



Эффективная защита слизистой носа у больных аллергическим ринитом

Д.м.н., проф. Н.М. НЕНАШЕВА

Показана эффективность порошка микродисперсной инертной целлюлозы (Назаваль) для профилактики развития симптомов аллергического ринита (АР). Применение данного средства наиболее эффективно в случае его использования до и в течение всего периода контакта с аллергеном. Механизм действия Назавалья заключается в защите слизистой носа от попадания в организм аэроаллергенов. Назаваль уменьшает выраженность уже развившихся симптомов АР у взрослых и детей и способствует сокращению объема фармакотерапии, применяемой для купирования симптомов АР.

Введение

Аллергический ринит – воспалительное заболевание, в основе которого лежит аллергическая IgE-обусловленная реакция, развивающаяся в слизистой носа в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды, проявляющееся ринореей, чиханием, зудом в носу, нарушением носового дыхания и, зачастую, обоняния. АР – одно из наиболее распространенных заболеваний человека, встречающееся практически во всех странах мира и поражающее от 15 до 40% лиц всех возрастов. Только в Европе АР страдают 30% населения [1, 2]. В Российской Федерации АР больны от 7 до 13% населения [3]. АР не относится к числу тяжелых заболеваний, однако он является причиной существенного снижения качества жизни больных, нарушения сна, трудностей в обучении и профессиональной деятельности. Кроме того, важность про-

блемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как бронхиальная астма (БА), острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит. Установлено, что у 24% детей аллергический ринит явился predisposing фактором для развития острого и хронического среднего отита, а в 28% случаев – хронического риносинусита [1]. БА значимо чаще развивается у больных АР, а симптомы ринита присутствуют более чем у 80% больных БА [2, 4]. Таким образом, медико-социальное значение аллергического ринита обусловлено его широкой распространенностью, влиянием на качество жизни больных, способностью ухудшать течение БА и нередко (у 32–49% больных) предшествовать ее началу, а также влиять на развитие других заболеваний ЛОР-органов. У большинства пациентов с АР можно достичь контролируемо-

го течения заболевания с помощью терапии, одобренной международными и национальными руководствами и, как правило, включающей следующие этапы: предупреждение контакта с аллергеном, фармакотерапию, специфическую иммунотерапию. Основными видами фармакотерапии АР является применение оральных и топических антигистаминных препаратов, назальных глюкокортикостероидов (ГКС), кромонов, антилейкотриеновых препаратов и деконгестантов.

Однако, несмотря на применение назначенных препаратов, до 20% больных со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами АР продолжают страдать от этого заболевания [5]. Кроме того, с сезонным АР часто ассоциирован аллергический конъюнктивит, симптомы которого существенно труднее поддаются контролю, чем симптомы ринита [6]. Как показало исследование, проведенное в США [7], неэффективность фармакотерапии является одной из основных причин отказа от терапии среди пациентов с АР (рис. 1) [7]. В этой связи актуальным является поиск новых методов лечения и профилактики АР. Одним из таких средств является инертный порошок целлюлозы – Назаваль (производства компании Nasalze Ltd.). Средство, относительно недавно (в 1994 г.) появившееся в Англии, сегодня успешно применяется уже в 50 странах мира.



Рис. 1. Причины, по которым пациенты прекратили принимать лекарственные препараты для лечения аллергического ринита

Характеристика Назаваль и механизм его действия

Назаваль представляет собой микродисперсный порошок целлюлозы в спрее-дозаторе. Механизм действия этого средства заключается в защите слизистой носа от поступления в организм аэроаллергенов (пыльца растений, бытовых аллергенов, эпидермальных аллергенов животных и птиц) и других аэрополлютантов, попадающих в носовую полость при вдыхании воздуха. Микродисперсный порошок целлюлозы из спрея-дозатора попадает на слизистую носовых ходов, связывается со слизью и образует прозрачный гелеобразный слой, который выстилает носовую полость и служит естественным барьером, предупреждающим проникновение аэроаллергенов и поллютантов в организм, таким образом препятствуя развитию аллергической реакции (рис. 2). В дальнейшем этот гель выводится благодаря работе мукоцилиарного аппарата.

