

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

21
2013

*пульмонология и
оториноларингология № 2*

Тема номера

Аллергические заболевания

Поллиноз: возможности сублингвальной
аллергенспецифической иммунотерапии

Современный подход к лечению
аллергического ринита

Кому показан омализумаб –
инновационный препарат для достижения
контроля бронхиальной астмы

Доказательная база применения мометазона
фууроата при бронхиальной астме

Обзор

Сравнительная характеристика
ингаляционных ГКС

Место респираторных фторхинолонов
в терапии инфекций дыхательных путей

Медицинский форум

ЛОР-инфекции вчера, сегодня, завтра...



ДНИ УХА-2

26 февраля - 1 марта 2014

2 Всероссийская Открытая конференция по проблемам уха
11 Семинар «Избранные Вопросы
Практической Отологии /Отохирургии»
под руководством проф. С.Я. Косякова
4 Курс диссекции височной кости

Специальные гости: проф. Франко Тралалзини (Италия), проф. Жак Маньян (Франция), проф. Эрвин Оффесьер (Бельгия), проф. Ульф Мерке (Швеция), проф. Арун Гадре (США)

Лекции * ЖИВАЯ ХИРУРГИЯ * Демонстрационная диссекция * Симпозиумы *
Школа врача амбулаторной, общей и семейной практики и многое другое...

Круг вопросов: Лечение отитов; Хирургия Холестеатомы; Проблема головокружения, Ушной шум, Болезнь Меньера; Отосклероз, хирургия Стремени; Острая Сенсоневральная Тугоухость; Вопросы слухолучшающей имплантационной хирургии; Предупреждение осложнений; Диагностика заболеваний уха; Вопросы детской отологии; Роль медикаментозной терапии в лечении заболеваний уха и пр...

Информация и
электронная регистрация на
www.nicko.ru

Эффективная
фармакотерапия. 21/2013.
Пульмонология
и оториноларингология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

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. О.Д. ОСТРОУМОВА

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

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Пульмонология и оториноларингология»:

А.А. ВИЗЕЛЬ

В.В. ВИШНЯКОВ

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

Н.М. НЕНАШЕВА

М.А. ПАНЯКИНА

Е.В. ПЕРЕДКОВА

В.И. ПОПАДЮК

Е.Ю. РАДЦИГ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»
А. СИНИЧКИН

Менеджер направления

«Пульмонология и оториноларингология»

А. КАРПЕНКО (pulmomed@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.eflj.ru.**

Содержание

Клинические исследования

- И.Ю. ВИЗЕЛЬ, А.А. ВИЗЕЛЬ, Р.И. ШАЙМУРАТОВ
Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных саркоидозом:
от данных литературы к пилотному исследованию 4

Тема номера: аллергические заболевания

- Е.В. ПЕРЕДКОВА
Новые возможности сублингвальной аллергенспецифической
иммунотерапии в лечении пыльцевой аллергии 8
- О.С. ДРОБИК, А.Ю. НАСУНОВА
Аллергический ринит – современные подходы к терапии 18
- Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, Г.Л. ОСИПОВА, А.С. БЕЛЕВСКИЙ
Моноклональные антитела против IgE (Ксолар) –
новый препарат для достижения контроля бронхиальной астмы.
Отбор пациентов и особенности лечения 26

Клиническая эффективность

- В.В. АРХИПОВ, В.К. ПРОЗОРОВА, Д.Е. АРХИПОВА
Сравнительная характеристика ингаляционных ГКС 32
- А.А. ВИЗЕЛЬ, И.Ю. ВИЗЕЛЬ
Мометазона фураат в лечении больных бронхиальной астмой 40
- А.В. ГОЛУБ
Место респираторных фторхинолонов в терапии инфекций
дыхательных путей 44

Медицинский форум

- XI Российский конгресс оториноларингологов
«Наука и практика в оториноларингологии»
Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»:
ЛОР-инфекции вчера, сегодня, завтра. Эволюция возбудителей
и прогресс терапии. Идем ли мы в ногу со временем?» 50*

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

Editorial Council

A.A. VIZEL,

V.V. VISHNYAKOV,

N.P. KNYAZHESKAYA,

N.M. NENASHEVA,

M.A. PANYAKINA,

Ye.V. PEREDKOVA,

VI. POPADYUK,

Ye.Yu. RADTSIG

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

A. KARPENKO,

pulmomed@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Clinical trials

- I.Yu. VIZEL, A.A. VIZEL, R.I. SHAYMURATOV
Fraction of exhaled nitric oxide in patients with sarcoidosis:
from literature data to a pilot study 4

Issue subject: Allergic disorders

- Ye.V. PEREDKOVA
Allergen-specific immunotherapy for pollen allergy: updated 8
- O.S. DROBIK, A.Yu. NASUNOVA
Allergic rhinitis – current therapy approaches 18
- N.P. KNYAZHESKAYA, G.L. OSIPOVA, A.S. BELEVSKY
Anti-IgE monoclonal antibodies (Xolair) – a new drug for achieving asthma control.
Patients selection and specific treatment characteristics 26

Clinical efficacy

- V.V. ARKHIPOV, V.K. PROZOROVA, D.Ye. ARKHIPOVA
Comparison of inhaled corticosteroids 32
- A.A. VIZEL, I.Yu. VIZEL
Mometasone furoate for asthma treatment 40
- A.V. GOLUB
Respiratory fluoroquinolones for the treatment of respiratory tract infections 44

Medical forum

- XIth Russian Otorhinolaryngology Congress ‘Science and Practice in Otorhinolaryngology’
Valenta Pharm Satellite Symposium ‘ENT-infections – yesterday, today, tomorrow.
Evolution of the pathogens and therapy progress. Are we up to date?’ 50



Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает Вас принять участие в работе

XXIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Казань
с 22 по 25 октября 2013 г.

Организаторы конгресса: Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2013 год. Приказ Минздрава России от 26 февраля 2013 г. № 93)

Место проведения
420061, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Н.Ершова, д.1а,
ГТРК «Корстон»

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, научные руководители, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса – профессор Невзорова В.А., вице-президент – профессор Визель А.А.

Научная программа конгресса

Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи. Эпидемиология заболеваний органов дыхания. Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания. Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети. Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания. Орфанные заболевания. Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия,

медианоскопия, новые рекомендации по плевральной пункции, криотерапия. Профессиональные заболевания легких. Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания. Легочная гипертензия. Функциональные методы диагностики: Кардиореспираторные нагрузочные тесты: клинические примеры. Морфология для клиницистов. Рак легких: современные рекомендации по диагностике и показанию к методам лечения. Медицина сна. Образовательные программы в пульмонологии. Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

**Заявки на участие в научной программе – pulmo2012@mail.ru, ropulmo@mail.ru
тел. 8 (495) 940-6341, www.pulmonology.ru (правила оформления заявки размещены на сайте)**

ТЕЗИСЫ. Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.pulmonology.ru не позднее 30.08.2013 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ. В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе, (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором) необходимо до 25 сентября 2013 г. прислать по e-mail: ropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС. Регистрационный взнос до 1 августа 2013 г. составляет 2000 рублей, после 1 августа – 2500 рублей.

Регистрационный взнос для действующих членов Российского респираторного общества до 1 августа 2013 г. составляет 1000 рублей, после 1 августа – 2000 рублей.

Регистрационный взнос для студентов и ординаторов до 1 августа 2013 г. составляет 500 рублей, после 1 августа – 900 рублей.

Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бейджа участника и комплекта официальных материалов конгресса.

По вопросам регистрации:
regpulmo@yandex.ru, тел. (843) 526-5332

Для бронирования номеров:
congress-2013@mail.ru,
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 917 269-6753

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ. Заявки на участие в постерной сессии присылать до 5 октября 2013 г. по e-mail: pulmo2012@mail.ru.

Постер представляется на русском языке. Правила оформления постеров размещены на сайте www.pulmonology.ru.

ВЫСТАВКА В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп. Заявки на участие в выставке принимаются до 1.10.2013 г. тел.: (495) 430-56-49, 8 916 465-1906, expopulmo@mail.ru





ГБОУ ВПО
«Казанский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава РФ

Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных саркоидозом: от данных литературы к пилотному исследованию

И.Ю. Визель, А.А. Визель, Р.И. Шаймуратов

Адрес для переписки: Александр Андреевич Визель, lordara@mail.ru

Измерение фракционного выдыхаемого оксида азота (FeNO) наиболее детально изучено при атопических заболеваниях и особенно – при бронхиальной астме. Анализ публикаций, посвященных исследованию уровня FeNO при саркоидозе, показал, что ряд работ указывали на неинформативность измерения FeNO при этом гранулематозе, а другие выявили зависимость от тяжести течения и применения стероидов. Обследовано 12 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом (2 мужчины и 10 женщин), среднего возраста $50,0 \pm 3,5$ года (от 27 до 63 лет) со II лучевой стадией заболевания, никто на момент измерения FeNO не получал стероиды и не курил. Была выявлена достоверная обратная корреляция между FeNO и количеством тромбоцитов периферической крови ($r = -0,75$; $p < 0,01$). У пациентки с самым высоким значением FeNO (42 ppb) имела место также спленомегалия, а количество тромбоцитов в периферической крови составляло $150 \cdot 10^9/\text{л}$. В остальных случаях изменений селезенки не выявлено. Отмечена достоверная прямая корреляция между FeNO и концентрацией общего кальция в крови ($r = 0,63$; $p < 0,05$). В то же время между концентрацией общего кальция в крови и количеством тромбоцитов в периферической крови достоверной корреляции не было ($r = 0,13$). Слабая положительная корреляция была между FeNO и СОЭ ($r = 0,44$; $p > 0,1$). Отсутствовала достоверная корреляция между FeNO и количеством лейкоцитов периферической крови ($r = 0,1$), долей лимфоцитов в лейкоформуле ($r = 0,43$), уровне сатурации крови, ФЖЕЛ (% от должной) ($r = 0,1$), МОС₇₅ (% от должной) ($r = 0,26$), DLco (% от должной) ($r = -0,22$), временем от начала заболевания ($r = -0,28$). Выявление достоверных взаимосвязей в малых выборках дает надежду на то, что последующие расширенные исследования позволят получить более убедительные результаты.

Ключевые слова: саркоидоз, оксид азота выдыхаемого воздуха

Введение

Измерение фракционного выдыхаемого оксида азота (FeNO) является количественным, неинвазивным

и безопасным методом оценки воспаления дыхательных путей, позволяющим дополнительно оценить их состояние. Наиболее детально этот

показатель изучен при атопических заболеваниях и особенно – при бронхиальной астме (БА). Эксперты Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) разработали руководство по применению FeNO в клинической практике, в котором отмечено, что медиана значений этого показателя в общей популяции составляет 16 ppb (частиц на 1 миллиард). Согласно данным различных авторов, верхняя граница условной нормы достигает 30 и даже 40 ppb, но в большинстве популяционных исследований не превышает 20 ppb [1]. В многоцентровом популяционном исследовании, проведенном в Перу, было показано, что значения FeNO более 20 ppb были достоверным предиктором наличия атопии как в популяции, так и среди больных бронхиальной астмой [2]. Одной из ключевых отечественных публикаций по данной проблеме является статья Н.А. Вознесенского, А.Г. Чучалина и С.Н. Антонова, опубликованная в 2008 г. Авторы отметили, что уровень FeNO повышен при БА, бронхоэктазах, системной красной волчанке с поражением легких, а при хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе, курении, ВИЧ-инфекции отмечается снижение этого показателя [3].

Анализ литературных данных

Анализ публикаций, посвященных исследованию уровня FeNO при саркоидозе, показывает неоднородность результатов. Ряд работ свидетельствовал о неинформативности измерения FeNO при этом грануле-



матозе. Так, исследователи из Ирландии сравнивали фракцию выдыхаемого NO и уровень нитратов/нитритов жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (ЖБАЛ; NO_3/NO_2) у 10 нелеченых больных саркоидозом с данными здоровых людей. Концентрация выдыхаемого NO, измеренная методом хемолуминесценции, была сходной у больных и контрольных пациентов: у больных этот показатель составил $13,6 \pm 5,9$ ppb, у здоровых – $11,2 \pm 5,7$ ppb ($p = 0,32$). Средняя альвеолярная концентрация NO у пациентов была $7,8 \pm 4,4$ ppb, у здоровых – $7,1 \pm 4,2$ ppb ($p = 0,70$). Концентрация NO в конце выдоха у больных была $6,9 \pm 4,5$ ppb, у здоровых лиц – $6,6 \pm 4,0$ ppb ($p = 0,60$). Не было выявлено достоверной разницы в средних величинах концентрации NO_2 в ЖБАЛ. Исследование показало, что воспаление дыхательных путей при саркоидозе не сопровождается избыточным образованием NO [4]. Польские исследователи измерили FeNO у 22 больных саркоидозом. Не было обнаружено достоверных различий между средними концентрациями оксида азота в выдыхаемом воздухе (eNO) в исследуемой группе ($6,91 \pm 0,60$ ppb) и у здоровых людей ($5,2 \pm 0,73$ ppb, $p = 0,10$). Концентрация NO в выдыхаемом воздухе была сходной у больных саркоидозом со стадиями I–II ($7,5 \pm 1,08$ ppb) и у больных со стадией болезни III ($6,2 \pm 0,51$ ppb, $p = 0,27$). Не было выявлено различий между больными с активным ($6,7 \pm 0,71$ ppb) и неактивным саркоидозом ($7,5 \pm 1,1$ ppb; $p = 0,57$), между больными, требующими и не требующими терапии ($5,77 \pm 0,50$ ppb против $7,8 \pm 0,95$ ppb; $p = 0,08$). Авторы пришли к выводу о том, что измерение концентрации eNO у больных саркоидозом малозначимо [5]. Спустя 2 года в статье тех же авторов при сопоставлении 27 больных саркоидозом и 11 здоровых лиц было отмечено, что средняя концентрация eNO у больных саркоидозом была достоверно выше ($6,7 \pm 0,50$ ppb), чем в контрольной группе ($5,17 \pm 0,73$ ppb). Концентрация eNO была сходной при стадиях I, II и III (6,53; 7,32 и 6,24 ppb соответ-

ственно). Не было выявлено достоверных различий в концентрациях eNO между больными с активным и неактивным саркоидозом. Не было различий и между пациентами, требовавшими и не требовавшими лечения. Не было корреляции между концентрацией eNO и ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) или количеством лимфоцитов и макрофагов ЖБАЛ. Имелась слабая корреляция между концентрацией eNO и DLco, измеренного методом единичного вдоха. Авторы отметили, что уровень NO выдыхаемого воздуха у больных саркоидозом немного повышен, но его концентрация не зависела от лучевых стадий, активности или прогрессирования болезни [6]. Исследователи из Новой Зеландии провели рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) и измерили eNO у 55 больных саркоидозом (из них 29 мужчин), средний возраст которых составил 42 года. Уровень выдыхаемого NO варьировал от 2,4 до 21,8 ppb (медиана 6,8 ppb) и не имел достоверных отличий от данных 44 здоровых людей, не зависел от протяженности поражения по РКТ или степени нарушений ФВД. Было сделано заключение о том, что уровень eNO при саркоидозе не повышен [7]. Ученые из Питтсбурга (США) провели пилотное исследование, в котором 1) на основании анализа множественных дыхательных движений оценили альвеолярную концентрацию NO ($\text{C}(\text{Alv})\text{NO}$) и NO стенки дыхательных путей ($\text{J}(\text{AW})\text{NO}$) у больных саркоидозом и 2) пригодность таких параметров, как FeNO, $\text{C}(\text{Alv})\text{NO}$ и $\text{J}(\text{AW})\text{NO}$, для оценки и мониторинга ответа на лечение у больных активным легочным саркоидозом. У больных саркоидозом ($n = 42$) и у некурящих здоровых людей ($n = 20$) проводили измерение FeNO на основании 7 измерений потока (от 50 до 400 мл/с). Между больными и здоровыми концентрация NO в выдыхаемом воздухе не различались. Не было выявлено корреляции с параметрами функции дыхания, за исключением достоверной

отрицательной корреляции между $\text{C}(\text{Alv})\text{NO}$ и ФЖЕЛ (% от должной) ($p = 0,001$) и DLco (диффузионная способность легких) (% от должной) ($p = 0,012$). У 8 больных с активным саркоидозом FeNO, $\text{C}(\text{Alv})\text{NO}$ и $\text{J}(\text{AW})\text{NO}$ не имели достоверных отличий от параметров у больных с неактивным саркоидозом. Лечение активного саркоидоза пероральным преднизолоном и метотрексатом не меняло паттерна изменений $\text{C}(\text{Alv})\text{NO}$ или $\text{J}(\text{AW})\text{NO}$. Было сделано заключение о том, что вследствие значительной вариабельности значений между субъектами и сложности в контролируемой терапии ингаляционными глюкокортикостероидами измерение выдыхаемого NO не может быть клинически полезным методом мониторинга болезни и ее прогрессирования [8]. Другая группа американских исследователей, не отметивших повышения FeNO при саркоидозе, заключила, что измерение NO в выдыхаемом воздухе может быть информативно при проведении дифференциальной диагностики саркоидоза и бронхиальной астмы [9]. Однако существует ряд публикаций, которые свидетельствуют об обратном – целесообразности измерения FeNO при саркоидозе. Активное воспаление при саркоидозе связывают с такими цитокинами, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерферон-гамма, их повышение обуславливает индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS). Целью исследования, проведенного в Южной Африке, была оценка повышенной регуляции iNOS при саркоидозе на основании увеличения концентрации выдыхаемого NO и повышения активности iNOS в биоптатах легких у этих пациентов с помощью методов иммуногистохимии. NO выдыхаемого воздуха измеряли с помощью хемолуминесцентного анализатора у 12 вновь выявленных и верифицированных больных саркоидозом до и после 6-недельной терапии системными глюкокортикостероидами. Биоптаты легких этих больных были окрашены иммуногистохимическим методом

пульмонология



со специфическими iNOS антителами. Концентрация NO в выдыхаемом воздухе у впервые выявленных больных была повышена (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего): $9,8 \pm 0,4$ против $4,1 \pm 0,2$ ppb у 21 здорового пациента контрольной группы ($p < 0,001$) и достоверно снижалась через 6 недель лечения системными глюкокортикостероидами до $5,9 \pm 1,4$ ppb ($p < 0,01$). Иммуногистохимическое окрашивание показало активность iNOS в респиаторном эпителии и гранулемах больных саркоидозом. Уровень выдыхаемого оксида азота был повышен у больных активным саркоидозом, что могло быть следствием повышения регулирующего влияния индуцибельной синтазы оксида азота. Падение концентрации оксида азота после лечения системными глюкокортикостероидами могло отражать подавление индуцибельной синтазы оксида азота в респиаторном эпителии и гранулемах [10].

Исследователи из Италии в течение 24 месяцев наблюдали 7 больных с подтвержденным саркоидозом и 10 здоровых некурящих человек. Больные имели разные стадии саркоидоза (от 1 до 4). Динамика показателей с течением времени продемонстрировала наличие корреляции между FeNO и MCP1 (monocyte chemoattractant protein – моноцитарный хемоаттрактантный белок); ФНО-альфа и интерферон-альфа ($p < 0,05$). Оценивали концентрации FeNO и цитокинов сыворотки цитокинов в бессимптомный период и при последующем увеличении этих параметров в течение 3 месяцев проводили магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки с гадолинием. Короткий курс системных глюкокортикостероидов возвращал эти показатели к исходному уровню [11].

Ученые из Карлсруэ (Германия) провели исследование NO выдыхаемого воздуха у больных с интерстициальными заболеваниями легких (83 больных с саркоидозом, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, поражениями легких при болезнях соединительной ткани, криптогенной организую-

щейся пневмонией, респиаторным бронхолитом с интерстициальной болезнью; 17 здоровых составляли контрольную группу) при использовании постоянного потока и независимого от потока NO и сопоставили полученные результаты с клиническими, функциональными данными и исследованиями ЖБАЛ. Отмечено, что у больных с интерстициальными заболеваниями легких имела место корреляция не зависящих от потока параметров обмена NO с диагнозами, ФВД и ЖБАЛ [12].

Таким образом, NO является потенциально важным иммуномодулятором, угнетающим высвобождение ряда ключевых провоспалительных цитокинов. Поскольку саркоидоз характеризуется гранулематозным воспалением дыхательных путей, логично предположить, что FeNO может при саркоидозе меняться. Эта гипотеза и отсутствие единства мнения в публикациях по данному вопросу позволили нам считать актуальным изучение FeNO у ограниченной группы больных саркоидозом.

Результаты собственного пилотного исследования

Было обследовано 12 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом (2 мужчины и 10 женщин), средний возраст которых составлял $50,0 \pm 3,5$ года (от 27 до 63 лет). У всех пациентов были поражены внутригрудные лимфатические узлы и легкие, что соответствовало II лучевой стадии заболевания. На момент обследования больные находились на разных сроках с момента выявления заболевания (от 0,2 до 7,8 лет; $2,13 \pm 0,6$ лет). Ни один из них в период обследования не получал системные глюкокортикостероиды. Никто из пациентов не курил.

Спирометрия форсированного выдоха проводилась на спирометре MiniSpir (MIR, Италия). ФЖЕЛ обследованных варьировала от 78% до 119% от должного показателя ($99,8 \pm 3,7\%$), ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) – от 57% до 119% от должного ($92,3 \pm 5,3\%$), снижение отношения

ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 было лишь у 1 больного. Значения ПСВ (пиковая скорость выдоха) были от 44% до 131% ($100,9 \pm 6,05\%$ от должной), МОС₂₅ (максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ) – от 30% до 133% ($85,9 \pm 8,1\%$ от должной), МОС₅₀ – от 23% до 104% ($68,05 \pm 6,86\%$ от должной), МОС₇₅ – 22–103% ($61,5 \pm 7,4\%$ от должной) и СОС_{25–75} (средняя объемная скорость на участке от 25% до 75% ФЖЕЛ) – 20–119% ($71,3 \pm 8,3\%$ от должной).

Диффузионная способность легких (DLco), измеренная методом одиночного дыхания на приборе MasterLab (Erich Jaeger, Германия), варьировала от 58,3% до 105% от должной ($81,0 \pm 4,4\%$). Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO, NIOX MINO) варьировала от 9 до 42 ppb ($22,0 \pm 2,6$ ppb), сатурация – от 96% до 99% ($97,3 \pm 0,3\%$). СОЭ (скорость оседания эритроцитов) была в диапазоне от 2 до 44 мм/час ($17,2 \pm 3,4\%$), количество лейкоцитов периферической крови – от 4,7 до 9,4 10^9 /л ($6,46 \pm 0,41$ 10^9 /л), доля лимфоцитов – 21–32% ($26,8 \pm 1,1\%$), кальций крови общий – 1,97–2,79 ммоль/л ($2,37 \pm 0,08$ ммоль/л), количество тромбоцитов периферической крови – 126–313 10^9 /л ($231 \pm 16,7$ 10^9 /л). Была выявлена достоверная обратная корреляция между FeNO и количеством тромбоцитов периферической крови ($r = -0,75$; $p < 0,01$). У пациентки с самым высоким значением FeNO (42 ppb) имела место также спленомегалия, а тромбоцитов в периферической крови было 150 10^9 /л. В остальных случаях изменений селезенки не было. Выявлена достоверная прямая корреляция между FeNO и концентрацией общего кальция в крови ($r = 0,63$; $p < 0,05$). В то же время между концентрацией общего кальция в крови и количеством тромбоцитов в периферической крови достоверной корреляции не отмечено ($r = 0,13$).

Слабая положительная корреляция была между FeNO и СОЭ ($r = 0,44$; $p > 0,1$). Не было отмечено достоверной корреляции между FeNO и количеством лейкоцитов периферичес-



кой крови ($r = 0,1$), процентным содержанием лимфоцитов в лейкоформуле ($r = 0,43$), уровнем сатурации крови, ФЖЕЛ (% от должной) ($r = 0,1$), $МОС_{75}$ (% от должной) ($r = 0,26$), $DLco$ (% от должной) ($r = -0,22$), временем от начала заболевания ($r = -0,28$).

Заключение

Таким образом, роль изменений концентрации оксида азота при саркоидозе не столь однознач-

на, как при бронхиальной астме и атопических состояниях. Ряд авторов отметили информативность этого показателя как при оценке тяжести саркоидоза, так и при оценке эффекта стероидов. В нашем исследовании FeNO имелся параллелизм с такими показателями, как общий кальций крови и количество тромбоцитов периферической крови. При этом более высокие значения FeNO были при менее благоприятных

значениях этих двух показателей (обратная корреляция с количеством тромбоцитов и прямая – с уровнем кальция). Во всех исследованиях, включая и наше, был один главный недостаток – малочисленность наблюдений. Однако выявление достоверных взаимосвязей в малых выборках дает надежду на то, что последующие расширенные исследования позволят получить более убедительные результаты. ☺

Литература

1. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 184. № 5. P. 602–615.
2. Romero K.M., Robinson C.L., Baumann L.M. et al. Role of exhaled nitric oxide as a predictor of atopy // Respir. Res. 2013. Vol. 14. P. 48.
3. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов С.Н. Окись азота и легкие // Пульмонология. 2008. № 2. С. 6–10.
4. O'Donnell D.M., Moynihan J., Finlay G.A. et al. Exhaled nitric oxide and bronchoalveolar lavage nitrite/nitrate in active pulmonary sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. Vol. 156. № 6. P. 1892–1896.
5. Ziara D., Polońska A., Kaluska K. et al. Concentration of nitric oxide in exhaled air in patients with sarcoidosis – pilot study // Pneumonol. Alergol. Pol. 2002. Vol. 70. № 5–6. P. 290–295.
6. Ziara D., Kaluska K., Kozielski J. An increase in exhaled nitric oxide is not associated with activity in pulmonary sarcoidosis // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 24. № 4. P. 609–614.
7. Wilsher M.L., Fergusson W., Milne D., Wells A.U. Exhaled nitric oxide in sarcoidosis // Thorax. 2005. Vol. 60. № 11. P. 967–970.
8. Choi J., Hoffman L.A., Sethi J.M. et al. Multiple flow rates measurement of exhaled nitric oxide in patients with sarcoidosis: a pilot feasibility study // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2009. Vol. 26. № 2. P. 98–109.
9. Kalkanis A., Judson M.A. Distinguishing asthma from sarcoidosis: an approach to a problem that is not always solvable // J. Asthma. 2013. Vol. 50. № 1. P. 1–6.
10. Moodley Y.P., Chetty R., Laloo U.G. Nitric oxide levels in exhaled air and inducible nitric oxide synthase immunolocalization in pulmonary sarcoidosis // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 14. № 4. P. 822–827.
11. Ruggeri P., Ando F., Girbino G. Value of exhaled nitric oxide in the evaluation of disease activity in sarcoidosis patients // Eur. Resp. J. 2002. Vol. 20. Suppl. 38. P. 174S.
12. Schildge J. Nitric oxide in exhaled breath of patients with interstitial lung diseases // Pneumologie. 2011. Vol. 65. № 3. P. 143–148.

