компактность (некоторые модели) Бесшумность Большой объем камеры Высокая производительность (мл/мин)	Большой остаточный объем Разрушение некоторых препаратов (суспензии) под действием ультразвуковой волны
Mesh-небулайзеры (мембранные)	Портативность (самый маленький небулайзер в мире) Бесшумность Применение любых лекарственных средств Проведение ингаляции лежа Более экономное расходование лекарства Меньшая продолжительность ингаляции	Возможность засорения микроотверстий мембраны частицами аэрозоля при несоблюдении правил эксплуатации Более тщательный уход Высокая цена



- взвеси – отвары и настои трав, микстуры от кашля, растворы для полоскания. Ингаляция этих средств с помощью небулайзера абсолютно неэффективна. Кроме того, использование некоторых из них может вывести из строя небулайзер;
- лекарственные средства, не имеющие ингаляционных форм и не действующие на слизистую оболочку бронхов (теофиллин, эуфиллин, папаверин, платифиллин, антигистаминные препараты (дифенгидрамин, димедрол и др.));
- системные ГКС (дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон и др.). Ингаляция технически возможна, но действие не будет местным и останется системным, со всеми потенциальными осложнениями [26].

Небулайзерная терапия при обострении бронхиальной астмы

Ингаляции бронхолитических препаратов составляют основу терапии обострений бронхообструктивных заболеваний. Бета-2-агонисты наиболее эффективны при обострениях БА. Применение небулизированного салбутамола у пациентов с обострениями БА рекомендовано всеми мировыми руководствами. При небулайзерной терапии обычно используют однократные дозы салбутамола от 2,5 до 5,0 мг. Как правило, стартовая доза – 5 мг, последующие – 2,5 мг. Ответ на небулизированный салбутамолом наблюдается обычно в течение 5–15 минут. Если симптомы не уменьшаются, назначают повторные ингаляции. При тяжелом обострении БА рекомендуется следующая схема: в первый час терапии проводят три ингаляции салбутамола 2,5 мг каждые 20 минут, затем каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые четыре часа. Наиболее частым осложнением при терапии бета-2-агонистами является триада симптомов: тахикардия, гипокалиемия и гипоксемия. Гипоксемия значительно увеличивает риск

сердечно-сосудистых осложнений при введении бета-2-агонистов, поэтому их назначение должно сопровождаться адекватной кислородотерапией, характеризующейся протективным действием.

Эффективность антихолинергического препарата ипратропия бромида при обострении БА уступает таковой бета-2-агонистов, но в ряде случаев его использование в комбинации с бета-2-агонистами может быть эффективно у больных, рефрактерных к монотерапии бета-2-агонистами. Предпосылкой для использования ипратропия бромида при обострении БА служит повышение вагусного тонуса дыхательных путей. Абсолютным показанием к назначению ипратропия бромида при БА является бронхоспазм, вызванный приемом моноаминоксидазы. При обострении БА рекомендуется использовать ипратропия бромид 0,5 мг с помощью небулайзера каждые четыре – шесть часов. К преимуществу терапии ипратропия бромидом относится безопасный клинический профиль. Частота побочных эффектов не превышает 7% (тахикардия, сухость во рту, металлический вкус, головная боль). Комбинированная терапия салбутамолом/ипратропия бромидом или фенотеролом/ипратропия бромидом обеспечивает лучший бронхорасширяющий эффект по сравнению с монотерапией данными препаратами. Дополнительные преимущества терапии салбутамолом/ипратропия бромидом:

- ✓ влияние препаратов на различные отделы бронхов (антихолинергические препараты – преимущественно на проксимальные, бета-2-агонисты – на дистальные);
- ✓ различный временной профиль действия препаратов (более быстрое начало действия бета-2-агонистов, более длительное действие антихолинергических препаратов);
- ✓ меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого препарата по сравнению с дозами препарата в виде монотера-

пии для достижения аналогичного эффекта).

Наиболее выраженный эффект терапии салбутамолом/ипратропия бромидом отмечается у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 1,0$ л), признаками вирусной инфекции верхних дыхательных путей и пациентов, не принимавших бета-2-агонисты последние шесть часов [5].

Обострение астмы – быстрое и внезапное прогрессирующее состояние, сопровождающееся резким и значительным снижением функции внешнего дыхания. Этот период течения астмы требует активного лечения. При обострениях эффективна интенсивная терапия бета-2-агонистами короткого действия, позволяющая быстро уменьшать симптомы заболевания, улучшать вентиляционные показатели, препятствовать нарастанию дыхательной недостаточности. Выиграв время, то есть достигнув улучшения состояния, можно начинать интенсивную противовоспалительную терапию ГКС [1]. Небулизированные ГКС (суспензии будесонида, беклометазона дипропионата, флутиказона пропионата) при обострении БА рассматриваются как альтернатива системным ГКС, поскольку на фоне их применения риск развития побочных эффектов намного ниже. Небулизированные ГКС оказывают выраженное местное противовоспалительное действие, снижают активность гистамина и метахолина. Противовоспалительное действие обуславливает уменьшение бронхиальной обструкции как на раннем, так и позднем этапе аллергической реакции.

На российском фармацевтическом рынке два ингаляционных ГКС представлены в виде суспензии для ингаляций через небулайзеры: будесонид (Пульмикорт, суспензия, Буденит Стери-Неб) и беклометазон (Кленил УДВ). Эти препараты обладают высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам дыхательных путей,

Дышите глубже!
Живите ярче...

Для детей
с 6 месячного
возраста
и для
взрослых

Создан
для небулайзерной терапии*:

- ✓ Бронхиальной астмы
- ✓ Хронической обструктивной болезни легких
- ✓ Стенозирующего ларинготрахеита (ложного крупа)

Буденит Стери-Неб

- Высокий профиль стерильности с 3-ступенчатой системой «горячего запечатывания»***
- Готов к использованию без разведения*
- До 20% доступнее оригинального препарата**



Будесонид. Суспензия для ингаляций дозированная, 0,25 мг/мл ампулы по 2 мл №20, №60; 0,5 мг/мл ампулы по 2 мл №20, №60.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Торговое название препарата: Буденит Стери-Неб. **Международное непатентованное название:** будесонид. **Лекарственная форма:** суспензия для ингаляций дозированная. **Состав на 1 мл:** будесонид 0,25 мг и 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** глюкокортикостероид для местного применения. Код АТХ: R03BA02. **Показания к применению:** Лечение бронхиальной астмы (в качестве базисной терапии; при недостаточной эффективности β2-адреномиметиков; для снижения дозы пероральных ГКС) в случае неэффективности или невозможности использования будесонида в ингаляторе, нагнетающем препарат в дыхательные пути, или ингаляторе, содержащем препарат в форме порошка; лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к будесониду или к любому другому компоненту препарата; возраст до 6 месяцев. **Способ применения и дозы** (полная информация – см. инструкцию по применению): в случае начала терапии при тяжелом течении бронхиальной астмы, а также на фоне снижения дозы или отмены приема пероральных глюкокортикостероидов: взрослые (включая пожилых) и дети старше 12 лет: обычно 1–2 мг два раза в сутки. Поддерживающая доза составляет 0,5–4 мг/сут. Дети от 6 месяцев до 12 лет: 0,25–0,5 мг два раза в сутки. Поддерживающая доза составляет 0,25–2 мг/сут. При достижении терапевтического эффекта, поддерживающую дозу необходимо снизить до наименьшей дозы, при которой у пациента отсутствуют симптомы заболевания. Взрослые (включая пожилых) и дети от 12 лет: 0,5–1 мг два раза в сутки. Дети от 6 месяцев до 12 лет: 0,25–0,5 мг два раза в сутки. Стенозирующий ларинготрахеит: дети от 6 месяцев и старше: рекомендуемая доза 2 мг/сут одновременно или в 2 приема по 1 мг с интервалом 30 мин. **Побочное действие** (полная информация – см. инструкцию по применению): раздражение и сухость слизистой оболочки глотки, кандидозный стоматит, охриплость голоса, кашель, сухость слизистой оболочки полости рта, неприятные вкусовые ощущения. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Reg. номер:** ЛСР-004200/10 от 13.05.2010. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

Россия,
115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7 495 644-22-34, факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru

teva

BUDN-RU-00118-DOC Реклама

Отпускается по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Буденит Стери-Неб (изменение №4 от 14.01.2013 г., ЛСР-004200/10)

** Зарегистрированные цены на сайте www.girls.rosminzdrav.ru. Сентябрь, 2017.

*** Bradley, A., Probert, S., Sinclair, C.S., and Tallentire, A., Airborne Microbial Challenges of Blow-Fill-Seal Equipment: A case study, PDA J. Pharm. Technol., July/Aug., (1990).



высокой местной противовоспалительной активностью и низким риском развития системных эффектов. В большинстве клинических исследований небулайзерной терапии будесонидом использовали препарат Пульмикорт. Чтобы выяснить, правомерна ли экстраполяция результатов исследований на препарат Буденит Стери-Неб, ученые сравнили фармацевтическую эквивалентность двух препаратов. Буденит Стери-Неб (0,5 мг/2 мл и 1 мг/2 мл) (TEVA, Израиль) и Пульмикорт (0,5 мг/2 мл и 1 мг/2 мл) (AstraZeneca, Великобритания) значимо не различались по компонентному составу, размеру частиц суспензии, распределению частиц генерируемого аэрозоля по размерам, количеству будесонида во вдыхаемой смеси. Таким образом, химико-фармакологические исследования препарата Буденит Стери-Неб и оригинального препарата Пульмикорт выявили эквивалентность суспензии будесонида двух производителей по основным показателям, влияющим на терапевтический эффект ИГКС. Прямое сравнение терапевтической эффективности и безопасности препарата Буденит Стери-Неб (TEVA) и Пульмикорта Респулы (AstraZeneca) было проведено в многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании в когорте детей (от пяти до 11 лет 8 месяцев), доставленных в отделения неотложной помощи по поводу обострения БА (исследование III фазы в параллельных группах; 23 исследовательских центра набирали пациентов в шести странах – Эстонии, Израиле, Латвии, Польше, Колумбии и Мексике). Терапия обострения БА включала не менее 1 мг исследуемых препаратов через небулайзер до купирования приступа и затем 0,5 мг два раза в сутки в течение 12 недель. Кроме будесонида пациенты получали небулизированный сальбутамол и кислородотерапию. 302 участника исследования были разделены на группу Буденита Стери-Неб (n = 123), группу

Пульмикорта Респулы (n = 119) и группу плацебо (n = 60). После купирования обострения пациентов из группы плацебо переводили в группу Буденита Стери-Неб. В итоге в поддерживающей фазе исследования 179 пациентов получали Буденит Стери-Неб, 117 – Пульмикорт Респулы. Результаты исследования показали сопоставимую эффективность обоих препаратов как по клиническому критерию, так и по динамике ПСВ. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, наблюдались редко, их частота была сопоставима в группах Буденита и Пульмикорта.

Таким образом, продемонстрированы терапевтическая эквивалентность и схожий профиль безопасности препарата Буденит Стери-Неб и оригинального препарата Пульмикорт Респулы, что позволяет взаимно экстраполировать данные, полученные в исследованиях небулизированного будесонида [27].

Сравнительная эффективность и безопасность препаратов Буденит Стери-Неб и Пульмикорт Респулы оценивали в недавно опубликованном исследовании [28], выполненном методом исторического когортного проектирования. Данные отбирались из базы данных США по затребованным медицинским страховым выплатам Clinformatics™ Data Mart и охватывали годичный период до даты коррекции терапии (когда пациенты либо вообще не получали терапию небулизированным будесонидом, либо применяли Пульмикорт Респулы) и годичный итоговый период после нее. Во время итогового периода пациенты принимали Буденит Стери-Неб или Пульмикорт Респулы (по 3109 пациентов в каждой когорте). Первичным критерием оценки была частота обострений астмы. В качестве вторичных конечных точек рассматривались частота связанных с астмой госпитализаций и нежелательные явления. Согласно результатам исследования, различия между когортами по частоте обострений астмы

(откорректированное отношение частот 1,04; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,14) или по частоте связанных с астмой госпитализаций (откорректированное отношение частот 1,10; ДИ 95% 0,99–1,24) были незначительны. В течение итогового периода обострений астмы не зафиксировано у 72,9% пациентов, принимавших Буденит Стери-Неб, и 71,8% пациентов, получавших оригинальный препарат. Связанных с астмой госпитализаций не зарегистрировано у 77,9 и 79,0% пациентов из группы препарата Буденит Стери-Неб и группы препарата Пульмикорт Респулы соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями были раздражение горла ($\leq 0,4\%$ пациентов) и хрипоты/потеря голоса (0,02% пациентов). Различия между когортами в отношении нежелательных явлений незначительны.

Таким образом, в данном практическом исследовании показано, что Буденит Стери-Неб не уступает оригинальному препарату по эффективности при длительном регулярном применении и характеризуется сопоставимым с ним профилем безопасности [28].

Следует отметить, что Буденит Стери-Неб зарегистрирован для лечения БА, ХОБЛ и стенозирующего ларинготрахеита у взрослых и детей с шестимесячного возраста [27].

Заключение

Небулайзерная терапия является современным способом доставки препарата в дыхательные пути. Эффективность и безопасность ее применения научно обоснованы. В ряде случаев использование небулайзеров – единственный способ доставки препарата в патологический очаг.