Целлюлозная добавка, в том числе порошок целлюлозы, является безопасной для здоровья, разрешена в странах Европейского союза (обозначение E 460, согласно Регламенту европейских Парламента и Совета по пищевым добавкам) и широко применяется в пищевой, кондитерской и медицинской промышленности в качестве носителя, стабилизатора, регулятора влажности, наполнителя или разделителя, причем для большинства продуктов питания без ограничения количес-

тва. Порошок целлюлозы обладает умеренным бактерицидным действием, однако не относится к лекарственным препаратам, поэтому Назаваль не является лекарством, а представляет собой защитное медицинское средство, высокого 1-го класса безопасности, пригодное для длительного использования.

Важным свойством Назаваль является то, что размер микро-частиц целлюлозы варьирует от 5 до 500 мкм (средний размер 118 мкм), что позволяет им проникать только в носоглотку, не достигая трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол, поскольку размер респираторных частиц, способных достичь нижних дыхательных путей, должен быть меньше 5 мкм. Гелеобразная пленка, образуемая микродисперсным инертным порошком растительной целлюлозы, довольно легко удаляется при высмаркивании, поэтому после каждого очищения полости носа требуется повторное применение Назаваль. Элиминация образующей Назавалем защитной пленки в результате мукоцилиарного транспорта являлась одним из критических моментов в характеристике данного средства. Однако исследование N. Åberg и соавт. (2011) убедительно показало, что образование гелеобразной пленки порошком гидроксипропилметилцеллюлозы приводит к выраженному снижению скорости мукоцилиарного клиренса [8]. Аппликация 10 мг микродисперсной целлюлозы приводит к удлинению времени мукоци-

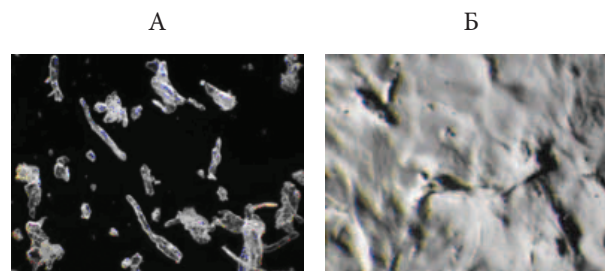
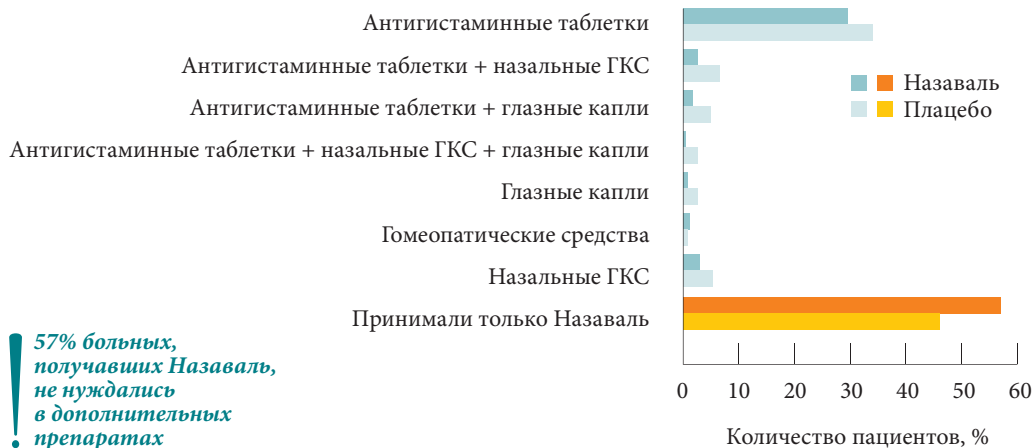