Fraction of exhaled nitric oxide in patients with sarcoidosis: from literature data to a pilot study

I.Yu. Vizel, A.A. Vizel, R.I. Shaymuratov

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Kazan State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Aleksandr Andreyevich Vizel, lordara@mail.ru

The role of fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) measurements was studied in detail in patients with atopic diseases, especially asthma. Literature data on FeNO measurement in sarcoidosis patients were controversial: several studies demonstrated lack of diagnostic significance of FeNO, and others supposed that FeNO depended on the disease severity and steroid treatment. We examined 12 patients (2 men and 10 women, mean age 50.0 ± 3.5 years old, range 27–63 years old; non-smokers, steroid-naïve) with histologically proven sarcoidosis, X-rays stage II. A significant negative correlation between FeNO and peripheral platelet count was revealed ($r = -0.75$; $p < 0.01$). The patient with the highest FeNO (42 ppb) had splenomegaly and peripheral platelet count $150 \cdot 10^9/L$; in other cases, spleen was unchanged. A significant positive correlation between FeNO and serum total calcium levels was found ($r = 0.63$; $p < 0.05$). However, total serum calcium levels and platelet count were uncorrelated ($r = 0.13$). Only weak positive correlation was found between FeNO and BSR ($r = 0.44$; $p > 0.1$). FeNO did not correlate with peripheral WBC counts ($r = 0.1$), per cent of peripheral lymphocytes ($r = 0.43$), oxygen saturation, FEV1 (% predicted) ($r = 0.1$), MEF_{75} (% predicted) ($r = 0.26$), $DLco$ (% predicted) ($r = -0.22$), disease duration ($r = -0.28$). Significance of the results of analysis in the small sample prompted suggestion that extended studies should give more convincing evidence.

Key words: sarcoidosis, exhaled nitric oxide



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»
Минздрава России,
кафедра клинической
аллергологии

Новые возможности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в лечении пыльцевой аллергии

Е.В. Передкова

Адрес для переписки: Елена Владимировна Передкова, 7557437@gmail.com

История применения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии (сЛАСИТ) насчитывает более 20 лет. В обзоре изложены современные представления об эффективности и безопасности сЛАСИТ, описаны показания, противопоказания к ее проведению, нежелательные побочные явления. Дана характеристика представленных на российском рынке препаратов для проведения сЛАСИТ. В фокусе – Сталораль «Аллерген пыльцы березы» и Оралейр (компания “Stallergenes”).

Ключевые слова: *пыльцевая аллергия, аллергенспецифическая иммунотерапия, сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия, Сталораль, Оралейр*

Введение

По распространенности аллергические болезни занимают одно из ведущих мест среди хронических заболеваний, причем заболеваемость ими неуклонно растет. Высокая медико-социальная значимость этой проблемы обусловлена также тем, что аллергические заболевания поражают преимущественно детей и молодых людей. Большинство исследователей объясняют это увеличением спек-

тра аллергенов и степени их воздействия на организм человека, а также возросшим влиянием факторов риска, способствующих манифестации аллергического заболевания и утяжелению его течения. Рост распространенности и заболеваемости аллергическими болезнями во многом вызван не только ухудшением экологической ситуации (насыщенность биосферы повреждающими биотическими и физико-химичес-

кими факторами), но и снижением резервных возможностей слизистой оболочки респираторного тракта [1, 2].

Поллиноз (пыльцевая аллергия) – классическое аллергическое заболевание, в основе клинических проявлений которого лежит аллергическое воспаление, возникающее в ответ на воздействие пыльцевых аллергенов. Поллиноз широко распространен во многих странах мира: например, в России им страдает 10–25% населения [3]. Создание новых препаратов, использование современных высокоочищенных аллергенов для проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) расширяют возможности эффективного лечения и профилактики аллергических заболеваний, в том числе и поллиноза.

В стандартах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI) по проведению АСИТ приводится оптимальная



стратегия лечения пациентов с аллергическими заболеваниями:

- ✓ достижение контроля симптомов с помощью фармакотерапии;
- ✓ специфическая аллергологическая диагностика;
- ✓ лечение, направленное на изменение течения болезни:
 - элиминационные мероприятия,
 - АСИТ;
- ✓ сокращение фармакотерапии до минимальной дозы, позволяющей адекватно контролировать симптомы болезни;
- ✓ постоянное обучение пациента при специфическом и неспецифическом лечении заболевания [4].

Элиминационные мероприятия обязательны и чрезвычайно важны, их рассматривают как метод специфического лечения. Даже если полная элиминация аллергенов невозможна, эти мероприятия способны уменьшить выраженность клинических симптомов и частоту обострений заболевания, снизить потребность пациента в лекарственных препаратах.

Современная медицина располагает большим арсеналом высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения аллергических заболеваний: топические глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые и антигистаминные препараты. С помощью современной фармакотерапии можно контролировать течение аллергического заболевания, предупреждать его обострения, быстро достигать ремиссии. Однако есть пациенты, резистентные к фармакотерапии; кроме того, существует риск развития побочных эффектов, а после отмены лекарственных средств симптомы заболевания, как правило, появляются снова [5]. Только АСИТ может повлиять на течение болезни, видоизменив характер реагирования иммунной системы на аллерген. Именно этот метод лечения позволяет долго сохранять эффект после прекращения терапии.

Проведение АСИТ возможно, только если сенсibilизация к ал-

лергену, которым проводится лечение, клинически значима – это обязательное условие.

Метод АСИТ постоянно совершенствуется: появляются все новые сведения о механизмах терапии, создаются новые аллергены, становятся строже требования к стандартизации и очистке аллергенов, регламентируются показания и противопоказания к лечению. Клиническая значимость АСИТ, подтвержденная доказательными исследованиями, позволяет отнести метод к важнейшему патогенетическому лечению. В настоящее время разрабатываются новые стратегии АСИТ.

Механизм АСИТ

От симптоматической терапии АСИТ отличается тем, что воздействует на сам патогенез аллергического заболевания и меняет характер реагирования организма на аллерген. При использовании различных методов АСИТ клинический эффект разной степени выраженности достигает 80–90%.

АСИТ позволяет снизить чувствительность клеток и тканей к специфическому аллергену, что удается проследить с помощью естественной экспозиции аллергена и провокационных тестов с виновным аллергеном. Кроме того, снижается неспецифическая тканевая гиперреактивность к медиаторам аллергии, уменьшаются признаки аллергического воспаления (морфологические и функциональные).

Механизм АСИТ продолжают изучать. Известно, что в его основе лежит индукция аллерген-специфических регуляторных Т-клеток, которые уменьшают выраженность реакции гиперчувствительности немедленного типа. У пациентов с аллергическими заболеваниями развивается аллергенспецифическая активация CD4⁺-Т-хелперных клеток (Th), увеличивается продукция цитокинов Th₂, что приводит к повышению уровня иммуноглобулина (Ig) класса E, активации воспалительных клеток и медиаторов. При

Новые стратегии АСИТ направлены на повышение специфичности, эффективности лечения и улучшение профиля безопасности. Конечный результат лечения – редукция клинических симптомов пыльцевой аллергии, сокращение объема фармакотерапии, сохранение и улучшение качества жизни пациентов.

проведении АСИТ благодаря индукции Т-регуляторных клеток, вырабатывающих интерлейкин 10 (ИЛ-10) и трансформирующий фактор роста бета, увеличивается синтез IgA и IgG, которые подавляют опосредованное Th₂ воспаление. На фоне АСИТ снижается повышающийся во время сезонного обострения уровень IgE и специфических IgG₁ и IgA. Кроме того, АСИТ способствует уменьшению количества и снижению реактивности эффекторных клеток (тучных клеток и эозинофилов) [1].

Выделяют два метода АСИТ: подкожный (пкАСИТ) и сублингвальный (слАСИТ). Оба метода повышают толерантность к аллергенам, запуская сходные иммунологические механизмы [6]. Происходит переориентация ответа от образования Th₂ к образованию Th₁ и Т-регуляторных клеток. Модифицируется уровень содержания IgE и IgG. Однако вопрос о клинической значимости этих изменений все еще представляет собой предмет дискуссий.

При пкАСИТ выше риск прямого контакта между аллергеном и циркулирующими в крови базофилами и Th₂. Аллерген с большей вероятностью может быть захвачен миелоидными или плазмоцидными дендритными клетками, эффект иммунного ответа которых – высвобождение медиаторов, следовательно, при



Одним из преимуществ слАСИТ перед инъекционным методом является ее безопасность, что позволяет проводить лечение в домашних условиях. В целом побочные эффекты при слАСИТ протекают легче, чем при пкАСИТ.

пкАСИТ выше риск развития побочных реакций.

В отличие от пкАСИТ, при слАСИТ, по-видимому, стимулируется выработка IgA в слизистых оболочках, что может играть важную роль в индукции толерантности. Динамика захвата аллергена при слАСИТ активно изучается. В настоящее время известно, что аллерген за несколько минут связывается с эпителиальными клетками, затем в течение 15–30 минут проходит через слизистую оболочку, и его захватывают и процессируют антигенпредставляющие клетки, клетки Лангерганса, миелоидные и плазмодные дендритные клетки. Эти подгруппы дендритных клеток толерагенны. После миграции в шейные лимфатические узлы они индуцируют Th₁, продуцируя гамма-интерферон и ИЛ-10, а также регуляторные Т-лимфоциты. В силу биологических особенностей этих дендритных клеток иммунная система ротовой полости ориентирована на развитие толерантности вместо анафилактической реакции [6].

Таким образом, АСИТ воздействует практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса, производя эффект как в отношении клеточного, так и медиаторного компонентов аллергического воспаления; тормозит раннюю и позднюю фазы IgE-опосредованной аллергии. Это качество является неоспоримым преимуществом АСИТ и отсутствует даже у самых современных фармакологических препаратов.

Различают следующие уровни клинического эффекта АСИТ:

- ранний эффект: ослабление симптомов и снижение потребности в медикаментах;
- постепенно наступающие или прогрессивные эффекты: дальнейшее ослабление симптомов и снижение потребности в фармакотерапии, длительное снижение гиперреактивности и поздней фазы ответа;
- продолжительный (персистирующий) эффект: долговременное ослабление симптомов, снижение потребности в медикаментах, длительное снижение гиперреактивности;
- профилактический эффект: предупреждение новой сенсибилизации и обострения болезни, предотвращение прогрессирования заболевания, трансформации аллергического ринита (АР) в бронхиальную астму (БА);
- иммуномодуляция и толерантность: иммунологические изменения, приводящие к лечебному эффекту.

Эффективность слАСИТ

Долгие годы стандартом специфического лечения оставалась АСИТ подкожным методом. Несмотря на доказанную клиническую эффективность и положительное влияние на течение аллергического заболевания, инъекционный метод введения аллергенов имеет ряд недостатков: болезненность процедуры, частые визиты к врачу, длительный период лечения, частые побочные реакции. Попытки быстрого наращивания дозы сопряжены с учащением побочных реакций.

Первые попытки введения аллергена перорально относятся к 1900 г. (Н. Curtis). Позже разрабатывались и другие неинъекционные методы АСИТ – эндобронхиальный, интраназальный, сублингвальный. В 1998 г. после анализа 8 двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований ЕААСИ признала доказанную эффективность и безопасность только

сублингвального метода АСИТ. В 2001 г. в документах АRIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – инициатива Всемирной организации здравоохранения «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму») была признана целесообразность применения слАСИТ у взрослых и детей в качестве альтернативы подкожному методу [7], что было подтверждено в руководстве АRIA пересмотра 2008 г. [8]. В 2006 г. опубликованы стандарты проведения АСИТ, в которых большое внимание уделено неинъекционным методам [4].

Эффективность АСИТ выражается в наступлении длительной ремиссии заболевания после ее окончания, предупреждении расширения спектра сенсибилизации, предупреждении утяжеления течения аллергического заболевания, уменьшении потребности в фармакотерапии.

Анализ клинической эффективности слАСИТ базируется на оценке тяжести симптоматики и частоты использования медикаментов немедленного действия в период естественной экспозиции аллергенов. Из 60 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований слАСИТ результаты 48 оказались в целом положительными, а 12 дали отрицательный результат. Результаты метаанализов подтверждают эффективность слАСИТ при АР у взрослых и при БА и АР у детей. Результаты метаанализа 22 исследований (979 человек) показали, что слАСИТ значительно эффективнее плацебо. Другой анализ результатов 25 исследований (как открытых, так и слепых), в которых приняли участие более 1000 пациентов (взрослых и детей), продемонстрировал высокую эффективность слАСИТ в отношении редукации симптомов, потребности в медикаментах, улучшения показателей функции легких и общего самочувствия [9]. Метаанализ слАСИТ при АР включал 10 исследований, проведенных у детей в возрасте от 4 до 18 лет, и показал большую эффективность по сравнению



с плацебо, о чем свидетельствовало уменьшение симптоматики и потребности в медикаментах немедленного действия. При анализе 9 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований слАСИТ при БА у детей получен аналогичный результат – высокая клиническая эффективность по сравнению с плацебо в отношении клинических проявлений заболевания и использования препаратов немедленного действия. Для сопоставления двух различных путей введения аллергена – подкожного и сублингвального – проведено исследование с двойной маскировкой, но без плацебо среди больных с аллергией к пыльце трав. Оказалось, что слАСИТ и пкАСИТ обладают сопоставимой клинической эффективностью, оцениваемой по динамике клинических проявлений и частоте использования медикаментов [10]. При проведении аналогичного исследования с использованием аллергена из пыльцы березы слАСИТ оказалась эффективна в трети случаев, а пкАСИТ – в половине. Однако в группе пкАСИТ отмечено 6 случаев побочных реакций 3-й и 4-й степени, в то время как слАСИТ не сопровождалась выраженными побочными явлениями. М. Мауро и соавт. (2007) сравнили результаты пкАСИТ и слАСИТ у 47 пациентов с аллергией к пыльце березы и сделали вывод об отсутствии статистически достоверных различий между этими методами по шкале клинических проявлений в сезон пыления. Однако отмечено, что содержание специфических IgG₄ заметно повышалось только после пкАСИТ [11].

Безопасность слАСИТ

Одним из преимуществ слАСИТ перед инъекционным методом является ее безопасность, что позволяет проводить лечение в домашних условиях. Был проведен всесторонний анализ 104 статей, посвященных слАСИТ, в 66 из них содержатся данные о безопасности и переносимости слАСИТ у 4378 пациентов. Реакции слизис-

той оболочки ротовой полости, считающиеся формой локального ответа на слАСИТ, встречались у 75% больных в стадии наращивания дозы. В исследованиях, в которых определяли тип реакции, как системные были квалифицированы 0,056% случаев. Как правило, побочные эффекты представляли собой изолированные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, риноконъюнктивит, крапивницу. В ходе 38 плацебо-контролируемых исследований 1688 человек получали слАСИТ, из них 21% пациентов сообщили о возникновении побочных эффектов. У 1302 больных применялось плацебо, из них 11,7% человек отметили побочные реакции. По причине развития побочных реакций из исследования досрочно вышли 3% больных из активной группы и 1,4% из группы плацебо. При проведении всестороннего анализа результатов слАСИТ не было зафиксировано летальных исходов. Наиболее частыми серьезными побочными эффектами были астматические реакции (n = 7), боли в животе, рвота (n = 3), отек языка (n = 1), крапивница [12]. Позже были описаны случаи анафилаксии. В одном случае использовался многокомпонентный экстракт, во втором случае реакция возникла при переводе на поддерживающее лечение в сезон пыления. Третий случай анафилаксии был зафиксирован при проведении слАСИТ при аллергии на латекс. Четвертый случай наблюдался у пациентки, которая после трехнедельного перерыва приняла дозу, в 6 раз превышающую рекомендованную врачом. Согласно данным, накопленным с 1945 по 2001 г., при проведении пкАСИТ возникали побочные явления с летальным исходом, частота которых составляет 1 случай на 2–2,5 миллиона инъекций [13, 14]. В настоящее время не выявлено признаков, на основании которых можно было бы с высокой степенью вероятности прогнозировать возникновение побочных реакций при проведении слАСИТ. В целом побочные эффекты при

слАСИТ протекают легче, чем при пкАСИТ. Поскольку слАСИТ проводится в домашних условиях, пациента необходимо четко проинструктировать о действиях в случае возникновения побочных эффектов и при незапланированных перерывах в лечении, а также в каких ситуациях обращаться к врачу, а в каких лечение необходимо прекратить.

Целый ряд вопросов, связанных с безопасностью слАСИТ, еще ожидает своего решения. Среди них – безопасность слАСИТ у больных с БА среднетяжелого и тяжелого течения, у пациентов с системными реакциями в анамнезе. Нет окончательного ответа и на вопросы, на какое время можно делать перерыв в лечении, чтобы потом продолжить применение обычной дозы; безопасно ли начинать лечение в разгар пылевого сезона; являются ли инфекционные процессы в полости рта и повреждения слизистой оболочки факторами риска системных реакций при слАСИТ; в каких случаях от слАСИТ нужно воздержаться. Отсутствуют данные о безопасности слАСИТ у беременных и в период кормления грудью, а также у пациентов, использующих бета-блокаторы [15].

Проявления респираторной аллергии со временем могут меняться, что обусловлено «естественным» течением заболевания. Кроме того, степень тяжести и симптоматика могут изменяться под воздействием факторов окружающей среды. Хорошо известно, что АР служит фактором риска развития БА примерно в 16–40% случаев [1, 7]. АСИТ подкожным методом предупреждает развитие БА у больных с АР. Доказано, что проведение пкАСИТ уменьшает вероятность появления новой сенсибилизации у взрослых и у детей. Пролонгированный клинический эффект пкАСИТ после ее прекращения – одно из доказательств влияния этого вида лечения на естественное течение респираторной аллергии.

В последнее десятилетие показана возможность трансфор-

трансформация



мации естественного течения респираторной аллергии и под влиянием слАСИТ. Так, в многоцентровом рандомизированном открытом контролируемом исследовании, в котором приняли участие 113 детей в возрасте от 5 до 14 лет с сезонным АР, в течение трех лет одна группа пациентов получала фармакотерапию и слАСИТ, а другая – только симптоматическую фармакотерапию. Результаты проведенного через 3 года обследования показали, что в контрольной группе БА развивалась в 3,8 раза чаще, чем у пациентов, получавших слАСИТ (рис. 1) [16]. В другом рандомизированном исследовании с участием 216 детей в возрасте от 5 до 7 лет,

страдавших АР или АР и интермиттирующей БА, в течение трех лет проводили медикаментозное лечение или слАСИТ в сочетании с фармакотерапией. Ежегодно в период пыления причинно-значимых растений регистрировались интенсивность симптомов и потребность в лекарственной терапии. По истечении 3 лет оценивалось наличие у всех пациентов персистирующей БА. Уменьшение интенсивности симптомов и потребности в медикаментозной терапии зарегистрировано лишь в группе больных, получавших слАСИТ. В конце трехлетнего периода наблюдения частота встречаемости персистирующей БА в группе детей, получавших слАСИТ, составила 1,5%, а в контрольной группе – 30% [15].

М. Magogna и соавт. (2004) изучали влияние слАСИТ на возникновение сенсibilизации к новым аллергенам у 511 больных АР с/без интермиттирующей БА, которые в течение 3 лет получали слАСИТ (n = 319) или только медикаментозную терапию (n = 192). По окончании исследования было установлено, что за этот период сенсibilизация к новым аллергенам появилась у 38% пациентов, получавших симптоматическую терапию, и лишь у 5,9% в группе пациентов, получавших слАСИТ (p < 0,001) (рис. 2) [17].

Для изучения пролонгированного эффекта слАСИТ V. Di Rienzo и соавт. (2003) провели проспективное контролируемое открытое исследование, в ходе которого были проанализированы данные наблюдения в течение 10 лет 60 детей, страдающих БА или АР, с аллергией к клещам домашней пыли. В течение первых 4–5 лет 35 пациентов получали слАСИТ, а 25 – только медикаментозное лечение. Оценку состояния пациентов проводили в начале исследования, непосредственно после завершения курса слАСИТ и через 4–5 лет после ее завершения. Статистически значимые различия в отношении частоты БА и уменьшения использования противоастматических

препаратов выявлены только в группе пациентов, получавших слАСИТ [18].

Нерешенные проблемы слАСИТ

История слАСИТ насчитывает немногим более 20 лет. По сравнению с пкАСИТ у слАСИТ есть неоспоримые преимущества: неинвазивность, лучший профиль безопасности, возможность избежать частых визитов к врачу, проводя лечение в домашних условиях.

Однако некоторые аспекты слАСИТ все еще требуют изучения: оптимальные дозировки, механизмы действия, продолжительность клинического и профилактического эффектов, а также способность слАСИТ контролировать течение тяжелых хронических заболеваний верхних дыхательных путей при неэффективности медикаментозного лечения. В дальнейшем уточнении нуждается и эффективность слАСИТ при БА [15].

Согласно позиционному документу Всемирной организации аллергологов (World Allergy Organization, WAO) 2009 г., пкАСИТ в настоящее время представляет собой стандартный способ лечения с выраженной клинической эффективностью, слАСИТ представляет собой альтернативу пкАСИТ. Опубликованные данные показывают эффективность слАСИТ и демонстрируют ее более благоприятный по сравнению с пкАСИТ профиль безопасности [19].

Показания и противопоказания для проведения АСИТ

Общие показания для проведения АСИТ

1. Иммуноterapia проводится только в случаях подтвержденных IgE-зависимых реакций.
2. При АР АСИТ показана пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением, симптомы у которых не контролируются фармакотерапией.
3. При БА АСИТ проводят пациентам с легкой и среднетяжелой формами.

После трех лет применения слАСИТ риск развития бронхиальной астмы ниже в 3,8 раза

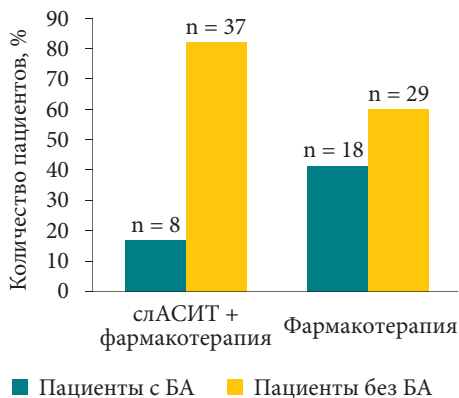


Рис. 1. Роль слАСИТ в предотвращении развития бронхиальной астмы (БА) у детей с аллергическим ринитом

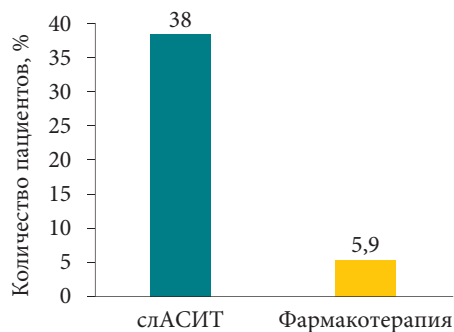


Рис. 2. Роль слАСИТ в предотвращении развития сенсibilизации к новым аллергенам у больных аллергическим ринитом с/без интермиттирующей бронхиальной астмы



Таблица 1. Сравнительные характеристики сублингвальной и подкожной АСИТ

Критерии	слАСИТ	пкАСИТ
Эффективность	Высокая эффективность	Высокая эффективность
Безопасность	Наиболее безопасна	Возможны анафилактические реакции
Наращивание дозы	Возможно за несколько дней	Требуется 3–4 месяца
Наличие специального оборудования	Не требуется. Препарат может применяться в домашних условиях	Обязательно. Инъекции только в аллергологическом кабинете, проводятся специально обученным персоналом
Удобство использования	Не требуется присутствие медицинского персонала	Требуется визит в аллергологический кабинет

4. Иммунотерапию назначают, если симптомы болезни у пациента не исчезают после элиминации аллергенов или полноценная элиминация невозможна.

5. АСИТ показана больным, которые отказываются от фармакотерапии, а также если фармакотерапия оказывает нежелательные эффекты.

Абсолютные противопоказания для любого метода АСИТ

1. Тяжелые иммунопатологические состояния.
2. Онкологические заболевания.
3. Психические расстройства.
4. Лечение бета-блокаторами, включая топические формы.
5. Тяжелая форма БА, не контролируемая фармакотерапией (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 70% от должного после проведения адекватной фармакотерапии).
6. Сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина).
7. Невозможность или нежелание пациента соблюдать схему и режим лечения.
8. Тяжелые заболевания внутренних органов, нервной, эндокринной систем, болезни крови.
9. Детский возраст до 5 лет.

Дополнительные противопоказания для слАСИТ

- ✓ Персистирующие повреждения и тяжелые воспалительные заболевания слизистой полости рта.
- ✓ Персистирующие заболевания пародонта.
- ✓ Открытая рана в полости рта.

- ✓ Недавняя экстракция зуба или другие хирургические манипуляции в полости рта.
- ✓ Гингивит, кровоточивость десен.

Временные противопоказания для любого вида АСИТ

- ✓ Нестабильное течение БА.
- ✓ Любые другие нестабильные аллергические заболевания.
- ✓ Лихорадка.
- ✓ Любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения.
- ✓ Вакцинация.

АСИТ не следует назначать во время беременности. Если беременность наступила во время проведения иммунотерапии, следует прекратить лечение. В ряде стран при наступлении беременности в период поддерживающей терапии врач оценивает возможную пользу АСИТ, исходя из общего состояния пациентки. В России АСИТ беременным не проводят. Несмотря на то что данные о побочных действиях АСИТ у беременных отсутствуют, нельзя исключить возможность развития тяжелых побочных реакций, при которых необходимо введение адреналина, противопоказанного беременным. Не рекомендуется начинать АСИТ в период грудного вскармливания; на данный момент клинические данные о применении АСИТ во время лактации отсутствуют.

Особенности выбора вариантов АСИТ для пациентов

Рассматривая вопрос о том, какому методу АСИТ – сублингвальному или подкожному – отдать предпочтение, следует принимать

во внимание соотношение показателей «эффективность/безопасность». Как правило, при выборе оптимального лечения на первом месте стоит безопасность пациента, а затем – эффективность (табл. 1), стоимость лечения, удобство применения [20]. Безопасность слАСИТ доказана в ходе многочисленных исследований и не вызывает сомнений ни у врачей, ни у пациентов.

Подкожная АСИТ может быть рекомендована пациентам:

- нуждающимся в процессе лечения в тесном контакте с врачом;
- не желающим принимать препарат ежедневно;
- с заболеваниями полости рта, сопровождающимися нарушением целостности слизистой оболочки;
- имеющим противопоказания для слАСИТ.

Сублингвальная АСИТ рекомендована:

- дисциплинированным, четко выполняющим предписания врача пациентам;
- пациентам, плохо переносящим инъекции;
- детям из-за боязни инъекций;
- пациентам, не имеющим возможность часто посещать врача.

Нежелательные побочные эффекты слАСИТ

Несмотря на то что частота побочных эффектов при слАСИТ может достигать 70%, в основном это местные реакции, проходящие в первые 30 минут после приема препарата. Системные побочные эффекты развиваются редко. Чаще всего регистрируют такие местные реакции, как орально-сублинг-



вальный зуд, абдоминальные проявления (тошнота, боли в животе), локальный отек в ротовой полости, отек губ. Среди синдромных реакций следует отметить обострение АР, аллергического конъюнктивита, бронхоспазм или легкое обострение БА, обострение атопического дерматита. Системные реакции – это крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Препараты для проведения слАСИТ

В настоящее время в России для проведения слАСИТ используют:

- ✓ Аллергены с 50%-ным содержанием глицерина (компания “Sevapharma”, Чехия):
 - смесь весенняя ранняя (береза висячая, граб обыкновенный, лещина обыкновенная, ольха клейкая, ясень стройный, ива козья);
 - смесь трав I (райграсс высокий, ежа сборная, овсяница красная, райграсс пастбищный, тимофеевка луговая, рожь зерновая);
 - смесь осенняя (полынь горькая, полынь чернобыльник, золотарник канадский);
 - смесь плесневых грибов наружных (*Alternaria* sp., *Botrytis cinerea*, *Cladosporium* sp., *Fusarium* sp., *Chrysonilia sitophila*);
 - смесь плесневых грибов домашних (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* sp., *Mucor* sp., *Rhizopus* sp.);
 - смесь клещей (*Acarus siro*, *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*).
- ✓ Сталораль «Аллерген клещей» (капли) и Сталораль «Аллерген пыльцы березы» (капли) (компания “Stallergenes”, Франция).
- ✓ Оралеир – таблетированный аллерген с экстрактом пяти трав (компания “Stallergenes”, Франция).
- ✓ Таблетки Лайс грасс – мономерный аллергоид смеси злаковых трав; Лайс дерматофагоидес – мономерный аллергоид из смеси клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides*

С 2012 г. в России доступны таблетированные аллергены Оралеир для пациентов с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав. В препарате достигнута стабильность смеси родственных, перекрестно-реагирующих аллергенов пыльцы луговых трав, сбалансирован состав антигенов, оптимизировано соотношение мажорных и минорных антигенов.

farinae (компания “Lofarma”, Италия).