Применение небулайзеров существенно расширяет возможности лечения БА в домашних условиях, уменьшает потребность в госпитализации, позволяет предотвратить развитие тяжелых обострений, что делает их незаменимыми при терапии БА. 🌟



Литература

- GINA, 2016 // www.ginasthma.org.
- GINA, 2007–2016 // www.ginasthma.org.
- Куценко М.А., Чучалин А.Г. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике // РМЖ. 2013. Т. 21. № 29. С. 1440–1445.
- Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique // Chest. 2000. Vol. 117. № 2. P. 542–550.
- Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 3. С. 36–42.
- Mathu D.L. Pulmonary tuberculosis. Its aetiology and treatment. London: Balliere Tindall and Fox, 1922. P. 266–269.
- Большая медицинская энциклопедия. М., 1959. Т. 11. С. 389–398.
- Dessanges J.F. A history of nebulization // J. Aerosol Med. 2001. Vol. 14. № 1. P. 65–71.
- Muers M.F. Overview of nebuliser treatment // Thorax. 1997. Vol. 52. Suppl. 2. P. S25–30.
- Копылов Я.М. Лечение дыхательных органов вдыханием медикаментов // Вестник ушных, горловых и носовых болезней. 1913. № 12. С. 762–769.
- Зайцева О.В. Лечение туманом // Медицинский вестник. 2013. № 6 (619). С. 9–10.
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 6. P. 1308–1331.
- Зарембо И.А. Небулайзерная терапия хронической обструктивной патологии легких: методические рекомендации для врачей. СПб., 2003.
- Чучалин А.Г., Княжеская Н.П., Потапова М.О. Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких // РМЖ. 2006. Т. 14. № 7. С. 521–524.
- Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Зайцева С.В. Аэрозольная терапия в лечении бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач. 2000. № 3. С. 28–31.
- Hess D.R. Nebulizers: principles and performance // Respir. Care. 2000. Vol. 45. № 6. P. 609–622.
- Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol // Respir. Care. 2002. Vol. 47. № 12. P. 1406–1416.
- O'Callaghan C., Barry P.W. The science of nebulised drug delivery // Thorax. 1997. Vol. 52. Suppl. 2. P. S31–44.
- Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // РМЖ. 2002. № 5. С. 255–261.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. № 4. С. 41–45.
- Smaldone G.C., Berg E., Nikander K. Variation in pediatric aerosol delivery: importance of facemask // J. Aerosol Med. 2005. Vol. 18. № 3. P. 354–363.
- Sangwan S., Gurses B.K., Smaldone G.C. Facemasks and facial deposition of aerosols // Pediatr. Pulmonol. 2004. Vol. 37. № 5. P. 447–452.
- Erzinger S., Schuepp K.G., Brooks-Wildhaber J. et al. Facemasks and aerosol delivery in vivo // J. Aerosol Med. 2007. Vol. 20. Suppl. 1. P. S78–83.
- Smaldone G.C., Sangwan S., Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols // J. Aerosol Med. 2007. Vol. 20. Suppl. 1. P. S66–75.
- Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине // Пульмонология. 2011. № 6. С. 17–41.
- Трушенко Н. Небулайзерная терапия: практическое руководство // Астма и аллергия. 2015. № 4. С. 23–26.
- Терехова Е.П., Терехов Д.В. Место небулайзерной терапии в лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания // Астма и аллергия. 2015. № 4. С. 13–20.
- Price D.B., Gefen E., Gopalan G. et al. Real-life effectiveness and safety of the inhalation suspension budesonide comparator vs the originator product for the treatment of patients with asthma: a historical cohort study using a US health claims database // Pragmat. Obs. Res. 2017. Vol. 8. P. 69–83.

Possibilities of Bronchial Asthma Nebulizer Therapy

Ye.P. Terekhova¹, O.S. Bodnya¹, D.V. Terekhov², N.M. Nenasheva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia

Contact person: Yekaterina Petrovna Terekhova, e.p._terekhova57@mail.ru

The advantage of inhalation therapy, which efficacy and safety is of no doubt today, is the drug delivery directly into the respiratory tract. In some cases, the use of nebulizers is the only way to bring the drug in the pathological focus. The use of nebulizers significantly widens the possibilities of treatment of bronchial asthma at home, reduces the need for hospitalization and prevents the development of severe exacerbations.

Key words: bronchial asthma, nebulizer therapy, nebulizer



Лечение аллергического ринита с позиции новых международных руководств: роль топической комбинированной терапии

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 44031@gmail.com

Аллергический ринит (АР) – одно из самых распространенных заболеваний. Им страдает от 10 до 40% населения разных стран. АР существенно снижает качество жизни, работоспособность и способность к обучению и является одной из наиболее частых причин обращения к врачу. Связь АР с бронхиальной астмой, хроническим риносинуситом, средним отитом обуславливает медико-социальное значение заболевания. В статье рассматриваются основные принципы терапии АР с позиции обновленного международного документа ARIA-2016. Особое внимание уделяется топической комбинированной терапии АР интраназальным глюкокортикостероидом и топическим антигистаминным препаратом. На отечественном фармацевтическом рынке такая комбинация представлена мометазона фуроатом и азеластином.

Ключевые слова: аллергический ринит, ARIA-2016, мометазона фуроат/азеластин

Введение

Аллергический ринит (АР) не относится к числу тяжелых и жизнеугрожающих заболеваний, но его медико-социальное значение обусловлено высокой распространенностью среди детей, подростков и взрослых. Распространенность АР среди детей, исходя из их самооценки (вопросники), – 2–25% [1], среди взрослых – 1–40% [2, 3]. Распространенность подтвержденного диагноза АР среди

взрослого населения Европы варьируется от 17 до 28,5% [2]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости АР, особенно в странах с изначально низкой распространенностью. Аллергический ринит существенно снижает качество жизни больных, способность к обучению и профессиональной деятельности, нарушает сон. В недавнем исследовании, проведенном в Великобритании,

90% больных АР пропустили от двух до 15 рабочих или учебных дней из-за выраженных симптомов заболевания [4].

АР часто ассоциирован с бронхиальной астмой (БА), которую выявляют у 15–38% больных АР [5, 6]. Назальные симптомы, характерные для АР, имеют место у 6–85% пациентов с БА [7–9]. АР также тесно связан с острым и хроническим риносинуситом, аллергическим конъюнктивитом, экссудативным средним отитом [2]. Прямые и косвенные финансовые затраты, связанные с АР, значительны, причем косвенные расходы, обусловленные временной нетрудоспособностью или снижением производительности труда, превышают таковые при БА.

За последние 20 лет были разработаны международные руководства по диагностике и лечению АР, которые существенно улучшили ведение пациентов. Основным документом признано руководство ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, Аллергический ринит и его влияние на астму). Впервые о создании ARIA заговорили на семинаре Всемирной организации здравоохранения в 1999 г. [10]. Такой документ был призван



по-иному классифицировать аллергический ринит, развить концепцию коморбидности при астме и рините, предложить основные принципы ведения пациентов, которые могли быть использованы в глобальном масштабе для всех стран и групп населения [10]. Документ ARIA распространен и внедрен в более чем 70 странах мира. В настоящее время комитет ARIA сосредоточен на внедрении новых технологий для персонализированной и прогностической медицины. ARIA неоднократно пересматривали, в частности в 2008 г. [2] и 2010 г. [11]. ARIA-2010 стал первым руководством в аллергологии, основанным на подходе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Это метод оценки достоверности доказательств (известный как качество доказательств или уверенность в оценках эффекта) и силы рекомендаций в области здравоохранения [12] без влияния коммерческих организаций и четкой декларации и раскрытия потенциального конфликта интересов экспертов – членов группы ARIA. В соответствии с подходом GRADE рекомендации могут быть либо сильными, либо условными в зависимости от уверенности экспертов в том, что принесет пациентам больше пользы, чем вреда. Формулировки рекомендаций отражают их силу. Слова экспертов «мы рекомендуем» предназначены для сильных рекомендаций, слова «мы предлагаем» – для условных рекомендаций. Со времени последнего пересмотра ARIA в 2010 г. появились новые препараты и методы лечения АР. В связи с этим экспертный комитет в 2016 г. выпустил пересмотренный документ, в котором были обозначены новые вопросы, требующие ответа и рекомендаций, или пересмотрены существующие рекомендации, требующие обновления обзора доказательств и потенци-



Рис. 1. Классификация ринита

ального обновления собственно рекомендаций [13].

Формы аллергического ринита

Сезонный аллергический ринит (САР) возникает при сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и др.

Круглогодичный аллергический ринит развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при постоянном приеме, профессиональным аллергенам. Современная классификация АР, в основе которой лежат длительность и тяжесть симптомов, была предложена международными сообществами Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Всемирной организацией по аллергии (World Allergy Organization) (EAACI/WAO, ARIA 2008 и 2010 гг.) [1].

Аллергический ринит подразделяют на интермиттирующий (симптомы отмечаются менее четырех дней в неделю или менее четырех недель в году) и персистирующий (более четырех дней в неделю и менее четырех недель в году). Эта классификация успешно применяется в нашей стране на протяжении многих лет.

По тяжести течения АР может быть легким (незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон) и средним/тяжелым (симптомы нарушают сон пациента, негативно отражаются на работоспособности, учебе, занятиях спортом).

Диагноз АР часто основан на клинических симптомах и эмпирической эффективности антигистаминных препаратов и интраназальных глюкокортикостероидов (ИГКС), однако верифицированный диагноз АР можно поставить только после специфического аллергологического обследования, которое служит и дифференциально-диагностическим приемом в отношении неаллергического ринита. Существует несколько видов неаллергических/неинфекционных ринитов: гормональный, меди-



Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистами)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> пероральные антигистаминные интраназальные антигистаминные интраназальные кромоны антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> интраназальные ГКС (предпочтительно) пероральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	Комбинация интраназальных ГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> пероральные антигистаминные интраназальные антигистаминные антагонисты лейкотриеновых рецепторов 	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотреть терапию омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР) Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи <ul style="list-style-type: none"> Деконгестанты (интраназальные/пероральные) Антихолинергетики 			Пероральные ГКС
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать (step-up) терапию			

Рис. 2. Ступенчатая терапия аллергического ринита, основанная на контроле симптомов

каментозный, неаллергический эозинофильный, ринит, индуцированный пищей, ирритантный, атрофический, эмоциональный и идиопатический/вазомоторный (рис. 1). Как показали результаты исследований последних лет, свыше 47% (47,0–62,5%)

больных с симптомами ринита, ранее диагностированного как неаллергический или идиопатический ринит, имеют локальную (в назальной слизистой оболочке) гиперпродукцию аллергенспецифических IgE и положительный назальный провокационный

тест с такими аллергенами, как клещ домашней пыли, *Alternaria alternata*, пыльца злаковых трав и оливы [14–18]. Эта форма АР называется локальной.

Пациенты с локальным АР имеют клинический фенотип круглогодичного или сезонного АР (как правило, среднетяжелого/тяжелого течения), Th₂-профиль воспаления в слизистой оболочке носа, но отрицательные кожные пробы с аллергенами и отсутствие аллергенспецифических IgE в сыворотке крови. Диагностика локального АР проводится с помощью назальных провокационных тестов с аллергенами [14–18].

Терапия

Основные принципы терапии АР включают в себя:

- предотвращение или сокращение контакта с аллергенами и триггерами;
- применение фармакотерапии;
- проведение специфической иммунотерапии аллергенами;
- обучение пациента.

Ступенчатая терапия АР, предложенная ARIA-2008, получила дальнейшее развитие в позиционной статье Европейской

Критерии контроля аллергического ринита

Критерии контроля ринита	Контролируемый
Симптомы	Нет симптомов (заложенность, ринорея, чихание, зуд, назальный затек)
Качество жизни	Нет нарушений сна Нет нарушений дневной активности (учеба, работа, занятия в свободное время)
Объективные измерения	Нормальная назальная пиковая скорость вдоха Нормальный тест «дыхание с закрытым ртом»* Если доступны объективные тесты для оценки нормальной назальной проходимости
<ul style="list-style-type: none"> Критерии оцениваются за последние четыре недели до консультации Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний (астма, синусит, синдром ночного апноэ), поскольку их обострения могут повлиять на контроль ринита Повышение потребности в препаратах скорой помощи указывает на утрату контроля Любое отклонение от этих критериев указывает на потерю контроля, и терапия step-up может быть рассмотрена Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии 	

* Пациента просят закрыть рот и дышать исключительно через нос в течение 30 секунд.



академии аллергологии и клинической иммунологии, посвященной ринитам у детей [19], и документе PRACTALL, статье, посвященной фенотипам и эндотипам ринитов, в которой обсуждается концепция лечения АР на основании контроля симптомов (рис. 2, таблица) [20]. В настоящее время единого определения контроля ринита, равно как и инструмента для его оценки, не существует. Однако несколько вопросников (CARAT, RCAT, VAS и др.), предназначенных для этих целей, активно изучаются [11–24]. Большинство разработанных вопросников основаны на оценке дневных и ночных симптомов, степени их влияния на работоспособность, способность к обучению и сон, а также требуемой терапии и необходимости в ее увеличении. Период оценки контроля симптомов АР колеблется от одной до четырех недель, предшествующих консультации [21, 22].

Приведенные в таблице критерии (симптомы и качество жизни) предлагается оценивать за последние четыре недели. Любое отклонение от приведенных критериев указывает на потерю контроля, и терапия ступер (ступень вверх) может быть рассмотрена, как при увеличении потребности в препаратах «спасения» (деконгестанты, пероральные ГКС). Безусловно, полезны объективные тесты для оценки назального дыхания: измерение назальной пиковой скорости вдоха, ринометрия и очень простой для применения в обычной клинической практике тест «дыхание с закрытым ртом» (таблица). Не следует забывать, что сопутствующие АР заболевания (БА, риносинусит, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна) также способны влиять на контроль симптомов.