Рис. 2. Микродисперсный порошок целлюлозы – увеличение в 100 раз: А – Назаваль порошок в сухом виде (перед применением); Б – Назаваль порошок после нанесения на влажную поверхность (после применения)

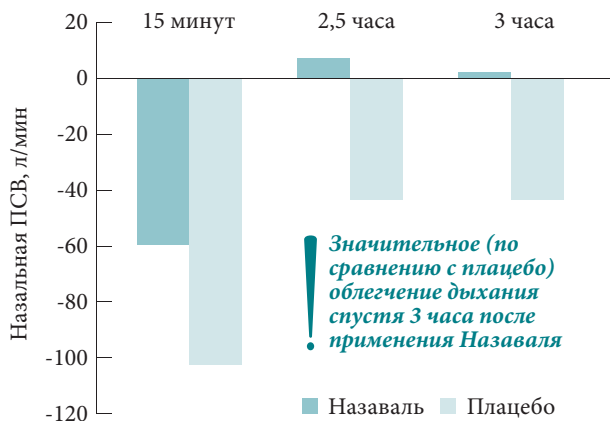
лиарного клиренса с 11,14 мин до 35,45 мин ($p < 0,0005$); аппликация 20 мг удлинит этот интервал до 50,37 мин. Таким образом, была продемонстрирована способность целлюлозы длительно оставаться на слизистой носа и служить барьером для проникновения аллергенов, не только не нарушая функцию мукоцилиарного аппарата, но, напротив, способствуя в конечном итоге ее восстановлению. Данный факт был показан в клиническом исследовании, проведенном у 100 детей и подростков с АР (возраст больных составил от 1,5 до 18 лет; средний возраст – 8,2 года). Уровень мукоцилиарного клиренса определяли *in vivo* с помощью метода простого инвазивного нанесения контрастного вещества (3% Эдикол оранж + 97% $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$). Измерение проводили дважды: до начала лечения и через 2 дня после завершения 6-недельного курса применения Назаваль. Выявлено увеличение скорости клиренса с 39 мин (средняя базальная скорость) до 18,15 мин после лечения ($p < 0,001$). На начальном этапе исследования у 51 пациента был отмечен пролонгированный клиренс (средний показатель 55,23 мин при диапазоне от 31 до 80 мин). После лечения микродисперсным порошком целлюлозы этот показатель снизился до 21,1 мин. Только у 5 детей не было отмечено улучшения, у них мукоцилиарный клиренс остался по-прежнему замедленным – более 37 мин.

Таким образом, в результате лечения Назавалем отмечено зна-



57% больных, получавших Назаваль, не нуждались в дополнительных препаратах

Рис. 3. Количество пациентов, нуждавшихся в дополнительных препаратах на фоне терапии Назавалем и плацебо



Значительное (по сравнению с плацебо) облегчение дыхания спустя 3 часа после применения Назавали

Рис. 4. Разница между базальной назальной пиковой скоростью выдоха (ПСВ) и ПСВ после провокации специфическим аллергеном

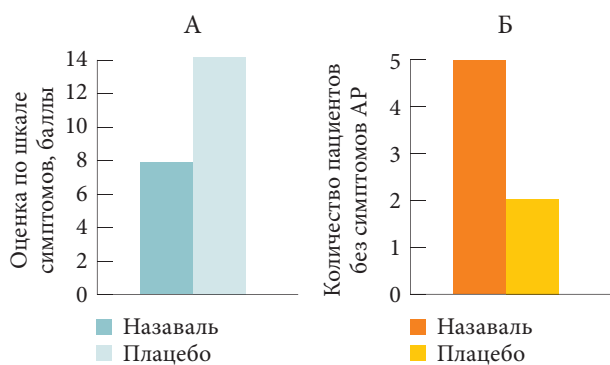


Рис. 5. Разница в клинических проявлениях персистирующего аллергического ринита (АР) после провокации аллергеном клеща домашней пыли у пациентов, применявших Назаваль и плацебо (А – выраженность ринореи через 4,5 ч после провокации аллергеном ($p < 0,05$); Б – число пациентов без симптомов АР через 4,5 ч после провокации аллергеном)

свидетельствует о превентивном действии Назавали в отношении аллергического воспаления [11]. После применения плацебо такого эффекта отмечено не было.