ВОЗ рекомендует использовать в клинической практике только стандартизованные аллергены. Для достижения лечебного эффекта аллергены должны быть полноценными по составу. Очевидно, что, кроме собственно аллергенных молекул, исходные продукты содержат и другие компоненты, влияющие на их аллергенность и иммуногенность. Для того чтобы аллергены стали полноценным фармакопейным продуктом, необходима их стандартизация. Основное требование – оценка их специфической активности [19]. Аллергенная активность препарата в первую очередь обусловлена биологической активностью сырья. Разные серии сырья могут содержать разные концентрации аллергенов. Для выработки унифицированных характеристик были предложены сертифицированные эталоны для аллергенов и оценки тест-систем. Процесс стандартизации позволяет сгладить природные вариации и гарантирует стабильность иммунологической активности препарата. В настоящее время не существует универсальной системы стандартизации, поэтому дозы и активность аллергенов измеряются в разных единицах [20]. Чаще всего в России лечебные аллергены стандартизуют по содержанию в препарате единиц белкового азота (protein nitrogen unit, PNU). При таком методе учитывается лишь общее количество белка в экстракте аллергена без оценки того, какая его

часть приходится на мажорный аллерген и обладает необходимой аллергенной активностью, а какая находится в неактивном состоянии. Именно поэтому возможны колебания активности препарата, что создает трудности в прогнозировании реакции пациента при смене серии препарата.

В единицах белкового азота стандартизируются и препараты компании “Sevapharma” (Чехия). Компания “Stallergenes” (Франция) создала свою единицу стандартизации – индекс реактивности (ИР). Экстракт аллергена описывается значением 100 ИР/мл, что соответствует величине реакции, в среднем равной 7 мм в диаметре на кожную пробу методом прик-теста у 30 человек, имеющих доказанную сенсibilизацию к исследуемому аллергену. Реактогенность в каждой партии сопоставляется с эталоном – внутренним референсным стандартом. Такая стандартизация обеспечивает постоянную концентрацию и активность аллергена, а следовательно, эффективность и безопасность лечения, уверенность в подборе доз, а также позволяет прогнозировать возможные реакции пациента. Стандартизация по иммунологической активности становится главным направлением развития современных лекарственных технологий.

При выявлении у пациента аллергии на пыльцу березы слАСИТ проводят препаратом Сталораль «Аллерген пыльцы березы» компании “Stallergenes” (применяется в российской клинической практике последние несколько

Аллергия на пыльцу трав

Таблетированный аллерген с экстрактом 5 трав



- Таблетированный аллерген для сублингвальной АСИТ
- Предсезонно-сезонный протокол
- Оптимально подобранная смесь 5 трав
- Безопасность и эффективность с первого курса лечения

Оралейр®

100 ИР и 300 ИР сублингвальные таблетки

ООО «Сталлержен Восток»
125319, Москва, ул. Академика Ильюшина
тел.: +7 (499) 152 17 05, www.stallergenes.com

 **STALLERGENES**
Allergen vaccines worldwide





Таблица 2. Схема проведения слАСИТ препаратом Сталораль «Аллерген пыльцы березы»

Флакон 10 ИР/мл (голубая крышка)		Флакон 300 ИР/мл (фиолетовая крышка)	
День	Количество нажатий на дозатор	День	Количество нажатий на дозатор
1-й	1	7-й	1
2-й	2	8-й	2
3-й	4	9-й	4
4-й	6	10-й	6
5-й	8	11-й	8
6-й	10		

лет). В состав препарата входит экстракт пыльцы березы. Биологическая единица стандартизации – ИР/мл. Схема лечения и дозировка препарата едины для всех возрастов, но могут меняться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Лечение начинают за 2–3 месяца до начала пыльцевого сезона согласно схеме, представленной в таблице 2. В поддерживающую фазу препарат применяют с концентрацией 300 ИР/мл, рекомендуемая доза – от 4 до 8 нажатий в день в зависимости от переносимости или 8 нажатий 3 раза в неделю. Курс лечения включает 2–3 месяца предсезонного лечения и заканчивается после окончания пыльцевого сезона. Лечение проводят 3 года подряд. Контрольные визиты к врачу необходимы через 1 месяц после начала терапии, в сезон пыления и по окончании пыльцевого сезона.

Другими важными источниками сенсibilизации являются злаковые травы. Это и луговые, и культивируемые злаки, большинство из них принадлежат к семейству мятликовых. С 2012 г. в России доступны таблетированные аллергены ОралеЙр для пациентов с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав. Таблетированная форма аллергена удобна в применении, особенно если работа пациента связана с поездками, в которых трудно соблюдать требования к хранению препаратов в лекарственной форме раствора. ОралеЙр представляет собой новое поко-

ление аллергенов. Простота в использовании позволяет пациенту самостоятельно проводить АСИТ в домашних условиях. Однако для эффективного лечения, так же как и при АСИТ другими формами аллергенов, от пациентов требуются четкое выполнение инструкций врача и строгий самоконтроль.

Клиническая эффективность, безопасность препарата ОралеЙр на основе натуральных экстрактов изучена в многочисленных клинических исследованиях у различных категорий пациентов, в разных возрастных группах [21, 22, 23]. Напротив, химически модифицированные аллергены (так называемые аллергоиды) обладают скудной доказательной базой, на данный момент они не показали значительной эффективности в клинических исследованиях у детей.

Таблетированный препарат ОралеЙр предназначен для слАСИТ у пациентов с сенсibilизацией к пыльце луговых трав. Он содержит стандартизованный экстракт 5 трав (мятлик луговой, ежа сборная, душистый колосок, райграс, тимофеевка луговая) и является на сегодняшний день единственным доступным в России препаратом, который был утвержден Европейским агентством по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMA), был зарегистрирован и одобрен к применению сразу в 22 странах Европы, а также в Канаде и Австралии. В препарате достигнута стабильность смеси родственных,

перекрестно-реагирующих аллергенов пыльцы луговых трав, сбалансирован состав антигенов, оптимизировано соотношение мажорных и минорных антигенов с широким спектром эпитопов. Лечение препаратом ОралеЙр следует начинать за 4 месяца до начала пыльцевого сезона, продолжать в течение всего сезона и прекратить с его окончанием. Лечение состоит из двух этапов: наращивания дозы (занимает 3 дня) и поддерживающей терапии. В первый день принимается одна таблетка 100 ИР/мл, во второй день – 2 таблетки 100 ИР/мл, а с 3-го дня (последний день фазы наращивания дозы) до окончания сезона цветения принимается 1 таблетка ежедневно в дозе 300 ИР/мл. АСИТ препаратом ОралеЙр рекомендуется проводить такими двухэтапными курсами в течение 3–5 лет.

Заключение

Сегодня современные препараты для АСИТ регистрируются только после получения подтверждения их клинической эффективности и безопасности в ходе тщательно проводимых клинических исследований. Эмпирический подход остался в прошлом. Аллергены для АСИТ должны быть стандартизованными, безопасными и эффективными, проходить тщательный контроль качества и назначаться строго по показаниям. Необходимые условия для достижения оптимального клинического эффекта при проведении АСИТ – углубленное обследование пациента, правильный отбор пациентов для специфического лечения, грамотный выбор аллергена и способа его введения с учетом спектра сенсibilизации и особенностей конкретного больного. Новые стратегии АСИТ направлены на повышение специфичности, эффективности лечения и улучшение профиля безопасности. Конечный результат лечения – редукция клинических симптомов пыльцевой аллергии, сокращение объема фармакотерапии, сохранение и улучшение качества жизни пациентов. ☺



Литература

1. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. 649 с.
3. Ильина Н.И. Сезонный аллергический ринит // *Consilium Medicum*. 2002. Т. 2. № 3. С. 4–7.
4. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. 2006. Vol. 61. Suppl. 82. P. 1–20.
5. WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis, Bousquet J., Anto J.M., Demoly P. et al. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach – a MeDALL-GA2LEN-ARIA position paper // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 158. № 3. P. 216–231.
6. Scadding G., Durham S.R. Mechanisms of sublingual immunotherapy // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 2011. Vol. 31. № 2. P. 191–209.
7. 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. 147–334.
8. 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.
9. Calamita Z., Saconato H., Pelá A.B. et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 10. P. 1162–1172.
10. Quirino T., Iemoli E., Siciliani E. et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study // *Clin. Exp. Allergy*. 1996. Vol. 26. № 11. P. 1253–1261.
11. Mauro M., Russello M., Incorvaia C. et al. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 39. № 4. P. 119–122.
12. Stewart G.E. 2nd, Lockey R.F. Systemic reactions from allergen immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. Vol. 90. № 4. Pt. 1. P. 567–578.
13. Reid M.J., Lockey R.F., Turkeltaub P.C. et al. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993. Vol. 92. № 1. Pt. 1. P. 6–15.
14. Bernstein D.I., Wanner M., Borish L. et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. № 6. P. 1129–1136.
15. Сублингвальная иммунотерапия: меморандум Всемирной организации по аллергии 2009 // *Астма*. 2010. Т. 11. № 1. С. 60.
16. Novembre E., Galli E., Landi F. et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. № 4. P. 851–857.
17. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more // *Allergy*. 2004. Vol. 59. № 11. P. 1205–1210.
18. Di Rienzo V., Marcucci F., Puccinelli P. et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study // *Clin. Exp. Allergy*. 2003. Vol. 33. № 2. P. 206–210.
19. Canonica G.W., Bousquet J., Casale T. et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 // *Allergy*. 2009. Vol. 64. Suppl. 91. P. 1–59.
20. 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, 70–72.
21. Chabre H., Gouyon B., Huet A. et al. Molecular variability of group 1 and 5 grass pollen allergens between Pooideae species: implications for immunotherapy // *Clin. Exp. Allergy*. 2010. Vol. 40. № 3. P. 505–519.
22. Didier A., Melac M., Montagut A. et al. Agreement of efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy // *Allergy*. 2009. Vol. 64. № 1. P. 166–171.
23. Wahn U., Tabar A., Kuna P. et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. № 1. P. 160–166.

Allergen-specific immunotherapy for pollen allergy: updated

Ye.V. Peredkova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergy Department

Contact person: Yelena Vladimirovna Peredkova, 7557437@gmail.com

Sublingual immunotherapy (SLIT) was proposed for clinical practice more than 20 years ago. Current information on the efficacy and safety of SLIT, indications/contraindications and adverse side effects is reviewed. Products for SLIT available in Russia are characterized with special focus on Staloral Birch Pollen allergen extract and Oraleyr (Stallergenes).

Key words: pollen allergy, allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, Staloral, Oraleyr



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»
Минздрава России,
кафедра клинической
аллергологии

Аллергический ринит – современные подходы к терапии

О.С. Дробик, А.Ю. Насунова

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Дробик, olga-drobik@mail.ru

В статье изложены современные взгляды на патогенез аллергического ринита (АР), подходы к его диагностике и лечению в зависимости от клинических особенностей и тяжести течения АР, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

Препаратами выбора для симптоматической терапии АР являются топические глюкокортикостероиды, среди которых оптимальным соотношением «эффективность/безопасность» характеризуется мометазона фууроат.

Ключевые слова: *аллергический ринит, фармакотерапия, интраназальные глюкокортикостероиды, мометазона фууроат*

Введение

Аллергический ринит (АР) представляет собой серьезную медицинскую проблему, что обусловлено его широким распространением, ежегодным повсеместным ростом заболеваемости, частыми осложнениями, а также резким снижением трудоспособности и качества жизни пациентов [1]. У детей АР нередко вызывает нарушение способности к обучению, беспокойство, трудности при общении со сверстниками и ухудшение отношений внутри семьи [2, 3]. Несвоевременная диагностика и диагностические ошибки являются одной из причин формирования

хронического течения болезни и позднего выявления бронхиальной астмы [4, 5].

Определение, клиническая картина, факторы риска развития АР

Согласно определению, содержащемуся в программе Всемирной организации здравоохранения ARIA пересмотра 2010 г. (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму), аллергический ринит – заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит аллергическое воспаление, обус-

ловленное воздействием различных причинно-значимых аллергенов [1, 5].

Выделяют следующие симптомы АР [6]:

- чихание;
- насморк;
- зуд в носу, глазах;
- слезотечение;
- аллергический конъюнктивит;
- снижение обоняния;
- стекание назального содержимого по задней стенке глотки.

Среди симптомов, также связанных с развитием АР, но иногда возникающих несколько позже, отмечают следующие:

- головная боль;
 - синуситы;
 - снижение слуха, болевые ощущения в ушах, а также развитие среднего отита;
 - ангина;
 - кашель;
 - темные круги под глазами, отечность век;
 - усталость и раздражительность.
- В развитии АР принимают участие следующие факторы риска:
- семейный анамнез атопии;
 - курение матери в течение первого года жизни ребенка;
 - рождение ребенка в период пыления растений;



- раннее введение твердых прикормов детям;
- мужской пол;
- первенец в семье;
- раннее использование антибиотиков;
- воздействие аллергенов, таких как аллерген клеща домашней пыли;
- определение в сыворотке крови повышенного уровня специфических иммуноглобулинов (Ig) класса E;
- уровень IgE > 100 МЕ/мл в возрасте до 6 лет [2, 6].

Аллергический ринит может приводить к другим заболеваниям, таким как синусит и бронхиальная астма. Известно, что до 80% больных имеют сочетание бронхиальной астмы и АР [7]. Вследствие аллергического воспаления в значительной степени нарушается функция носового дыхания. В нормальных условиях воздух в носовой полости согревается, увлажняется и очищается. При АР в легкие поступает неподготовленный воздух, что усугубляет клиническое течение бронхиальной астмы у пациентов с АР и сопутствующей бронхиальной астмой. Соответственно, восстановление носового дыхания может существенно уменьшить выраженность симптомов бронхиальной астмы у таких пациентов.

Патогенез АР

В основе заболевания лежит особый тип реагирования иммунной системы, а именно IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа. Под воздействием экзогенных аллергенов развивается гиперпродукция IgE В-лимфоцитами, происходящая вследствие активации и пролиферации Th₂-лимфоцитов и повышенной продукции ими интерлейкинов (ИЛ) 4 и 13. Взаимодействие причинно-значимых аллергенов с фиксированными на тучных клетках специфическими IgE-антителами вызывает активацию этих клеток и секрецию медиаторов и цитокинов, способствующих вовлечению в аллергический процесс других резидентных клеток, а также кле-

ток крови с развитием воспаления слизистой оболочки носа.

Развивающееся в слизистой оболочке носа аллергическое воспаление характеризуется накоплением в ней активированных тучных клеток, эозинофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, активацией эпителиальных клеток, увеличением продукции эндотелиальными клетками адгезивных молекул [8]. Главными эффекторными клетками, секретирующими медиаторы, которые обуславливают клинические проявления АР, являются тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Ранняя фаза аллергического ответа при АР обусловлена секретируемыми тучными клетками преформированными медиаторами (гистамин, гепарин) и вновь синтезируемыми липидными медиаторами (простагландин D₂; лейкотриены В₄, С₄ и D₄). Эти медиаторы через взаимодействие с рецепторами нервных окончаний и сосудов вызывают назальные симптомы (зуд, чихание, выделения из носа, заложенность носа). В развитии заложенности носа важное место занимают лейкотриены.

Ключевую роль при аллергическом воспалении в слизистой оболочке носа играют эозинофилы. Под влиянием секретируемых тучными клетками медиаторов и провоспалительных цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-5) происходит активация синтеза эндотелиальными клетками и эпителием дыхательных путей адгезивных молекул, аккумуляция и активация эозинофилов в слизистой оболочке и в ее эпителиальном слое. В результате этих процессов происходит высвобождение из эозинофилов гранул, содержащих «большой основной белок» (major basic protein, MBP), эозинофильный катионный белок, нейротоксин. Эти белки эозинофилов оказывают повреждающее действие на ткани. Цитокины, выделяемые Th₂-лимфоцитами (ИЛ-3, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)), способствуют накоплению эозинофилов в слизистой оболочке носа за счет

стимуляции костномозговых клеток-предшественников, усиления созревания клеток, последующей избирательной активации, продления срока жизни и угнетения апоптоза эозинофилов. Они повышают ответ этих клеток на хемотаксическое действие ИЛ-8, синтезируемого эпителиальными клетками дыхательных путей. Активированные эозинофилы, в свою очередь, продуцируют цитокины (ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ), способствуя тем самым персистенции возникшего аллергического воспаления в слизистой оболочке носа [9, 10]. Продуцируемый и высвобождаемый эпителиальными клетками дыхательных путей ИЛ-8 способствует аккумуляции в слизистой оболочке дыхательных путей тучных клеток [11].

При повторном контакте с этиологически значимыми аллергенами активация тучных клеток способствует обострению воспалительного процесса. Принято считать, что изменения в клеточном составе во время поздней фазы аллергического ответа за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th₂-клеток и поддержания активности тучных клеток имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа. На таком измененном фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы [12].

Однажды развившееся воспаление в слизистой оболочке носа сохраняется в течение нескольких недель после воздействия аллергена. На фоне персистирующего воспаления слизистой оболочки носа у пациентов развивается примирующий эффект, который заключается в повышении специфической назальной реактивности при повторных воздействиях аллергена. При этом последующие воздействия тех же или меньших концентраций аллергена приводят к более выраженным клиническим симптомам АР [10, 13].

Классификация АР

Согласно последним международным рекомендациям (ARIA, 2010),

оториноларингология



была предложена новая классификация АР, основывающаяся на таких критериях, как продолжительность и тяжесть симптомов АР, их влияние на повседневную жизнь пациента.

В соответствии с этими критериями различают:

- ✓ Интермиттирующий ринит (симптомы АР беспокоят менее четырех дней в неделю, менее четырех недель в году).
- ✓ Персистирующий ринит (симптомы АР беспокоят более четырех дней в неделю, более четырех недель в году).

По степени тяжести различают:

- ✓ Легкий АР – нормальные сон, физическая активность, профессиональная деятельность.
- ✓ Среднетяжелый и тяжелый АР – наличие хотя бы одного из следующих признаков: нарушение сна, повседневной активности, нарушение профессиональной деятельности, нормального отдыха, ограничение физической активности, мучительные симптомы.

В клинической практике остается востребованным подразделение на сезонный, круглогодичный и профессиональный АР.

Диагностика АР

Обследование пациентов с АР включает подробный сбор анамнеза, физикальный осмотр, а также специфическое аллергологическое обследование, позволяющее подтвердить или исключить аллергическую природу заболевания [14]. Сбор анамнеза важен для диагностики и оценки тяжести АР. При этом необходимо обращать внимание на продолжительность симптомов заболевания, выявление возможных триггеров, его провоцирующих, ответ на фармакотерапию, наличие сопутствующих заболеваний, семейного анамнеза атопии, влияние на течение заболевания экологических факторов, наличие профессиональных вредностей, а также влияние всех этих факторов на качество жизни пациента. Правильно собранный анамнез помогает определить возможные пусковые механизмы

в развитии АР и предполагаемые причинно-значимые аллергены.

Кожные, провокационные тесты необходимо проводить в период ремиссии заболевания, вне сезона палинации значимых растений. Используют уколочные пробы, или прик-тесты (prick test), скарификационные и внутрикожные пробы. На данный момент кожное тестирование является наиболее чувствительным и наименее дорогостоящим методом, позволяющим доказать сенсibilизацию пациента к конкретным аллергенам. В ряде случаев для уточнения диагноза требуется проведение провокационных тестов (назальных, конъюнктивальных, ингаляционных). При невозможности проведения исследования на больном (например, при распространенном дерматите или приеме антигистаминных препаратов) проводят определение специфических IgE-антител радиоаллергосорбентным, иммуноферментным, хемилуминесцентным методами [4].

Наряду со специфической диагностикой используют общеклинические и лабораторные методы. В общем анализе крови, отделяемом из носа, мокроте часто определяется эозинофилия, что, однако, не является специфическим признаком аллергии и может быть вызвано рядом других причин. Эозинофилия в назальном секрете не исключает диагноз неаллергического ринита с эозинофильным синдромом. Повышенный уровень общего IgE также является неспецифическим маркером аллергического воспаления.

Лечение АР

В лечении АР выделяют следующие направления:

- элиминационные мероприятия;
- фармакотерапия;
- аллергенспецифическая иммунотерапия.

Элиминационные мероприятия

Важным компонентом любого плана лечения являются элиминационные мероприятия [4]. Пациенты с круглогодичным АР подвергаются воздействию аллер-

генов в течение всего года (клещ домашней пыли, перхоть животных, споры грибов). Перечислим профилактические мероприятия, направленные на уменьшение воздействия аллергена.

Первоочередной профилактической мерой считается использование закрытых матрасов и подушек – в плотных пластиковых «конвертах» на молнии. Рекомендуются, чтобы полоска ткани накрывала непосредственно молнию. Все постельное белье следует стирать в горячей воде (еще лучше – кипятить), причем очень важно стирать белье еженедельно. В квартире не должно быть большого количества мягкой мебели и ковров. Это относится как к синтетическим, так и к натуральным изделиям. Удаление ковров из спальни – обязательно. При выборе мебели предпочтение следует отдать изделиям из дерева, кожи, винила.

Обязательна регулярная чистка труднодоступных мест скопления пыли.

В холодное время года для достижения оптимальной температуры воздуха в помещении лучше пользоваться электронагревательными приборами.

Дети с аллергией на домашнюю пыль не должны использовать пылесосы и находиться в комнате во время уборки пылесосом.

Поддержание в квартире низкого уровня влажности уменьшает вероятность размножения клещей домашней пыли. Оптимальный уровень влажности составляет 30–40%. Использование в областях с влажных климатом кондиционеров воздуха или устройств, снижающих влажность, в значительной степени помогает уменьшить концентрацию аллергена. Чистка кондиционеров должна осуществляться регулярно, в противном случае в них создаются идеальные условия для размножения клещей и роста плесневых грибов, также обладающих сильными аллергенными свойствами. Недопустимо применение увлажнителей или испарителей без тщательного контроля влажности в помещении.



Телевизор или компьютер необходимо убрать из детской комнаты, так как вокруг них концентрация домашней пыли значительно повышена.

При уборке помещения могут быть полезны химические растворы. Акарициды (препараты, убивающие клещей домашней пыли) должны применяться регулярно для обработки ковров и мягкой мебели.

Сезонный АР, также известный как сенная лихорадка, затрагивает обычно нос и глаза и возникает в большинстве случаев при контакте с пылью. Таким пациентам следует ограничить контакт с аллергеном, хотя это не всегда представляется осуществимым. Во всяком случае, по возможности нужно ограничить время пребывания на улице, особенно в сухую, ветреную погоду, не следует часто проветривать помещения, а также открывать окна в машине, рекомендуется пользоваться кондиционером дома и в машине.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)

АСИТ – метод введения возрастающих доз специфических аллергенов пациентам с доказанной IgE-опосредованной сенсибилизацией – используется в клинической практике более 100 лет. АСИТ различными методами позволяет не только уменьшить клинические проявления АР в сезон цветения и тем самым снизить потребность в лекарственных препаратах, но и остановить прогрессирующее течение заболевания. АСИТ имеет определенные противопоказания: тяжелые иммунологические, серьезные сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли, текущая терапия бета-блокаторами (даже в виде глазных капель), неконтролируемая бронхиальная астма (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 70% от должного после фармакотерапии). Кроме того, АСИТ не следует проводить беременным и пациентам с низким уровнем выполнения врачебных рекомендаций [2].

Фармакотерапия

Медикаментозное лечение АР проводят, учитывая сезонные или круглогодичные проявления и тяжесть заболевания. Необходим рациональный индивидуальный подход к выбору тактики лечения. В большинстве случаев АР хорошо поддается симптоматическому лечению. Пациентам с интермиттирующими симптомами заболевания часто назначают пероральные или интраназальные антигистаминные препараты, деконгестанты или и то, и другое в режиме «по требованию». Пациентам с персистирующими симптомами заболевания, как правило, рекомендуют интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) длительным курсом. Глазные антигистаминные капли (для купирования симптомов со стороны глаз), интраназальные антихолинергические спреи, в редких случаях короткие курсы пероральных глюкокортикостероидов (для купирования острых, тяжелых состояний) способствуют облегчению симптомов.

В широкой клинической практике бытует мнение о том, что препаратами первого выбора для лечения АР легкого интермиттирующего течения являются *антигистаминные лекарственные средства* (АГЛС) [15]. При их назначении нужно учитывать, что АГЛС эффективно купируют такие симптомы АР, как чихание, ринорея. Однако АГЛС недостаточно эффективны в лечении заложенности носа. Антигистаминные препараты первого поколения (хлорфенирамин, бромфенирамин и другие) часто вызывают побочные эффекты – сухость во рту и сонливость. Современные антигистаминные препараты второго поколения, не вызывающие сонливость, включают лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, цетиризин и левоцетиризин, рупатадин. Препараты этой группы не обладают седативным эффектом, в связи с чем рекомендуются АRIA для лечения АР как у взрослых, так и у детей [5]. Не следует рекомендовать антигистаминные

препараты пациентам с закрытоугольной глаукомой по причине антихолинергического эффекта, который может приводить к повышению внутриглазного давления. АГЛС должны с осторожностью использоваться у пациентов с заболеваниями печени, а также аденомой простаты. Топические антигистаминные препараты, например левокабастин и азеластин, применяются у больных с сезонным АР легкой степени тяжести. Они эффективны в купировании зуда и чихания, но не эффективны в лечении заложенности носа. Системные (пероральные) или местные (топические) *деконгестанты* могут быть использованы коротким курсом для уменьшения заложенности носа в качестве монотерапии или в сочетании с антигистаминными препаратами. Стимуляция альфа-адренергических рецепторов приводит к сужению сосудов, уменьшает кровенаполнение слизистой оболочки носа и способствует уменьшению ее отека. Топические деконгестанты (например, ксилометазолин или оксиметазолин) не должны использоваться дольше недели. Более длительное применение может привести к усилению отека слизистой оболочки носа и к возникновению медикаментозного ринита. К пероральным деконгестантам относятся псевдоэфедрин, фенилпропаноламин и фенилэфрин. Глазные капли, состоящие из комбинации антигистаминного препарата и симпатомиметика, могут быть достаточно эффективными в купировании глазных симптомов легкой степени тяжести. Симпатомиметик, действуя как вазоконстриктор, уменьшает красноту и раздражение конъюнктивы.

Препараты кромогликата или недокромила натрия относятся к стабилизаторам мембран тучных клеток. Применяются, как правило, у детей для лечения легких форм АР. Препараты этой группы характеризуются низкой частотой побочных эффектов, при этом обладают низкой эффективностью, уступая другим



Назонекс® (мометазона фураат, компания MSD) – единственный ИнГКС, который согласно инструкции по медицинскому применению препарата может использоваться в качестве препарата превентивной терапии у пациентов с сезонными проявлениями АР, что доказано в ходе клинических исследований.