Для достижения контроля предлагается терапия, состоящая из четырех ступеней. Каждая из них включает различные

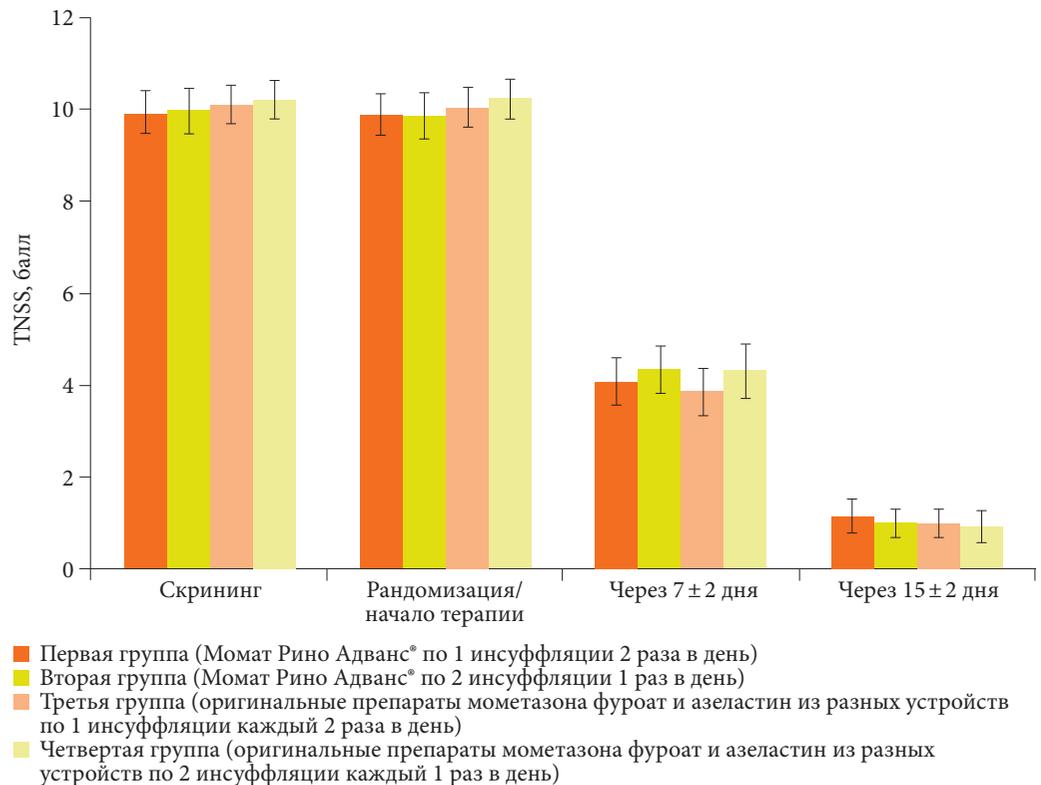


Рис. 3. Динамика назальных симптомов САР по шкале TNSS

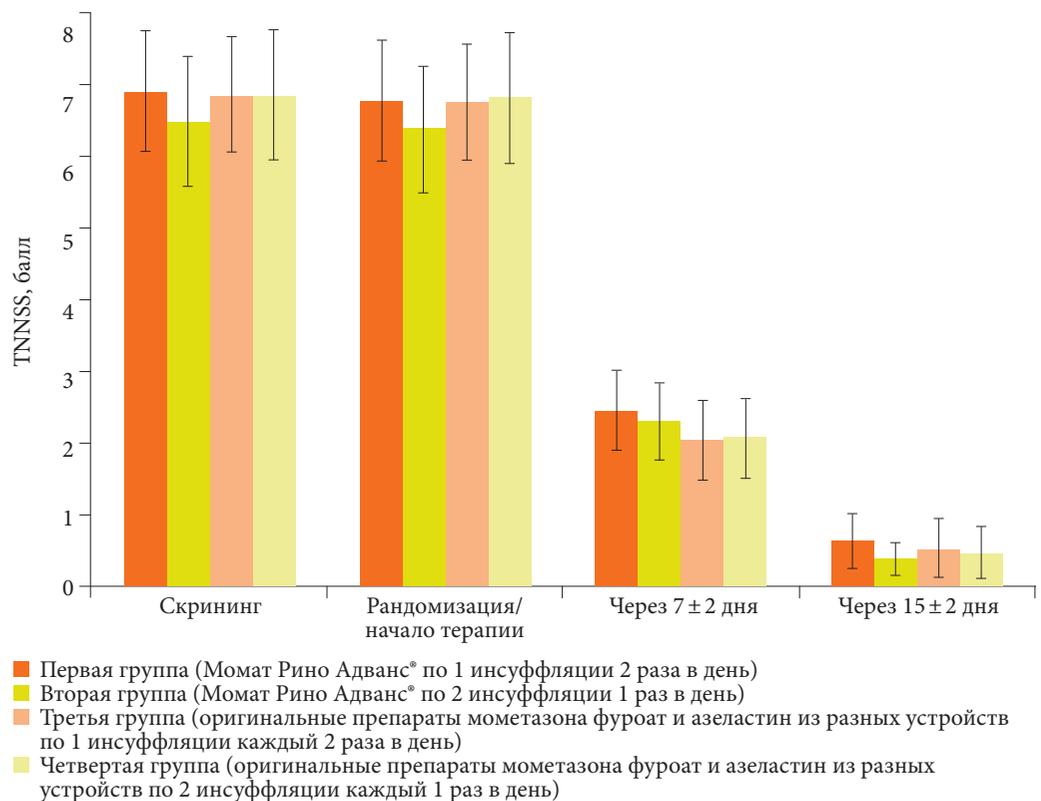


Рис. 4. Динамика неназальных симптомов САР по шкале TNNSS

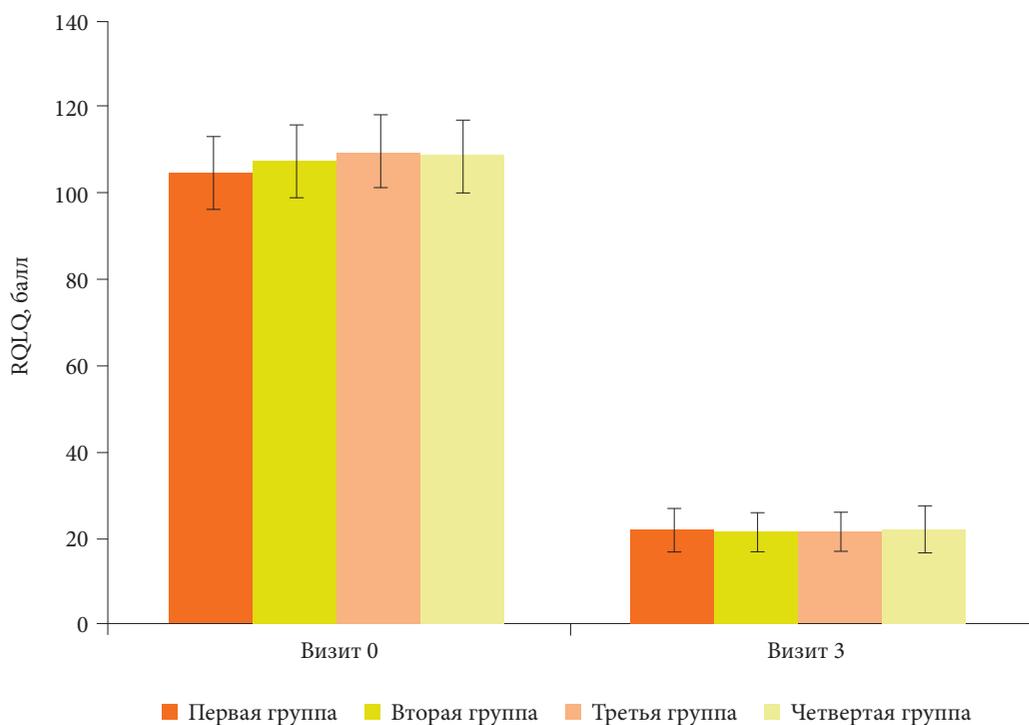


Рис. 5. Изменение (повышение) качества жизни больных к концу исследования на фоне лечения

варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР (рис. 2) [20]. Принцип ступенчатого подхода к лечению АР, как и при БА, заключается в увеличении объема терапии/переходе на ступень вверх (step-up) в отсутствие контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (step-down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР.

Итак, для контроля симптомов АР в настоящее время применяются следующие группы фармакологических препаратов: пероральные и топические (интраназальные) антигистаминные, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ИГКС и комбинированные препараты ИГКС и интраназального антигистаминного препарата (АГП) азеластина. На отечественном фармацевтическом рынке представлен единственный препарат из этой группы – фиксированная комбинация азеластина гидрохлорида 140 мкг + мометазона

фууроата 50 мкг в форме назального спрея (Момат Рино Адванс®, Glenmark Pharmaceuticals Ltd, Индия).

Эффективность препарата Момат Рино Адванс®

Эффективность препарата изучали в открытом многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в 16 центрах РФ и включавшем 220 пациентов 18–65 лет с установленным диагнозом САР среднетяжелого/тяжелого течения [25].

На фоне лечения отмечалось выраженное снижение назальных симптомов, оцениваемое по общей шкале назальных симптомов TNSS (Total Nasal Symptom Score), в среднем на 89,6% относительно исходного уровня ($p < 0,05$) и неназальных симптомов, оцениваемых по общей шкале неназальных симптомов TNNSS (Total Non-Nasal Symptom Score), в среднем на 92,8% относительно исходного уровня ($p < 0,05$) (рис. 3 и 4) у пациентов, получавших исследуемый препарат и препараты

сравнения (оригинальные препараты азеластина гидрохлорид и мометазона фууроат, применяемые в комбинации друг с другом из отдельных устройств).

Анализ качества жизни пациентов с помощью стандартизованного вопросника RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) показал значимую положительную динамику в результате терапии исследуемым препаратом и препаратами сравнения ($p < 0,05$) (рис. 5). Разницы между исследуемым препаратом и препаратами сравнения в отношении редукции назальных и неназальных симптомов САР и улучшения качества жизни больных не зафиксировано. Все изучаемые препараты показали высокую безопасность и хорошую переносимость [25].

У пациентов с САР в период пика сезона пыления симптомы ринита влияют на все аспекты жизни – от когнитивной функции до нарушения сна и способности управлять автомобилем. Снижение качества жизни может быть обусловлено не только клиническими проявлениями собственно ринита, но и воздействием множества лекарственных препаратов, применяемых для облегчения симптомов, в частности седативных АГП первого поколения. Именно этим объясняется поиск эффективных и безопасных топических препаратов, лишенных системного эффекта, для контроля симптомов АР. Результаты указанного исследования выявили высокую эффективность как исследуемого препарата Момат Рино Адванс®, так и препаратов сравнения в отношении назальных и неназальных симптомов САР, оцениваемых по рейтинговым шкалам TNSS и TNNSS. Это свидетельствует о высокой эффективности комбинации ИГКС и топического АГП в отношении контроля симптомов среднетяжелого/тяжелого АР. Эффективность фиксированной комбинации ИГКС и азе-



ластину в отношении выраженных симптомов АР убедительно продемонстрирована и в других исследованиях [4, 26]. Все участники российского исследования имели симптомы среднетяжелого/тяжелого САР с умеренной или выраженной заложенностью носа, что значительно снижало качество их жизни согласно RQLQ. В таких ситуациях крайне важно как можно быстрее облегчить состояние больных. В ходе исследования эффект отмечался уже спустя неделю от начала лечения: выраженность назальных симптомов у всех пациентов уменьшилась в среднем на 58,5%, неназальных – на 66,5% [25]. Такой значительный и быстрый эффект обусловлен комбинированным действием ИГКС и топического АГП, обеспечивающим контроль не только назальных, но и глазных симптомов САР.

Рекомендации ARIA-2016

Вернемся к рекомендациям ARIA. Эксперты предлагают обновленные рекомендации по использованию пероральных АГП, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР), интраназальных АГП (ИАГП) в комбинации с ИГКС и новые рекомендации по использованию комбинаций пероральных и интраназальных препаратов. Внимание экспертов было сосредоточено на шести вопросах.

1. Должна ли комбинация перорального АГП и ИГКС в сравнении с монотерапией ИГКС использоваться в лечении АР?
2. Должна ли комбинация ИАГП и ИГКС в сравнении с монотерапией ИГКС использоваться в лечении АР?
3. Должна ли комбинация ИАГП и ИГКС в сравнении с интраназальным АГП использоваться в лечении АР?
4. Должны ли антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) в сравнении с пероральными АГП использоваться в лечении АР?

5. Должны ли ИАГП в сравнении с ИГКС использоваться в лечении АР?

6. Должны ли ИАГП в сравнении с пероральными АГП использоваться в лечении АР?

Рекомендации экспертов основаны на анализе результатов всех клинических исследований, доступных в электронных базах данных Medline, Embase и Cochrane CENTRAL и касающихся обозначенных выше вопросов. Члены руководящей группы экспертов сочли важными для пациентов такие факторы: носовые и глазные симптомы, качество жизни, работоспособность/способность учиться и неблагоприятные эффекты. В общем комбинированные назальные симптомы, окулярные симптомы, качество жизни, эффективность работы/обучения и серьезные побочные эффекты считались критическими при формулировании рекомендаций, а индивидуальные симптомы, неблагоприятные эффекты, которые не были серьезными или не приводили к прекращению лечения, считались важными, но не критическими. Как уже отмечалось, рекомендации ARIA-2016 подготовлены с позиции GRADE – достоверности доказательств и силы рекомендаций. Эксперты используют формулировку «мы рекомендуем» для сильных рекомендаций, «мы предлагаем» для условных рекомендаций [13]. Эксперты подчеркивают, что рекомендации ARIA (как, впрочем, и все рекомендации) не следует рассматривать как обязательный стандарт терапии. Они призваны помочь пациентам, родителям маленьких пациентов, клиницистам и другим специалистам здравоохранения в принятии рациональных и обоснованных решений. Рекомендации предназначены для типичных ситуаций, поскольку рекомендаций с учетом всех уникальных индивидуальных обстоятельств, возникающих в реальной клинической

ARIA-2016: рекомендации экспертов

1. Должна ли комбинация перорального АГП и ИГКС в сравнении с монотерапией ИГКС использоваться в лечении АР?

Рекомендация 1А

У пациентов с сезонным АР мы предлагаем либо комбинацию ИГКС и перорального АГП, либо монотерапию ИГКС (условная рекомендация/низкая достоверность доказательств).

Рекомендация 1В

У пациентов с круглогодичным АР мы предлагаем монотерапию ИГКС, предпочтительно сочетание ИГКС и перорального АГП (условная рекомендация/очень низкая достоверность доказательств).

2. Должна ли комбинация ИАГП и ИГКС в сравнении с монотерапией ИГКС использоваться в лечении АР?

