



О.В. СЕБЕКИНА: «Концепция лечения аллергического ринита предполагает прежде всего достижение контроля над симптомами заболевания»



Аллергический ринит (АР) – аллергическое заболевание слизистой оболочки носа первого типа, характеризующееся пароксизмальным повторяющимся чиханием, водянистой ринореей и заложенностью носа. АР оказывает существенное негативное влияние на повседневную активность, сон и в целом на качество жизни пациентов. В последние годы отмечается рост заболеваемости АР. Результаты эпидемиологических исследований подтверждают повышение полиморбидности АР и бронхиальной астмы (БА). По мнению ряда исследователей, аллергический ринит, развившийся в раннем детском возрасте, служит фактором высокого риска БА, что диктует необходимость своевременной диагностики заболевания и адекватной фармакотерапии. Каков алгоритм ведения пациентов с АР? Какие препараты относятся к первой линии терапии АР? На эти и другие вопросы отвечает к.м.н., врач аллерголог-иммунолог высшей категории, доцент кафедры аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Оксана Владимировна СЕБЕКИНА.

– В последние десятилетия эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост заболеваемости аллергическим ринитом (АР) во всем мире. Россия не исключение. Каковы основные факторы риска развития АР?

– На сегодняшний день распространенность АР в разных странах мира варьируется в пределах 4–32%, в России – от 10 до 24%. По данным эпидемиологических исследований, основными факторами риска развития АР являются семей-

ный анамнез атопии, курение матери во времени беременности и в течение первого года жизни ребенка, рождение ребенка во время сезона палинации, мужской пол, ребенок от первых родов, раннее искусственное вскармливание и применение антибиотиков, а также высокая экспозиция бытовых аллергенов (клещей домашней пыли). К триггерным факторам АР относятся атмосферные загрязнители в виде выхлопных газов, побочных продуктов промышленного производства и сгорания дизельного топлива, а также загрязнители внутри помещений, в частности газообразные продукты и табачный дым. Все они способны увеличивать выработку иммуноглобулина Е и провоцировать аллергическое воспаление.

– Оксана Владимировна, как бы вы охарактеризовали динамику коморбидности АР и бронхиальной астмы (БА)?

– АР часто ассоциирован с БА, которая, по данным разных источников, выявляется у 15–38% больных АР. Развившийся в раннем детском возрасте АР увеличивает риск астмы в несколько раз. С целью разработки рекомендаций по мультиморбидности ринита и астмы была создана международная организация ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) по изучению аллергического ринита и его влияния на развитие астмы. По данным отчета Института Роберта Коха, подготовленного в 2019 г., в последние годы заметно увеличилась популяция детей раннего детского возраста (младше шести лет), страдающих астмой и сезонным аллергическим ринитом. Оказалось, что поллиноз, развивающийся в раннем детском возрасте, увеличивал риск астмы в 3,6 раза у мальчиков и в 2,3 раза у девочек. Такая негативная динамика заболеваемости и высокие риски БА у больных сезонным АР подтверждают необходимость ранней терапии АР, поскольку риск аллергического марша наиболее высок, если заболевание дебютирует в раннем детстве.

– Аллергический ринит относят к аллергическим заболеваниям первого типа. Каковы особенности патогенеза этого заболевания?

– АР – это аллергическое заболевание, характеризующееся первым типом аллергической реакции. После контакта со специфическим аллергеном клинические симптомы возникают через 15–20 минут. Развивающееся в слизистой оболочке носа аллергическое воспаление сохраняется в течение нескольких недель и характеризуется накоплением в ней активированных тучных клеток, эозинофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, активацией эпителиальных клеток, увеличением продукции эндотелиальными клетками адгезивных молекул. На этой ранней фазе аллергического ответа тучные клетки секретируют гистамин, гепарин и другие медиаторы (простагландины D2, лейкотриены B4, C4 и D4), которые при взаимодействии с рецепторами нервных оконча-



Актуальное интервью

ний и сосудов вызывают назальные симптомы: зуд, чихание, выделения из носа, заложенность носа. Ключевую роль при аллергическом воспалении слизистой оболочки носа играют эозинофилы, которые аккумулируются и активируются преимущественно в ее эпителии. Активация эозинофилов сопровождается высвобождением особых белков («большой основной белок» – МВР, эозинофильный катионный белок, нейротоксин) и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 3, 5, 8, 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ)), которые оказывают повреждающее действие на ткани. Наряду с эозинофилами Th2-лимфоциты также выделяют провоспалительные цитокины: ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ. Продуцируемые эпителиальными клетками ИЛ-8 способствует еще большей аккумуляции тучных клеток в слизистой оболочке носа. Формируется порочный круг, который определяет персистенцию аллергического воспаления.