Клиническая эффективность Назавали

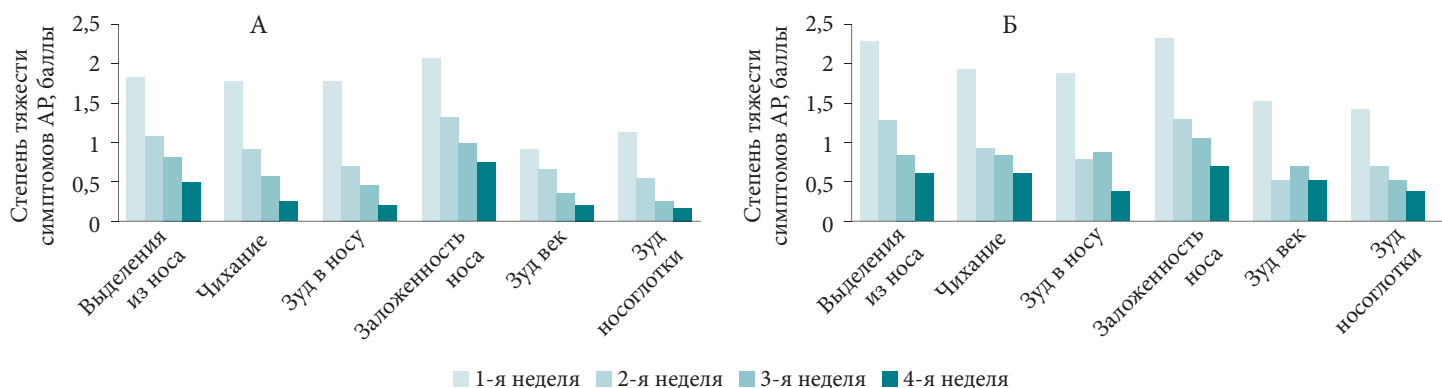
Клиническая эффективность порошка микродисперсной целлюлозы продемонстрирована в нескольких зарубежных и отечественных исследованиях, проведенных у детей, подростков и взрослых, страдающих сезонным и круглогодичным АР. Большая часть этих исследований являлась простыми, открытыми, наблюдательными, меньшая – двойными слепыми плацебоконтролируемыми исследованиями, но все они показали эффективность применения микродисперсного порошка целлюлозы для профилактики и лечения АР.

В одном из первых исследований, проведенных в Англии у 102 взрослых больных сезонным АР, была показана эффективность Назавали у 77% пациентов [12]. После завершения 6-недельного периода исследования более 70% его участников оценили эффективность порошка целлюлозы как «хорошую» или «высокую». Облегчение симптомов происходило в течение 0,1–3 ч после применения Назавали. Побочные эффекты наблюдались редко, но на первой неделе 10% больных отметили, что легко вдыхают большой объем порошка и это вызывает неприятное ощущение в области задней стенки глотки. У одного пациента отмечался зуд век, другой отметил боль в горле. Однако эти симптомы могли быть также связаны с проявлениями АР. Наиболее распространенным неудобством были трудности, возникшие при определении объема порошка, оставшегося во флаконе из непрозрачного белого пластика. В одном случае, когда порошок практически закончился, у участника не немедленно возникли серьезные симптомы АР.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании од-

чительное улучшение назального мукоцилиарного клиренса и увеличение скорости инспираторного потока (Peak Nasal Inspiratory Flow Rate, PNIFR), что обусловлено, по видимому, регенерацией и нормализацией реснитчатого эпителия вследствие сокращения отека и аллергического воспаления.