Рекомендация 2А

У пациентов с сезонным АР мы предлагаем либо комбинацию ИГКС и ИАГП, либо монотерапию ИГКС (условная рекомендация/умеренная достоверность доказательств).

Рекомендация 2В

У пациентов с круглогодичным АР мы предлагаем либо комбинацию ИГКС и ИАГП, либо монотерапию ИГКС (условная рекомендация/очень низкая достоверность доказательств).

3. Должна ли комбинация ИАГП и ИГКС в сравнении с ИАГП использоваться в лечении АР?

Рекомендация 3

У пациентов с сезонным АР мы предлагаем комбинацию ИГКС и ИАГП, предпочтительнее, чем ИАГП в виде монотерапии (условная рекомендация/низкая достоверность доказательств). Клинических исследований комбинации ИГКС и ИАГП в сравнении с монотерапией ИАГП у больных круглогодичным АР не найдено.

4. Должны ли АЛР в сравнении с пероральным АГП использоваться в лечении АР?

Рекомендация 4А

У пациентов с сезонным АР мы предлагаем либо АЛР, либо пероральные АГП (условная рекомендация/умеренная достоверность доказательств).

Рекомендация 4В

У пациентов с круглогодичным АР мы предлагаем пероральные АГП, предпочтительнее АЛР (условная рекомендация/низкая достоверность доказательств).

5. Должны ли ИАГП в сравнении с ИГКС использоваться в лечении АР?

Рекомендация 5А

У пациентов с сезонным АР мы предлагаем ИГКС, предпочтительнее ИАГП (условная рекомендация/умеренная достоверность доказательств).

Рекомендация 5В

У пациентов с круглогодичным АР мы предлагаем ИГКС, предпочтительнее ИАГП (условная рекомендация/низкая достоверность доказательств).

6. Должны ли ИАГП в сравнении с пероральными АГП использоваться в лечении АР?

Рекомендация 6А

У пациентов с сезонным АР мы предлагаем либо ИАГП, либо пероральные АГП (условная рекомендация/низкая достоверность доказательств).

Рекомендация 6В

У пациентов с круглогодичным АР мы предлагаем либо ИАГП, либо пероральные АГП (условная рекомендация/очень низкая достоверность доказательств)



Рекомендации ARIA-2016 подготовлены с позиции GRADE – достоверности доказательств и силы рекомендаций. Эксперты используют формулировку «мы рекомендуем» для сильных рекомендаций, «мы предлагаем» для условных рекомендаций

практике, не существует. Еще один важный момент: рекомендации ARIA-2016 касаются прежде всего пациентов со среднетяжелым/тяжелым АР, поскольку именно они обычно становятся участниками клинических исследований. Сказанное означает, что данные рекомендации в меньшей степени применимы к пациентам с легким АР, которые часто не обращаются за медицинской помощью и самостоятельно справляются с симптомами с помощью безрецептурных препаратов. Большинство рекомендаций основано на доказательствах с низкой или очень низкой достоверностью, как правило вследствие неточности оценочных эффектов из-за небольшого количества пациентов, включенных в анализированные ис-

следования. Для решения этих вопросов необходимо проведение тщательно подготовленных рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые позволят оценить достоверность и силу эффекта [13]. Тем не менее новые рекомендации экспертов ARIA-2016 полезны как для врачей-специалистов (аллергологов-иммунологов, оториноларингологов), так и врачей общей практики, терапевтов и педиатров.

В рекомендациях затронут важный вопрос комбинированной терапии среднетяжелого/тяжелого АР. Последние годы на фармацевтических рынках ряда стран, включая Россию, стали доступны препараты фиксированной комбинации ИГКС/азеластина, характеризующиеся рядом преимуществ (более быстрый и выраженный терапевтический эффект) перед отдельными компонентами. Эксперты ARIA-2016 рекомендуют комбинацию ИГКС и ИАГП при среднетяжелом/тяжелом сезонном и круглогодичном АР, причем в сравнении с монотерапией ИГКС они отмечают одинаковую силу рекомендации и достоверность доказательств. В сравнении же с монотерапией ИАГП у больных САР предпочтительна комбинация ИГКС и ИАГП.

Отметим, что другие профессиональные сообщества, например Американская академия оториноларингологии, в своих руководствах подчеркивают, что для пациентов с неадекватным контролем симптомов АР на фоне монотерапии ИГКС или АГП комбинация ИГКС и ИАГП считается эффективной стратегией [27]. В рекомендациях двух американских сообществ аллергологов и клинических иммунологов также указывается на потенциальную значительную пользу от применения ИГКС + ИАГП [28]. Данная комбинация может рассматриваться на основе ограниченных данных, особенно для смешанного ринита (АР и неаллергического неинфекционного ринита).

Заключение

Аллергический ринит существенно снижает качество жизни больных. Приблизительно у 2/3 пациентов с АР отмечаются среднетяжелые/тяжелые симптомы, зачастую не контролируемые монотерапией ИГКС. У таких пациентов терапией выбора может стать фиксированная комбинация ИГКС и азеластина, в частности препарат мометазона фуоат/азеластин (Момат Рино Адванс®), одобренный для применения в России у взрослых пациентов с САР. 🌸

Литература

1. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9537. P. 733–743.
2. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
3. Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America // *Clin. Exp. Allergy*. 2012. Vol. 42. № 2. P. 186–207.
4. Sami A.M., Ahmed N., Ahmed S. The effect of novel combination therapy with azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in allergic rhinitis // *Otolaryngol. (Sunnyvale)*. 2016. Vol. 6. ID261.
5. Leynaert B., Bousquet J., Neukirch C. et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104. № 2. Pt. 1. P. 301–304.
6. Gergen P.J., Turkeltaub P.C. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–80 (NHANES II) // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. Vol. 90. № 4. Pt. 1. P. 579–588.
7. Pedersen P.A., Weeke E.R. Asthma and allergic rhinitis in the same patients // *Allergy*. 1983. Vol. 38. № 1. P. 25–29.
8. Greisner W.A., Settignano R.J., Settignano G.A. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students // *Allergy Asthma Proc.* 1998. Vol. 19. № 4. P. 185–188.

МОМАТ РИНО АДВАНС

назальный спрей дозированный (H₁-гистаминовых рецепторов блокатор + глюкокортикостероид)

УВЕРЕННЫЙ СТАРТ + СТОЙКИЙ КОНТРОЛЬ

начало через
15 минут^{1,2}

азеластин

СПРИНТЕР

действует
12–24 часа^{1,3}

МОМЕТАЗОН

МАРАФОНЕЦ



Способствует:

- ▶ Восстановлению носового дыхания^{4,5}
- ▶ Отказу от приема деконгестантов⁴
- ▶ Стойкому контролю аллергического ринита^{5,6}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. Торговое название: Момат Рино Адванс. Международное непатентованное наименование: азеластин + мометазон. Лекарственная форма: спрей назальный дозированный. Состав: 1 доза спрея содержит действующие вещества: азеластин гидрохлорид — 140 мкг, мометазона фураат — 50 мкг. Фармакотерапевтическая группа: противоаллергическое средство — H₁-гистаминовых рецепторов блокатор + глюкокортикостероид для местного применения. Фармакологическое действие: азеластин, являясь противоаллергическим средством длительного действия; мометазон является синтетическим глюкокортикостероидом (ГКС) для местного применения, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов. Показания к применению: сезонные аллергические риниты у взрослых с 18 лет. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости — до заживления раны, возраст до 18 лет. С осторожностью: туберкулезная инфекция (активная и латентная) респираторного тракта, нелеченная грибковая, бактериальная, системная вирусная инфекция или инфекция, вызванная Herpes simplex с поражением глаз, наличие нелеченной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости. Применение при беременности и в период кормления грудью: противопоказано. Способ применения и дозы: интраназально, по 1 дозе спрея (азеластина гидрохлорид — 140 мкг / мометазона фураат — 50 мкг) в каждую ноздрю 2 раза в день утром и вечером. Продолжительность курса лечения — 2 недели. Побочное действие: головная боль, дисгевзия (неприятный вкус) как следствие неправильного применения, носовые кровотечения, дискомфорт в полости носа (чувство жжения, зуд), изъязвление слизистой оболочки носа, чихание, фарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности: в редких случаях утомление, усталость, головокружение и слабость, которые могут быть следствием самого заболевания, могут развиваться при использовании назального спрея Момат Рино Адванс. В таких случаях следует избегать управления транспортным средством и работы со сложными механизмами. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. Регистрационный номер: ЛП-003328 от 23.11.2015.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МОМАТ РИНО АДВАНС, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

1. Крюков А.И., Туровский А.Б., Бондарева Г.П., Семкина О.В. Принципы лечения аллергического ринита. Медицинский совет. 2013; 7: 42-47. 2. Энн К Эллис и соавт. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с целью определения эффективности и скорости наступления эффекта азеластина назальный спрей в сравнении с лоратадином и цетиризином у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом / Anne K Ellis, Yifei Zhu, Lisa M Steacy, Terry Walker and James H Day. A four-way, double-blind, randomized, placebo controlled study to determine the efficacy and speed of azeclastine nasal spray, versus loratadine, and cetirizine in adult subjects with allergen-induced seasonal allergic rhinitis. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2013; 9: 16-3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Утверждено Президиумом РААКИ 23 декабря 2013 г. 18 с. 4. Аллергический ринит: этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: методические рекомендации / Составители: С.В. Рязанцев, С.А. Артюшкин. - СПб.: Полифарм Групп, 2017. 36 с. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Момат Рино Адванс ЛП-003328-231115. 6. Носуля Е.В., Ким И.А. Современные топические препараты в ступенчатой терапии аллергического ринита — эффективность и перспективы. Вестник оториноларингологии, 2/2017.

Реклама. 01-18-RUS-001-MRA

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

000 «Гленмарк Импэкс». Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, бизнес-центр «Вивальди Плаза».

Тел.: +7 (499) 951-00-00. Факс: +7 (499) 951-00-00, доб. 7702/7703. www.glenmarkpharma.com, www.glenmark-pharma.ru

glenmark



9. Guerra S., Sherrill D.L., Baldacci S. et al. Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults // *Allergy*. 2005. Vol. 60. № 3. P. 343–349.
10. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. № 5. Suppl. P. S147–334.
11. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 466–476.
12. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables // *J. Clin. Epidemiol.* 2011. Vol. 64. № 4. P. 383–394.
13. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 140. № 4. P. 950–958.
14. Rondón C., Campo P., Toghias A. et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 6. P. 1460–1467.
15. Rondón C., Romero J.J., López S. et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. № 4. P. 899–905.
16. Rondón C., Doña I., López S. et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response // *Allergy*. 2008. Vol. 63. № 10. P. 1352–1358.
17. Rondón C., Fernández J., López S. et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. № 5. P. 1005–1011.
18. López S., Rondón C., Torres M.J. et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 2010. Vol. 40. № 7. P. 1007–1014.
19. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. 2013. Vol. 68. № 9. P. 1102–1116.
20. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy*. 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.
21. Nathan R.A., Dalal A.A., Stanford R.H. et al. Qualitative Development of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT), an instrument for evaluating rhinitis symptom control // *Patient*. 2010. Vol. 3. № 2. P. 91–99.
22. Fonseca J.A., Nogueira-Silva L., Morais-Almeida M. et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma // *Allergy*. 2010. Vol. 65. № 8. P. 1042–1048.
23. Demoly P., Jankowski R., Chassany O. et al. Validation of a self-questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 2011. Vol. 41. № 6. P. 860–868.
24. Bousquet P.J., Combescure C., Klossek J.M. et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. № 6. P. 1349–1354.
25. Ненашева Н.М. Эффективность препарата Момат Рино Адванс (фиксированной комбинации мометазона фуората и азеластина гидрохлорида в виде назального спрея) у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мульти-центрального клинического исследования // *Российская оториноларингология*. 2016. № 2. С. 100–103.
26. Carr W., Bernstein J., Lieberman P. et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 5. P. 1282–1289.
27. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y. et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015. Vol. 152. № 1. Suppl. P. S1–43.
28. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. № 2. Suppl. P. S1–84.

Treatment of Allergic Rhinitis from the Perspective of New International Guidelines: the Role of Local/Intranasal Combination Therapy

N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 1444031@gmail.com

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common human diseases, affecting from 10 to 40% of the population in different countries. It significantly reduces the quality of life, work capacity and the learning ability. AR is one of the main reasons for doctor's visits. AR is also frequently associated with asthma, chronic rhinosinusitis, otitis media, that causes important medical and social significance of the disease. This article discusses the main principles of AR therapy from the perspective of the updated international guideline ARIA-2016. Particular attention is paid to the place of local combination therapy of AR with the intranasal corticosteroid and intranasal antihistamine. The combination of mometasone furoate and azelastine is the representative of this group of medication and available in the Russian pharmaceutical market.