классам лекарственных средств. Поскольку время наступления максимального эффекта составляет 7–12 дней, препараты кромогликата натрия назначают за несколько дней до начала сезона цветения.

Промывание носа *солевыми растворами* может использоваться для облегчения легких симптомов АР в качестве монотерапии, а также в сочетании с другими препаратами, особенно перед применением других топических средств. *Антилейкотриеновые препараты* представляются перспективными как для монотерапии, так и в комбинации с пероральными антигистаминными средствами.

ИнГКС имеют высокую терапевтическую активность при минимальном риске побочных эффектов, в частности системных, устраняют все симптомы АР со стороны носа, позволяют контролировать клиническое течение болезни. Сегодня принято считать, что противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов обусловлен двумя механизмами: усилением транскрипции противовоспалительных генов и подавлением транскрипции провоспалительных генов. Глюкокортикостероиды уменьшают воспалительную реакцию, количество тучных клеток и эозинофилов на поверхности слизистой оболочки носа, угнетают высвобождение медиаторов из клеток, снижают гиперреактивность и проницаемость сосудов. Выбор топических стероидов

определяется особенностями течения АР, его тяжестью, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний.

ИнГКС являются препаратами выбора в лечении больных с персистирующим АР среднетяжелого и тяжелого течения, а также в случае интермиттирующего АР, если заложенность носа является ведущим симптомом [16]. В отличие от других препаратов они уменьшают выраженность всех симптомов заболевания: заложенность носа, ринорею, чихание и зуд, уменьшают назальную и бронхиальную гиперреактивность, активно уменьшают воспаление слизистой оболочки. Эффект проявляется через 6–12 часов и достигает максимума через несколько дней [15]. Наиболее широко используются следующие ИнГКС:

- беклометазон (Беклат, Беконазе, Кленил);
 - флутиказона пропионат (Фликсоназе);
 - флутиказона фураат (Авамис);
 - будесонид (Ринокорт);
 - триамцинолон (Назакорт);
 - мометазона фураат (Назонекс®).
- Назонекс® (мометазона фураат, компания MSD) обладает наиболее выраженным среди глюкокортикостероидов противовоспалительным действием, оказывает влияние на раннюю и позднюю фазы аллергического воспалительного ответа. Назонекс® начинает действовать уже через 7–11 часов после приема первой дозы [17]. Применение Назонекса 1 раз в сутки позволяет контролировать симптомы АР (в том числе заложенность носа) в течение 24 часов. Назонекс® не вызывает сухости слизистой оболочки носа, так как содержит увлажнитель (глицерин). При длительном применении способствует восстановлению гистологической структуры слизистой оболочки носа до нормы.

ИнГКС необходимо использовать в течение всего периода палинации. Пациентов следует информировать о том, что для развития максимального клинического

эффекта топических стероидов требуется несколько дней. Побочные эффекты в виде сухости и раздражения слизистой оболочки носа и глотки, носовые кровотечения отмечаются в редких случаях. Фармакотерапию пациентов с круглогодичным АР проводят по тем же стандартам, что и пациентов с сезонным АР, но в отличие от последних лечение необходимо проводить круглый год. Регулярное использование назальных стероидов – основное направление противоаллергической терапии [14].

При назначении ИнГКС важно учитывать аспекты их безопасности. Побочные эффекты препаратов этой группы напрямую зависят от величины показателя их системной биодоступности. Так, Назонекс® при назначении в лекарственной форме водного назального спрея отличается низкой биодоступностью (< 0,1%) и практически не определяется в плазме крови даже при использовании высокочувствительных методов исследования. Низкая биодоступность (< 0,1%) обуславливает отсутствие системного действия даже при 20-кратном увеличении дозы. Высокая безопасность определяет возможность применения Назонекса у пациентов широкого возрастного диапазона – как у взрослых (в том числе старческого возраста), так и у детей с 2 лет. Мометазона фураат – единственный ИнГКС, который согласно инструкции по медицинскому применению препарата может использоваться в качестве препарата превентивной терапии у пациентов с сезонными проявлениями АР, что доказано в ходе клинических исследований, в рамках которых пациенты начинали получать лечение до начала сезона палинации. При назначении препарата непосредственно перед сезоном цветения причинно-значимого растения у пациентов отмечалось уменьшение симптомов АР, также снижался общий индекс вненазальных симптомов, например аллергического конъюнктивита [17, 18].

Назонекс®

(мометазона фуроат)

интраназальный глюкокортикостероид



Ваш союзник и эксперт в борьбе с воспалением

Устраняет заложенность и другие симптомы заболеваний носа и околоносовых пазух при:

- ✓ Сезонном аллергическом рините (лечение и профилактика)
- ✓ Круглогодичном аллергическом рините
- ✓ Остром риносинусите
- ✓ Обострениях хронического синусита
(в качестве вспомогательного средства)
- ✓ Полипозе носа

Избранная информация по безопасности

НАЗОНЕКС® — мометазон (mometasone), спрей назальный дозированный. **Лекарственная форма:** назальный спрей. **Состав:** При каждом нажатии дозирующего устройства назального спрея НАЗОНЕКС® происходит выброс 50 мкг химически чистого МФ. **Фармакологические свойства.** Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения. АТС R01AD. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов. Тормозит высвобождение медиаторов воспаления. МФ свойственна пренебрежимо малая биодоступность (<1%), и при назначении в виде ингаляции он практически не определяется в плазме крови. **Показания к применению:** 1. Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита (АР) у взрослых, подростков и детей с 2 лет. 2. Профилактическое лечение сезонного АР среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за 2-4 недели до предполагаемого начала сезона пыления). 3. Обострение хронич. синуситов у взрослых и детей с 12 лет (как вспомогательное средство в составе комплексной антибактериальной терапии). 4. Острый риносинусит с легкими и умеренно выраженными симптомами без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов в возрасте 12 лет и более. 5. Полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к какому-либо из компонентов назального спрея НАЗОНЕКС, недавно оперативное вмешательство или травма носа — до заживления раны, дети в возрасте до двух лет. В связи с отсутствием данных о применении назального спрея НАЗОНЕКС® у детей в возрасте до двух лет, препарат не может быть рекомендован для лечения больных этой возрастной группы. **Способ применения и дозы:** НАЗОНЕКС® применяется в виде интраназальных ингаляций суспензии, содержащейся во флаконе спрея. **Лечение сезонного или круглогодичного АР:** Для взрослых больных (в том числе старческого возраста) и подростков с 12 лет рекомендуемая профилактическая и терапевтическая доза составляет 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрию 1 раз/день (суточная доза 200 мкг). После достижения лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 ингаляции в каждую ноздрию 1 раз/день (суточная доза 100 мкг). При необходимости возможно увеличение дозы до 400 мкг в сутки, после уменьшения симптомов — снижение дозы. Начало действия препарата обычно отмечается клинически в течение первых 12 часов после первого применения препарата. **Для детей 2-11 лет:** Рекомендуемая терапевтическая доза — 1 ингаляция в каждую ноздрию 1 раз/день (суточная доза 100 мкг). **Вспомогательное лечение обострений синуситов:** Взрослые (в том числе старческого возраста) и подростки с 12 лет: Рекомендуемая терапевтическая доза 2 ингаляции в каждую ноздрию 2 раз/день (суточная доза 400 мкг), возможно увеличение до 800 мкг, со снижением дозы после уменьшения симптомов. После 12-месячного лечения назальным спреем НАЗОНЕКС® не возникло признаков атрофии слизистой носа; кроме того, мометазона фуоат проявлял тенденцию способствовать нормализации гистологической картины слизистой носа. **Лечение острого риносинусита (монотерапия):** по 2 ингаляции в каждую ноздрию 2 раз/день, суточная доза 400 мкг. **Полипоз носа:** по 2 ингаляции 2 раз/день в каждую ноздрию, суточная доза 400 мкг, после уменьшения симптомов снижение до 200 мкг в сутки. **Побочное действие:** носовые кровотечения (около 5%, на фоне плацебо 4%), фарингит, ощущение жжения в носу, раздражение слизистой оболочки носа, чихание. Частота возникновения всех других нежелательных явлений была сопоставимой с частотой их возникновения при назначении плацебо. Очень редко при интраназальном применении ГКС отмечались случаи перфорации носовой перегородки или повышения внутриглазного давления. **Меры предосторожности:** Как и при всяком долгосрочном лечении, больные, пользующиеся назальным спреем НАЗОНЕКС® в течение нескольких месяцев и дольше, должны периодически проходить осмотр на предмет возможных изменений слизистой носа. При проведении плацебо-контролируемых клинических испытаний у детей (суточная доза 100 мкг в течение года), задержки роста у детей не отмечались. При продолжительном лечении назальным спреем НАЗОНЕКС® признаков подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не наблюдалось. Больные, которые переходят к лечению назальным спреем НАЗОНЕКС® после длительной терапии ГКС системного действия, требуют к себе особого внимания. Отмена системных ГКС у таких больных может привести к недостаточности функции надпочечников, что может потребовать принятия соответствующих мер. **Применение во время беременности и лактации:** После интраназального назначения препарата в максимальной терапевтической дозе мометазон не определяется в плазме крови даже в минимальной концентрации; следовательно, можно ожидать, что действие препарата на плод будет пренебрежимо малым, а потенциальная токсичность в отношении репродуктивной функции — очень низкой. Однако, в связи с тем, что специальных, хорошо контролируемых исследований действия препарата у беременных не проводилось, НАЗОНЕКС® следует назначать беременным, матерям, кормящим грудью, или женщинам детородного возраста только, если ожидаемая польза от его назначения оправдывает потенциальный риск для плода или новорожденного. **Взаимодействие с другими препаратами:** Совместная терапия с левотиродидом хорошо переносилась больными. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводились. **Передозировка:** Вследствие малой (<1%) системной биодоступности препарата НАЗОНЕКС® маловероятно, что при случайной или намеренной передозировке потребуются принятие каких-либо мер помимо наблюдения с последующим назначением препарата в рекомендованной дозе.

Список литературы

1. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. Allergy Asthma Proc 1999;20:167-172. 2. Schenkel E, LaForce C, Gates D. Mometasone furoate nasal spray is effective in relieving the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. Allergy Clin Immunol Int 2007;19:50-53. 3. Small at all. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2005; vol 116(6): 1275-81. 4. Sjörne P, Olsson P. Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Postsurgical Treatment of Nasal Polyposis. EAACI, 2008. 5. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 118(5):648-654. 6. Nasonex Claims Evaluation. Synovate Market Research, 2006. 7. www.arthritis.org. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Назонекс®. Регистрационный номер — ПН014744/01



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1

Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94

RESP-1057198-0001; 10.2012



Хирургическое лечение АР

Проводят пациентам со значимыми сопутствующими заболеваниями – хроническим синуситом, искривлением носовой перегородки, – которые являются причиной назальной обструкции, носовых полипов.

Заключение

Важным условием выбора тактики лечения при АР остается индивидуальный подход к каждому больному, учитывающий клинические особенности и тяжесть заболевания. Своевременная и правильно

проведенная комплексная терапия, включающая элиминацию аллергенов, АСИТ и фармакотерапию, позволяет устранить все симптомы АР и предотвратить развитие осложнений заболевания. ☺

Литература

1. 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.
2. 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.
3. Sears M.R., Burrows B., Flannery E.M. et al. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma // Clin. Exp. Allergy. 1993. Vol. 23. № 11. P. 941–948.
4. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Насунова А.Ю. Поллинозы – современный взгляд на проблему // Вестник семейной медицины. 2012. № 1. С. 10–16.
5. 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.
6. Virchow J.C. Asthma, allergic rhinitis, sinusitis. Concept of the “unified respiratory tracts” // HNO. 2005. Vol. 53. Suppl. 1. P. S16–S20.
7. Dykewicz M.S., Fineman S., Skoner D.P. et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998. Vol. 81. № 5. Pt. 2. P. 478–518.
8. Kremer B. Quality of life scales in allergic rhinitis // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 4. № 3. P. 171–176.
9. Braunstahl G.J., Overbeek S.E., Kleinjan A. et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 107. № 3. P. 469–476.
10. Ziska L., Knowlton K., Rogers C. et al. Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. № 10. P. 4248–4251.
11. Weißbuch Allergie in Deutschland; 3. Aufl. / Ring J., Bachert C., Bauer C.-P., Czech W. (Hrsg.). München: Urban & Vogel, 2010.
12. Milanese M., Ricca V., Canonica G.W. et al. Eosinophils, specific hyperreactivity and occurrence of late phase reaction in allergic rhinitis // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 37. № 1. P. 7–10.
13. Blaiss M.S. Rhinitis-asthma connection: epidemiologic and pathophysiologic basis // Allergy Asthma Proc. 2005. Vol. 26. № 1. P. 35–40.
14. Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology // Allergy. 2000. Vol. 55. № 2. P. 116–134.
15. Juniper E. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis // Allergy. 1997. Vol. 52. № 10. P. 971–977.
16. Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey // Treat. Respir. Med. 2005. Vol. 4. № 6. P. 439–446.
17. Yáñez A., Rodrigo G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002. Vol. 89. № 5. P. 479–484.
18. Weiner J.M., Abramson M.J., Puy R.M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials // BMJ. 1998. Vol. 317. № 7173. P. 1624–1629.

Allergic rhinitis – current therapy approaches

O.S. Drobik, A.Yu. Nasunova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education ‘Russian Medical Academy for Postgraduate Education’, Clinical Allergy Department

Contact person: Olga Sergeevna Drobik, olga-drobik@mail.ru

The authors discuss current concepts of pathogenesis of allergic rhinitis (AR), diagnosis and treatment approaches based on AR severity, presence of complications and comorbidities. Topical steroids are regarded as agents of choice for symptomatic treatment of AR. Nasal corticosteroid mometasone furoate is characterized by optimal efficacy and safety profile.

Key words: allergic rhinitis, drug therapy, nasal corticosteroids, mometasone furoate



ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

8 - 9 октября 2013 года, Санкт-Петербург

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения РФ
- Федеральное медико-биологическое агентство
- Северо-Западное отделение РАМН
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций»
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
- Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых новых и возвращающихся инфекций»
- Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье»

ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ

до 15 июня 2013 г.

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ

до 15 июня 2013 г.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ

до 10 сентября 2013 г.

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии
- Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:

- Журнал инфектологии
- Вестник инфектологии и паразитологии
- www.infectology.ru
- www.niidi.ru
- www.congress-ph.ru

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЛ. ПОБЕДЫ, Д. 1, М. «МОСКОВСКАЯ», ГОСТИНИЦА «ПУЛКОВСКАЯ»



191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2

Тел. 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54, 380-31-55, 380-31-56, 380-31-57

E-mail: ph@peterlink.ru, www.congress-ph.ru

ВО ВРЕМЯ КОНГРЕССА БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.

ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!



ГБОУ ВПО
«Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова»
Минздрава
России, кафедра
пульмонологии
факультета
усовершенствования
врачей
НИИ пульмонологии
ФМБА России
Городская
клиническая
больница № 57
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Моноклональные антитела против IgE (Ксолар) – новый препарат для достижения контроля бронхиальной астмы. Отбор пациентов и особенности лечения

Н.П. Княжеская, Г.Л. Осипова, А.С. Белевский

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

Недавно в российской клинической практике стал доступен инновационный препарат для биологической терапии бронхиальной астмы (БА) омализумаб (Ксолар). Препарат представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против иммуноглобулина (Ig) E. Подкожное введение Ксолара снижает плазменные уровни IgE до неопределяемых величин и ингибирует ранний и поздний бронхоспастический ответ на аллергенную провокацию. У пациентов с хронической тяжелой IgE-опосредованной БА, нуждающихся в терапии высокими дозами ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов, лечение Ксоларом снижает частоту обострений БА, уменьшает степень тяжести заболевания и позволяет при стероидозависимой БА снизить поддерживающую дозу глюкокортикостероидов или полностью отменить их. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности. Внедрение Ксолара (омализумаба) в российскую клиническую практику позволит значительно повысить качество лечебной помощи больным с неконтролируемой атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, моноклональные антитела IgG₁, омализумаб, Ксолар

Актуальность проблемы

Омализумаб (препарат Ксолар) относится к принципиально новому классу препаратов, используемых в лечении пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) аллергической природы. Препарат представляет собой рекомбинантные гуманизированные

моноклональные антитела, относящиеся к группе иммуноглобулинов (Ig) G₁, которые избирательно связываются с циркулирующим IgE – важнейшим медиатором аллергической реакции у пациентов с атопической (аллергической) формой БА. IgG₁-каппа-антитело содержит человеческую структур-

ную основу с определяющим комплементарность участком мышечного исходного антитела, который связывается с IgE. Омализумаб связывается с IgE и предупреждает его связывание с Fc-эпсилон-R1-рецептором, имеющим высокое сродство к IgE, снижая таким образом количество свободного IgE, способного запустить аллергический каскад.

В июне 2003 г. омализумаб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения пациентов с аллергической астмой (IgE-опосредованной) среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и комбинированными препаратами, содержащими ИГКС и ингаляционные длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА). Омализумаб является первым, наиболее изученным и до настоящего времени единственным препаратом этого класса в лечении пациентов с БА. Его применение разрешено у взрослых и детей с 6 лет во многих странах мира, в том числе и в России. В 2011 г. в России был расширен способ дозирования препарата: верхняя граница исходного уровня IgE у пациента была



изменена со значения 700 МЕ/мл до 1300–1500 МЕ/мл. Теперь диапазон использования препарата (уровень IgE) варьирует от > 30 МЕ/мл до 1300–1500 МЕ/мл [1].

Внедрение Ксолара (омализумаба) в практику российского здравоохранения позволило назначать препарат в условиях реальной клинической практики. Применение инновационного препарата дозволено остро ставит вопрос о показателях к его назначению, прежде всего, при неконтролируемой БА. В последние два десятилетия в лечении БА наблюдается значительный прогресс, тем не менее достижение контроля заболевания остается актуальной проблемой. Внедрение современной высокоэффективной базисной терапии привело к существенному улучшению качества медицинской помощи. Однако, по данным целого ряда наблюдательных исследований, у подавляющего большинства пациентов симптомы тяжелой БА не контролируются. Так, в исследовании INSPiRE (International Asthma Patient Insight Research – Международное исследование отношения пациентов к бронхиальной астме), включившем 3415 пациентов с БА в 11 странах мира, как минимум треть пациентов с тяжелым течением БА не достигали контроля заболевания при использовании наиболее эффективного стандартного лечения комбинированными препаратами [2]. Несмотря на проводимое лечение, 74% пациентов вынуждены ежедневно использовать препараты скорой помощи (бета-2-агонисты короткого действия). Важно понимать, что неконтролируемое течение БА сопряжено с высоким риском обострения БА и даже летального исхода.

Под термином «тяжелая бронхиальная астма» понимают БА, которую не удается контролировать, несмотря на проводимую терапию высокими дозами лекарственных средств разных классов, в том числе комбинированными препаратами. Чтобы за этим формальным определением врачи могли узнать своих пациентов, напомним основные от-

личительные черты фенотипа тяжелого тяжелой атопической БА.

Возможность достижения контроля тяжелой атопической БА очень часто осложняется не только течением самой БА, но и наличием ассоциированных с атопией сопутствующих заболеваний: аллергического ринита, синуситов, дерматита, каждое из которых приносит большие страдания пациентам.

Основными триггерами, не позволяющими достигать контроля заболевания, являются аллергены. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем IgE и риском развития БА. В опубликованных данных клинических исследований ENFUMOSA (European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma – Европейская сеть по изучению механизмов тяжелой астмы) [3] и TENOR (Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens – Эпидемиология и течение бронхиальной астмы: исходы и схемы терапии) [4, 5] аллергия к различным аэроаллергенам была выявлена более чем у 50% и 90% пациентов с БА соответственно.

Было показано, что у пациентов, умерших от тяжелого астматического приступа, плотность рецепторов к IgE в подслизистом слое бронхов достоверно выше по сравнению с пациентами, умершими от других причин [6–9].

Таким образом, атопия и IgE играют ключевую роль в развитии аллергических респираторных заболеваний.

Патоморфологические особенности действия анти-IgE моноклональных антител (омализумаб)

Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным Fc-εR1-рецептором, при этом происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций. Ксолар подавляет как раннюю, так и поздние фазы астматического ответа у пациентов. Общий уровень IgE (связанного и несвязанного) в сы-

воротке крови повышался после первой дозы препарата вследствие образования комплекса «омализумаб – IgE», характеризующегося более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE. На 16-й неделе после введения первой дозы омализумаба средний уровень общего IgE в сыворотке был в 5 раз выше по сравнению с таковым до лечения. После отмены Ксолара обусловленное его действием увеличение общего IgE и уменьшение свободного IgE были обратимыми. После полного выведения препарата из организма не наблюдалось увеличения концентрации IgE в сыворотке крови. При применении в рекомендуемых дозах среднее уменьшение свободного IgE в сыворотке составляло более 96%.

Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с атопической астмой при лечении омализумабом снижается уровень циркулирующих эозинофилов и их количество в мокроте, полученной в результате стимуляции бронхов. Было также показано, что терапия Ксоларом снижает количество эозинофилов в мокроте и количество Fc-εR1-клеток в верхних дыхательных путях больных с аллергической астмой [10] и достоверно снижает число эозинофилов в подслизистом слое бронхов [11]. В исследовании O. Noga и соавт. наблюдалось более значительное увеличение апоптоза эозинофилов (относительно исходного показателя) к 12-й неделе терапии в группе, принимавшей омализумаб, по сравнению с группой плацебо [12]. В исследовании E.L. van Rensen и соавт. отмечено значительно более выраженное снижение количества эозинофилов (относительно исходного уровня) к 12-й неделе в группе, принимавшей омализумаб, по сравнению с группой плацебо [13].

Таким образом, Ксолар можно рассматривать как препарат, обладающим антиаллергическим и противовоспалительным действием.

Исследования последних лет изучают способность препарата влиять на процессы ремоделирования дыхательных путей [14, 15].

Пулмонология



Ксолар в терапии бронхиальной астмы

Клиническая эффективность препарата Ксолар изучена в исследовании INNOVATE (Investigation of Omalizumab in Severe Asthma Treatment – Исследование омализумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы). В ходе этого рандомизированного, плацебоконтролируемого, двойного слепого исследования, в котором принимали участие только больные с тяжелой персистирующей атопической БА, не контролируемой несмотря на медикаментозное лечение (IV ступень терапии согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой)), оценивали эффективность, безопасность и переносимость Ксолара в течение 28 недель лечения [16]. При анализе эффективности учитывались данные 419 пациентов с персистирующей атопической БА, не контролируемой несмотря на лечение высокими дозами глюкокортикостероидов и ДДБА в сочетании с другими препаратами для контроля БА (при необходимости). В дополнение к проводимому лечению пациенты получали либо Ксолар в виде подкожных инъекций, либо плацебо. Дозу Ксолара для каждого пациента определяли согласно таблице расчета доз на основании исходного уровня IgE и массы тела. Исследование INNOVATE продемонстрировало, что у пациентов с неконтролируемой тяжелой персистирующей атопической БА добавление Ксолара к лечению (IV ступень терапии согласно рекомендациям GINA) приводит к следующим результатам:

- сокращению числа клинически значимых обострений БА на 26%;
- сокращению числа тяжелых обострений на 50%;
- значительному (на 44%) снижению числа экстренных обращений за медицинской помощью (число госпитализаций, включая госпитализацию в реанимационные отделения, незапланированных визитов к врачу) по сравнению с плацебо.

В подгруппе пациентов, ответивших на лечение омализумабом, частота клинически значимых обострений БА за 28-недельный период лечения снизилась на 60,5% по сравнению с группой плацебо (0,34 против 0,85, $p < 0,001$). Особенно важно то, что частота тяжелых обострений БА в основной группе снизилась на 76% по сравнению с группой плацебо (0,13 против 0,54, $p < 0,001$).

По данным исследования, проведенного S.T. Holgate и соавт., у пациентов с хронической тяжелой астмой, требующей терапии высокими дозами ИГКС или пероральных глюкокортикостероидов, лечение Ксоларом снижает частоту обострений БА, уменьшает степень тяжести астмы и позволяет при стероидозависимой БА снижать или даже отменять дозы системных препаратов. Это лечение улучшает течение других сопутствующих аллергических заболеваний [17].

Объединенный анализ 7 клинических исследований продемонстрировал, что при применении Ксолара у пациентов с тяжелой персистирующей БА (93% всех проанализированных участников) частота обострений снижается на 38%, а экстренных обращений за медицинской помощью – на 47% [18]. В другом объединенном анализе, включающем данные 6 клинических исследований (1342 пациента получали Ксолар, 1206 пациентов – плацебо), оценивали влияние препарата на качество жизни по шкале AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire – Опросник по качеству жизни при бронхиальной астме). При назначении Ксолара выявлено достоверно более выраженное улучшение качества жизни по шкалам AQLQ, чем в группах лечения плацебо/контроль (1,01 против 0,61; $p < 0,001$), а также получена существенная разница в количестве пациентов, достигших клинически значимого улучшения (на $\geq 0,5$ балла) (66,3% против 52,4%; $p < 0,001$) [19]. Применение Ксолара у пациентов с тяжелой БА снижает риск смерти от тяжелых обострений БА [20, 21]. По данным американских ученых, добавление омализумаба к терапии

ИГКС при астме сопровождается улучшением у значительной части больных и снижает число обострений БА на 19–75% (вне зависимости от использования ДДБА или антилейкотриеновых средств) [22]. У больных тяжелой персистирующей аллергической астмой с повышенным сывороточным уровнем IgE при назначении омализумаба в средней дозе 450 мг каждые 4 недели после 6 недель лечения существенно уменьшается число дневных и ночных приступов удушья, а также частота обострений (на 82%), улучшается качество жизни в целом. Большинство врачей (82%) и больных (86%) оценивают эффективность препарата как «отличную». На протяжении года после назначения омализумаба в дополнение к стандартной базисной терапии 49% пациентов не нуждались в пероральном приеме стероидов, что на 47% больше, чем в группе базисной терапии. Лечение Ксоларом позволило на 80% снизить потребность больных в препаратах неотложной помощи (бета-2-агонистах короткого действия). Омализумаб улучшал качество жизни пациентов с БА на 49% по сравнению с плацебо.

Препарат демонстрирует высокую эффективность и безопасность при использовании у детей [23, 24]. В странах Евросоюза омализумаб назначают в дополнение к терапии, которую больной получает по поводу тяжелой атопической персистирующей БА, при этом доказана сенсibilизация к аллергенам окружающей среды, отмечаются сниженные показатели функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) менее 80%) и документированные тяжелые обострения на фоне приема высоких доз комбинированных препаратов. Предсказать клиническую эффективность препарата Ксолар довольно трудно, поэтому решение о дальнейшем использовании препарата надо принимать в каждом конкретном случае по истечении 12 недель лечения омализумабом с учетом степени тяжести заболевания до начала лечения препара-

Ксолар
омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой

Цель терапии бронхиальной астмы –
достижение контроля над заболеванием

Блокируя
IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с atopической бронхиальной астмой

КСОЛАР / XOLAIR®
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ.

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг.

1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК).

Показания. Лечение персистирующей atopической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предосторожности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, остро го бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период грудного вскармливания. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные явления: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии препаратом Ксолар в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: гипертермия (у детей), головная боль (часто – у взрослых и подростков). Часто: боль в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей). Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы» крови к лицу, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: паразитарные инфекции, отек гортани, появление антител к препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и отек суставов.

Форма выпуска. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон – затазом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ. ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007



том, потребности в дополнительной терапии и динамики частоты обострений.