При повторном контакте с этиологически значимыми аллергенами активация тучных клеток приводит к обострению воспалительного процесса. Это поздняя фаза аллергического воспаления. На этой фазе вследствие увеличения количества эозинофилов, базофилов и Th2-клеток при сохранении высокой активности тучных клеток повышается общая реактивность слизистой. Развивается так называемый прайминг-эффект: последующие воздействия аллергена даже в меньших концентрациях приводят к более выраженным клиническим симптомам АР.

– Согласно международным и отечественным рекомендациям по ведению пациентов с АР, препаратами первой линии фармакотерапии АР являются неседативные антигистаминные препараты 2-го поколения. Какие требования предъявляются к современному антигистаминному средству?

– Современное антигистаминное средство, предназначенное для лечения АР, должно характеризоваться отсутствием седативного эффекта, быстрым началом и длительным действием, быть высокоселективным в отношении H₁-рецепторов. Важен также однократный прием препарата в сутки. Такой режим способствует приверженности терапии, что существенно повышает ее эффективность. Современные антигистаминные препараты должны иметь надежный профиль безопасности, позволяющий назначать их пациентам любого возраста, в том числе пациентам с хроническими заболеваниями печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

В аллергологической практике применяются различные неседативные антигистаминные препараты (H₁-АГП) 2-го поколения и препараты, в той или иной мере обладающие всеми преимуществами этой фармакологической группы. В специальном исследовании показано, что существует выраженная индивидуальная чувствительность обследуемых лиц к H₁-АГП, выявленная в условиях *in vivo* по степени торможения реакций, вызванных гистамином или аллергеном. Поэтому разнообразие H₁-АГП дает возможность персонализировать терапию, применяя тот или иной препарат с учетом не только общих характеристик, но и индивиду-

альной чувствительности пациента. Например, биластин, один из хорошо изученных современных неседативных H₁-АГП 2-го поколения, имеет весьма выигрышные особенности фармакокинетики. Биластин относится к классу пиперидинов, но при этом не является производным какого-либо другого противогистаминного средства. В отличие от H₁-АГП 1-го поколения этот препарат высокоселективен в отношении H₁-рецепторов и не захватывает другие рецепторы, не проходит через гематоэнцефалический барьер, не подвергается значительному печеночному метаболизму. Биластин не взаимодействует с системой цитохрома СYP450, что объясняет отсутствие межлекарственных взаимодействий и обеспечивает высокий профиль безопасности. Эти свойства позволяют применять препарат у пациентов любого возраста без коррекции дозы, в том числе у больных с нарушениями функции почек и печени. Препарат выпускают в таблетированной форме. Рекомендуемая суточная доза составляет 20 мг. При приеме внутрь биластин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови – 1,3 часа. Терапевтический эффект препарата наступает уже в течение часа, и противогистаминное действие сохраняется в течение 24 часов и более. Биластин воздействует на такие симптомы, как чихание, назальная обструкция, зуд слизистой оболочки носа, ринорея, ощущение жжения в глазах, зуд век, гиперемия конъюнктивы, слезотечение, кожный зуд. При АР препарат применяют в течение всего периода контакта с аллергенами.

– Проводились ли сравнительные исследования эффективности и безопасности биластина и других H₁-АГП 2-го поколения?

– Биластин имеет обширную доказательную базу. Его эффективность и безопасность подтверждены многими клиническими исследованиями, проведенными с участием пациентов и здоровых добровольцев. В 2016 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебоконтролируемого сравнительного исследования эффективности биластина и других H₁-АГП. В исследовании приняли участие 24 здоровых добровольца в возрасте от 18 до 40 лет. Участники исследования получали однократно биластин 20 мг, либо дезлоратадин 5 мг, либо рупатадин 10 мг, либо плацебо. В ходе исследования оценивали скорость наступления, выраженность и длительность эффекта препаратов по результатам внутрикожного тестирования с гистамином в дозе 5 мкг до приема препарата и через 0,5, 1, 2, 4, 6, 9, 12 и 24 часа по выраженности волдырной реакции, гиперемии и зуда кожи. В сравнении с дезлоратадином и рупатадином биластин продемонстрировал более значимое воздействие на волдырную реакцию, более ранние сроки снижения выраженности гиперемии ($p < 0,001$) и более выраженный противозудный эффект.

Эффективность и безопасность биластина в терапевтической дозе 20 мг были подтверждены результатами исследований длительного лечения сезонной и круглогодичной форм АР (от 12 до 52 недель), в которых биластин продемонстрировал эффективность в отношении назальных



Актуальное интервью

и сопутствующих симптомов аллергического риноконъюнктивита, хорошую переносимость и высокий уровень безопасности.

В ходе фармакодинамических исследований, проводившихся в условиях провокации аллергеном, биластин также показал быстрое начало действия (в течение часа) и длительный фармакологический эффект (в течение более 26 часов).