Key words: allergic rhinitis, ARIA-2016, mometasone furoate/azelastine



Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

22-23 мая 2018 года

Москва, здание Правительства Москвы
(Новый Арбат, дом 36)

- Научная тематика **Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»** будет охватывать все основные разделы внутренних болезней, вопросы диагностики, лечения и профилактики наиболее значимых заболеваний. Участники форума смогут услышать лекции и задать вопросы ведущим отечественным специалистам в разных областях внутренней медицины, посетить выставку фармацевтических компаний и специализированных СМИ.
- **Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»** – первое в своем роде научное мероприятие, где новое поколение врачей осознает, почему комплексный подход в лечении пациента является движущей силой современной медицины.
- Вопросы лечения полиморбидных пациентов особенно важны для практикующего врача-терапевта.
- В рамках **Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»** пройдет Всероссийская конференция молодых терапевтов, которая организуется для начинающих спикеров, чтобы дать им «большую» трибуну для выступлений.
- Ключевым вопросом в решении целого ряда проблем, связанных с мультиморбидным пациентом, является подготовка и образование молодого специалиста.
- В рамках конференции состоятся:
Конкурс на лучший клинический случай
Конкурс на лучшую научную работу

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

18+ Реклама

Конгресс-оператор:

KST
interforum
ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Современные методы диагностики и лечения в аллергологии

О.В. Себекина, Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Оксана Владимировна Себекина, sebekina74@bk.ru

Сложности диагностики аллергических заболеваний нередко обусловлены полисенсibilизацией, когда традиционных методов обследования (аллергоанамнез, кожные пробы или определение специфических иммуноглобулинов E) недостаточно для выявления причинно-значимого или истинного аллергена. В этом случае врач аллерголог-иммунолог прибегает к компонентной молекулярной аллергодиагностике. В статье на клинических примерах рассмотрено применение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) – подкожной и сублингвальной. Проанализированы вопросы своевременной постановки диагноза аллергического заболевания, индивидуального выбора метода АСИТ, адекватной трактовки побочных реакций АСИТ.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия, компонентная аллергодиагностика, причинно-значимый аллерген

Введение

Среди терапевтических вмешательств, используемых в аллергологии, аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) занимает особое место. В настоящее время АСИТ считается методом, отвечающим требованиям клинической практики с точки зрения достижения лучших результатов и высокого качества лечения. Если под качеством лечения понимать соответствие проведенных мероприятий стандартам, а именно безопасность, приемлемость с точки зрения затрачиваемых средств, влияние на снижение смертности, заболеваемости, инвалидизации, то современную практическую АСИТ по праву можно отнести к золотому стандарту лечения атопического за-

болевания у взрослых и детей [1]. Учитывая, что АСИТ – длительный (от трех до пяти лет) и дорогостоящий метод лечения, при его планировании необходимо определить ведущий «виновный» аллерген. У ряда пациентов достаточно подробного сбора анамнеза и проведения традиционного аллергообследования (кожные пробы и/или определение специфических иммуноглобулинов (sIg) E) (как, например, в случае аллергии на пыльцу растений с четко определенными сроками пыления). Однако диагностика усложняется, когда при выполнении диагностических тестов на основе аллергенных экстрактов пациент демонстрирует поливалентную сенсibilизацию. Такие ситуации не редки.

Согласно определению Всемирной организации по изучению аллергии (World Allergy Organisation), под полисенсibilизацией понимают сенсibilизацию к двум и более аллергенам, подтвержденную sIgE или положительными кожными пробами. Понятие полисенсibilизации включает перекрестную реактивность, когда один и тот же sIgE связывается с различными аллергенами, имеющими сходную структуру, и ко-сенсibilизацию – одновременное присутствие различных sIgE, реагирующих с аллергенами, не имеющими сходной структуры [2]. Задача аллерголога заключается в установлении причинно-значимого аллергена, определяющего клиническую симптоматику у конкретного пациента. Правильно выполненные кожные пробы высокоспецифичны и высокочувствительны при диагностике сенсibilизации к аэроаллергенам. Вместе с тем положительные результаты кожных проб не всегда коррелируют с наличием и выраженностью клинических симптомов заболевания. Не стоит забывать и о том, что к одним аллергенам сенсibilизация лучше выявляется при проведении кожных проб, к другим – при определении sIgE [3]. При полисенсibilизации, подтвержденной результатами кожных проб, целесообразно рассмотреть возможность проведения компонентной молекулярной аллергодиагностики для выявле-



ния истинной сенсibilизации, выделения причинно-значимого аллергена и решить вопрос о проведении АСИТ. Этот метод диагностики позволяет аллергологу определить истинный спектр сенсibilизации и назначить АСИТ.

Клинический случай 1

Пациентка П., 46 лет, обратилась к аллергологу с жалобами на заложенность носа, ринорею, чихание, слезотечение, отечность и зуд век, покраснение конъюнктивы в период с конца марта до конца сентября, высыпания и першение в горле при употреблении в пищу персиков, черешни, орехов. Со слов пациентки, симптомы ринита и конъюнктивита максимально выражены в мае. Из анамнеза: около 20 лет назад впервые имели место ринорея, слезотечение в весенний период. Позже выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев. Курс АСИТ водно-солевыми аллергенами пыльцы березы и лещины оказался эффективным. Однако в течение последних восьми лет симптомы поллиноза беспокоят и весной, и летом. Присоединились симптомы крапивницы (при употреблении косточковых и орехов). Пациентка получала симптоматическую терапию интраназальными глюкокортикостероидами (ИГКС), антигистаминными средствами. Не курит. Лекарственной аллергии нет. Сопутствующие заболевания отсутствуют. При осмотре: кожа и видимые слизистые оболочки чистые, бледно-розовые. Отеков нет. Носовое дыхание затруднено с обеих сторон. Над легкими везикулярное дыхание. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в минуту. Тоны ясные. Пульс – 76 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Менструации с 13 лет, цикл 28 дней, регулярный, безболезненный. При обследовании: общий анализ крови развернутый, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на гормоны щитовидной железы, флюорография – без патологических изменений. Спирометрия: нарушений

бронхиальной проходимости не выявлено, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 98%. Проведено специфическое аллергологическое обследование: результаты скарификационных кожных тестов показали сенсibilизацию к смеси пыльцы деревьев 6×7 мм (++) , пыльцы злаковых трав 5×7 мм (++) , пыльцы сорных трав 5×7 мм (++) (рис. 1). Диагноз: аллергический персистирующий ринит; аллергический конъюнктивит; сенсibilизация к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав; перекрестная пищевая аллергия к косточковым и орехам с клиническими проявлениями крапивницы. Целесообразна АСИТ, но оценка по кожным пробам для выбора аллергена и проведения иммунотерапии затруднена.

Большой провели дополнительное обследование с определением специфических IgE к аллергокомпонентам березы, тимофеевки, полыни на аппарате Phadia 250. Показатели компонентной аллергодиагностики: rBet v1 > 100 ЕдА/мл, rBet v2, rBet v4 – 7,72 ЕдА/мл, rPhl p1 – 5,56 ЕдА/мл, rPhl p7 – 5,56 ЕдА/мл, rPhl p12 – 4,61 ЕдА/мл, nArt v1 – 6,03 ЕдА/мл (рис. 2).

Итак, самый высокий уровень sIgE (> 100 ЕдА/мл) выявлен к главному белку аллергена березы Bet v1, что свидетельствует об истин-



Рис. 1. Результаты скарификационных кожных тестов

ной сенсibilизации пациентки к пыльце березы. Одновременно обнаружен повышенный уровень sIgE к главным аллергенам тимофеевки Phl p1 и Phl p5 (5,56 ЕдА/мл) и главному аллергену полыни nArt v1 (6,03 ЕдА/мл). Кроме того, выявлены sIgE к минорным белкам, ответственным за перекрестные аллергические реакции, rBet v2, rBet v4, rPhl p7 и rPhl p12. Таким образом, результатами дополнительного обследования под-

Исследование	Результат	Единицы измерения
Аллергокомпоненты		
Биоматериал: Сыворотка крови	Дата взятия: 26.10.2016	Дата доставки: 26.10.2016 22:16:01
ПЫЛЬЦА ДЕРЕВЬЕВ		
Береза рекомбинантный компонент t215 (rBet v1 PR-10)	>100	ЕдА/мл
Береза рекомбинантный компонент t221 (rBet v2, rBet v4)	7.72	ЕдА/мл
ПЫЛЬЦА ТРАВ И ЗЛАКОВЫХ		
Тимофеевка луговая рекомбинантный компонент g213 (rPhl p1, rPhl p5b)	5.56	ЕдА/мл
Тимофеевка луговая рекомбинантный компонент g214 (rPhl p7, rPhl p12)	4.61	ЕдА/мл
Полынь нативный компонент w231 (nArt v1)	6.03	ЕдА/мл
Полынь нативный компонент w233 (nArt v3)	0.02	ЕдА/мл
Интерпретация результатов ЕдА/мл (МЕ/мл):		
< 0.35 – антитела отсутствуют (класс 0) 0.35 – 0.70 низкий уровень антител (класс I) 0.70 – 3.50 умеренный уровень антител (класс II) 3.50 – 17.5 повышенный уровень антител (класс III) 17.5 – 50.0 высокий уровень антител (класс IV) 50.0 – 100 очень высокий уровень антител (класс V) > 100 – экстремально высокий уровень антител (класс VI)		

Рис. 2. Результаты дополнительного обследования с определением специфических IgE к аллергокомпонентам березы, тимофеевки, полыни на аппарате Phadia 250



тверждена истинная сенсibilизация к березе, тимфеевке, полыни. Исходя из данных анамнеза, клинических проявлений и результатов дополнительного обследования (компонентной молекулярной алергодиагностики), принято решение в течение первого года провести сублингвальную иммунотерапию препаратом Сталораль «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes, Франция). Выбор основан на таких характеристиках, как максимальная выраженность симптомов в весеннее время, связь симптомов пищевой аллергии с перекрестной реакцией на Bet v1. Безусловно, впоследствии (после года лечения) необходимо оценить эффективность и переносимость сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) препаратом Сталораль «Аллерген пыльцы березы». Если симптомы сохраняются в летнее время, к терапии целесообразно добавить подъязычные таблетки ОРАЛЕЙР, в состав которых входит экстракт аллергена из смеси пыльцы пяти трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимфеевка луговая). Следовательно, если проведенное специфическое кожное тестирование цельными аллергенами экстрактами из натуральных источников не позволяет точно диагностировать сенсibilизацию у больного с длительными (с мая по сентябрь) симптомами поллиноза, целесообразно прибегать к компонентной молекулярной алергодиагностике. В этом случае алерголог-иммунолог сможет определить «виновный» или истинный аллерген и назначить полисенсibilизированному пациенту адекватную АСИТ. Единственным уникальным методом, влияющим на естественное течение болезни и способствующим сохранению длительного эффекта после прекращения лечения, является АСИТ [4]. На фоне АСИТ наблюдаются следующие эффекты:

✓ ранние (уменьшение симптомов и потребности в лекарственных препаратах);

✓ постепенно наступающие (уменьшение симптомов и потребности в лекарственных препаратах, уменьшение гиперреактивности и поздней фазы ответа);

✓ персистирующие (долговременное снижение выраженности симптомов и потребности в лекарственных препаратах, долговременное уменьшение гиперреактивности и поздней фазы ответа).

Установлено, что АСИТ оказывает профилактический эффект (предупреждение новой сенсibilизации и обострения болезни, трансформации течения болезни – от ринита к бронхиальной астме) и является единственным методом антигенспецифической иммуномодуляции [5]. Многолетний опыт проведения АСИТ в России при аллергии подтвердил его высокую эффективность [6]. Подкожный способ введения аллергенов считается классическим золотым стандартом АСИТ. Задача алерголога-иммунолога – в максимально ранние сроки диагностировать заболевание, выявить причинно-значимый аллерген и назначить адекватное лечение.

Клинический случай 2

Пациент С., возраст 16 лет. Анамнез: с трехлетнего возраста отмечались проявления атопического дерматита в области шеи, лица, конечностей. С 2006 г. ежегодно переносит острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до восьми раз в год с длительным (до двух-трех месяцев) кашлем (малопродуктивным, периодически приступообразным в дневные и ночные часы), заложенностью носа. Пациента беспокоят изжога, рвота после употребления картофеля и сырой моркови. В амбулаторной медицинской карте зафиксированы три эпизода ложного крупа. Большой многократно получал курсы антибиотикотерапии, отхаркивающие средства, Беродуал, иммунотерапевтические препараты. С девяти лет ежегодно в весенний период

(май) усиливается заложенность носа, появляются слезотечение и кашель разной степени выраженности. Последние три года в этот же период (в апреле – мае) на фоне ОРВИ периодически возникали приступы затрудненного дыхания, которые были купированы бригадой скорой помощи. В декабре 2014 г. после консультации гастроэнтеролога была проведена эзофагогастроудеоскопия. Выявлены гастроэзофагеальный рефлюкс, умеренно выраженный распространенный гастрит, выраженный дуоденит. Назначено соответствующее лечение. Осмотр оториноларинголога: подозрение на аллергический ринит. В декабре 2014 г. по месту жительства были проведены специфическое алергообследование, скарификационные кожные пробы: тест-контроль (-), гистамин (++) , домашняя пыль № 315 (+++), шерсть собаки (-), смесь пыльцы деревьев (++++), смесь пыльцы злаковых (+) и сорных трав (-). Пациент принимал пероральные антигистаминные препараты, ИГКС периодически. С января 2015 г. участились простудные заболевания, кашель стал постоянным, приступы затрудненного дыхания начали беспокоить один-два раза в месяц. Осмотр алергологом-иммунологом в январе 2016 г.: кожа конечностей сухая, периферические лимфатические узлы – нижнечелюстные 1,5 см с обеих сторон, мягкие подвижные, безболезненные. Носовое дыхание затруднено с обеих сторон. Над легкими жесткое дыхание, при форсированном выдохе по всем полям сухие хрипы. ЧДД – 16 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 в минуту. Тоны сердца ясные. Живот мягкий, безболезненный. Результаты исследования периферической крови: высокая эозинофилия – 11%, уровень общего IgE повышен в пять раз. Анализ крови на IgG, IgM, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis carinii* – титры 1:32 ниже диагностического уровня.



Результаты исследования от 14 декабря 2015 г.:

- рентгеноскопия органов грудной клетки: без патологических изменений;
- электрокардиограмма: синусовая аритмия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса;
- рентгеноскопия пищевода и желудка с барием: недостаточность кардиального отдела пищевода, гастроэзофагеальный рефлюкс 1-й степени;
- скарификационные кожные пробы: очень высокая степень сенсибилизации к пыльце березы, лещины, ольхи, высокая степень сенсибилизации к аллергенам домашней пыли и клеща *Dermatophagoides pteronyssinus*, очень высокая степень сенсибилизации к картофелю, моркови;
- спирометрия: форсированная жизненная емкость легких – 78%, ОФВ₁ – 82%, индекс Тиффно – 99,40, пиковая скорость выдоха – 80%, МОС₅ – 87%, МОС₅₀ – 83%, МОС₇₅ – 76%;
- бронходилатационный тест с бета-2-агонистом (Вентолин 400 мкг) положительный – прирост ОФВ₁ 13% и более 200 мл.