Побочные эффекты и уровень безопасности препарата Ксолар

По данным проведенных клинических исследований, Ксолар имеет хороший профиль безопасности [25]. Было показано, что частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших омализумаб, была сравнимой с таковой в группе плацебо. Из нежелательных явлений наиболее частыми ($> 1/100 \div > 1/10$) были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли. Они развивались чаще всего в течение первого часа от момента введения и сохранялись до нескольких дней, однако их выраженность значительно снижалась с каждым последующим введением.

Среди серьезных нежелательных эффектов отмечены анафилактические реакции ($< 0,1\%$) в течение 2 часов после введения препарата, что требовало прекращения лечения, причем до настоящего момента не удалось определить закономерности их развития. Имеются отдельные сообщения о возможном развитии тяжелой идиопатической тромбоцитопении, алопеции, аллергического гранулематозного ангиита (синдром Черджа – Стросса) на фоне терапии омализумабом [26]. Вопросы связи терапии омализумабом с развитием анафилактических реакций

и синдромом Черджа – Стросса требуют дальнейшего изучения.

Однако ключевым моментом при принятии решения о назначении терапии омализумабом представляется проблема эозинофилии в оценке диагноза БА. Если БА сопровождается высокой эозинофилией – более 12–15%, следует расширить обследование и исключить наличие у больного БА легочного васкулита и других системных заболеваний, а также грибковой сенсибилизации или паразитоза. Подчеркнем: у пациентов с высоким уровнем IgE-эозинофилии следует исключать паразитарное заболевание, поскольку применение омализумаба может сопровождаться повышением частоты гельминтозов вследствие нарушения формирующегося при этом в норме IgE-опосредованного ответа (частота гельминтозов составила менее 1:1000). Кроме того, у лиц с эозинофилией, утолщенной базальной мембраной слизистой бронхов и сниженным соотношением ФЖЕЛ/ЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких / жизненная емкость легких) наблюдается повышенный риск смертельных осложнений в ближайшем будущем по сравнению с пациентами без эозинофилии.

Заключение

Применение анти-IgE моноклональных антител (омализумаб) показано у пациентов с фенотипом хронической тяжелой астмы,

атопической тяжелой астмы и IgE-опосредованным ответом, в том числе принимающих системные стероиды. Эффективность терапии омализумабом у таких пациентов выражается в снижении частоты обострений БА, уменьшении степени тяжести БА, снижении доз ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов, необходимых для контроля заболевания. Показанием для применения Ксолара (омализумаб) в России является лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов, у пациентов в возрасте 6 лет и старше.

Внедрение Ксолара (омализумаба) в российскую клиническую практику позволит значительно повысить качество лечебной помощи больным с неконтролируемой атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения. Учитывая, что в структуре затрат на лечение БА доля затрат на лечение тяжелой формы БА достигает 80% (в основном это стоимость оказания экстренной медицинской помощи, дорогостоящие госпитализации и длительные периоды нетрудоспособности), применение Ксолара (омализумаба) может способствовать уменьшению использования ресурсов здравоохранения и экономического бремени этого тяжелого заболевания. ☼

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксолар. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/xolair.htm#04
2. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study // BMC Pulm. Med. 2006. Vol. 6. P. 13.
3. Romagnoli M., Caramori G., Braccioni F. et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort // Clin. Exp. Allergy. 2007. Vol. 37. № 4. P. 552–557.
4. Osborne M., Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2004. Vol. 92. № 1. P. 3–4.
5. Lee J.H., Haselkorn T., Chipps B.E. et al. Gender differences in IgE-mediated allergic asthma in the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study // J. Asthma. 2006. Vol. 43. № 3. P. 179–184.
6. Kinoshita H., Kubota A., Kasuda S. et al. An autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination // Vojnosanit. Pregl. 2008. Vol. 65. № 5. P. 404–406.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.



7. Ali Z., Dirks C.G., Ulrik C.S. Long-term mortality among adults with asthma: A 25-year follow-up of 1.075 outpatients with asthma // *Chest*. 2013 Mar 7. doi: 10.1378/chest.12-2289. [Epub ahead of print].
8. Pearce N., Beasley R., Crane J. et al. End of the New Zealand asthma mortality epidemic // *Lancet*. 1995. Vol. 345. № 8941. P. 41–44.
9. Fregonese L., Pael A., van Schadewijk A. et al. Expression of the high affinity IgE receptor (FcεRI) is increased in fatal asthma [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004. Vol. 169. P. A297.
10. Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004. Vol. 170. № 6. P. 583–593.
11. Van Rensen E.L.J., Evertse C.E., van Schadewijk W.A.A. et al. Anti-IgE omalizumab treatment reduces allergen-induced eosinophilia in biopsies and sputum in patients. Abstract presented at: American Thoracic Society International Conference; May 20–25, 2005; San Diego, CA.
12. Noga O., Hanf G., Brachmann I. et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006. Vol. 117. № 6. P. 1493–1499.
13. Van Rensen E.L., Evertse C.E., van Schadewijk W.A. et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment // *Allergy*. 2009. Vol. 64. № 1. P. 72–80.
14. Rabe K.F., Calhoun W.J., Smith N., Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? // *Allergy*. 2011. Vol. 66. № 9. P. 1142–1151.
15. Riccio A.M., Dal Negro R.W., Micheletto C. et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2012. Vol. 25. № 2. P. 475–484.
16. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE // *Allergy*. 2005. Vol. 60. № 3. P. 309–316.
17. Holgate S.T., Chuchalin A.G., Hébert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2004. Vol. 34. № 4. P. 632–638.
18. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // *Allergy*. 2005. Vol. 60. № 3. P. 302–308.
19. Chipps B., Buhl R., Beeh K.M. et al. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma // *Curr. Med. Res. Opin*. 2006. Vol. 22. № 11. P. 2201–2208.
20. Holgate S., Bousquet J., Wenzel S. et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality // *Curr. Med. Res. Opin*. 2001. Vol. 17. № 4. P. 233–240.
21. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // *Respir. Med*. 2007. Vol. 101. № 7. P. 1483–1492.
22. Ledford D.K. Omalizumab: overview of pharmacology and efficacy in asthma // *Expert. Opin. Biol. Ther*. 2009. Vol. 9. № 7. P. 933–943.
23. Townley R.G., Agrawal S., Sapkota K. Omalizumab for pediatric asthma // *Expert. Opin. Biol. Ther*. 2010. Vol. 10. № 11. P. 1595–1608.
24. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108. № 2. P. E36.
25. Yalcin A.D., Bisgin A., Cetinkaya R. et al. Clinical course and side effects of anti-IgE monoclonal antibody in patients with severe persistent asthma // *Clin. Lab*. 2013. Vol. 59. № 1–2. P. 71–77.
26. Bargagli E., Madioni C., Olivieri C. et al. Churg-Strauss vasculitis in a patient treated with omalizumab // *J. Asthma*. 2008. Vol. 45. № 2. P. 115–116.

Anti-IgE monoclonal antibodies (Xolair) – a new drug for achieving asthma control. Patients selection and specific treatment characteristics

N.P. Knyazheskaya, G.L. Osipova, A.S. Belevsky

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov' of the Ministry of Health of Russia, Pulmonology Department of the Postgraduate Medical School; Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; City Clinical Hospital No. 57 of the Moscow City Health Department

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

New biologic omalizumab (Xolair) containing recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibodies is now available for the treatment of asthma patients in Russia. Subcutaneous Xolair reduces plasma IgE to 'not detectable' levels and inhibits early and late-phase bronchoconstriction after allergen challenge. In patients with chronic severe IgE-mediated asthma treated with high-dose corticosteroids (inhaled or oral), Xolair reduces exacerbations frequency, lower disease severity; it can also afford maintenance dose reduction or withdrawal of oral corticosteroids in patients with steroid dependant asthma. The agent is characterized by good safety profile. Routine use of Xolair (omalizumab) in the Russian clinical practice will result in significantly improved medical care of the patients with non-controlled moderate and severe atopic asthma.

Key words: bronchial asthma, monoclonal IgG₁ antibodies, omalizumab, Xolair



ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России,
кафедра клинической
фармакологии
и пропедевтики
внутренних болезней

Сравнительная характеристика ингаляционных ГКС

В.В. Архипов, В.К. Прозорова, Д.Е. Архипова

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Архипов, arkipov@gmx.us

В обзоре приведена характеристика фармакологических свойств ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС). Показано, что будесонид обладает одним из наиболее благоприятных профилей безопасности благодаря способности к эстерификации, короткому периоду полувыведения, высокому системному клиренсу. Из представленных в России ГКС для небулайзерной терапии в качестве препарата выбора рекомендован Пульмикорт (будесонид суспензия для ингаляций дозированной), характеризующийся высокой безопасностью и широкими показаниями для лечения бронхиальной астмы, ХОБЛ и ложного крупа.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, небулайзерная терапия, нежелательные лекарственные реакции, Пульмикорт суспензия

Место ингаляционных ГКС в современной фармакотерапии бронхиальной астмы

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для терапии бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. У больных БА эти препараты

применяются как для купирования обострений, так и для поддерживающей терапии при стабильном течении заболевания [2]. Назначение ингаляционных ГКС у больных БА позволяет:

- уменьшить выраженность воспаления в дыхательных путях (уменьшение и исчезновение воспалительной инфильтрации, снижение числа эози-

нофилов и тучных клеток, уменьшение продукции цитокинов и медиаторов воспаления) [3];

- восстановить поврежденную структуру эпителия бронхов [4];
- обеспечить контроль над заболеванием, то есть снизить выраженность симптомов БА и уменьшить риск обострений [5]. Назначение ГКС даже в низких дозах (будесонид 200 мкг/сут) позволяет снизить риск обострений БА в два раза [6].

Геномные и внегеномные эффекты ГКС

ГКС в цитоплазме клеток взаимодействуют с внутриклеточными ГКС-рецепторами. Димеры, состоящие из активированных комплексов «ГКС – рецептор», поступают в ядро и связываются с ГКС-отвечающим элементом ДНК (GRE – glucocorticoid response elements). В этом процессе принимают участие различные коактиваторы, совместно с которыми ГКС активируют гистондеацетилазу-2 и блокируют



гистонацетилтрансферазу. В результате подавляется активность генов, отвечающих за воспаление в дыхательных путях и активацию клеток, принимающих участие в иммунном ответе и аллергических реакциях. Активируя гистондеацетилазу-2, ГКС выступают в качестве антагонистов транскрипционного фактора NF-каппа-В, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [7, 8].

В конечном итоге ГКС контролируют активность примерно 200 генов. Репрессия генов, важных для воспалительных реакций (гены цитокинов, медиаторов воспаления, факторов адгезии), приводит к затуханию воспалительных процессов в дыхательных путях. Кроме того, под воздействием ГКС активируются гены, отвечающие за синтез противовоспалительных факторов.

Эффекты ГКС, опосредованные через регуляцию активности генов, получили название геномных. Они проявляются через 16–24 часа после назначения препарата, то есть тогда, когда регуляция активности генов проявляется на уровне биосинтеза белка [9]. Устойчивый лечебный эффект достигается спустя месяцы лечения. Ряд факторов могут способствовать уменьшению противовоспалительного действия ГКС, что актуально примерно для четверти больных БА. Например, курение блокирует фермент гистондеацетилазу-2, который необходим для подавления активности «генов воспаления» [10, 11]. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов также снижают активность ГКС: при этом активируются ферменты, фосфолирирующие ГКС-рецепторы [12]. Снижение активности ГКС преодолевается назначением более

высоких доз. Истинная ГКС-резистентность, связанная с мутациями ГКС-рецепторов, встречается крайне редко.

Кроме внутриклеточных рецепторов, ГКС могут взаимодействовать с рецепторами и ионными каналами на поверхности клеток. Например, сразу после ингаляции ГКС блокируют каналы экстраклеточных транспортеров моноаминов (ЕМТ-каналы) [13]. Эти каналы служат для транспорта катехоламинов и бета-агонистов в цитоплазму, где они разрушаются под воздействием катехоламинметилтрансферазы. Блокируя ЕМТ-каналы, ГКС повышают активность бета-агонистов, усиливая их бронхолитическое действие. Кроме того, ГКС уже через 15 минут после ингаляции снижают объем кровотока в капиллярах [14].

У больных, которые получают бета-2-агонисты длительное время и/или в высоких дозах, чувствительность бета-2-адренорецепторов значительно снижается. Например, в случае приема короткодействующих бета-2-агонистов в течение недели чувствительность бета-2-адренорецепторов снижается примерно на 20%, а при назначении длительно действующих бета-2-агонистов больным ХОБЛ ответ на лечение за год уменьшается на 50%. Еще одним внегеномным эффектом ГКС является увеличение чувствительности бета-2-адренорецепторов. ГКС дозозависимо увеличивают активность бета-2-агонистов, в том числе и при длительном приеме, что является одним из важных аргументов для назначения ГКС и бета-2-агонистов в виде комбинированных препаратов [7].

Благодаря внегеномным эффектам ингаляционные ГКС, назначенные больным при обострениях

БА, могут оказывать положительное влияние на показатели спирометрии уже в первые часы после применения [15].

Соотношение «доза – эффект»

Доза ингаляционных ГКС подбирается в зависимости от уровня контроля над астмой. Обычно лечение начинают с низких доз¹. Если такая терапия позволяет поддерживать обычный уровень физической активности, нормальные показатели спирометрии и практически полное отсутствие симптомов², больной должен продолжать принимать ГКС в низких дозах. В противном случае дозу препарата следует увеличить или усилить терапию путем присоединения препаратов других групп: бета-2-агонистов длительного действия или антилейкотриеновых препаратов.

В целом присоединение дополнительных препаратов более оправдано, нежели увеличение дозы ингаляционного ГКС. Например, в ходе клинических исследований было показано, что увеличение дозы ингаляционного ГКС в четыре раза почти не сопровождается улучшением уровня контроля над БА, в то время как присоединение формотерола (бета-2-агонист длительного действия) позволяет увеличить число бессимптомных дней почти наполовину, не прибегая к увеличению дозы ингаляционного ГКС [6, 17].

Было также показано, что вклад низких доз в общий эффект ингаляционных ГКС преобладает над вкладом высоких доз. Так, флутиказона пропионат (ФП) в дозе 250 мкг обеспечивает 90% от максимального эффекта, который можно наблюдать при назначении максимальной дозы препарата (1000 мкг в день) [18]. Другой ингаляционный ГКС будесонид в дозе 320 мкг обеспечивает 80%

¹ Альтернативный подход, который обычно используется у больных, перенесших обострение: начать лечение с высокой дозы и потом постепенно снижать дозу до минимального уровня, способного поддерживать контроль над астмой. Оба подхода (назначение высокой дозы с последующим снижением или назначение низкой дозы и повышение дозы по необходимости) демонстрируют одинаковый терапевтический эффект [16].

² Допускается появление симптомов в дневные часы не чаще двух раз в неделю, при этом потребность в бронхолитиках короткого действия для купирования симптомов также не должна превышать двух раз в неделю, а симптомы в ночные часы должны отсутствовать.

пульмонология

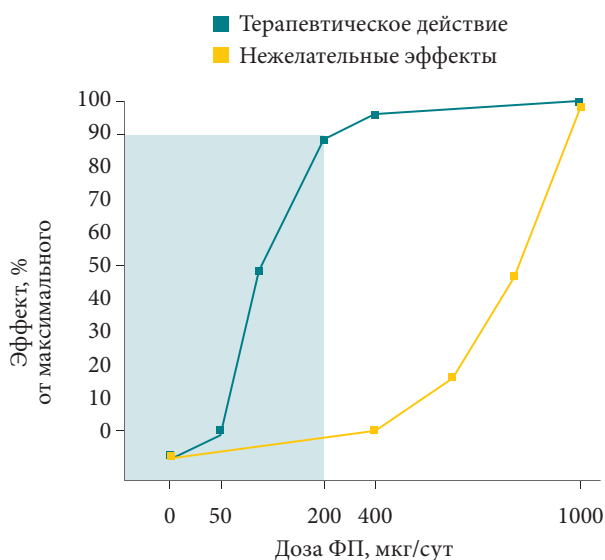


Рис. 1. График «доза – эффект» (на примере флутиказона пропионата (ФП))

своего максимального эффекта [19]. Таким образом, повышение до средних и высоких доз увеличивает эффективность лечения ГКС всего на 10–20%, но сопровождается существенным увеличением риска нежелательных эффектов, связанных с применением ингаляционных ГКС (рис. 1) [18, 20]. Тем не менее высокие дозы ингаляционных ГКС применяются у больных с тяжелой бронхообструкцией, то есть в том случае, когда доставка препаратов в дыхательные пути резко снижена из-за сужения бронхов. Согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой), терапия высокими дозами ингаляционных ГКС показана только в тех случаях,

когда контроль над БА не может быть достигнут при назначении комбинации средних доз ГКС с бета-2-агонистами длительного действия. При этом продолжительность лечения высокими дозами ГКС не должна превышать 3–6 месяцев [21].

Применение высоких доз ингаляционных ГКС (через небулайзер) при обострении БА, напротив, является достаточно безопасным, так как курс терапии ограничен коротким (7–10 суток) промежуточным временем. При этом безопасность ингаляционных ГКС существенно выше по сравнению с назначением ГКС для приема внутрь. Например, 1 мг суспензии будесонида для ингаляции через небулайзер³ по клинической эффективности соответствует примерно 33 мг преднизолона для приема внутрь (6,5 таблеток), а риски нежелательных эффектов при применении одинаково эффективных доз будесонида и преднизолона соотносятся как риски при приеме 1 мг будесонида и 8,6 мг преднизолона (примерно полторы таблетки) [22, 23]. Таким образом, при терапии обострений БА будесонид характеризуется существенно более высоким профилем безопасности по сравнению с преднизолоном. Объясняется это тем, что после ингаляции будесонида системного кровотока достигает только 6,5% дозы (у детей) и 14% дозы (у взрослых) [24], в то время как весь принятый больным преднизолон, прежде чем попасть в дыхательные пути, оказывается в крови больного.

Таблица 1. Эквивалентные суточные дозы (мкг) ингаляционных ГКС для взрослых и детей старше 12 лет

Препарат	Применение один раз в день	Низкая суточная доза	Средняя суточная доза	Высокая суточная доза
БДП-СФС	–	200–500	> 500–1 000	> 1000
БДП-НФА	–	100–250	> 250–500	> 500–1000
Флутиказона пропионат	–	100–250	> 250–500	> 500–1000
Будесонид	одобreno	200–400	> 400–800	> 800–1600
Циклесонид	одобreno	80–160	> 160–320	> 320–1280
Мометазона фураат	одобreno	200	≥ 400	≥ 800

ГКС – глюкокортикостероиды, БДП – беклометазона дипропионат.

Таблица 2. Эквивалентные суточные дозы (мкг) ингаляционных ГКС для детей старше 5 лет

Препарат	Применение один раз в день	Низкая суточная доза	Средняя суточная доза	Высокая суточная доза
БДП-СФС	–	100–200	> 200–400	> 400
Флутиказона пропионат	–	100–200	> 200–500	> 500
Будесонид	одобreno	100–200	> 200–400	> 400
Циклесонид	одобreno	80–160	> 160–320	> 320
Мометазона фураат	одобreno	100	≥ 200	≥ 400

ГКС – глюкокортикостероиды, БДП – беклометазона дипропионат.

Эквивалентные дозы ГКС

Все ингаляционные ГКС при терапии БА оказывают сходное терапевтическое влияние на процессы воспаления в дыхательных путях. Но из-за различий в активности препаратов лечебный эффект достигается при использовании разных доз. Кроме того, уровень депозиции препарата в дыхательных путях зависит от средства доставки. Например, новые бес-

³ При обострениях астмы суспензия будесонида применяется в дозах от 1 до 4 мг/сут.



фреоновые дозированные аэрозоли, содержащие гидрофторалкан (hydrofluoroalkane, HFA), доставляют в дыхательные пути примерно в два раза больше препарата по сравнению с традиционными аэрозолями, в которых использовался хлорфторуглерод (chlorfluorcarbon, CFC). Для перевода больных с одного препарата на другой используются таблицы эквивалентных (то есть оказывающих одинаковое лечебное действие) доз ГКС. В таблицах 1–3 представлены эквивалентные дозы ингаляционных ГКС для взрослых, детей и дозы суспензии будесонида для базисной терапии БА у детей разного возраста.

Нежелательные лекарственные реакции ингаляционных ГКС

Риск появления и выраженность нежелательных лекарственных реакций увеличиваются пропорционально дозе ГКС и продолжительности лечения. К числу нежелательных эффектов относят орофарингеальный кандидоз, изменение тембра голоса (дисфония), угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (угнетение синтеза кортизола и острая надпочечниковая недостаточность при внезапной отмене ГКС), различные проявления синдрома Кушинга, снижение костной плотности (у взрослых), развитие катаракты (у пожилых) и глаукомы, появление капиллярпатий и истончения кожного покрова.

После ингаляции значительная часть препарата остается в полости рта. Если больной не использует спейсер (применение этого устройства существенно снижает орофарингеальную депозицию ГКС) и не полощет рот после ингаляции, то часть дозы, которая задержалась в полости рта, проглатывается и может поступить в системный кровоток через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (рис. 2) [25]. Кроме того, определенная часть препарата абсорбируется в капиллярах бронхов и альвеол и также поступает в системный кровоток.

Таким образом, безопасность препарата для больного зависит от целого ряда фармакокинетических параметров. В первую очередь речь идет о биодоступности в ЖКТ. В этом отношении наиболее безопасными средствами являются препараты с биодоступностью менее 1% (табл. 4) [26]: ФП, циклесонид и мометазона фураат. Кроме того, большое значение имеет поступление ГКС в кровь через легкие. Препараты, способные задерживаться в легких, благодаря образованию эфиров с жирными кислотами (будесонид и циклесонид) в меньшей степени проникают в системный кровоток [27]. Эстерификация ингаляционных ГКС обеспечивает более длительную депозицию препаратов в клетках бронхиального эпителия, в результате такие препараты, как будесонид и циклесонид, могут назначаться один раз в день при лечении больных с легким течением БА.

Кроме того, циклесонид является пролекарством, обладающим очень низкой ГКС-активностью. В тканях легких он метаболизируется до своего активного метаболита дезциклесонида, который

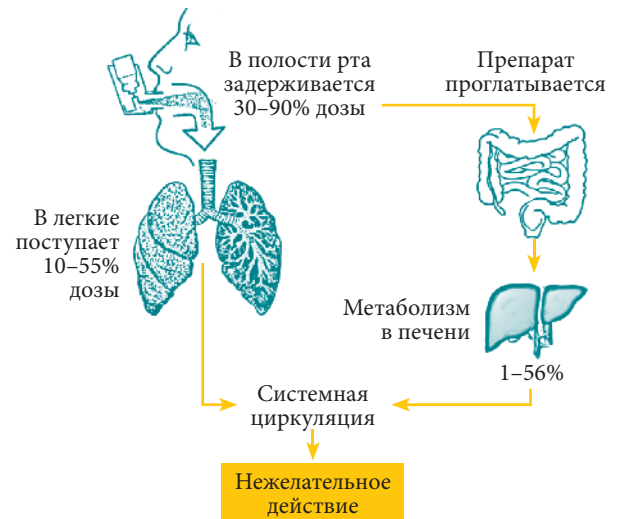


Рис. 2. Пути распределения ингаляционного ГКС в организме больного

Таблица 3. Эквивалентные суточные дозы (мкг) будесонида суспензии для базисной терапии бронхиальной астмы у детей, в зависимости от возраста

Возраст	Низкая суточная доза	Средняя суточная доза	Высокая суточная доза
0,5–4 года	250–500	> 500–1000	> 1000
5–11 лет	500	1000	> 2000

ГКС – глюкокортикостероиды, БДП – беклометазона дипропионат.

Таблица 4. Основные параметры фармакокинетики ингаляционных ГКС

Параметр	БДП/БМП	Будесонид	ФП	ЦИК/дезЦИК	МФ
Биодоступность при приеме внутрь, % от дозы	< 1 (БДП) 26 (БМП)	11	< 1	< 1 (ЦИК) < 1 (дезЦИК)	< 1
Активация <i>in situ</i>	частично	нет	нет	есть	нет
Активный метаболит	БМП	нет	нет	дезЦИК	нет
Эстерификация	нет	есть	нет	есть	нет
Относительная аффинность к ГКС-рецептору (аффинность дексаметазона принята за 100)	53 (БДП) 1345 (БМП)	935	1800	12 (ЦИК) 1200 (дезЦИК)	1235
Свободная фракция препарата в плазме, %	13 (БДП)	12	10	1	1
Период полувыведения, ч	0,5 (БДП) 2,7 (БМП)	2,8	7,8	0,36 (ЦИК) 3,4 (дезЦИК)	4,5
Объем распределения, л	20 (БДП) 424 (БМП)	183	318	207 (ЦИК) 897 (дезЦИК)	
Системный клиренс, л/ч	15 (БДП) 120 (БМП)	84	69	142 (ЦИК) 228 (дезЦИК)	53,5

ГКС – глюкокортикостероиды, БДП – беклометазона дипропионат, БМП – беклометазона монопропионат, ФП – флутиказона пропионат, ЦИК – циклесонид, дезЦИК – дез-изобутирил-циклесонид; МФ – мометазона фураат.



Таблица 5. Сравнительная характеристика ГКС-препаратов для небулайзерной терапии*

Характеристика	Пульмикорт суспензия	Буденид Стери-Неб	Кленил УДВ
<i>Показатели фармакокинетики</i>			
Действующее вещество	Будесонид микронизированный	Будесонид	БДП
Системная биодоступность, % от дозы ■ взрослые ■ дети	14 [24] 6,5 [24]	15 нет данных	20–25 нет данных
Период полувыведения, ч	–	2–2,8	0,5 (БДП) 2,7 (Б-17-МП)
Связь с белками, %	90	85–90	87
C_{max} , нмоль/л	< 2 [33]	3,5	
Объем распределения, л	183 [26]	183 [26]	424 [26]
Системный клиренс, л/мин	1,2	0,5	нет данных
<i>Показания</i>			
Поддерживающая терапия астмы	одобрена	одобрена	одобрена
Терапия тяжелых обострений астмы	одобрена	не одобрена	не одобрена
Поддерживающая терапия ХОБЛ	одобрена	одобрена	не одобрена
Терапия стенозирующего ларинготрахеита (ложный круп)	одобрена	не одобрена	не одобрена
Терапия у беременных	одобрена	с осторожностью	противопоказана
Терапия при лактации	одобрена	с осторожностью	противопоказана
Терапия у детей	с 6 месяцев	с 12 месяцев	с 6 лет

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, БДП – беклометазона дипропионат, Б-17-МП – будесонид-17-монопропионат.

* Адаптировано по [30] с дополнениями.

примерно в 100 раз активнее исходного циклесонида. Поскольку активация циклесонида происходит в тканях респираторного тракта, а не в системном кровотоке, этот процесс значительно повышает безопасность терапии [28].

Существенное значение имеют такие показатели, как период полувыведения и системный клиренс: чем короче период полувыведения и выше системный клиренс – тем более безопасным представляется ингаляционный ГКС (табл. 4) [26].

Одним из наиболее безопасных ингаляционных ГКС является будесонид. Благодаря способности к эстерификации, короткому периоду полувыведения, высокому сис-

темному клиренсу этот препарат может назначаться у детей (с возраста 6 месяцев) и беременных, страдающих БА [29]. Будесонид секретируется в грудное молоко в ничтожных количествах. Это единственный ГКС, для которого была убедительно доказана безопасность применения при грудном вскармливании [30].

Препараты для небулайзерной терапии

В Российской Федерации в настоящее время доступны три ГКС-препарата для небулайзерной терапии: Пульмикорт суспензия (будесонид – оригинальный препарат), Буденид Стери-Неб (будесонид – генерический препарат)

и Кленил УДВ (беклометазона дипропионат, БДП).