Нарушение барьерной функции слизистых (их повышенная проницаемость) у больных аллергией является важнейшим звеном формирования аллергического ответа [9], что делает применение микродисперсной целлюлозы патогенетически обоснованным. В исследовании *in vitro* механизма действия геля, образуемого порошком микродисперсной инертной целлюлозы, показано, что диффузия аллергена клеща домашней пыли (Der p1) через гелеобразную пленку значительно снижалась во все временные точки (15, 30, 45, 60, 180 и 360 мин). Через 15 мин через пленку диффундировало только 0,76% от базального количества аллергена; через 360 мин – 14%, тогда как в группе контроля (агарный гель) диффузия аллергена составила 100% [10]. В другом клиническом исследовании продемонстрировано снижение уровня эозинофильного катионного протеина (eosinophil cationic protein, ECP) в назальном секрете пациентов, страдающих сезонным АР, которые до назальной провокации аллергена применяли порошок целлюлозы, что



Степень тяжести симптомов АР оценивалась по балльной системе, где «0» – симптомы отсутствуют; «1» – легкая (симптомы имеются, но не влияют на образ жизни); «2» – умеренная (симптомы имеются, оказывают умеренное влияние на обычный образ жизни); «3» – тяжелая (симптомы в выраженной степени ухудшают состояние и мешают заниматься повседневными делами).

Рис. 6. Динамика симптомов аллергического ринита (АР) у детей (А) и взрослых (Б) в результате 4-недельного курса лечения Назавалем

на группа пациентов принимала Назаваль, а другая – плацебо. Пациенты обеих групп принимали также препараты для лечения АР, наиболее часто используемыми средствами были антигистаминные препараты [13]. В качестве критерия эффективности Назаваль использовали применение препаратов, необходимых для контроля симптомов АР. В исследование были включены 97 взрослых пациентов, имеющих симптомы АР в сезон пыления злаковых трав.

Значимых различий в отношении симптомов АР в сравниваемых группах пациентов выявлено не было, однако установлена существенная разница в объеме фармакотерапии, применяемой больными сравниваемых групп (рис. 3) [13]. Между группами не было отмечено значимых различий, однако при анализе применения антигистаминных средств в целом (то есть количества больных, использующих антигистаминные препараты независимо от того, применялись ли они в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами), частота их использования у пациентов в группе активного лечения составляла 34% в сравнении с 48% в группе плацебо ($p < 0,05$). Следующими по частоте использования были назальные ГКС. С учетом всех дней с умеренным и выше уровнем содержания пыльцы травы в воздухе, назальные спреи использовали

10% пациентов группы Назаваль в сравнении с 14% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). 57% больных, получавших Назаваль, не нуждались в приеме дополнительных препаратов в сравнении с 44% больных в группе плацебо (рис. 3) [13]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что применение инертного порошка целлюлозы сокращает применение фармакологических лекарственных препаратов для контроля симптомов АР, что является особенно важным в некоторых популяциях больных: дети и пожилые люди, беременные и кормящие женщины.

Превентивное применение Назаваль значительно улучшает назальное дыхание после провокации аллергеном, что было показано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании J.C. Emberlin и R.A. Lewis [11]. Разница в назальной пиковой скорости выдоха (ПСВ) после провокации аллергена луговых трав у больных, получавших микродисперсную целлюлозу, и пациентов, применявших плацебо, была достоверна во все временные точки после провокации ($p < 0,01$ во всех временных точках) (рис. 4) [11]. Эти же авторы провели аналогичное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с перекрестным дизайном у 15 пациентов с персистирующим АР, вызванным аллергией к клещу домашней пыли

[14]. Результаты продемонстрировали существенную разницу в выраженности симптомов АР (ринорея, чихание, зуд) (рис. 5) [12] и уровне эозинофильного катионного белка в назальном секрете после назального провокационного теста с аллергеном клещей. Пациенты, получавшие Назаваль, имели статистически значимо меньшую ($p < 0,05$) интенсивность симптомов АР после провокации (рис. 5) [12]. Это позволило авторам сделать вывод, что порошок инертной целлюлозы эффективно уменьшает симптомы персистирующего АР, вызванного аллергией к клещу домашней пыли.