Диагноз: бронхиальная астма, atopическая форма, впервые выявленная; аллергический ринит, легкое персистирующее течение; аллергический конъюнктивит, фаза ремиссии; сенсибилизация к бытовым и пыльцевым (пыльца деревьев) аллергенам; перекрестная пищевая аллергия (картофель, морковь) с гастроинтестинальным синдромом; atopический дерматит конечностей, ремиссия; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом; недостаточность кардии желудка; хронический гастродуоденит.

Рекомендовано поддерживать гипоаллергенные условия в быту и соблюдать диету с исключением картофеля и моркови. Назначены ингаляции будесонида 200 мкг по одному вдоху два раза в день (после ингаляции полоскать горло), сальбутамол 100 мкг по два вдоха ситуационно, спрей мометазона фуората 50 мкг по две инсуффляции в каждую ноздрию

один раз в день в течение всего сезона пыления, для контроля за глазами симптомами топическими антигистаминными препаратами (азеластин, олопатадин), лоратадин 10 мг по одной таблетке при контакте с причинно-значимыми аллергенами, омега-3 20 мг два раза в день три недели, Мотилиум 10 мг три раза в день за 15 минут до еды две недели, ведение дневника пикфлоуметрии и дыхательная гимнастика. На фоне проводимой терапии и рекомендованной элиминационной диеты состояние пациента стабилизировалось. С 18 декабря 2015 г. начат курс АСИТ инъекционным подкожным методом (подкожная иммунотерапия, ПКИТ) аллергенами пыльцы деревьев (Фосталь®, Stallergenes, Франция). На первом этапе препарат вводили один раз в неделю. Стартовая доза составила 0,01 ИР 0,1 мл. Переносимость иммунотерапии во время вводного периода была удовлетворительная, побочных эффектов не зафиксировано. Однако в начальном периоде пациент дважды перенес ОРВИ легкой степени. Курс АСИТ пришлось приостановить на неделю. После этого повторили введение препарата в предыдущей дозе и продолжили фазу набора дозы. Местная реакция отмечалась на введение раствора аллергена в концентрации 1,0 ИР/мл 0,8 мл в виде инфильтрата, гиперемии и зуда в месте инъекции. Применялись таблетированные формы антигистаминных препаратов второго поколения с положительным эффектом. Дозу аллергена повторили и продолжили терапию. В весенний период вводили дозу 10 ИР 0,2–0,4 мл один раз в шесть недель. После первого года ПКИТ пациент отмечал положительную динамику течения заболевания в виде уменьшения заложенности носа, слезотечения, купирования приступов удушья. Кроме того, в сезон пыления отсутствовала потребность в бронхолитических препаратах и ИГКС, снижалась потребность в антигистаминных препаратах. Улучшились показатели функции внешнего дыхания

(результаты от 28 сентября 2016 г.): функциональная жизненная емкость легких – 93%, ОФВ₁ – 90%, индекс Тиффно – 99,80, МОС₂₅ – 107%, МОС₅₀ – 99%, МОС₇₅ – 98%). Поддерживающий этап ПКИТ продолжается. За период наблюдения (с декабря 2015 по декабрь 2017 г.) у пациента зарегистрированы только два эпизода ОРВИ. Таким образом, правильно поставленный диагноз, адекватная фармакотерапия, специфическая иммунотерапия причинно-значимым аллергеном – необходимые условия для предотвращения прогрессирования atopического заболевания и улучшения качества жизни пациента с аллергопатологией.

Приведенный пример наглядно демонстрирует, как atopическое заболевание, не выявленное своевременно, повлияло на качество жизни, частоту острых респираторных вирусных заболеваний и в конечном итоге привело к формированию бронхиальной астмы. Вместе с тем назначенное врачом аллергологом-иммунологом лечение (ПКИТ) уже в первый год способствовало клинической ремиссии болезни.

Клинический случай 3

Пациентка А., 28 лет. Жалобы на заложенность носа, водянистые выделения из носа, чихание, слезотечение, редкий сухой кашель при контакте с домашней пылью, в весенне-летний период (март – июнь), першение в горле и зуд во рту при употреблении яблок, персиков, орехов. Анамнез: с детского возраста имеют место слезотечение, заложенность носа, зуд в носу, чихание при контакте с домашней пылью, домашними животными. В течение последних десяти лет беспокоят заложенность носа и ринорея (с марта по июнь), присоединившиеся в последние пять лет симптомы орального atopического синдрома на косточковые и орехи. Больная самостоятельно принимает антигистаминные препараты, эпизодически сосудосуживающие капли в нос.



Осмотр специалиста: сухость кожных покровов, заеды. Дыхание через нос затруднено с обеих сторон. Дыхание в легких с жестковатым оттенком, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 16 в минуту. Сатурация кислорода – 98%. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС – 70 ударов в минуту; артериальное давление – 110/85 мм рт. ст. Язык влажный, с белым налетом у корня. Результаты обследования от 20 декабря 2016 г.: общий и биохимический анализ крови – без патологических изменений, анализ крови на гормоны щитовидной железы – в пределах нормальных значений. В результате кожного тестирования выявлены резко положительные пробы с аллергенами березы, лещины, ольхи и дуба, а также положительные пробы с аллергенами клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farina*. Рентгеноскопия органов грудной клетки от 20 декабря 2016 г. – без патологических изменений. Спирометрия: нарушений бронхиальной проходимости не выявлено, ОФВ₁ – 92%. Бронходилатационный тест с бета-2-агонистом (Вентолин 400 мкг) отрицательный. Диагноз: аллергический ринит, персистирующее течение; аллергический конъюнктивит, фаза ремиссии; сенсibilизация к бытовым (домашней пыли, клещам домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farina*) и пыльцевым (пыльца деревьев) аллергенам; перекрестная пищевая аллергия к косточковым и орехам с клиническими проявлениями орального синдрома. Пациентке рекомендованы поддержание гипоаллергенного быта, соблюдение элиминационной диеты. С 16 января 2017 г. начата СЛИТ (Сталораль® «Аллерген пыльцы березы»). На начальном этапе терапию переносила хорошо, но на пяти нажатиях 300 ИР у пациентки повышалась температура тела до 37,5 °С, появлялись першение в горле, заложенность носа. Эти явления сначала расценивались как ОРВИ, и курс СЛИТ был приостановлен на две недели. При осмотре в момент проявления

указанных симптомов слизистая дужек была немного гиперемирована, носовое дыхание затруднено с обеих сторон, дыхание в легких с жестковатым оттенком, хрипы не выслушивались. Общий анализ крови – без патологических изменений. Лечение возобновили через две недели с одного нажатия 300 ИР – той концентрации, при которой лечение было приостановлено, затем продолжили набор дозы. 14 февраля 2017 г. на дозе пять нажатий 300 ИР у пациентки возобновился гриппоподобный синдром, который уже расценивался как нежелательное побочное явление СЛИТ. В связи с развившейся реакцией СЛИТ приостановили на 48 часов. После нормализации самочувствия СЛИТ была продолжена, доза снижена до одного нажатия 300 ИР на фоне антигистаминных препаратов второго поколения. Дозу четыре нажатия 300 ИР повторяли в течение трех дней, затем перешли на пять нажатий. Побочных реакций у пациентки не отмечалось. Поддерживающая терапия в сезон пыления для данной пациентки предусматривала дозу не более четырех нажатий. В сезон пыления у пациентки уменьшились симптомы (заложенность носа, слезотечение), а также снизилась потребность в применении ИГКС и антигистаминных препаратов.

В рассмотренном клиническом случае у пациентки возникла побочная реакция, которую распознали не сразу. Но благодаря адекватной тактике врача аллерголога-иммунолога лечение было продолжено.

Тактика лечения при развитии побочных реакций

Врачи аллергологи-иммунологи в обычной практике при проведении АСИТ любым методом сталкиваются с побочными реакциями. О риске их развития должен быть информирован каждый пациент, начинающий лечение. Высокий профиль безопасности – одно из преимуществ СЛИТ. Этот метод специфического лечения применяется уже более 20 лет.

Нежелательные побочные эффекты могут быть местными и системными. Иногда применение смеси аллергенов отрицательно влияет на безопасность лечения. Нарушение протокола лечения, длительные перерывы в приеме аллергенов, передозировка, интенсивные протоколы лечения – наиболее частые причины развития системных побочных реакций [7].

При проведении АСИТ любым методом необходимо соблюдать гипоаллергенную диету, исключать из рациона продукты, характеризующиеся перекрестными аллергенными свойствами с пыльцевыми аллергенами, у лиц, имеющих сенсibilизацию к ним. Острые инфекции, обострение сопутствующих заболеваний, обострение бронхиальной астмы, стресс, интенсивные физические нагрузки – факторы риска тяжелых системных реакций. Повреждение слизистой оболочки полости рта, гингивиты, стоматиты, глосситы, хирургические вмешательства в полости рта, экстракция зубов приводят к нарушению всасывания и трансформации аллергена. В профилактике побочных реакций особенно важна роль врача. Понимание характера заболевания, его тяжести, выявление полного спектра сенсibilизации, выбор оптимального метода лечения для конкретного больного – залог успешного и безопасного лечения. При легких или умеренно выраженных местных реакциях, появившихся впервые и разрешившихся самостоятельно, можно продолжать лечение без изменения. Не исключен возврат к предыдущей дозе с ее постепенным наращиванием. При легких или умеренных системных реакциях необходимо прервать прием препарата на 48 часов. Впоследствии, если состояние нормализуется, можно возобновить применение препарата, сократив дозу в два раза по сравнению с последней принятой дозой. Для купирования таких реакций применяют антигистаминные препараты, бета-2-агонисты, ГКС (перораль-



STALLERGENES  GREER

Life beyond allergy



ЧТОБЫ ЛЮДИ С АЛЛЕРГИЕЙ ЖИЛИ НОРМАЛЬНОЙ ЖИЗНЬЮ



ООО СТАЛЛЕРЖЕН ВОСТОК: 125319, МОСКВА, УЛ. АКАДЕМИКА ИЛЬЮШИНА, 9. ТЕЛ. 8-(499)-151-17-05

Перед назначением препаратов, упомянутых в материале, внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев»
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Алюсталь «Аллерген пыльцы луговых трав», Алюсталь «Аллерген клещей домашней пыли»
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сталораль «Аллерген пыльцы берёзы», Сталораль «Аллерген клещей домашней пыли»
4. Инструкция по медицинскому применению препарата ОралеЙр «Аллерген пыльцы 5-ти трав»

Реклама

STG-0042; 11.2016



но, парентерально). При сильных местных реакциях, выраженных системных реакциях лечение прекращают до улучшения состояния, тщательно анализируют причины появления реакций. Лечение возобновляют с осторожностью на фоне базисной фармакотерапии. Только в редких тяжелых случаях побочных реакций требуется отмена АСИТ.

Установлено, что наиболее частые нежелательные явления в группе больных, получающих СЛИТ, – локальные реакции (отек языка, зуд и отек в ротовой полости, глоссит, хейлит, боль в животе), преимущественно легкого характера, не требующие отмены СЛИТ [8, 9].

Заключение

В настоящее время у врача аллерголога-иммунолога имеется большой выбор как диагностических, так и лечебных методов ведения пациента с аллергическими заболеваниями. За короткий период компонентная молекулярная диагностика заняла свою нишу в диагностическом алгоритме аллерголога. В аллергологии АСИТ остается ведущим методом лечения. Только специфическая иммунотерапия способна остановить дальнейшее развитие и прогрессирование заболевания. Подтверждение тому – практический опыт аллергологов-иммунологов.

При правильной и своевременной диагностике аллергического заболевания, выявлении полного спектра аллергенов, к которым сенсibilизирован пациент, соблюдении четких показаний к применению, учете всех сопутствующих заболеваний, грамотном ведении пациента АСИТ будет успешной.

В случае развития побочных реакций на фоне АСИТ необходимо строго следовать протоколу в соответствии с инструкцией к лечебному аллергену, соблюдать кратность применения препарата, корректировать его дозу в зависимости от переносимости лечения и общего состояния пациента. 🌸

Литература

1. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012. № 1. С. 6–16.
2. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. et al. A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // World Allergy Organ. J. 2013. Vol. 6. № 1. P. 17.
3. Коровкина Е.С., Воронцова И.М. Возможности проведения аллергенспецифической иммунотерапии у полисенсибилизированных пациентов // Лечащий врач. 2017. № 4. С. 20–23.
4. Курбачева О.М., Павлова К.С. Федеральные клинические рекомендации. Аллергенспецифическая иммунотерапия // Российский аллергологический журнал. 2016. № 4–5. С. 55–61.
5. Воронцова И.М., Коровкина Е.С. Стратегия и тактика аллергенспецифической иммунотерапии у полисенсибилизированных пациентов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. № 6. С. 139–144.
6. Ненасьева Н.М. Атопическая бронхиальная астма: роль аллергенспецифической иммунотерапии // Российский аллергологический журнал. 2015. № 6. С. 54–67.
7. Передкова Е.В. Практические аспекты сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в вопросах и ответах // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 44. Аллергология и иммунология. № 3. С. 47–51.
8. Calderón M.A., Cox L., Casale T.B. et al. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129. № 4. P. 929–934.
9. Demoly P., Passalacqua G., Pfaar O. et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2016. Vol. 12. ID2.

Modern Methods of Diagnosis and Treatment in Allergology

O.V. Sebekina, N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education

Contact person: Oksana Vladimirovna Sebekina, sebekina74@bk.ru

Currently, the complexity of diagnosis of allergies arise due to the frequency of polysensitization in one patient. When traditional methods of examination (allergic anamnesis, skin tests or the determination of specific IgE) are insufficient to determine the causally significant or true allergen. In this case, the allergist doctor can use the molecular allergy component testing. The article discusses the clinical cases of patients receiving allergen immunotherapy. Typical issues from everyday practice of the allergist-immunologist, such as timely diagnosis of allergic diseases, individual choice of allergen immunotherapy methods, correct treatment of adverse reactions of allergen immunotherapy are examined in the article.