Несмотря на то что Пульмикорт суспензия и Буденид Стери-Неб содержат одно и то же действующее вещество (будесонид), эти препараты существенно отличаются по своим фармацевтическим свойствам и параметрам фармакокинетики. Во-первых, Пульмикорт суспензия содержит микронизированные (то есть дополнительно измельченные до размера 2–3 микрон) кристаллы будесонида, что обеспечивает оптимальное распределение препарата в дыхательных путях.

Во-вторых, плазменная пиковая концентрация Пульмикорта суспензии после ингаляции через не-

ПРОСТО



**ОДИН ИНГАЛЯТОР
для поддерживающей
и симптоматической
терапии
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**



СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler) Регистрационный номер: П N013167/01. (Изменение №1) от 16.04.2012; ЛСП-002623/07(Изменение №1) от 16.04.2012.

Торговое название: Симбикорт® Турбухалер® **Лекарственная форма:** Порошок для ингаляций дозированный **Состав:** Каждая доставленная доза [доза, выходящая из мундштука] содержит в качестве активных веществ: будесонида 80 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонида 160 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонида 320 мкг и формотерола фумарата дигидрата 9 мкг. **Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат.

Показания к применению: Бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). **ХОБЛ.** Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ1 <50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе. Детский возраст до 6-ти лет при применении будесонида/формотерола 80/4,5/мкг и 160/4,5/мкг. Детский возраст до 12-ти лет при применении будесонида/формотерола 320/9/мкг. С осторожностью: туберкулез легких (активная и неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитом, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTc – интервала). **Применение во время беременности и кормления грудью:** Нет клинических данных об использовании Симбикорта® или совместного использования формотерола и будесонида во время беременности. Во время беременности Симбикорт® следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы. Неизвестно, проникает ли формотерол или будесонид в грудное молоко женщин. Симбикорт может быть назначен кормящим женщинам, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка.

Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. **А.** Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1 – 2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. **В.** Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается ещё 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. Дети до 12 лет: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза не рекомендован детям до 12 лет в виду отсутствия клинических данных. **ХОБЛ.** Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Взрослые: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза 1 ингаляция два раза в день. Дети до 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® не рекомендован детям до 6 лет. **Побочное действие:** На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β2-адреномиметиков нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. **Форма выпуска:** Порошок для ингаляций дозированный 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза, содержащий 60 или 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

СИМ-003-003-13
Регистрация

**Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ООО “АстраЗенека Фармасьютикалз” по адресу:
125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр.1, тел: +7 (495) 799 56 99. Факс: +7 (495) 799 56 98**



булайзер не превышает 2 нмоль/л (у Буденида Стери-Неб пиковая концентрация почти в 2 раза выше: 3,5 нмоль/л) (табл. 5) [31]. После ингаляций Пульмикорта и Буденида в системный кровоток поступает примерно одинаковое количество препарата (14–15% от дозы). Однако после ингаляций Пульмикорта суспензии будесонид быстрее поступает в кровь и быстрее выводится из организма: системный клиренс (способность организма полностью «очистить» определенный объем крови от препарата за единицу времени) у Пульмикорта суспензии в 2,4 раза выше, чем у Буденида. Следовательно, Пульмикорт более безопасен в отношении системных нежелательных эффектов, чем Буденид, так как риск нежелательных эффектов (например, подавление функции надпочечников) в первую очередь зависит от продолжительности циркуляции ГКС в плазме.

Благодаря более высокому профилю безопасности Пульмикорт можно назначать детям младшего возраста (с 6 месяцев, в то время как Буденид назначается с 12 месяцев). Кроме того, Пульмикорт – это единственный ингаляционный ГКС, который можно назначать беременным и кормящим женщинам.

В сравнении с Буденидом Пульмикорт имеет более широкие показа-

ния, включая терапию стенозирующего ларинготрахеита (ложный круп), что важно для оказания неотложной помощи в детской практике.

Режим дозирования Буденида Стери-Неб у взрослых предусматривает назначение препарата только в виде поддерживающей терапии до 4 мг/сут, в то время как терапия обострений БА требует применения более высоких доз ГКС. При назначении Пульмикорта имеется возможность применения препарата в дозах выше 4 мг/сут для купирования тяжелых обострений БА. Таким образом, Пульмикорт суспензия отличается от Буденида Стери-Неб следующими параметрами:

- лучший профиль безопасности (выше системный клиренс);
- более широкие показания (включая ложный круп);
- возможность применения у детей с 6 месяцев, а также при беременности и лактации;
- возможность применения для терапии тяжелых обострений БА.

По сравнению с препаратами, содержащими будесонид, Кленил УДВ (действующее вещество беклометазона дипропионат) отличается узким профилем использования: препарат не одобрен для терапии тяжелых обострений БА, ХОБЛ, ложного крупа, противо-

показан при беременности и лактации. У детей Кленил может применяться только с 6 лет.

Беклометазона дипропионат абсорбируется в системный кровоток более активно, чем будесонид. Значительная часть препарата, поступившего в кровь, представлена активным метаболитом БДП – будесонид-17-монопропионатом (Б-17-МП), который обладает в 25 раз более высокой ГКС-активностью, чем БДП. При этом системная биодоступность Б-17-МП достигает 62% [32].

Б-17-МП активно накапливается в тканях организма: объем распределения в тканях у Б-17-МП (424 л) существенно выше по сравнению с будесонидом (183 л). Приведенные данные позволяют считать Кленил существенно менее безопасным по сравнению с будесонидом.

В целом из имеющихся в России глюкокортикостероидов для небулайзерной терапии наиболее рациональным выбором для стационарной помощи и льготного лекарственного обеспечения амбулаторных больных представляется Пульмикорт суспензия, так как именно этот препарат обладает лучшим профилем безопасности и наиболее универсальными показаниями для терапии больных БА и ХОБЛ. Кроме того, это единственный ГКС, одобренный для терапии ложного крупа. ☺

Литература

1. Barnes P.J. Corticosteroids: the drugs to beat // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 533. № 1–3. P. 2–14.
2. Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. № 1. P. 143–178.
3. Barnes P.J. Corticosteroid effects on cell signaling // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. № 2. P. 413–426.
4. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahntela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial // J. Allergy Clin. Immunol. 1992. Vol. 90. № 1. P. 32–42.
5. Jackson D.J., Sykes A., Mallia P. et al. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128. № 6. P. 1165–1174.
6. Pauwels R.A., Löfdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 20. P. 1405–1411.
7. Barnes P.J. Pharmacologic Principles // Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. P. 159–199.
8. Payne A.S., Freishtat R.J. Conserved steroid hormone homology converges on nuclear factor κB to modulate inflammation in asthma // J. Invest. Med. 2012. Vol. 60. № 1. P. 13–17.
9. Rodrigo G.J. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation // Chest. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1301–1311.
10. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al. Cigarette



- smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 168. № 11. P. 1308–1311.
11. Ito K., Lim S., Caramori G. et al. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. № 6. P. 1110–1112.
 12. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 25. № 3. P. 552–563.
 13. Horvath G., Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 1. P. 172–187.
 14. Kumar S.D., Brieva J.L., Danta I. et al. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. № 3. Pt 1. P. 918–921.
 15. Engel T., Dirksen A., Heinig J.H. et al. Single-dose inhaled budesonide in subjects with chronic asthma // *Allergy.* 1991. Vol. 46. № 7. P. 547–553.
 16. Powell H., Gibson P.G. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. № 2. CD004109.
 17. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. № 8. Pt 1. P. 1392–1397.
 18. Holt S., Suder A., Weatherall M. et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis // *BMJ.* 2001. Vol. 323. № 7307. P. 253.
 19. Masoli M., Holt S., Weatherall M. et al. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. № 4. P. 552–558.
 20. Powell H., Gibson P.G. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach // *Med. J. Aust.* 2003. Vol. 178. № 5. P. 223–225.
 21. Global strategy for asthma management and prevention (GINA) // www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf
 22. Toogood J.H. Efficiency of inhaled versus oral steroid treatment of chronic asthma // *N. Engl. Reg. Allergy Proc.* 1987. Vol. 8. № 2. P. 98–103.
 23. *Advances in the Use of Inhaled Corticosteroids* / Ed. by R. Ellul-Micallef, W.K. Lam, J.H. Toogood. Hong Kong: Excerpta Medica, 1987. P. 140–149.
 24. Jackson V. Pulmicort. International Product Monograph. AstraZeneca Global, 2008.
 25. Allen D.B., Bielory L., Derendorf H. et al. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112. № 3. Suppl. P. S1–S40.
 26. Cerasoli F. Jr. Developing the ideal inhaled corticosteroid // *Chest.* 2006. Vol. 130. № 1. Suppl. P. 54S–64S.
 27. Edsbäcker S., Brattsand R. Budesonide fatty-acid esterification: a novel mechanism prolonging binding to airway tissue. Review of available data // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. Vol. 88. № 6. P. 609–616.
 28. Nave R., Meyer W., Fuhs R. et al. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 18. № 6. P. 390–396.
 29. Källén B., Rydhstroem H., Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 93. № 3. P. 392–395.
 30. Fält A., Bengtsson T., Kennedy B.M. et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 4. P. 798–802.
 31. Инструкции по медицинскому применению препаратов Пульмикорт суспензия, Буденид Стери-Неб, Кленил УДВ.
 32. Daley-Yates P.T., Price A.C., Sisson J.R. et al. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 51. № 5. P. 400–409.
 33. Bisgaard H., Nikander K., Munch E. Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92. № 1. P. 44–49.

Comparison of inhaled corticosteroids

V.V. Arkhipov, V.K. Prozorova, D.Ye. Arkhipova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University' of the Ministry of Health of Russia, Department of Clinical Pharmacology and Introduction to Internal Medicine

Contact person: Vladimir Vladimirovich Arkhipov, arkhipov@gmx.us

Pharmacological properties of inhaled corticosteroids (ICS) are reviewed. Budesonide is an ICS with a very favourable safety profile due to marked esterification capacity, short half-life period and high systemic clearance. Pulmicort suspension (budesonide) is recommended as a drug of choice for nebulization therapy of asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and catarrhal croup.

Key words: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, nebulization therapy, adverse drug reactions, Pulmicort suspension



ГБОУ ВПО
«Казанский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

Мометазона фууроат в лечении больных бронхиальной астмой

А.А. Визель, И.Ю. Визель

Адрес для переписки: Александр Андреевич Визель, lordara@inbox.ru

В обзоре представлена доказательная база эффективности и безопасности нового ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) мометазона фууроата с инновационной системой доставки Твистхейлер. Проанализированы данные исследований эффективности мометазона фууроата в сравнении с плацебо и другими ИГКС при бронхиальной астме у взрослых и детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, мометазона фууроат

Мометазона фууроат (МФ) – высокоаффинный топический глюкокортикостероид – хорошо известен российским врачам разных специальностей. Им пользуются дерматологи и аллергологи в виде крема, мази и лосьона Элоком (зарегистрированы в России в 2008 и 2009 гг.) для ослабления и ликвидации воспалительных явлений и зуда при дерматозах, поддающихся глюкокортикостероидной терапии, у взрослых и детей в возрасте от 2 лет. Другая топическая форма мометазона – назальный дозированный спрей Назонекс (зарегистрирован в 2009 г.) – показана при сезонном круглогодичном аллергическом рините у взрослых и детей старше 2 лет, при синуситах у взрослых и детей

старше 12 лет (в составе комбинированной терапии), а также при полипозе носа. МФ, назначенный внутрь в дозе 200 мкг в течение 2 месяцев, эффективен при лечении эозинофильного эзофагита, что было показано в пилотном исследовании [1].

В настоящее время в практику пульмонолога и аллерголога вошла новая топическая форма МФ – Асманекс с многодозным порошковым ингалятором Твистхейлер [2]. К 2011 г. мометазона фууроат для лечения БА был зарегистрирован в 40 странах мира, причем в США в 2005 г. его применение было разрешено у пациентов с 12 лет, а с 2008 г. – с 4 лет [3].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) на сегодняшний день считаются основными проти-

вовоспалительными препаратами для контроля течения бронхиальной астмы (БА). Эта позиция изложена в отечественных национальных рекомендациях для взрослых и детей, в международной инициативе GINA 2011 (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой) [4], в рекомендациях международной группы экспертов EPR (Expert Panel Report) и Национальной программе США по обучению пациентов с БА и профилактике БА (National Asthma Education and Prevention Program, NAEPP). В настоящее время при БА рекомендуются беклометазона дипропионат, будесонид, флунизолид, триамцинолона ацетонид, флутиказона пропионат, циклесонид и мометазона фууроат. На основании данных о сравнительной эффективности препаратов эксперты разработали таблицу эквивалентных доз ИГКС, пример которой для взрослых мы приводим в этой статье (таблица) [4].

Исследования МФ у взрослых

Препарат имеет достаточную доказательную базу, основанную на большом количестве клинических исследований, часть из которых включена в настоящий обзор. Отметим, что в исследованиях



МФ применяли в дозирующем аэрозольном ингаляторе (ДАИ) и порошковом ингаляторе (ДПИ), один и два раза в день, в сравнении и в сочетании с другими препаратами.

Аллергологи из Калифорнии в 2006 г. опубликовали обзор 57 публикаций, посвященных лечению БА с помощью МФ. Проведенные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что МФ-ДПИ, назначенный в вечернее время один раз в сутки (200 или 400 мкг), был эффективен у больных БА легкого и среднетяжелого течения, которые ранее получали только короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА) или находились на поддерживающей терапии другими ИГКС. У больных с БА тяжелого течения МФ-ДПИ в дозе 400 мкг 2 раза в сутки позволял отказаться от применения или значительно снижал дозу системных глюкокортикостероидов при улучшении функции легких, симптомов БА и качества жизни [5, 6]. Было сделано заключение о том, что МФ обеспечивает врачей первичного звена и специалистов безопасным, эффективным и удобным препаратом для лечения БА [6].

МФ был изучен в отдельном исследовании, проведенном в Великобритании, при неэозинофильной БА, которая может быть резистентной к ИГКС. В сравнении с плацебо при 8-недельной ингаляционной терапии МФ произошло улучшение результата теста с метахолином и улучшение качества жизни, связанного с БА неэозинофильной природы [7].

Американские исследователи обобщили результаты двух 12-недельных РКИ МФ-ДПИ при применении вечером 400 мкг один раз в сутки (286 больных) и 200 мкг два раза в сутки (400 больных) у пациентов, которые ранее получали ИГКС. МФ-ДПИ в суточной дозе 400 мкг (за 1 или 2 ингаляции) приводил к достоверному улучшению качества жизни у больных с персистирующей БА [8].

Новозеландские исследователи провели метаанализ 2533 случаев

Таблица. Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у взрослых[†]

Препарат	Низкие суточные дозы, мкг	Средние суточные дозы, мкг	Высокие суточные дозы, мкг [‡]
Беклометазона дипропионат			
▪ ХФУ	100–250	> 500–1000	> 1000–2000
▪ ГФА	200–500	> 250–500	> 500–1000
Будесонид*	200–400	> 400–800	> 800–1600
Циклесонид*	80–160	> 160–320	> 320–1280
Флунизолид	500–1000	> 1000–2000	> 2000
Флутиказон	100–250	> 250–500	> 500–1000
Мометазона фураат*	200–400	> 400–800	> 800–1200
Триамцинолона ацетонид	400–1000	> 1000–2000	> 2000

ХФУ – хлорфторуглерод, ГФА – гидрофторалканы.

[†] Сопоставления препаратов основаны на данных об их сравнительной эффективности.

[‡] Пациенты, которым, по мнению врача, показаны высокие дозы препаратов (за исключением коротких курсов высокодозной терапии), должны быть направлены к специалисту для подбора замены такой терапии адекватными комбинациями поддерживающих препаратов. Максимальные рекомендуемые дозы определены произвольно, но их длительное применение сопровождается повышенным риском системных побочных эффектов.

* Зарегистрированы для применения один раз в сутки у пациентов с легким течением бронхиальной астмы.

БА из 9 исследований и оценили эффективность применения МФ один раз в день и в зависимости от дозы МФ у больных БА. Не было выявлено преимуществ двукратного дозирования МФ перед однократным (с разницей в пулах в 0,02 л, 95% доверительный интервал (ДИ) (-0,06)–(-0,10)) в отношении изменения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с исходным значением. Увеличение ОФВ₁ при применении дозы 400 мкг было более выраженным, чем при применении 200 мкг, с разницей между пулами в 0,09 л (95% ДИ 0,04–0,13) [9].

В Финляндии было проведено 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование применения 400 мкг МФ один раз в сутки, в которое было включено 144 пациента с симптомами со стороны нижних дыхательных путей, указывающих на БА. По сравнению с плацебо применение МФ привело к улучшению утренних симптомов к 8-й неделе. Утренняя и вечерняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) после применения МФ увеличилась в сравнении с плацебо, одновременно умень-

шались количество эозинофилов и уровень эозинофильного катионного белка в индуцированной мокроте [10].

Сопоставление с другими ИГКС

Входящий в практику новый препарат обязательно должен быть как минимум не хуже аналогов. Влияние 400 мкг МФ-ДПИ 1 раз в день на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему сопоставляли с влиянием при использовании ДАИ беклометазона дипропионата (БД-ДАИ) 2 раза в день. Среднее снижение относительно исходных значений площади под кривой 24-часовой концентрации кортизола сыворотки крови АUC(0–24) у получавших МФ-ДПИ было достоверно ниже в сравнении с БД-ДАИ, доставленного как с помощью фреонового, так и бесфреонового ДАИ. Отмечена тенденция к более высоким значениям утренней и вечерней ПСВ у пациентов, получавших МФ-ДПИ, в сравнении с БД-ДАИ. Авторы сделали заключение о том, что МФ-ДПИ в меньшей степени влияет на уровень кортизола крови, чем БД-ДАИ в виде фреонового или бесфреонового ингалятора [11].



Аналитики из Нью-Йорка (США) провели ретроспективный анализ лечения 1273 больных БА легкого течения в возрасте от 12 до 65 лет с применением МФ-ДПИ и БД-ДАИ за период 2005–2008 гг. Мультивариантный анализ показал, что в когорте, получавшей МФ-ДПИ, исходы были лучше, чем среди получавших БД-ДАИ, включая лучшую приверженность лечению (29,5% против 20,2% соответственно, $p < 0,001$), меньшую частоту обострений (в среднем 0,12 против 0,19, $p = 0,002$) и снижение потребления баллончиков КДБА (в среднем 0,9 против 1,1 соответственно, $p < 0,001$) [12].

Во Франции было проведено многоцентровое РКИ, в котором в 4 группах сопоставили эффекты МФ-ДПИ (100, 200 и 400 мкг 2 раза в день) и будесонида Турбухалер 400 мкг 2 раза в день при их применении в течение 12 недель. Изменения ОФВ₁ были достоверно более выражены ($p < 0,05$) при применении МФ 200 и 400 мкг 2 раза в день, чем будесонида. Достоверные преимущества МФ 200 и 400 мкг были установлены и по таким параметрам, как результаты пикфлоуметрии, симптомы БА и частота применения КДБА. Эффективность МФ-ДПИ 200 мкг 2 раза в день была сопоставима с эффективностью будесонида Турбухалера 400 мкг 2 раза в день. Частота развития кандидоза полости рта была не выше 3% в каждой из групп. Все режимы лечения переносились хорошо [13].

Аллергологи из Калифорнии провели сравнение эффективности и безопасности ингаляций МФ-ДПИ один раз в сутки и однократной ингаляции через ДПИ будесонида и плацебо при лечении 262 больных персистирующей БА среднетяжелого течения, применявших ранее ИГКС 2 раза в день. Процент прироста ОФВ₁ к конечной точке исследования был достоверно выше ($p < 0,01$) при применении МФ-ДПИ 440 мкг (8,9%), чем при лечении будесонидом-ДПИ 400 мкг (2,1%) или плацебо (-3,9%). МФ-ДПИ имел также статистически значимые

преимущества в отношении утренней и вечерней ПСВ, частоты применения КДБА альбутерола, количества дней без симптомов БА и оцененного врачами ответа на лечение в сравнении с будесонидом и плацебо ($p < 0,05$). Оба вида активной терапии переносились хорошо [14].

В Великобритании было проведено 8-недельное РКИ, в котором сопоставляли эффективность и безопасность 400 мкг МФ-ДПИ в вечернее время и ДАИ флутиказона пропионата (ФП) 2 раза в день по 125 мкг у 167 взрослых и подростков, ранее получавших ФП. Улучшение ОФВ₁ было отмечено на втором визите в обеих группах. Это улучшение сохранялось спустя 4 и 8 недель. Средний процент изменений ОФВ₁ в конечной точке в сравнении с исходной был 4,58% при применении МФ-ДПИ и 6,98% – ФП-ДАИ ($p = 0,35$). В конечной точке клиническое улучшение состояния в группе терапии МФ-ДПИ врачи отметили у 62% пациентов, а в группе ФП – у 47% пациентов ($p = 0,007$). Среди больных, получавших МФ-ДПИ, 24,8% отметили, что ингалятор им понравился, а среди использовавших ФП-ДАИ – 22,4% ($p = 0,01$). Оба типа лечения больные переносили хорошо [15].

Аналитики из Нью-Йорка (США) оценили приверженность терапии и уровень контроля БА при сравнении МФ-ДПИ один раз в сутки с ФП два раза в сутки у подростков и молодых взрослых пациентов (12–25 лет) в течение 2005–2008 гг. Пациенты в анализе были отобраны в две соответствующие по исходным показателям приверженности группы в соотношении 1:1. После выравнивания по основным критериям в подгруппах (по 692 пациента в каждой, средний возраст 16 лет) приверженность лечению оценивали по количеству отпущенных по рецепту препаратов и числу дней приема препарата. В обоих случаях приверженность терапии была достоверно выше среди получавших МФ-ДПИ в сравнении с ФП – 23,5% против 14,5% ($p < 0,0001$)

и 2,7 против 1,91 ($p < 0,0001$) соответственно. Среднее количество баллончиков КДБА было достоверно меньше среди применявших МФ-ДПИ, чем ФП (1,04 против 1,40; $p < 0,0001$). В то же время не отмечено достоверной разницы по числу обострений БА. Был сделан вывод о том, что у подростков и молодых взрослых применение МФ-ДПИ сопровождается более высокими показателями приверженности терапии и связано с меньшей частотой использования КДБА, чем при применении ФП [16].

Исследователи из Огайо (США) отметили, что вопреки рекомендациям NAEPР, согласно которым монотерапия малыми дозами ИГКС является наиболее приемлемой для больных с легкой персистирующей БА, многие больные получают комбинации длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) и ИГКС. Был проведен ретроспективный анализ баз данных пациентов за 365 дней. После выравнивания были проанализированы 2 когорты пациентов (по 4094 в каждой): получавших МФ или комбинацию «ФП + салметерол» (С/ФП). Оказалось, что на получавших МФ было произведено меньше расходов, чем на получавших С/ФП (2136 против 2315 долл. США соответственно; $p < 0,001$), в группе МФ были ниже фармацевтические затраты (727 против 925 долл. США соответственно; $p < 0,0001$), было меньше обострений (0,14 против 0,16; $p = 0,0306$), было потрачено меньше упаковок КДБА (0,9 против 1,0; $p < 0,0001$), была выше приверженность лечению, измеренная по количеству отпущенных по рецепту препаратов (3,0 против 2,8; $p < 0,0001$). Связанные с астмой госпитальные затраты, внебольничные затраты, приверженность, измеренная по количеству дней, в которые больные получали лечение, не различались между группами. Несмотря на то что в исследовании не анализировались данные по дополнительной терапии ИГКС и ИГКС/ДДБА, не участвовали дети, а также присутствовали ограничения, связанные с ретро-



спективным анализом базы данных, в целом работа показала, что применение МФ может быть более рентабельным, чем использование С/ФП, при лечении БА легкого течения. Авторы подчеркнули, что для достижения эффективнос-

ти и рентабельности лечения БА важно следовать национальным рекомендациям, в которых отдано предпочтение монотерапии ИГКС при лечении персистирующей БА легкого течения [17]. Одним из таких препаратов является ингаля-

ционный глюкокортикостероид мометазона фуоат с новой совершенной доставкой – Твистхейлер, недавно пополнивший арсенал отечественных пульмонологов, аллергологов, терапевтов и педиатров. ☺

Литература

1. Bergquist H., Larsson H., Johansson L. et al. Dysphagia and quality of life may improve with mometasone treatment in patients with eosinophilic esophagitis: a pilot study // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011. Vol. 145. № 4. P. 551–556.
2. Tan R.A., Corren J. Mometasone furoate in the management of asthma: a review // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008. Vol. 4. № 6. P. 1201–1208.
3. Fausnight T.B., Craig T.J. Mometasone furoate dry powder inhaler for the treatment of asthma // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2011. Vol. 12. № 17. P. 2707–2712.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
5. Karpel J.P., Nayak A., Lumry W. et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone usage and improves lung function in severe persistent asthma // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. № 3. P. 628–637.
6. Meltzer E.O., Wenzel S. The efficacy and safety of mometasone furoate delivered via a dry powder inhaler for the treatment of asthma // *J. Asthma.* 2006. Vol. 43. № 10. P. 765–772.
7. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma // *Thorax.* 2007. Vol. 62. № 12. P. 1043–1049.
8. Karpel J., D'urzo A., Lockey R.F. Inhaled mometasone furoate improves health-related quality of life in patients with persistent asthma // *J. Asthma.* 2008. Vol. 45. № 9. P. 747–753.
9. Hart K., Weatherall M., Shirtcliffe P. et al. Frequency of dosing and comparative doses of mometasone furoate: a meta-analysis // *Respirology.* 2009. Vol. 14. № 8. P. 1166–1172.
10. Ryttilä P., Ghaly L., Varghese S. et al. Treatment with inhaled steroids in patients with symptoms suggestive of asthma but with normal lung function // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. № 4. P. 989–996.
11. Chrousos G.P., Ghaly L., Shedden A. et al. Effects of mometasone furoate dry powder inhaler and beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects // *Chest.* 2005. Vol. 128. № 1. P. 70–77.
12. Friedman H.S., Urdaneta E., McLaughlin J.M. et al. Mometasone furoate versus beclomethasone dipropionate: effectiveness in patients with mild asthma // *Am. J. Manag. Care.* 2010. Vol. 16. № 7. P. e151–e156.
13. Bousquet J., D'Urzo A., Hebert J. et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 5. P. 808–816.
14. Corren J., Berkowitz R., Murray J.J. et al. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57. № 7. P. 567–572.
15. Wardlaw A., Larivee P., Eller J. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler vs fluticasone propionate metered-dose inhaler in asthma subjects previously using fluticasone propionate // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004. Vol. 93. № 1. P. 49–55.
16. Friedman H.S., Navaratnam P., McLaughlin J. Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma // *J. Asthma.* 2010. Vol. 47. № 9. P. 994–1000.
17. Navaratnam P., Friedman H.S., Urdaneta E. Mometasone furoate vs fluticasone propionate with salmeterol: multivariate analysis of resource use and asthma-related charges // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 12. P. 2895–2901.

Mometasone furoate for asthma treatment

A.A. Vigel, I.Yu. Vigel

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Kazan State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Aleksandr Andreyevich Vigel, lordara@inbox.ru

Evidence-based data on efficacy and safety of the new inhaled corticosteroid (ICS) mometasone furoate administered via the innovative Twisthaler inhaler are presented. The authors analyze the results of studies of mometasone furoate compared with placebo and other ICS in adult and pediatric asthma patients.