Отечественный опыт применения Назаваль

В РФ Назаваль зарегистрирован и разрешен к применению с 2009 г. Несколько отечественных

Использование инертного порошка целлюлозы сокращает применение фармакологических лекарственных препаратов для контроля симптомов АР, что является особенно важным в некоторых популяциях больных: дети и пожилые люди, беременные и кормящие женщины.

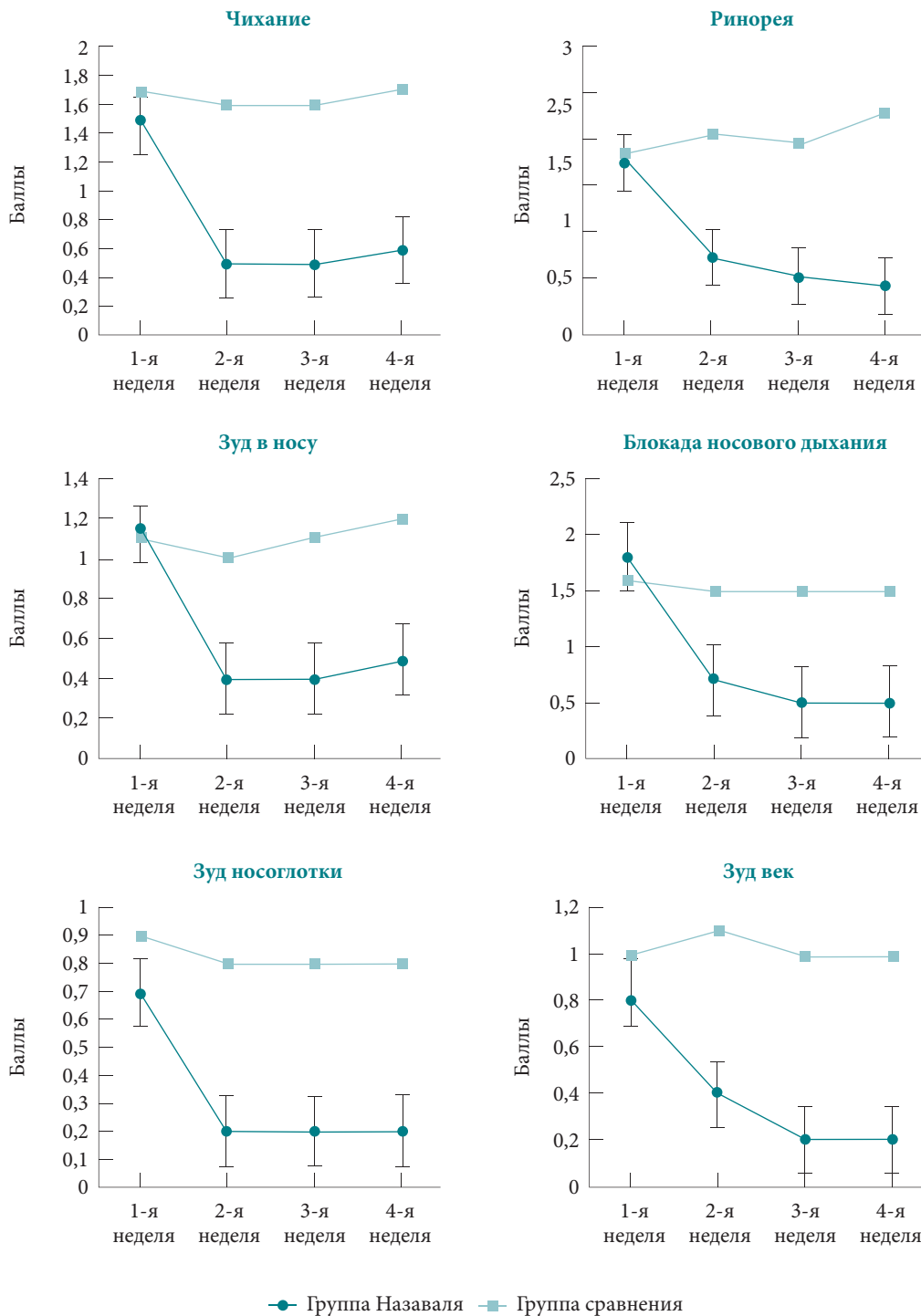


Рис. 7. Динамика симптомов аллергического ринита (АР) и конъюнктивита на фоне приема Назаваль в сравнении с симптоматической фармакотерапией у детей с сезонным АР

исследований у взрослых и детей показали его эффективность в терапии АР. Т.В. Захаржевской и соавт. [15] было проведено открытое несравнительное исследование по оценке

эффективности и безопасности спрея Назаваль в профилактике и лечении АР. В исследовании приняли участие 48 больных (25 взрослых и 23 детей) с АР. Длительность лечения составила

4 недели с еженедельной оценкой клинических проявлений АР. Было показано, что Назаваль уменьшает выраженность симптомов АР уже на первой неделе применения и улучшает оценку качества жизни пациентов с АР более чем в 2 раза (рис. 6) [15]. Н.А. Геппе и соавт. провели открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности назального спрея Назаваль у 50 детей в возрасте от 4 до 14 лет с диагнозом «сезонный АР» [16]. 