Оценка седативного действия противогистаминных препаратов легла в основу многих исследований, так как этот эффект, связанный с ингибированием гистаминовых рецепторов нейронов головного мозга, может существенно отразиться на приверженности пациента терапии, его профессиональной деятельности и бытовом комфорте. Согласно результатам исследования, опубликованного в 2019 г., биластин, оцененный по индексу блокирования H_1 -рецепторов головного мозга, был охарактеризован как неседативный препарат, причем отрицательной динамики регистрируемых показателей не было отмечено даже при двукратном превышении суточной терапевтической дозы биластина. В многоцентровом проспективном исследовании, результаты которого опубликованы в 2018 г., также было продемонстрировано отсутствие седативного действия биластина, который применяли в течение семи дней в дозе 20 мг в сутки у пациентов с АР. Выводы были сделаны по результатам анализа физиологических параметров, которые регистрировали при тестировании в условиях симуляции экстремального вождения на фоне приема биластина. Таким образом, биластин не оказывает существенного воздействия на центральную нервную систему (ЦНС) и соответственно не вызывает значимого седативного эффекта. Было отмечено, что комбинация биластина с некоторыми препаратами, обладающими седативным действием, не приводит к усилению эффекта последних. В частности, при одновременном применении биластина и транквилизатора лоразепама не отмечено усиления подавляющего влияния лоразепама на ЦНС, что позволяет комбинировать вышеуказанные лекарственные препараты. Биластин не усиливает действие этанола на ЦНС, что также является важным свойством, позволяющим его применение в сочетании с этанол-содержащими препаратами. Одним из существенных преимуществ биластина является отсутствие значимых различий фармакокинетических показателей у пациентов молодого и пожилого возраста. Это имеет большое значение в реальной клинической практике, поскольку стабильная фармакокинетика позволяет применять биластин без редукции дозы не только у молодых, но и у пожилых пациентов, нередко имеющих коморбидную патологию.

– В России, как и во всем мире, используют четырехступенчатый подход к терапии АР. В чем состоит основной принцип такого алгоритма?

– Современная концепция лечения АР предполагает прежде всего достижение контроля над симптомами заболевания и, как следствие, повышение качества жизни пациента. Для достижения контроля назальных симптомов при АР используют повышающий ступенчатый алгоритм применения препаратов различных фармакологических групп

с оценкой эффекта терапии по визуальной аналоговой шкале. В национальных клинических рекомендациях по АР и документе ВОЗ ARIA принципу ступенчатой терапии следуют в зависимости от формы и степени тяжести АР. При легком течении АР назначают монотерапию H_1 -АГП 2-го поколения или топические АГП. При недостаточной эффективности H_1 -АГП 2-го поколения их заменяют препаратами кромогликата или антилейкотриеновыми препаратами. При среднетяжелом течении АР, а также отсутствии эффекта на первой ступени лечения назначают терапию второй ступени – топические (назальные) глюкокортикоиды. Но прежде чем увеличивать терапию (step-up), важно оценить приверженность лечению, влияние сопутствующих заболеваний и анатомических аномалий, например, необходимо исключить искривление носовой перегородки. При тяжелом течении или неэффективности второй ступени лечения АР, согласно актуальным федеральным клиническим рекомендациям Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, применяют комбинацию назальных топических стероидов, H_1 -АГП 1-го поколения и антагонистов лейкотриеновых рецепторов. При тяжелой форме АР, коморбидного по БА, недостаточно поддающегося лечению на второй ступени, целесообразно назначение терапии биологическим препаратом омализумабом. При этом врачу рекомендуется разработать индивидуальный план лечения пациента на основе принципов персонализированной медицины с учетом доминирующего или самого неприятного для пациента клинического симптома/симптомов АР, данных анамнеза о ранее проводимой терапии и ответа на лечение, эндотипа воспаления (воспаление типа Th2, смешанное воспаление), а также сопутствующих заболеваний (конъюнктивит, астма) и предпочтений пациента. Рекомендуется также наблюдение за пациентом с целью оценки ответа на терапию и при необходимости коррекции фармакотерапии.

– АР – это заболевание длиною в жизнь или полное излечение возможно?

– АГП, равно как и антагонисты лейкотриеновых рецепторов, топические (назальные) глюкокортикоиды, – это средства симптоматической терапии АР. Чтобы изменить характер течения АР, проводят аллерген-специфическую иммунную терапию (АСИТ). АСИТ действует на все звенья патогенеза аллергического воспаления, изменяя течение АР в долгосрочной перспективе. Принцип АСИТ АР основан на последовательном введении возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у каждого конкретного больного. Эффективность АСИТ АР выражается в уменьшении или полном купировании клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена, снижении продолжительности обострений и потребности в лекарственных препаратах базисной и симптоматической терапии. АСИТ позволяет предупредить трансформацию АР в БА, расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента. Всем пациентам с АР рекомендуется рассмотреть вопрос о целесообразности проведения АСИТ. ©