Key words: asthma, inhaled corticosteroids, mometasone furoate

пульмонология



ГБОУ ВПО
«Смоленская
государственная
медицинская
академия»
Минздрава России

Место респираторных фторхинолонов в терапии инфекций дыхательных путей

А.В. Голуб

Адрес для переписки: Алексей Викторович Голуб, Alex.Golub@antibiotic

Препараты фторхинолонового ряда (ФХ) IV поколения (моксифлоксацин и др.) обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных, грамположительных, «атипичных» внутриклеточных возбудителей и отличаются от своих предшественников наличием выраженной активности против клинически значимых анаэробных микроорганизмов. В обзоре представлены результаты эпидемиологических наблюдений и рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих эффективность респираторных ФХ в терапии инфекций дыхательных путей.

Ключевые слова: фторхинолоны, моксифлоксацин, инфекции дыхательных путей

Введение

Фторхинолоны являются одним из важнейших классов антимикробных препаратов (АМП), чрезвычайно востребованных в современной клинической практике. Эволюция поколений ФХ сопровождается расширением спектра их активности в отношении некоторых грамположительных возбудителей (важнейшим из которых является *Streptococcus pneumoniae*), а впоследствии

и анаэробных микроорганизмов. Изначально ФХ с узким спектром действия использовались только для терапии грамотрицательных инфекций. По мере расширения спектра их активности ФХ стали широко использоваться для лечения инфекций дыхательных путей (ИДП) и многих других заболеваний, имеющих в том числе полимикробную этиологию. Результаты ряда клинических исследований демонстрируют вы-

сокую эффективность «новых» ФХ. Фармакокинетические характеристики, заключающиеся в высокой биодоступности и относительно длительном периоде полувыведения ($T_{1/2}$), позволяют проводить экономически более выгодную пероральную или, в случае тяжелых инфекций, ступенчатую терапию. Возможность однократного приема препаратов способствует высокой приверженности пациентов лечению. Отсутствие механизмов развития перекрестной резистентности с другими классами АМП делает возможным применение «новых» ФХ для терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, например, ИДП, вызванных пневмококками, резистентными к пенициллинам и макролидам. Важным фактором является хороший профиль безопасности «новых» ФХ (обусловленный низким уровнем метаболизма), не уступающий в целом таковому у препаратов предыдущих поколений. Это делает возможным применение препаратов у широкой группы пациентов,



включая пациентов пожилого возраста с наличием сопутствующих заболеваний.

Инфекции дыхательных путей

Несмотря на известную анатомическую и этиологическую общность инфекционных заболеваний дыхательных путей, они различаются спектром возбудителей. Эти особенности требуют индивидуального подхода к выбору антибактериальной терапии (АБТ) с учетом локальной чувствительности выявляемых возбудителей. Высокая социальная значимость респираторных инфекций обусловлена их повсеместной распространенностью, частотой развития и тяжестью течения. Именно поэтому врачи предъявляют высокие требования к эффективности и безопасности АМП, назначаемых при бактериальном риносинусите, внебольничной пневмонии (ВП) и инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Бактериальный риносинусит

Острый бактериальный риносинусит является пятым по частоте инфекционным заболеванием, требующим назначения АМП. При неадекватной стартовой терапии данное заболевание может принимать хроническое течение. Помимо этого необходимо учитывать довольно частую возможность развития серьезных орбитальных и внутричерепных осложнений [1]. Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России в многоцентровом исследовании SSSR (Исследование резистентности возбудителей острых бактериальных синуситов у взрослых), к наиболее частым возбудителям острого риносинусита относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, бета-гемолитическая стрептококки, не относящиеся

к группе А, *Streptococcus pyogenes*, а также *Staphylococcus aureus*. Частота их выделения из максиллярного синуса у взрослых пациентов составила 47,0; 23,8; 12,9; 4,8 и 4,8% соответственно (суммарно – 93,3%). Указанные возбудители наиболее часто выявляли в монокультуре, ассоциации этих патогенов определялись в редких случаях [2].

Нами была определена чувствительность к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, как наиболее частых (70,8%) возбудителей риносинусита. Общей тенденцией являлось сохранение сравнительно высокой *in vitro* активности аминопенициллинов (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат), макролидов (klarитромицин, азитромицин) и респираторных ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в отношении пневмококков. На фоне практически 100%-ной чувствительности к вышеуказанным препаратам *Streptococcus pneumoniae* продемонстрировал резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу на уровне 28,2 и 41,6% соответственно. Следует отметить, что респираторные ФХ были активны в 100% случаев, независимо от устойчивости к другим классам препаратов.

Картина чувствительности *Haemophilus influenzae* к АМП оказалась не столь благоприятна. Так, резистентность к амоксицилину, вследствие возможной продукции микроорганизмом бета-лактамаз, составила 9,0%. Высокую активность в отношении гемофильной палочки продемонстрировали ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат), современные макролиды (klarитромицин, азитромицин), а также респираторные ФХ, причем активность последних составляла 100%. Устойчивость гемофильной палочки к ко-тримоксазолу достигла уровня 25,4%.

По данным систематического обзора и метаанализа, все респираторные ФХ и препараты сравнения (цефуроксим, klarитромицин, амоксициллин/клавуланат) ха-

рактеризуются сопоставимой эффективностью в лечении риносинусита, что в немалой степени обусловлено дизайном исследований, направленных на демонстрацию эквивалентности. Клиническая эффективность левофлоксацина и моксифлоксацина в терапии риносинусита достигала 92,7 и 90,1% соответственно [3, 4, 5, 6, 7]. Однако в ретроспективном анализе случаев риносинусита (зарегистрированных в базе данных страховых компаний США за 3 года), при которых лечение соответствовало общепринятой практике, длительность изначально назначенного курса терапии, длительность монотерапии, отношение шансов неудачи лечения, отношение рисков рецидива и общие затраты на лечение при применении моксифлоксацина были существенно меньше, чем при применении левофлоксацина [8].

Внебольничная пневмония

По некоторым данным, ежегодное число пациентов с ВП в России превышает 1,5 млн человек, а смертность от этого инфекционного заболевания в 2003 г. составила 31,0 на 100 000 населения, причем самые высокие показатели регистрируются у мужчин трудоспособного возраста [9, 10].

Несомненным лидером в этиологической структуре ВП следует считать *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится 30–50% всех случаев заболевания. Существенное значение у лиц моложе 60 лет без сопутствующих заболеваний имеют также «атипичные» возбудители (хламидии, микоплазмы и легионеллы), являющиеся этиологически значимыми суммарно в 8–30% случаев. У амбулаторных пациентов старше 60 лет и/или имеющих сопутствующие заболевания существенную роль могут играть *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Указанные возбудители характерны и для пациентов с пневмонией нетяжелого течения, госпитализированных в отделения общего профиля.

пульмонология



Тяжелое течение ВП может быть обусловлено, наряду с другими патогенами, легионеллами или синегнойной палочкой [11].

В 1999–2009 гг. в российском исследовании ПеГАС (Исследование чувствительности основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*) нами была определена устойчивость пневмококков к пенициллину, которая составила 8,1–14,5%, при сравнительно высокой активности аминопенициллинов [12]. В последнем периоде исследования (2006–2009 гг.) показатель резистентности *Streptococcus pneumoniae* к современным макролидам (азитромицин, кларитромицин) незначительно превысил 7%.

В целом динамика резистентности пневмококков к пенициллинам и макролидам в России представляется медленно прогрессирующей с некоторым скачком роста устойчивости во время исследования ПеГАС III по сравнению с периодом исследования ПеГАС II. Так, чувствительность пневмококков к пенициллину в указанные временные промежутки снизилась на 1,1% [13, 14].

Интересно, что наибольшая частота выделения нечувствительных к макролидам штаммов была отмечена в Центральном федеральном округе. Практически все выделенные за 10 лет исследования пневмококки, в том числе полирезистентные штаммы (только в период 2006–2009 гг. 133 штамма – 17,9%), были в 100% случаев чувствительны к респираторным ФХ (например, моксифлоксацину).

На таком фоне резистентность пневмококка к тетрациклину и ко-тримоксазолу, составлявшая в разные годы исследования до 29,6 и 41,4% соответственно, является, несомненно, более значимой и обоснованно лимитирующей объем использования этих препаратов.

Необходимо отметить, что единственным классом АМП, перекрывающим спектр всех значимых возбудителей ВП у любой категории пациентов (амбулаторной и госпи-

тализованной), являются респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие высокой активностью по отношению к классическим и «атипичным» возбудителям заболевания, вне зависимости от наличия или отсутствия устойчивости к другим классам препаратов.

Активность респираторных ФХ, в частности моксифлоксацина, в отношении пневмококков, резистентных к пенициллинам и макролидам, бета-лактамазопродуцирующей гемофильной палочки и «атипичных» внутриклеточных патогенов не раз была продемонстрирована как в отечественных, так и в зарубежных *in vitro* исследованиях [15, 16, 17, 18]. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о способности респираторных ФХ сохранять активность по отношению к *Haemophilus influenzae*, находящейся в биопленке, независимо от ее толщины [19, 20].

Высокая эффективность респираторных ФХ была продемонстрирована в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Учитывая, что терапия моксифлоксацином равноценна комбинированной терапии («бета-лактамы + макролиды»), а по данным некоторых исследований по клинической эффективности даже превосходит ее, препарат рекомендован для терапии ВП как в амбулаторных условиях, так и в стационаре [3].

Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

ХОБЛ является одной из главных причин заболеваемости и смертности в мире, общий экономический ущерб от которой огромен. Известно, что основной причиной обращения за медицинской помощью пациентов с ХОБЛ является инфекционное обострение заболевания, которое в 75–80% случаев требует проведения антибактериальной терапии [21, 22].

Этиологическая структура инфекционных обострений ХОБЛ зависит от степени тяжести/ста-

дии заболевания. К основным возбудителям обострений ХОБЛ относятся *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, на долю которых приходится до 46, 26 и 20% обострений соответственно. Кроме того, достоверно установлено снижение доли грамположительных кокков (пневмококки, *Staphylococcus aureus*) и возрастание значимости грамотрицательных возбудителей (энтеробактерии и синегнойная палочка), что обуславливает повышение тяжести заболевания, коррелирующее, в свою очередь, с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [23, 24, 25]. Основываясь на данных чувствительности основных возбудителей ИДП, обоснованным может считаться назначение аминопенициллинов, макролидов с улучшенной фармакокинетикой (азитромицин, кларитромицин). Респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в случае неосложненного инфекционного обострения ХОБЛ рассматриваются как альтернативные препараты.

С учетом возможной роли энтеробактерий для терапии осложненного обострения ХОБЛ (снижение ОФВ₁ до 35–50%, возраст > 65 лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, а также госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев и анамнез использования АМП или системных глюкокортикоидов в предшествовавшие 3 месяца), рекомендуется использование ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксциллин/клавуланат) или респираторных ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Принимая во внимание высокий риск наличия синегнойной палочки, как возбудителя инфекционного обострения ХОБЛ у пациентов с выраженными функциональными изменениями (ОФВ₁ < 35%), хроническим отделением гнойной мокроты, бронхоэктазами, а также предшествующим выделением *Pseudomonas aeruginosa* из мокроты, назначение АМП, обладающих антисинегнойной



150 Years
Science For A Better Life*



Авелокс®

Антибактериальная терапия без ошибок и экспериментов!

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов^{1,2}
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность³

1. Miravittles M et al. Clin Drug Invest 2004; 24 (2): 63-72.

2. Wilson R et al. Chest 2004; 125: 953-964.

3. Data on file. Calculation method as described in PSURs, using DDDs sold (as of May 31 2009).

Торговое название: АВЕЛОКС®. **Регистрационный номер:** П N012034/01; П N012034/02. **Международное непатентованное название:** моксифлоксацин. **Состав:** каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон. **Показания к применению:** для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: **острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита;** неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в т. ч. сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда; врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорригированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой. Моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, при врожденной непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. В связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы. **Побочные эффекты:** тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, переходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. **Применение с осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т. ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими, как острая ишемия миокарда, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста; при миастении gravis; при циррозе печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия. **Способ применения и дозы:** 400 мг 1 раз в день при любых инфекциях. Возможна ступенчатая терапия – на начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокс® для инфузий, затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. *Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.*

ЗАО «Байер»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр. 2.

Тел.: + 7 (495) 231-12-00. Факс: + 7 (495) 231-12-02

www.bayerhealthcare.ru

*150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

Авелокс®
моксифлоксацин



активностью, считается абсолютно необходимым. В данной клинической ситуации препаратами выбора становятся цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон), цефалоспорины IV поколения (цефепим), ФХ с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и карбапенемы (имипенем, меропенем) [11].

В сравнительных клинических исследованиях было показано, что на момент окончания лечения обострения ХОБЛ клиническая эффективность респираторных ФХ, в частности моксифлоксацина, и препаратов группы сравнения (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, кларитромицин и цефуроксим) была одинаковой [3, 26]. Однако в исследовании MOSAIC было показано, что по сравнению с применением амоксициллина, кларитромицина и цефуроксима на фоне лечения моксифлоксацином наблюдалось увеличение безрецидивного периода на месяц [27]. В исследовании MAESTRAL (Moxifloxacin in AECB [Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis]) при сравнении лечения амоксициллином/клавуланатом в течение 7 дней и моксифлоксацином в течение 5 дней на фоне терапии последним отмечалось достоверно меньшее количество терапевтических неудач при оценке на 8-й неделе после окончания терапии, что улучшает долгосрочный прогноз у пациентов с обострением ХОБЛ [28].

Заключение

Важной особенностью инфекционных заболеваний является отсутствие стабильной картины чувствительности патогенов к АМП. По этой причине антибиотики относятся к уникальному классу лекарственных средств, эффективность которых может динамически меняться с течением времени. Прямым отражением резистентности возбудителей к эмпирически назначенным АМП является возможная клиническая неэффективность АБТ, которая влечет за собой социальные последствия и экономические потери.

Представленные выше последние российские и международные данные чувствительности основных возбудителей ИДП демонстрируют существующий высокий уровень устойчивости микроорганизмов к ко-тримоксазолу и тетрациклину. Последнее неудивительно, так как рост устойчивости находится в прямой зависимости, прежде всего, от объемов использования той или иной группы АМП. В настоящий момент, согласно отечественным и зарубежным данным, минимальный или нулевой уровень устойчивости возбудителей ИДП наблюдается только к респираторным ФХ [29]. Большое количество сравнительных исследований демонстрируют эквивалентную эффективность респираторных ФХ с бета-лактамами и макролидами в терапии инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей на момент

окончания лечения. Однако при оценке отдаленных результатов было показано, что только применение моксифлоксацина позволяет увеличить длительность безрецидивного периода ХОБЛ и уменьшить количество терапевтических неудач в течение двух месяцев после окончания лечения. До эры респираторных ФХ использование ранних ФХ при респираторных инфекциях было ограничено из-за их природной низкой активности в отношении основного «виновника» инфекций дыхательных путей – пневмококка. Создание «респираторных» ФХ III–IV поколений (например, моксифлоксацина) решило эту проблему выбора адекватной АБТ. Высокая активность респираторных ФХ в отношении пневмококка, в том числе его полирезистентных штаммов, грамотрицательных патогенов, «атипичных» возбудителей и анаэробов, сделала данный класс АМП уникальным. Благодаря наличию широкого спектра активности он может применяться для успешной монотерапии практически любой внебольничной инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей. Все вышеперечисленные свойства респираторных ФХ наряду с хорошим профилем безопасности и переносимости, высокой комплаентностью пациентов усиливают позиции данного класса АМП в ряду препаратов выбора для терапии инфекций дыхательных путей у отдельных категорий пациентов. ☺

Литература

1. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D. et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004. Vol. 130. № 1. Suppl. P. 1–45.
2. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2005. Т. 7. № 4. С. 337–349.
3. Mittmann N., Jivarj F., Wong A., Yoon A. Oral fluoroquinolones in the treatment of pneumonia, bronchitis and sinusitis // *Can. J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 13. № 5. P. 293–300.
4. Karageorgopoulos D.E., Giannopoulou K.P., Grammatikos A.P. et al. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *CMAJ.* 2008. Vol. 178. № 7. P. 845–854.
5. Sethi S. Gatifloxacin in community-acquired respiratory tract infection // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2003. Vol. 4. № 10. P. 1847–1855.
6. Poole M.D., Portugal L.G. Treatment of rhinosinusitis in the outpatient setting // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. Suppl. 7A. P. 45S–50S.
7. Brook I. Microbiology and antimicrobial management of sinusitis // *J. Laryngol. Otol.* 2005. Vol. 119. № 4. P. 251–258.
8. Keating K.N., Friedman H.S., Perfetto E.M. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: a retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 2. P. 327–333.



9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 1. С. 54–86.
10. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М., 2003.
11. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. 352 с.
12. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотико-резистентность *S. ruogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7. № 2. С. 154–166.
13. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотико-резистентность *S. pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 1. С. 33–47.
14. Научный отчет о результатах исследования эпидемиологии антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС-III). Смоленск, 2010.
15. Klugman K.P. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. Suppl. 2002. Vol. 36. P. 3s–8s.
16. Pereyre S., Renaudin H., Bébéar C., Bébéar C.M. In vitro activities of the newer quinolones garenoxacin, gatifloxacin, and gemifloxacin against human mycoplasmas // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. Vol. 48. № 8. P. 3165–3168.
17. Baltch A.L., Bopp L.H., Smith R.P. et al. Antibacterial activities of gemifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin and erythromycin against intracellular *Legionella pneumophila* and *Legionella micdadei* in human monocytes // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 56. № 1. P. 104–109.
18. Appelbaum P.C. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for drug selection // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. № 12. P. 1613–1620.
19. Kaji C., Watanabe K., Apicella M.A., Watanabe H. Antimicrobial effect of fluoroquinolones for the eradication of nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates within biofilms // Tohoku J. Exp. Med. 2008. Vol. 214. № 2. P. 121–128.
20. Uriarte S.M., Molestina R.E., Miller R.D. et al. Effects of fluoroquinolones on the migration of human phagocytes through *Chlamydia pneumoniae*-infected and tumor necrosis factor alpha-stimulated endothelial cells // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. Vol. 48. № 7. P. 2538–2543.
21. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // Rev. Prat. 2004. Vol. 54. № 13. P. 1408–1413.
22. Mapel D., Chen J.C., George D., Halbert R.J. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care // Manag. Care Interface. 2004. Vol. 17. № 4. P. 61–66.
23. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. Bronchitis Study Group // Clin. Ther. 1998. Vol. 20. № 5. P. 885–900.
24. Chodosh S., Schreurs A., Siami G. et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group // Clin. Infect. Dis. 1998. Vol. 27. № 4. P. 730–738.
25. Read R.C., Kuss A., Berrisoul F. et al. The efficacy and safety of a new ciprofloxacin suspension compared with coamoxiclav tablets in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // Respir. Med. 1999. Vol. 93. № 4. P. 252–261.
26. Patel A., Wilson R. Newer fluoroquinolones in the treatment of acute exacerbations of COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2006. Vol. 1. № 3. P. 243–250.
27. Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis // Chest. 2004. Vol. 125. № 3. P. 953–964.
28. Wilson R., Anzueto A., Miravittles M. et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. № 1. P. 17–27.
29. Jones M., Draghi D., Thornsberry C. et al. A current perspective on *S. pneumoniae* and *H. influenzae* resistance trends in Europe: GLOBAL Surveillance Study, 2005 // Proceedings of 16th ECCMID, 2006. Abstr. 1629.

Respiratory fluoroquinolones for the treatment of respiratory tract infections

A.V. Golub

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Smolensk State Medical Academy' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Aleksey Viktorovich Golub, Alex.Golub@antibiotic

The 4th generation fluoroquinolones (moxifloxacin and others) are characterized by high activity against Gram-positive, Gram-negative bacteria and atypical intracellular pathogens. In contrast to the previous generations, respiratory fluoroquinolones possess marked activity against clinically significant anaerobic microorganisms. The author reviews the results of epidemiological and randomized clinical studies which have demonstrated the efficacy of respiratory fluoroquinolones in patients with respiratory tract infections.

Key words: fluoroquinolones, moxifloxacin, respiratory tract infections

пульмонология



ЛОР-инфекции вчера, сегодня, завтра. Эволюция возбудителей и прогресс терапии. Идем ли мы в ногу со временем?

Инфекционные заболевания верхних отделов дыхательных путей представляют собой едва ли не самую серьезную проблему современной оториноларингологии. Высочайшая распространенность, высокий риск перехода заболевания в хроническую форму, вероятность развития тяжелых (иногда смертельных) осложнений делают поиск эффективных терапевтических подходов к лечению этой патологии задачей первостепенной важности. В ходе организованного компанией «Валента Фарм» симпозиума о современных тенденциях в области лечения ЛОР-инфекций рассказали ведущие специалисты МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и СПбГМУ им. И.П. Павлова.

ОРЗ сегодня: можно ли предотвратить осложнения?



Профессор
В.М. Свистушкин

В начале своего выступления заведующий кафедрой оториноларингологии ФУВ ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный оториноларинголог Московской области, д.м.н., профессор Валерий

Михайлович СВИСТУШКИН обозначил «узкие места» в лечении острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в России. Это ограниченность возможностей вирусологической и бактериологической диагностики, определенные сложности в подборе этиотропной терапии, недостаточное назначение патогенетической терапии. В ряде случаев для лечения ОРЗ применяются препараты с недоказанной эффективностью, а еще чаще пациенты обходятся самоназначенными симптоматическими средствами. В совокупности все это приводит к увеличению числа осложнений на фоне общего роста заболеваемости ОРЗ. Среди острых респираторно-вирусных заболеваний (ОРВЗ) сле-

дует выделить грипп. Это вирусное заболевание характеризуется такими типичными клиническими проявлениями, как резкое начало лихорадки и озноба, высокая температура, преобладание системных симптомов над местными, а также более длительным периодом выздоровления, чем обычная «простуда», и, что особенно важно, серьезностью прогноза: смертность от гриппа и его осложнений на сегодняшний день составляет от 250 до 500 тыс. случаев в год. Роль гриппа в общей структуре смертности недооценена, поскольку гибель пациентов из групп риска обычно сопровождается декомпенсацией хронического заболевания, которое и регистрируется в качестве причины смерти (рис. 1). У заболевших гриппом в несколько раз повышается риск развития инфаркта миокарда и инсульта,

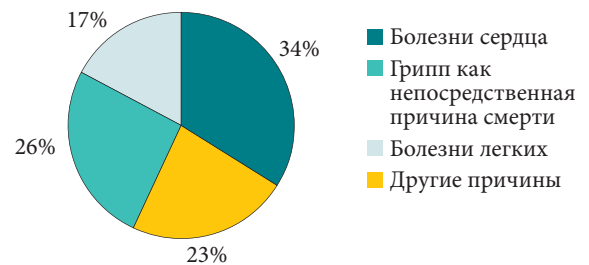


Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

особенно опасны в этом отношении первые дни заболевания. В целом наличие у пациента респираторной и сердечно-сосудистой патологии, а также сахарного диабета (особенно в качестве сочетанной патологии) обязательно должно рассматриваться как серьезный отягчающий фактор, поскольку смертность от гриппа и пневмонии среди групп риска в сотни раз превосходит аналогичный показатель в группе лиц, не имеющих сопутствующей патологии (табл. 1). Кроме того, в группы повышенного риска смерти и осложнений после гриппа входят пациенты старше 50 лет (особенно пребывающие в заведениях длительного ухода), дети и подростки, пожилые люди с хроническими заболеваниями, беременные (если II–III триместры приходятся на гриппозный сезон) и иммунокомпрометированные пациенты (дети и взрослые, зараженные ВИЧ-инфекцией и/или находящиеся на иммуносупрессивной терапии). Острый синусит может развиваться при любом ОРЗ, вызванном различными респираторными вирусами (рино-, корона-, аденовирусом или каким-либо другим возбудителем). Согласно данным компьютерной томографии, у 87% пациентов с симптомами простуды продолжительностью более 48 часов присутствует синусит. Однако бактериальная инфекция в синусовых пазухах на этом этапе заболевания отсутствует у 98% больных. В целом бактериальный синусит является достаточно редким заболеванием и регистрируется лишь в 1–2% случаев острого поствирусного синусита. Синуситы опасны, прежде всего, орбитальными и внутричерепными осложнениями, которые могут привести к летальному исходу. Ведущим этиологическим фактором боли в горле также, как правило, является вирусная инфекция – лишь у 5–15% взрослых пациентов заболевание вызвано бета-гемолитическим стрептокок-

ком группы А. Кроме того, именно вирусы – «виновники» таких заболеваний, как ложный круп. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), быстро начатое противовирусное лечение, даже в отсутствие положительных результатов лабораторной диагностики, способствует облегчению тяжести болезни, снижает риск развития осложнений и повышает вероятность выживания в группах риска. В 40–45% случаев синуситы на фоне противовирусного лечения основного заболевания (ОРВЗ) могут разрешаться самостоятельно. Антибиотикотерапия назначается лишь в том случае, если синусит сопровождается выраженными симптомами (боль, высокая температура и другие). Сегодня на рынке присутствует большое количество препаратов, предназначенных для противовирусной терапии ОРВЗ, однако не все из них обладают доказательной базой, ко многим средствам вирусы выработали (или могут выработать) резистентность. Среди различных групп противовирусных средств заслуживает внимания эффективный отечественный препарат Ингавирин, имеющий широкий спектр противовирусной активности. Эффективность Ингавирина подтверждена многочисленными исследованиями, проведенными в ведущих НИИ страны: ФГБУ «НИИ гриппа» (Санкт-

Петербург), ГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» РАМН (Москва), ГУ «НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» (Москва) и др. Данные, полученные в исследовании Л.В. Колобухиной и соавт. (2010)¹, показали, что Ингавирин достоверно снижает продолжительность основных симптомов сезонного гриппа (рис. 2) и способствует более быстрой элими-



Данные по 2360 (в среднем за год) случаям смерти, связанной с гриппом в Нидерландах.

Рис. 1. Причины смерти, связанной с гриппом, у пациентов групп риска

Таблица 1. Смертность от пневмонии и гриппа во время эпидемий

Группа	Количество умерших на 100 тыс. человек
Респираторные + сердечно-сосудистые заболевания	870
Сахарный диабет + сердечно-сосудистые заболевания	481
Заболевания легких	240
Сердечно-сосудистые заболевания	104
Здоровые взрослые	2

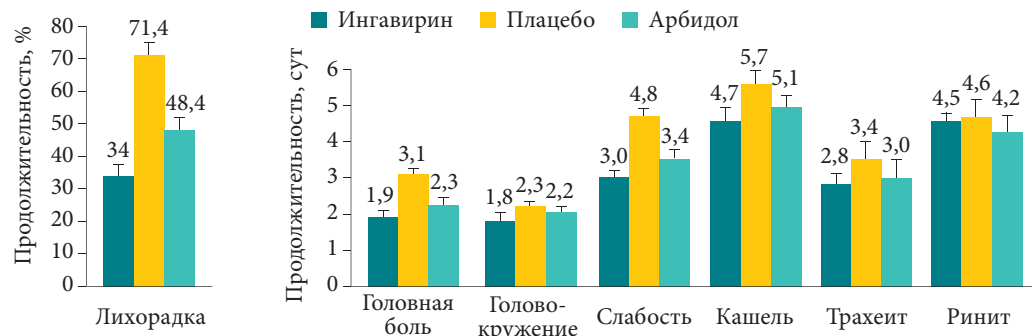


Рис. 2. Продолжительность основных симптомов сезонного гриппа на фоне терапии препаратом Ингавирин



XI Российский конгресс оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии»

нации вируса (на 2-й день лечения вирус не выделялся у 36% больных, принимавших Ингавирин, тогда как этот же показатель в группах плацебо и Арбидола составил 20% и 12,5% соответственно). Кроме того, имеются данные, указывающие на способность Ингавирина потенцировать действие ампициллина и левофлоксацина и способствовать тем

самым более быстрому разрешению вторичной бактериальной инфекции. Препарат эффективен и в качестве экстренной внутриочаговой профилактики в период подъема заболеваемости гриппом и другими ОРВЗ у взрослых. Его профилактическая эффективность была доказана в ходе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, про-

веденного Е.П. Ляпиной и соавт. на базе Саратовского государственного медицинского университета с участием 400 пациентов². «Результаты работ, посвященных Ингавирину, позволяют рекомендовать этот препарат для лечения гриппа и других ОРВЗ, а также их бактериальных осложнений», – подчеркнул профессор В.М. Свистушкин.