30 детям был назначен микродисперсный порошок целлюлозы, 20 детей вошли в группу сравнения и получали симптоматическую терапию. Оценивались объективные и субъективные симптомы сезонного АР до лечения и через 2, 4 и 6 недель после начала применения Назаваль. Симптомы оценивались по трехбалльной шкале: «0» – отсутствие симптомов, «1» – слабая степень выраженности, «2» – умеренная степень выраженности, «3» – выраженные симптомы АР. В период наблюдения в обеих группах разрешено было использовать сосудосуживающие и антигистаминные препараты, назальные спреи ГКС за 15–20 мин до использования микродисперсного порошка целлюлозы. Через 2 недели от начала применения микродисперсного порошка целлюлозы (Назаваль) у больных достоверно уменьшились все симптомы сезонного АР: ринорея – с $1,8 \pm 0,4$ до $0,8 \pm 0,6$ балла; чихание – с $1,5 \pm 0,6$ до $0,5 \pm 0,6$; зуд в носу – с $1,2 \pm 0,5$ до $0,4 \pm 0,5$; блокада носового дыхания – с $1,8 \pm 0,5$ до $0,7 \pm 0,6$ балла ($p < 0,001$) (рис. 7). У большинства пациентов (73%) отчетливое улучшение состояния отмечалось уже к пятому дню от начала применения Назаваль. В последующие 2 недели у 12 детей (40%) симптомы купировались полностью. У остальных детей отмечалось дальнейшее снижение симптомов АР. Важным моментом этого исследования является влияние терапии Назавалем на сопутствующие АР симптомы конъюнктивита.



Рис. 8. Частота применения фармакотерапии (% пациентов) в исследуемых группах

Спустя две недели от начала лечения микродисперсным порошком инертной целлюлозы зуд век у пациентов уменьшился с $0,8 \pm 0,7$ до $0,4 \pm 0,5$ балла, а через 4 недели зуд век уменьшился до $0,2 \pm 0,3$ балла (рис. 7) [16].