Key words: allergen immunotherapy, component molecular allergy diagnostics, causative allergen



29-30 июня 2018

Светлогорск, гостиница «Русь»



**Конференция
ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ
МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ
И СИМПОЗИУМОВ 2018:**

ЗАПАД



www.rosoncoweb.ru



Место антигистаминных препаратов в алгоритме лечения хронической крапивницы

О.С. Бодня

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Бодня, os.bodnya@yandex.ru

Статья посвящена оценке роли антигистаминных препаратов второго поколения в лечении хронической крапивницы. Проанализированы особенности режима их применения при данном заболевании. Особое внимание уделено новому представителю этой группы препаратов – биластину, характеризующемуся высокой эффективностью и безопасностью у пациентов с хронической крапивницей.

Ключевые слова: хроническая крапивница, антигистаминные препараты второго поколения, биластин

Введение

Хроническая крапивница (ХК) относится к этиологически гетерогенной группе заболеваний и состояний, объединенных основным симптомом и первичным кожным элементом – волдырем. ХК характеризуется развитием спонтанных или индуцированных зудящих уртикарных высыпаний с ангиоотеками или без них и продолжается свыше шести недель.

Распространенность ХК составляет 0,1–3% в популяции [1].

По данным опроса, проведенного в Германии, риск развития ХК на протяжении жизни составляет 1,8% [2].

Проблема ХК многогранна: заболевание существенно нарушает различные аспекты жизни пациента и ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения и общество.

Дебют ХК возможен у пациентов любого возраста, но чаще заболевание поражает наиболее социально активную и трудоспособную часть населения в возрасте 20–40 лет [3]. Продолжительность заболевания в среднем составляет от года до пяти лет. У 14% больных наблюдаются периодические обострения свыше пяти лет.

Снижение качества жизни, обусловленное ХК, значительно больше или аналогично таковому при других дерматологических заболеваниях, включая псориаз, акне, атопический дерматит [2].

Согласно результатам ASSURE-CSU – первого международного наблюдательного исследования, посвященного оценке экономического и социального бремени ХК у пациентов с неадекватным контролем, заболевание существенно нарушает сон и повседневную активность, негативно от-

ражается на профессиональной деятельности: временная нетрудоспособность имеет место более чем в 20% случаев, снижение производительности труда – в 27% [4]. Вместе с тем ХК – одно из самых дорогостоящих заболеваний, представляющих проблему как для системы здравоохранения в целом, так и для пациентов и их семей в частности. По данным фармакоэкономического анализа, прямые и косвенные затраты на лечение хронической ХК в США в среднем достигают 2047 долл. в год [5].

Таким образом, проблема хронической крапивницы, несмотря на определенные достижения в ее изучении и терапии, остается актуальной для мирового и отечественного здравоохранения.

Последние десятилетия неоднократно пересматривались вопросы патогенеза, классификации, подходы к лечению и профилактике ХК. Эти изменения связаны прежде всего с накоплением и появлением новых научных данных, созданием современных препаратов, влияющих на иммунологическую природу заболевания. В 2015 г. были опубликованы Федеральные клинические рекомендации по лечению крапивницы, изданные Российской ассоциацией алергологов и клинических иммунологов [6]. Изложенные в них основные



Таблица 1. Классификация хронической крапивницы

Тип	Подтип	Характеристика
Спонтанная крапивница	Острая	Спонтанные высыпания и/или отеки в течение менее 6 недель
	Хроническая	Спонтанные высыпания и/или отеки более 6 недель
Физическая/ индуцированная крапивница	Холодовая	Провоцирующие факторы: холодные предметы, воздух, ветер и проч.
	Замедленная от давления	Давление (высыпания появляются спустя 3–12 часов)
	Тепловая	Тепло
	Солнечная	Ультрафиолетовое облучение
	Дермографическая	Механическое раздражение кожи (высыпания появляются спустя 1–5 минут)
	Вибрационная	Вибрация (например, работа отбойного молотка)
Особые виды крапивницы	Аквагенная	Вода
	Холинергическая	Повышение температуры тела после физических упражнений или приема острой пищи
	Контактная	В результате контакта с различными веществами
	Анафилаксия, индуцированная физическими упражнениями	Физическая активность

подходы к ведению пациентов с хронической крапивницей соответствующим таковым международным согласительным документам. Международный консенсус по лечению крапивницы и ангиоотека впервые был принят в 2004 г. в ходе группового обсуждения на 2-м Международном совещании по определению тактики ведения пациентов с крапивницей и ангиоотеком. Это совместная инициатива секции дерматологии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Европейской глобальной сети аллергии и астмы (Global Allergy and Asthma European Network, GA²LEN), Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum, EDF) и Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO). С 2008 по 2012 г. согласительный документ регулярно пересматривался и дополнялся. Последняя конференция по обсуждению и пересмотру международного руководства по крапивнице состоялась в декабре 2016 г. в Берлине. Принятый на этом заседании документ должен быть в ближайшее время опубликован в европейском аллергологическом журнале *Allergy*. В руководстве по ведению пациентов с ХК и ангиоотеком приведены

определение и классификация заболевания с учетом последних научных достижений, перечислены факторы, провоцирующие его, проанализированы особенности патогенеза. Кроме того, в документе обозначены диагностические методики в отношении подтипов крапивницы и предложен алгоритм лечения. К сожалению, в реальной клинической практике врачи часто используют эмпирические подходы и не учитывают рекомендации российских и международных согласительных документов по лечению крапивницы и ангиоотека. Недостаточное информирование врачей общей практики и узких специалистов о причинах и особенностях течения данного заболевания приводит не только к ошибкам в терапии, но и резкому снижению комплаентности.

Еще в 2012 г. в классификации ХК появился термин «спонтанная хроническая крапивница», который пришел на смену термину «идиопатическая крапивница». Как известно, в большинстве случаев (66–93%) хронической крапивницы имеет место хроническая спонтанная крапивница (ХСК) [2]. Это новый термин, объединяющий всех пациентов с хронической идиопатической крапивницей (55%) или хронической аутоиммунной крапивницей (45%) [7].

Основным проявлением ХСК является ежедневное или практически ежедневное появление волдырей и/или ангиоотечков вследствие неизвестных стимулов (спонтанно), которые беспокоят пациента на протяжении свыше шести недель.

Волдырь представляет собой локальный отек сосочкового слоя дермы и характеризуется:

- ограниченным отеком кожи, разнообразными формами и размерами (окруженный зоной гиперемии), возникновением на любом участке кожи;
- в большинстве случаев кожным зудом;
- быстрым возникновением и полным разрешением в течение 24 часов (от нескольких минут до нескольких часов) без формирования вторичных элементов.

По данным ретроспективного анализа, проведенного в пяти странах Европы (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания), с 2011 по 2013 г. частота заболеваемости ХСК составила 0,63% в популяции [8]. В современной классификации крапивницы также представлены индуцированная и другие формы ХК, развивающиеся после воздействия определенных стимулов (тепло, холод, физическая нагрузка и др.) (табл. 1).

**Диагностика**

Общий диагностический алгоритм для ХК, закрепленный в международных и российских рекомендациях, предполагает тщательный сбор анамнеза заболевания и проведение объективного осмотра, по возможности – выявление и устранение всех триггерных факторов, провоцирующих клинические проявления заболевания. Роль рутинного лабораторного обследования ограничена. Обратите внимание: не всегда следует углубляться в диагностический поиск причины заболевания, поскольку в 80–95% случаев он нерезультативен. Попытки выяснить этиологию крапивницы должны быть предприняты у лиц с длительным и/или тяжелым течением ХК. Важно информировать пациентов, что в большинстве случаев ХСК идентификация причин заболевания маловероятна. При указании в анамнезе на связь уртикарных высыпаний с различными триггерами рекомендуется выполнение провокационных тестов (воздействие холодовых стимулов при подозрении на холодовую крапивницу или применение дерматографометра для провокации симптоматического дермографизма). Это позволяет подтвердить релевантность и установить порог чувствительности у пациентов с физической/индуцированной формой ХК. Рекомендованные диагностические тесты и шкалы могут помочь идентифицировать подтипы ХК и сузить дифференциально-диагностический поиск, а впоследствии подобрать адекватную терапию.

Оценка активности крапивницы

Цель лечения ХК – достижение значимого уменьшения выраженности симптомов (до полного исчезновения) при минимальном количестве побочных эффектов. Для объективной оценки результативности назначенной врачом терапии необходимо определить активность заболевания в начале лечения и во время следующих визитов. Для этой цели используется балльная система UAS7 (Urticaria Activity Score 7) (табл. 2) или индекс активности крапивницы для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы. Необходимо учитывать, что степень тяжести заболевания может со временем меняться и требует регулярного пересмотра. Понятие «контроль» – это текущая оценка достижения целей лечения. UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 часа в течение семи последовательных дней. Оценка активности крапивницы – обязательный инструмент для использования в реальной клинической практике, она удобна и для пациентов, и для врачей. При физической крапивнице необходимо учитывать прежде всего интенсивность наносимого стимула для реализации развития симптомов. Данная шкала не используется у пациентов с индуцированной/физической крапивницей.

Лечение

Подбор терапии при ХСК – задача чрезвычайно сложная. На выбор метода лечения влияет

множество факторов, в том числе лицензионный статус лекарственных средств, их безопасность, клиническая картина и тяжесть заболевания, индивидуальный «портрет» болезни пациента. Международное и федеральное руководства по крапивнице предлагают трехступенчатый подход к лечению ХСК [2, 6]. Препаратами первой линии остаются неседативные антигистаминные препараты (АГП) второго поколения. Они лишены побочных эффектов, присущих их предшественникам – АГП первого поколения, эффективно блокируют H_1 -рецепторы к гистамину и подавляют симптомы крапивницы: оказывают выраженное угнетающее действие на развитие воспалительной реакции, подавляя отек и гиперемию, при этом не связываясь с другими типами гистаминовых рецепторов.

В соответствии с Международным руководством по лечению крапивницы (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO management guideline), АГП первого поколения (седативные) не должны использоваться в качестве первоочередного лечения больных крапивницей. Исключением могут быть только ситуации, когда применение АГП второго поколения невозможно. Лечение пациентов с ХК по-прежнему начинается с АГП в стандартных терапевтических дозах, продолжительность приема – до двух недель. Назначение лекарственного средства должно основываться на мнении врача/пациента. Чаще пациенту на выбор предлагаются два-три АГП второго поколения. Несмотря на то что аллергологи-иммунологи чаще других специалистов назначают АГП и лучше ознакомлены с их фармакологическими особенностями, вопросы возникают и у них. Иногда трудно понять, на чем основано применение того или иного АГП, какова оптимальная длительность их использования (обычно от пяти до десяти дней). Необоснованность выбора самого препарата, длительности

Таблица 2. Оценка тяжести крапивницы на основании UAS7

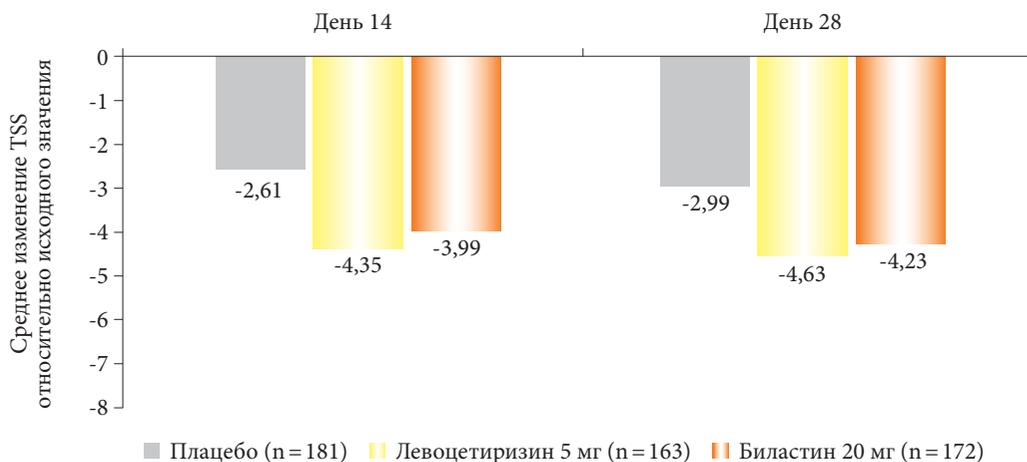
Балл	Характеристика
28–42	Тяжелая ХСК: интенсивный зуд, более 50 волдырей за 24 часа или большие сливные зоны волдырей
16–27	Умеренная ХСК: раздражающий зуд, до 50 волдырей за 24 часа
7–15	Легкая ХСК: легкий зуд, менее 20 волдырей за 24 часа
1–6	Хорошо контролируемая ХСК: легкий зуд, отсутствие или менее 20 волдырей за 24 часа
0	Полное отсутствие зуда и волдырей за 7 дней



его применения, неоправданная смена АГП в начале лечения у одного пациента наводят на мысль, что специалисты скорее основываются на спорадически выработанных предпочтениях, чем на результатах контролируемых исследований и рекомендациях, закрепленных в соответствующих согласительных документах [9]. При назначении АГП нужно учитывать, что различия в фармакодинамике воздействия на кожные реакции при крапивнице коррелируют с кинетикой связывания с H_1 -рецепторами. Так, препараты с высокой степенью аффинности к H_1 -рецепторам характеризуются более продолжительным взаимодействием с рецепторами, что обеспечивает длительность подавления кожных реакций – образования волдырей и гиперемии [10]. Основные фармакодинамические эффекты АГП изучали в сравнительных исследованиях на моделях *in vivo* гистамин-индуцированной и аллерген-индуцированной крапивницы у здоровых добровольцев и пациентов с атопией [11]. Результаты таких исследований позволяют оценить степень подавления препаратами образования волдырей и гиперемии (степень уменьшения площади в процентах), эквивалентные характеристики препаратов и разных доз, время начала действия и продолжительность действия разовой дозы, а также гомогенность или вариабельность эффекта в стандартизованных условиях модели. Тесты на моделях с гистамин-индуцированной крапивницей характеризуют эффективность АГП в ранней реакции, тогда как применение аллерген/антигенов в моделях крапивницы позволяет оценить эффективность препаратов при ранней и поздней реакции. В исследованиях на моделях крапивницы показаны преимущества цетиризина и его метаболита левоцетиризина наряду с фексофенадином. Лоратадин продемонстрировал минимальный эффект подавления кож-