Острые и хронические риносинуситы: что мы о них знаем?



Профессор
Г.Н. Никифорова

Вопросам выбора антибиотика для терапии риносинуситов был посвящен доклад д.м.н., профессора кафедры оториноларингологии ФУВ ГУ МОНИКИ Галины Николаевны НИКИФОРОВОЙ. Риносинуситы занимают лидирующую позицию в структуре инфекционной заболеваемости верхних отделов дыхательных путей. На их долю приходится более 40% случаев, в то время как, например, случаи отитов составляют лишь 20% заболеваемости по данной группе нозологий. Острый бактериальный

риносинусит является самым частым осложнением ОРВЗ, а хронический риносинусит стоит на первом месте среди всех хронических заболеваний – им страдают 146 человек из каждой тысячи.

В патогенезе риносинуситов важную роль играют как застойные явления (расстройство дренажа носовых пазух и нарушения реологии секрета), так и инфекции и развивающиеся вследствие взаимодействия с инфекционным агентом воспалительные процессы. Риносинуситы не являются исключительно оториноларингологической проблемой, поскольку они тесно связаны с обострениями бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также с декомпенсацией заболеваний других органов и систем. Риносинуситы могут привести к развитию серьезных осложнений: риносинуситогенного менингита, экстрадурального абсцесса, абсцессов мозга, арахноидита, тромбоза кавернозного синуса и др.

В терапии бактериальных риносинуситов ключевую роль играет антибиотикотерапия, причем очень

важно, чтобы она проводилась в соответствии с международными и национальными рекомендациями. Руководства должны определять и диагностика риносинуситов. Так, считается, что мазки из среднего носового хода и из носоглотки – недостоверный метод диагностики, вместо него следует использовать аспират или промывную жидкость синуса, а также материал, полученный во время эндоскопии носовых пазух.

Для лечения острого риносинусита могут применяться препараты различных групп (табл. 2)³.

Около 30% случаев острого бактериального риносинусита заканчиваются выздоровлением и без антибиотикотерапии⁴. Однако предсказать, попадет ли конкретный пациент в группу тех, у кого болезнь разрешится и без антибиотиков, невозможно, и решение о назначении антибактериального препарата должно приниматься с учетом того, что адекватная антибактериальная терапия снижает риск хронизации процесса и развития серьезных осложнений.

Выбор препарата для эмпирической антибактериальной терапии риносинусита осуществляется с учетом данных о резистентности

¹ Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых // Справочник поликлинического врача. 2010. № 9. С. 22–27.

² Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин® // Пульмонология. 2012. № 4.

³ Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // Rhinology. 2012. Vol. 50. Suppl. 23. P. 1–299.

⁴ Brooks I., Gooch W.M. 3rd, Jenkins S.G. et al. Medical management of acute bacterial sinusitis. Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl. 2000. Vol. 182. P. 2–20.

⁵ Bergman A.B., Werner R.J. Failure of children to receive penicillin by mouth // N. Engl. J. Med. 1963. Vol. 268. P. 1334–1338.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

предполагаемого возбудителя заболевания, а также – и это очень важно – с учетом сведений о предшествующей антибиотикотерапии. Следует также помнить, что для хронического риносинусита характерно наличие антибиотикорезистентной микрофлоры и суперинфицирование.

Относительно недавно появившиеся данные о способности бактерий создавать биопленки позволяют отсортировать антибиотики также по их способности (или неспособности) проникать в эти образования и разрушать их.

И, наконец, еще одним важным фактором, который должен влиять на выбор антибиотика, является его доступность и удобство применения. Если препарат стоит слишком дорого, плохо переносится или требует многократного приема (табл. 3), вероятность, что курс будет принят полностью, падает. При этом самовольное сокращение курса всего на 20% приводит к тому, что эффективность лечения снижается до 59%⁵.

В свое время профессор Л.С. Страчунский так охарактеризовал значимость корректного выбора антибиотиков: «Предпочтение всегда следует отдавать препаратам с наиболее высокой клинической и бактериологической эффективностью, ибо инфекциями ЛОР-органов болеют многие миллионы пациентов, и небольшие различия в эффективности на практике оборачиваются тысячами случаев неэффективной терапии».

По мнению профессора Г.Н. Никифоровой, хорошим решением для лечения острого риносинусита сегодня является азитромицин, а для терапии обострений хронической формы заболевания можно рекомендовать левофлоксацин. Азитромицин (выпускаемый, в частности, под торговым наименованием Зитролид) охватывает весь спектр возможных респираторных патогенов (табл. 4), кроме того, он эффективен в отношении так называемых атипичных

Таблица 2. Рекомендации EPOS 2012 по лечению острого риносинусита у взрослых

Терапия	Категория доказательств	Сила рекомендации	Целесообразность применения
Антибиотик	Ia	A	Да, при остром бактериальном риносинусите
Топический стероид	Ia	A	Да, в основном после острого вирусного риносинусита
Антибиотик + топический стероид	Ia	A	Да, при остром бактериальном риносинусите
Антибиотик + пероральный стероид	Ia	A	Да, при остром бактериальном риносинусите
Промывание физиологическим раствором	Ia	A	Да
Комбинация антигистамина и анальгетика-деконгестанта	Ia	A	Да, при остром вирусном риносинусите
Ипратропия бромид	Ia	A	Да, при остром вирусном риносинусите
Пробиотики	Ia	A	Для предотвращения острого вирусного риносинусита
Цинк	Ia	C	Нет
Витамин С	Ia	C	Нет
Эхинацея	Ia	C	Нет
Фитотерапия (пеларгония, миртол)	Ib	A	Да, при остром вирусном риносинусите и после
Аспирин/нестероидное противовоспалительное средство	Ib	A	Да, при остром вирусном риносинусите и после
Парацетамол	Ib	A	Да, при остром вирусном риносинусите и после
Пероральные антигистамины для пациентов с аллергией	Ib (1 исследование)	B	Нет
Паровая ингаляция	Ib (-)	A (-)	Нет
Кромогликат	Ib (-)	A (-)	Нет
Деконгестанты	Нет данных для монотерапии	D	Нет
Муколитики	Нет данных	D	Нет

Ib (-) – исследования с отрицательным результатом; A (-) – рекомендация уровня A не для применения.

патогенов, которые в последнее время играют все большую роль. Азитромицин способен проникать внутрь клеток, благодаря чему он воздействует на хламидии, эффективен он и против микоплазмы, патогенного микроорганизма, локализующегося на клеточной мембране.

Немаловажно также, что резистентность пневмококков к азитромицину на сегодняшний день

настолько невысока, что не имеет клинического значения. Более того, по данным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», участвовавшего в исследовании ПеГАС-III, в течение 10 лет она практически не изменилась (рис. 3).

Зитролид эквивалентен оригинальному препарату (Сумамед) в плане антимикробной актив-



Таблица 3. Зависимость приверженности пациентов лечению от кратности приема антибиотика

Режим дозирования	Доля пациентов, соблюдающих режим
Один раз в день	95%
Два раза в день	76%
Три раза в день	75%
Четыре раза в день	58%

Таблица 4. Антимикробная эффективность азитромицина в сравнении с амоксициллином

Возбудители респираторных инфекций	Азитромицин	Амоксициллин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	-
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	+	-

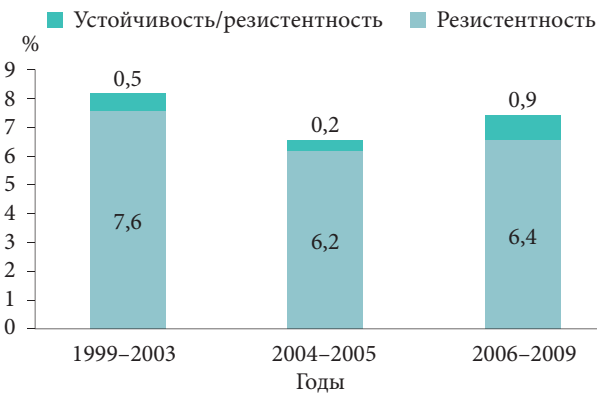


Рис. 3. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к азитромицину в 1999–2009 гг. (данные исследования ПеГАС-III)

Таблица 5. Эффективность антибиотиков в отношении типичных и нетипичных возбудителей риносинусита

Возбудитель/Препарат	Левифлоксацин	Ципрофлоксацин	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат	Цефуроксим	Макролиды	Доксициклин
<i>S. pneumoniae</i>	+	-	-	+	+	+	-
<i>H. influenzae</i>	+	+	-	+	-	-	-
<i>M. pneumoniae</i>	+	-	±	±	±	-	+
<i>Ch. pneumoniae</i>	+	+	±	±	±	+	+
<i>Legionella</i> spp.	+	+	±	±	±	+	+
<i>S. aureus</i>	+	-	±	+	-	-	-
<i>Klebsiella</i> spp.	+	+	+	-	-	±	±

ности, что позволяет уверенно рекомендовать его всем пациентам, у которых есть показания к назначению азитромицина.

Среди антибиотиков докладчик особо выделила фторхинолоны. Благодаря особому механизму действия этих препаратов резистентность к ним вырабатывается относительно медленно, кроме того, фторхинолоны отличаются широким спектром действия и бактерицидным эффектом. Они эффективны в отношении всех респираторных патогенов, в том числе атипичных. Современные фторхинолоны выгодно отличаются от своих предшественников за счет того, что они не способствуют селекции резистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* и сохраняют активность в отношении резистентных к пенициллину и макролидам. Наиболее перспективными на сегодняшний день считаются препараты, появившиеся в период с 1997 по 2000 г., например, левофлоксацин (Флорацид), так как они хорошо изучены и их безопасность доказана. Левофлоксацин атакует сразу две «мишени» внутри клетки, топоизомеразу IV и ДНК-гиразу, этот двойной механизм действия препятствует развитию резистентности бактерий. Широкий спектр действия препарата позволяет назвать Флорацид препаратом выбора для эмпирической терапии при подозрении на смешанные инфекции (табл. 5), а способность препарата проникать в зрелые

бактериальные биопленки, угнетая их рост, делает Флорацид незаменимым средством для лечения обострений хронических инфекционных заболеваний.

Еще одним достоинством Флорацида является способность этих таблеток действовать так же быстро и эффективно, как парентеральные формы левофлоксацина. Левофлоксацин упоминается в ряде российских и международных руководств по лечению воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, в том числе в EPOS 2012 и клинических рекомендациях Российского общества ринологов.

Для лечения бактериального риносинусита левофлоксацин (Флорацид) применяется в следующих случаях:

- ✓ риносинусит среднетяжелого или тяжелого течения;
- ✓ первичная терапия бета-лактамами или макролидами оказалась неэффективной;
- ✓ частые обострения (4 и более в год);
- ✓ присутствует гиперчувствительность к другим антибактериальным препаратам;
- ✓ есть сопутствующие хронические заболевания;
- ✓ возраст > 60 лет.

Многие пациенты, попадающие под это описание, лечатся амбулаторно и осматриваются врачом не каждый день. Это обстоятельство необходимо учитывать при назначении терапии, поскольку возможность скорректировать назначения может не представиться, а неадекватное лечение инфекционно-воспалительного процесса респираторного тракта и уха в ряде случаев становится причиной затяжного течения заболевания и развития осложнений. Кроме того, у врача амбулаторного звена нет возможности проконтролировать выполнение назначений, а значит, при прочих равных предпочтении должно отдаваться препаратам с низкой кратностью приема, способствующим к тому же быстрому избавлению от симп-



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

томов, поскольку только при соблюдении этих правил удается добиться достаточно высокого комплаенса.

Флорацид отвечает упомянутым требованиям – его фармакокинетика и фармакодинамика позволяют назначать препарат 1 раз в сутки, а клинические проявления синусита на фоне приема этого средства снижаются уже к 3-му дню терапии и полностью исчезают к 5-му. Немаловажно также, что прием пищи практически не влияет на биодоступность препарата, что избавляет пациента от необходимости менять свой

график приема пищи на период терапии.

Отдельного упоминания заслуживает безопасность левофлоксацина: он не метаболизируется в печени, не имеет нежелательных взаимодействий с другими лекарственными веществами, при назначении левофлоксацина пожилым пациентам не требуется коррекция дозы. Все это позволяет рекомендовать Флорацид как препарат выбора для лечения достаточно сложной категории больных: пациентов старшего возраста с хроническими оториноларингологическими расстройствами

и гиперчувствительностью к другим группам антибиотиков.

«Хронический риносинусит является одной из серьезных проблем современной оториноларингологии, так как причины и механизм заболевания остаются неизвестными. Исцеляющего лечения не существует, как и данных, однозначно указывающих на эффективность хирургического подхода к лечению, однако короткие курсы пероральных антибиотиков позволяют повысить качество жизни пациентов и восстановить состояние ремиссии», – сказала профессор Г.Н. Никифорова.

Смешанные бактериальные биопленки и антибактериальная терапия в оториноларингологии

На протяжении тысячелетий средняя продолжительность человеческой жизни не превышала 30–35 лет. Лишь в XX веке этот показатель изменил свое значение в 2 раза: с 30–45 лет в начале века до 67,2 года в его конце. По мнению д.м.н., заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии СПбГМУ им. И.П. Павлова, академика РАЕН Виктора Вениаминовича ТЕЦА, столь резкий рост продолжительности жизни следует связывать с изобретением антибиотиков, препаратов, спасших миллиарды жизней.

Однако, если 50 лет назад антибиотики казались панацеей, сейчас специалистам очевидно, что эффективность антибактериальной терапии ограничена рядом факторов, среди которых важнейшую роль играет способность микроорганизмов формировать биопленки и распространение среди бактерий генов резистентности. Следует также учитывать, что множество бактерий относятся к «некультивируемым» и «пока некультивируемым», то есть вырастить которые на питательных средах сегодня не представляется возможным, что

значительно затрудняет изучение строения данных микроорганизмов и определение их чувствительности к существующим антибактериальным препаратам.

Одна из перечисленных проблем, микробные биопленки, по сути своей не что иное, как сообщества родственных и неродственных бактерий, отграниченные от внешней среды дополнительными оболочками. Бактерии, находящиеся внутри биопленок, имеют специализацию и общаются между собой. Все бактерии (как патогенные, так и непатогенные), находящиеся в человеческом ор-



Профессор В.В. Тец

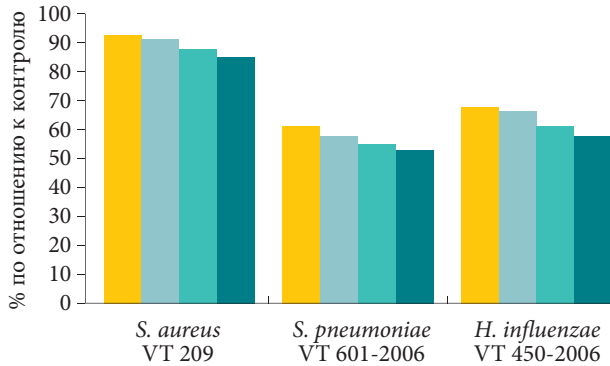
ганизме, существуют в форме биопленок. При этом биопленки, образованные бактериями одного вида, могут различаться в зависимости от местоположения в теле.

Таблица 6. Причины выживаемости (толерантности) бактерий биопленок в присутствии антибиотиков

Эффект	Структура
Уменьшение доступа препарата	Поверхностная оболочка Межклеточный матрикс
Связывание или инактивация антибиотика	Компоненты матрикса
Индивидуальная чувствительность бактерий	Скорость деления Наличие клеток, устойчивых к любым антибиотикам («персистеры»)
Устойчивые бактерии защищают чувствительные бактерии	Ферменты, выделяемые в матрикс
Распространение генов антибиотикоустойчивости	Внеклеточная ДНК Прямая передача из клетки в клетку



■ Интактный контроль ■ 1 МПК ■ 10 МПК ■ 100 МПК



МПК – минимальная подавляющая концентрация.

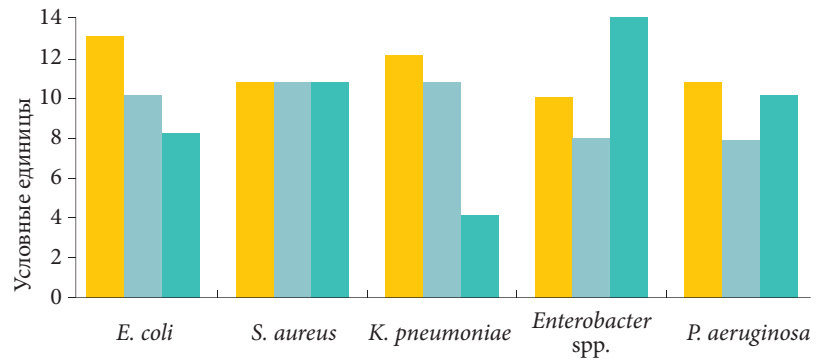
Рис. 4. Влияние азитромицина (Зитролид) на биомассу сформированных биопленок

Образование биопленки патогенными бактериями предшествует развитию заболевания.

Бактериальные клетки, входящие в состав биопленок, различаются по своим функциям. Они подразделяются на бактерии, способные к делению; дремлющие клетки (устойчивые к любым антибиотикам «персисторы»); клетки, обеспечивающие расселение биопленок. Биопленка представляет собой прекрасный защитный механизм: находящиеся в ней бактерии в 5000 раз менее чувствительны к действию антибиотиков, и даже 1000-кратная минимальная подавляющая концентрация (МПК) препарата не может уничтожить биопленку (табл. 6).

Антибактериальная терапия осложняется тем, что патогенные

■ Левофлоксацин ■ Офлоксацин ■ Норфлоксацин



! Флорацид снижает биомассу сформированных биопленок на 30–50%
! Флорацид уменьшает число КОЕ сформированных биопленок в 10–100 раз

Рис. 5. Эффективность действия левофлоксацина (Флорацид) на сформированную (24-часовую) биопленку

бактерии, выходя из биопленок (и становясь, таким образом, уязвимыми для антибиотиков), проникают в клетки. В клиническом смысле это означает, что при прочих равных следует отдавать предпочтение антибиотикам, также способным проникнуть в клетки: тетрациклинам, макролидам, азилидам, фторхинолонам, хлорамфениколу и рифампицину.

При выборе антибиотика следует учитывать следующие факторы:

- отношение к окраске по Граму;
- отношение к молекулярному кислороду (аэробы/анаэробы);
- результат действия антибиотика – бактерицидный или бактериостатический;
- способность проникать внутрь клеток человека;

- способность проникать внутрь биопленок и действовать на находящиеся там бактерии;
- частота возникновения устойчивых мутантов;
- стимуляция/угнетение появления бактериальных токсинов;
- повреждение нормальной микрофлоры.

И азитромицин, и левофлоксацин сравнительно эффективны в отношении бактерий, находящихся в биопленках (рис. 4, 5), что делает использование этих препаратов в клинической практике целесообразным и оправданным. Флорацид способствует разрушению очагов хронической инфекции, препятствует развитию рецидивов, появлению устойчивых штаммов и предотвращает развитие антибиотикорезистентности.

Заключение

В последние годы все шире распространяется этиотропный подход к лечению инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. В схемы комплексной терапии помимо симптоматического лечения включаются антибактериальные или противовирусные препараты, позволяющие сократить продолжительность болезни

и предотвратить развитие осложнений.

Выбирая этиотропный препарат, следует обращать внимание на доказательную базу лекарственного средства, а также на его эффективность в отношении предполагаемого возбудителя заболевания. Если речь идет о сезонном или пандемическом штамме вируса гриппа, целесообразным может оказаться назначение препарата Ингавирин, прекрасно зарекомендовавшего

себя в ходе последней пандемии гриппа А (H1N1)pdm09, когда многие противовирусные препараты продемонстрировали свою неэффективность.

Для лечения бактериальных осложнений вирусных инфекций эксперты рекомендовали антибиотики Зитролид или Флорацид, эффективность которых в отношении большинства возбудителей риносинусита доказана в клинических исследованиях и подтверждена практикой. ☺

Флорацид®

левофлоксацин 500 мг



Большая «восьмерка»

Препарат стратегического назначения

- ✓ Возможность монотерапии смешанных инфекций
- ✓ Решение проблемы полирезистентности отдельных возбудителей
- ✓ Лучшая фармакокинетика среди фторхинолонов
- ✓ Высокая безопасность лечения



Per. № 000061/03-2005

РЕКЛАМА



Производитель: ОАО «Валента Фармацевтика»
141101, Россия, Московская область,
г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2
Тел.: (495) 933-60-80. Факс: (495) 933-60-81

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на второе полугодие 2013 года
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации**

11 сентября	<p>Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины»</p> <p>Руководитель: профессор О.Н. Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
25 сентября	<p>Ежегодная научно-практическая конференция «ДЕПРЕССИИ. Клиника, возрастной аспект, терапия и реабилитация»</p> <p>Руководитель: академик РАМН А.С. Тиганов, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16</p>
9 октября	<p>Ежегодная конференция «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин»</p> <p>Руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
13 ноября	<p>Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей</p> <p>Руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28</p>
26 ноября	<p>Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций»</p> <p>Руководители: академик РАМН В.И. Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор А.В. Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
17 декабря	<p>Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения»</p> <p>Руководитель: профессор Б.А. Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>
18–19 декабря	<p>Научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире»</p> <p>Президиум конференции: академик РАН и РАМН И.И. Дедов, чл.-корр. РАН, академик РАМН Е.Л. Насонов, профессор О.О. Янушкевич, руководитель ГМУ УД Президента РФ И.А. Егорова</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9</p>

Адреса проведения мероприятий:
уточнять на сайте или по указанным телефонам

Техническая поддержка –
ООО «МедЗнания»; тел.: 8 (495) 614-40-61;
факс: 8 (495) 614-43-63.
Подробная программа – на сайте
www.medq.ru



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



90

лет

со дня
рождения

В.А.

Насоновой

■ **17–18 сентября, Якутск**

XI Межрегиональная конференция РНМОТ
I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)

www.saha2013.nc-i.ru

■ **17–18 октября, Ростов-на-Дону**

III Съезд терапевтов Южного федерального округа

www.rostov2013.nc-i.ru

■ **24–25 октября, Нижний Новгород**

II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

www.nn2013.nc-i.ru

■ **20–22 ноября, Москва**

VIII Национальный конгресс терапевтов

www.nc-i.ru

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Технический секретариат:

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

Асманекс®
Твистхейлер®
(мометазона фураат порошковый ингалятор)

**Новый поворот
в лечении астмы**



**ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ
АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР® (мометазона фураат)**

Показания: Бронхиальная астма (БА) любой степени тяжести; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) от умеренной степени тяжести до очень тяжелой.

Способ применения и дозы: В виде ингаляций. Рекомендуемые дозы зависят от тяжести заболевания и составляют при БА от 200 мкг до 800 мкг в сутки, при ХОБЛ 800 мкг/сут. Большинство пациентов могут принимать всю дозу один раз в сутки вечером. Для некоторых пациентов более эффективно применение препарата по 400 мкг 2 раза в сутки.

Противопоказания: Детский возраст (до 12 лет), установленная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применять с осторожностью: Активный или латентный туберкулез легких, грибковые, акteriальные или системные вирусные инфекции, герпетическое поражение глаз (Herpes simplex), беременность, период лактации.

Особые указания: Асманекс® Твистхейлер® не предназначен для быстрого купирования бронхоспазма. Пациента следует предупредить, что для этой цели следует использовать ингаляционные бронхолитики быстрого действия. Пациента следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу в случае, если на фоне терапии Асманексом® приступы бронхоспазма не удается купировать применением бронхолитиков. В этих случаях может потребоваться повышение дозы Асманекса® (вплоть до максимальной рекомендуемой суточной) или/и назначение системных ГКС. Следует объяснить пациенту необходимость постоянного применения Асманекса® (даже при отсутствии симптомов заболевания) и недопустимость резкого прекращения ингаляций. При переходе с системных ГКС на ингаляции Асманекса® требуется особая предосторожность из-за возможного риска развития надпочечниковой недостаточности. После отмены системных ГКС для восстановления функции ГПНС требуется несколько месяцев. Во время стрессовых ситуаций (травмы, хирургические вмешательства, инфекционные заболевания или тяжелый приступ БА) пациентам, ранее получавшим системные ГКС, требуется дополнительное назначение короткого курса системных ГКС, которые затем, по мере стихания симптомов, постепенно отменяют. Таким пациентам следует рекомендовать носить при себе небольшое количество ГКС для приема внутрь вместе с предостерегающей карточкой. На ней следует обозначить необходимость применения при стрессовых ситуациях системных ГКС и их рекомендуемые дозы. У этой категории пациентов необходимо регулярно контролировать функцию надпочечников (в частности, утреннее содержание кортизола в плазме крови).

При переходе с системных ГКС на Асманекс® возможно проявление сопутствующих аллергических заболеваний, симптомами которых ранее подавлялись системной ГКС терапией. В этот период у некоторых пациентов возможно появление признаков отмены системных ГКС, включая боль в мышцах и/или суставах, депрессию, чувство усталости, несмотря на то, что показатели функции легких при этом стабильны или даже улучшаются. Таких пациентов следует убеждать в необходимости продолжения терапии Асманексом®, но при этом тщательно контролировать их состояние в связи с возможным развитием недостаточности коры надпочечников. Если возникают признаки недостаточности надпочечников, следует временно увеличить дозу системных ГКС, и в дальнейшем их отмену проводить более плавно. Пациентам, получающим ГКС или другие иммунодепрессанты, следует посоветовать избегать контактов с больными некоторыми инфекциями (ветряная оспа, корь) обязательно проконсультироваться с врачом в случае, если такой контакт произошел (особенно важно при применении у подростков (старше 12 лет)).

Для поддержания низкого потенциала подавления ГПНС не следует превышать рекомендованные дозы, и у каждого пациента дозу Асманекса® следует титровать, добиваясь минимальной эффективной. При назначении Асманекса® врачу следует учитывать, что воздействие препарата на продукцию кортизола может варьировать у разных пациентов. Данных о том, что применение Асманекса® в дозах, превышающих рекомендуемые, приводит к усилению его терапевтического эффекта, не имеется. Возникновение кандидоза может потребовать проведения соответствующей противогрибковой терапии или прекращения применения Асманекса®.

Побочное действие: Наиболее часто: кандидоз полости рта, фарингит, дисфония, головная боль. Редко: сухость во рту и в горле, диспепсия, прибавка массы тела, сердцебиение. При применении ингаляционных ГКС для лечения астмы возможно развитие бронхоспазма и увеличение количества хрипов в легких сразу после ингаляции; могут возникать также системные побочные эффекты (особенно при применении в высоких дозах и в течение продолжительного времени). Эти эффекты включают в себя угнетение функции коры надпочечников, задержку роста у детей и подростков, деминерализацию костной ткани, глаукому, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены

Реклама

RESP-1044455-0004 08.2012