На фоне применения спрея Назаваль 9 детей (34,6%) эпизодически получали антигистаминные препараты, 7 детей (26,9%) – деконгестанты, 3 ребенка (10%) – назальные ГКС. В группе сравнения симптомы сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, что требовало частого приема антигистаминных препаратов – у 8 детей (40%), деконгестантов – у 15 детей (75%), 8 пациентов (40%) использовали назальные ГКС (рис. 8) [16].

Литература
→ С. 74

Порошок микродисперсной инертной целлюлозы (Назаваль) является эффективным средством профилактики развития симптомов аллергического ринита: зуда в носу, отека слизистой носа и нарушения носового дыхания, обильных слизистых выделений из носа, приступов чихания и зуда век.

У 2 детей (6,6%) со среднетяжелым сезонным АР Назаваль оказался малоэффективным и к терапии были добавлены назальные ГКС. Двое детей (6,6%) отметили усиление чихания после применения Назаваль, у них препарат был отменен.

В целом большинство родителей и врачей (86,4%) оценили микродисперсный порошок целлюлозы как высокоэффективное средство для профилактики и лечения сезонного АР.

На основании вышеприведенных данных авторами сделано заключение об эффективности микродисперсной целлюлозы для профилактики и лечения сезонного АР у детей; об эффективности медицинского средства свидетельствовало не только снижение интенсивности симптомов АР и сопутствующего конъюнктивита, но и уменьшение потребности в дополнительной фармакотерапии [16].

В ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России проведено открытое несравнительное исследование с целью оценки эффективности средства Назаваль у 30 взрослых пациентов, страдающих АР, вызванным пыльцевой аллергией [17]. Оценка эффективности Назаваль проводилась на основании сравнения результатов провокационных назальных тестов, полученных до и после его применения. Эффективность Назаваль показана у 28 (99,6%) человек, что проявилось статистически достоверным уменьшением назальной реактивности на причинно-значимый аллерген. Средняя пороговая концентрация аллергена при проведении провокационных назальных тестов исходно составила 1250 PNU (protein nitrogen unit – единица белкового азота)/мл, а после применения Назаваль – 5000 PNU/мл ($p < 0,001$), при этом 4 пациента не отметили появления симптомов даже при провокации с использованием максимальной концентрации аллергена – 10 000 PNU/мл. Наилучшие результаты были получены у пациентов с изоли-

рованной пыльцевой сенсibilизацией и легким течением ринита. Двое пациентов, у которых Назаваль не был эффективен, имели сочетанную пыльцевую и бытовую сенсibilизацию. Авторами высказывается предположение о том, что наличие бытовой сенсibilизации обуславливает персистирующее аллергическое воспаление слизистой носа и повышенную назальную гиперреактивность даже в отсутствие клинических проявлений ринита. Поскольку Назаваль не обладает противовоспалительным или противоаллергическим действием, нельзя ожидать, что он сможет повлиять на течение уже развившейся аллергической реакции, но в составе комплексной терапии АР Назаваль сможет блокировать дальнейшее поступление аллергена с вдыхаемым воздухом. На фоне приема Назаваль ни у одного из пациентов не было отмечено ни одного нежелательного явления.

Заключение

Таким образом, порошок микродисперсной инертной целлюлозы (Назаваль) является эффективным средством профилактики развития симптомов аллергического ринита: зуда в носу, отека слизистой носа и нарушения носового дыхания, обильных слизистых выделений из носа, приступов чихания и зуда век. Применение данного средства будет более эффективным, если начинать его использование до начала и продолжать в течение всего периода контакта с аллергеном. Вместе с тем Назаваль уменьшает выраженность уже развившихся симптомов АР у взрослых и детей и способствует сокращению объема фармакотерапии.

Важным преимуществом Назаваль является его безопасность и возможность использования у детей и пожилых лиц, женщин в период беременности и кормления грудью, так как он не содержит активных фармацевтических ингредиентов и не обладает системным действием.