ной реакции. Подтверждены преимущества левоцетиризина и цетиризина в подавлении гистамин-индуцированной кожной реакции. Сравнительный ряд выглядит так: левоцетирин > цетиризин > фексофенадин 180 мг = фексофенадин 120 мг > лоратадин = дезлоратадин [12, 13]. Результаты недавнего исследования по прогнозированию эффективности АГП при ХСК, основанному на начальной супрессии гистамин-индуцированного волдыря, показали равную эффективность и безопасность АГП второго поколения (цетиризин, биластин, фексофенадин, дезлоратадин, эбастин) [14]. Примечательно, что после увеличения дозы АГП второго поколения уровень контроля ХСК увеличился с 58,7 до 76,7%. Как показывает практика, пациенты часто отказываются от ежедневного приема АГП и переходят на использование в режиме «по требованию». Между тем во всех руководствах пациентам с ХК рекомендуется принимать АГП второго поколения регулярно, в течение длительного времени, а не по требованию. В связи с этим, прежде чем говорить о недостаточном ответе на терапию на первом этапе и переходить ко второму, необходимо убедиться, что пациент принимает препарат в назначенной дозе и по рекомендованной схеме. На втором этапе терапии пациентам, не ответившим на стандартные дозы АГП, прогрессивно увеличивают дозу препарата до четырехкратной. Эксперты рекомендуют увеличивать дозу одного H_1 -АГП, а не комбинировать разные. Опыт показывает, что примерно 50% пациентов с ХСК отвечают на стандартные дозы АГП, 10–25% больных – на высокие дозы. По данным специализированных клиник, свыше 96% больных ХСК нечувствительны к высокодозовой терапии АГП [2]. Установлено, что повышение дозы АГП способно улучшить контроль симптомов ХК. Этот

подход рекомендован европейскими и российскими экспертами и широко распространен, несмотря на то что четырехкратная доза не одобрена для клинического применения ни для одного АГП, прежде всего из-за недостаточной доказательной базы в отношении безопасности высоких доз. Вместе с тем эффективность высоких доз АГП продемонстрирована в ряде клинических исследований и подтверждена реальной клинической практикой. Имеются предварительные данные о биластине – новом селективном H_1 -АГП, принадлежащем к производным пиперидина. Стандартная рекомендуемая доза биластина – 20 мг однократно в сутки. Препарат несколько отличается от других представителей своего класса. В исследованиях *in vitro* показана высокая специфическая аффинность биластина к H_1 -рецепторам при очень низкой аффинности к другим рецепторам. По данному показателю биластин в три раза превосходит цетиризин и в пять раз – фексофенадин. В двойном слепом клиническом исследовании (фаза I) однократную дозу с четырьмя перекрестными периодами назначали 21 добровольцу. Пациенты были разделены на группы плацебо, цетиризина 10 или 2,5, 5 мг, биластина 10 или 50 мг. Исследователи оценивали взаимосвязь между дозой биластина и ингибированием кожного ответа на гистамин (посредством оценки волдыря и очага гиперемии). Каждая доза биластина снижала количество гистамин-индуцированных волдырей в течение 1,5–12 часов и гиперемии в течение 4–24 часов после приема препарата. То есть реакция на фоне приема биластина была аналогичной или более выраженной, чем после приема цетиризина. Очевидного дозозависимого эффекта не наблюдалось, тем не менее на фоне приема препарата 20 и 50 мг отмечался более длительный эффект [15].



Сравнительная эффективность биластина и левоцетиризина при крапивнице (TSS: тяжесть зуда + количество волдырей + максимальный размер волдырей)

Фаза II исследования охватывала 222 пациента с ХК. Эффективность биластина в дозах 10, 20 и 30 мг в снижении появления папул и кожного зуда сравнивали с плацебо в контрольной группе. Статистически значимые различия наблюдались в трех терапевтических группах, принимавших биластин, по сравнению с группой плацебо. При этом дозозависимый эффект отсутствовал [16].

В двойном слепом контролируемом клиническом исследовании эффективность биластина сравнивали с таковой плацебо и левоцетиризина, которые пациенты принимали в течение 28 дней. Оценку проводили на основе данных дневников пациентов в отношении зуда, количества волдырей и их максимального размера. Симптомы стихали на второй день при использовании биластина 20 мг и левоцетиризина, результаты превышали таковые плацебо (рисунок) [17].

В другом пилотном исследовании сравнивали эффективность высоких доз АГП второго поколения у больных холодовой крапивницей. Биластин 80 мг продемонстрировал эффективность у пациентов с хронической холодовой крапивницей. Какие-либо нежелательные побочные эффекты, в том числе седативный, отсутствовали [18]. Это неудиви-

тельно, поскольку препарат обладает хорошей переносимостью и безопасностью.

Биластин практически не подвергается метаболизму (95% препарата выводится в неизменном виде с мочой или фекалиями) и не взаимодействует с СYP 450, поэтому вероятность его вовлечения в лекарственные взаимодействия достаточно низкая. При нарушении функции печени и почек коррекции дозы препарата не требуется. В исследованиях не зафиксированы кардиотоксичность даже при использовании повышенных доз препарата, влияние на психомоторную работоспособность при сочетанном приеме алкоголя, других депрессантов (например, лоразепама) [19, 20]. Биластин в дозе 40 мг/сут не влияет на вождение автомобиля [19].

Таким образом, применение биластина, в том числе в четырехкратных дозах, открывает новые перспективы в лечении пациентов с хронической крапивницей. При назначении высоких доз АГП врач должен помнить, что данный алгоритм выходит за рамки инструкции. При необходимости такого лечения следует получить информированное согласие пациента, а также сделать запись в медицинских документах (истории болезни, амбулаторной карте больного) о показаниях

к подобной терапии, основанных на заключении консилиума.

Третий этап ступенчатой терапии пациентов с хронической крапивницей включает помимо АГП второго поколения дополнительное лечение. Если изменение дозы АГП второго поколения не способствует значительному уменьшению выраженности симптомов ХСК ($UAS \leq 6$) и/или вследствие побочных эффектов высоких доз препаратов, необходимых для достижения клинического улучшения, эта терапия неприемлема, следует рассмотреть вопрос о добавлении омализумаба. Омализумаб зарегистрирован для лечения пациентов с ХК, рефрактерной к АГП второго поколения.

При неэффективности омализумаба можно назначить альтернативные препараты: циклоспорин А, дапсон, колхицин, сульфасалазин либо антилейкотриеновые препараты. Среди зарегистрированных показаний к применению перечисленных препаратов ХК не значится. Поэтому подобная терапия также выходит за рамки инструкции, но в отличие от применения АГП второго поколения в четырехкратных дозах характеризуется недостаточной доказательной базой. При выборе соответствующей терапии нужно принимать во внимание преимущества и недостатки каждого препарата, особенность течения заболевания у конкретного пациента.

Международные рекомендации существенно ограничили роль системных глюкокортикостероидов (ГКС) в лечении ХСК из-за развития тяжелых побочных эффектов при длительном применении. Во многих странах преднизолон не лицензирован для терапии ХК, его используют только при острых состояниях. Применение пероральных ГКС коротким курсом рекомендовано при тяжелых обострениях ХК.

Заключение

Несмотря на обширную научно-доказательную базу в отноше-



нии хронической крапивницы, ведение пациентов с данной нозологией остается трудной задачей и требует от врача высокого профессионализма. Назначая лечение в каждом конкретном случае, врач должен уметь вы-

ходить за рамки обычных стандартов.

АГП второго поколения, зачастую требующие длительного применения, являются основными базисными препаратами в терапии хронической крапив-

ницы. Ярким представителем этой группы является биластин, продемонстрировавший в клинических исследованиях и реальной практике безопасность и эффективность в контроле над симптомами ХК. 🌟

Литература

1. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial // *Allergy*. 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
2. Beck L.A., Bernstein J.A., Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria // *Acta Derm. Venereol.* 2017. Vol. 97. № 2. P. 149–158.
3. Дробик О.С., Воронова М.Ю., Горячкина Л.А. Международные рекомендации по лечению хронической крапивницы – 2012. Что нового? // *Фарматека*. 2013. № 15 (268). С. 49–53.
4. Maurer M., Abuzakouk M., Bérard F. et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU // *Allergy*. 2017. Vol. 72. № 12. P. 2005–2016.
5. Ben-Shoshan M., Blinderman I., Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review // *Allergy*. 2013. Vol. 68. № 2. P. 131–141.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. М., 2015.
7. Kaplan A.P., Greaves M. Pathogenesis of chronic urticarial // *Clin. Exp. Allergy*. 2009. Vol. 39. № 6. P. 777–787.
8. Balp M.M., Vietri J., Tian H., Isherwood G. The impact of chronic urticaria from the patient's perspective: a survey in five european countries // *Patient*. 2015. Vol. 8. № 6. P. 551–558.
9. Леонова М.В., Дворников А.С., Скрипкина П.А. и др. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы. Обзор современных рекомендаций // *Медицинский совет*. 2016. № 19. С. 48–57.
10. Jáuregui I., Ferrer M., Montoro J. et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticarial // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17. Suppl. 2. P. 41–52.
11. Juhlin L. A comparison of the pharmacodynamics of H1-receptor antagonists as assessed by the induced wheal-and-flare model // *Allergy*. 1995. Vol. 50. № 24. Suppl. P. 24–30.
12. Kruszewski J., Klos K., Sulek K. Inhibition of histamine-induced wheal after a recommended single dose administration of 10 mg cetirizine, 5 mg desloratadine, 120 and 180 mg fexofenadine, 5 mg levocetirizine and 10 mg loratadine – a randomized, double-blind, placebo controlled trial // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2006. Vol. 21. № 125. P. 443–448.
13. Klos K., Kruszewski J., Kruszewski R., Sulek K. The effect of 5-days of cetirizine, desloratadine, fexofenadine 120 and 180 mg, levocetirizine, loratadine treatment on the histamine-induced skin reaction and skin blood flow – a randomized, double-blind, placebo controlled trial // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2006. Vol. 21. № 125. P. 449–453.
14. Sánchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016. Vol. 26. № 3. P. 177–184.
15. Sologuren A., Lucero M.L., Valiente R. et al. Human mass balance with [¹⁴C]-bilastine following oral administration to healthy volunteers // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2009. Vol. 105. Suppl. 1. P. 106–107.
16. Ferrer M., Sastre J., Jáuregui I. et al. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticarial // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 21. Suppl. 3. P. 34–39.
17. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E. et al. Bilastine International Working Group Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Allergy*. 2010. Vol. 65. № 4. P. 516–528.
18. Sánchez-Borges M., Ansotegui I., Jimenez J.M. et al. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine up-dosing in patients with chronic urticarial // *World Allergy Organ. J.* 2014. Vol. 7. № 1. P. 33.
19. Инструкция по применению лекарственного препарата Никсар® (утверждена Минздравом России 14.07.2016).
20. Church M.K. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticarial // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. № 5. P. 779–793.

The Place of Antihistamines in the Algorithm of Treatment of Chronic Urticaria

O.S. Bodnya

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

Contact person: Olga Sergeevna Bodnya, os.bodnya@yandex.ru

This article is devoted to the role of the second generation antihistamines in the treatment of chronic urticaria. The features of the regimen for the use of the second generation antihistamines in this disease are highlighted. Particular attention is paid to the new representative of this group of drugs – bilastin. High efficacy and safety of the drug in patients with chronic urticaria is underlined.

Key words: chronic urticaria, second generation antihistamines, bilastin

аллергология и иммунология

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
Кафедра клинической аллергологии



22
МАР'18

XIX Научно-практическая конференция
Актуальные вопросы диагностики
и лечения аллергических заболеваний

Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medQ.ru

реклама

Российское общество ринологов
ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» УД Президента РФ



29
МАР'18

XXIII Научно-практическая конференция
Фармакотерапия болезней
уха, горла, носа с позиций
доказательной медицины

Центральный Дом Ученых РАН,
Пречистенка, 16

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medQ.ru

реклама

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

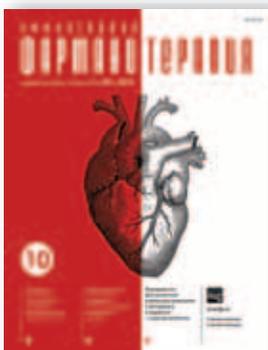
(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru



НИКСАР®

Биластин



Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



RU-NIX-09-2017 Одобрено 26.12.2017

Никсар® улучшает качество жизни²⁻⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®.

МНН: Биластин. Лекарственная форма: таблетки, 20мг.

Показания к применению: Аллергический (сезонный и круглогодичный) риноконъюнктивит: устранение или облегчение симптомов (чихание, ощущение заложенности носа, зуд слизистой оболочки носа, ринорея, ощущение жжения и зуда в глазах, покраснение глаз, слезотечение). Крапивница: устранение или уменьшение кожного зуда, сыпи.

Противопоказания: повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период грудного вскармливания.

Применение препарата Никсар® во время беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения у беременных. В связи с отсутствием данных о проникновении биластина в грудное молоко, при необходимости применения препарата Никсар® в период грудного вскармливания, на время приема грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

Способ применения и дозы: взрослые и дети старше 12 лет по 1 таблетке один раз в сутки внутрь, за один час до еды или через 2 часа после еды (или фруктового сока). Максимальная суточная доза составляет 20 мг, так как увеличение дозы не приводит к усилению терапевтического эффекта. При аллергическом риноконъюнктивите препарат применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение продолжается до исчезновения или облегчения симптомов. У пациентов с нарушением функции печени и почек, у пациентов пожилого возраста – коррекции дозы не требуется. Опыт применения препарата Никсар® у лиц старше 65 лет незначителен.

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек следует избегать одновременного применения биластина и ингибиторов Р-гликопротеина.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Инструкция по медицинскому препарату. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Никсар® от 14.07.2016 (№ ЛП 003735/140716). Информация для специалистов здравоохранения

реклама

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® от 14.07.2016

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy 2010;65:1-13

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

