

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **8** **ТОМ 16**
2020



*Ambrosia
artemisiifolia*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ №1

Профессор
Н.М. НЕНАШЕВА
о новых видах
аллергических
заболеваний
и методах диагностики,
позволяющих установить
адекватный диагноз

6

Как снизить
медикаментозную
нагрузку
при аллергическом
рините

24

Опыт использования
иммунобиологических
препаратов
при тяжелой
бронхиальной астме

56



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Никсар®

Биластин

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



Реклама

RU-NIX-01-2020-V-01-print. Одобрено: апрель 2020



Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®. МНН: Биластин. Лекарственная форма: таблетки, 20мг. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита: для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения. Симптоматическое лечение крапивницы: для уменьшения кожного зуда и сыпи. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период грудного вскармливания. Применение препарата Никсар® во время беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения у беременных. В связи с отсутствием данных о проникновении биластина в грудное молоко, при необходимости применения препарата Никсар® в период грудного вскармливания, на время приема грудное вскармливание рекомендуется прекратить. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Если врачом не предписано иначе, для лечения симптомов аллергического риноконъюнктивита и крапивницы рекомендуются следующие дозы препарата Никсар®: Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар®, что соответствует 20 мг биластина, один раз в сутки. Максимальная суточная доза биластина составляет 20 мг. Таблетку принимают за один час до еды или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. При аллергическом риноконъюнктивите препарат Никсар® применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При сезонном аллергическом риноконъюнктивите лечение может быть прекращено после исчезновения симптомов. При повторном появлении симптомов лечение можно возобновить. При круглогодичном аллергическом риноконъюнктивите лечение может продолжаться в течение периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение препаратом Никсар® продолжают до исчезновения или облегчения симптомов. **Побочные эффекты:** в клинических исследованиях у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у плацебо.

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

Условия отпуска из аптек: по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Никсар®. Информация для специалистов здравоохранения

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® от 30.10.2019

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

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

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

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва. Пресненская набережная, 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, www.berlin-chemie.ru.



Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 8.
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Аллергология и иммунология»
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Аллергология и иммунология»
В. ВОЙЛАКОВ
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 8.
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Allergology and Immunology'
N.M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Allergology and Immunology'
V. VOYLAKOV
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЗЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 7500 экз. Выходит 3 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Н.М. НЕНАШЕВА:
«В будущем эпидемию аллергических заболеваний
можно будет остановить» 6

Клинические исследования

Д.И. ТРУХАН, О.И. ФЕДОТОВА, А.В. ПИЛИПЕНКО,
Т.С. ТИМЧЕНКО, А.А. СИМОНЦЕВА, Н.В. БАГИШЕВА,
А.В. МОРДЫК, В.В. ГОЛОШУБИНА, М.В. МОИСЕЕВА
Опыт применения препарата Аллергоферон®
при укусах насекомых 10

Д.В. ТРУСОВ, М.В. БЫЧКОВА, Е.Р. КУЛЮЦИНА,
Н.К. ПОЧИНИНА
Иммуноферментные методы в диагностике
хронического синусита и хронического тонзиллита 18

Клиническая эффективность

О.В. СЕБЕКИНА, Е.В. ПЕРЕДКОВА, Н.М. НЕНАШЕВА
Снижение медикаментозной нагрузки
при аллергическом рините 24

Е.П. ТЕРЕХОВА, Н.М. НЕНАШЕВА, Д.В. ТЕРЕХОВ
Роль современных антигистаминных препаратов
в лечении сезонной аллергии 32

Лекции для врачей

Е.В. ПЕРЕДКОВА
Варианты непереносимости местных анестетиков:
алгоритм действий врача аллерголога-иммунолога 42

Медицинский форум

Аллергический ринит.
Актуальные вопросы терапии на стыке дисциплин 50

Накопленный опыт и отдаленные перспективы
лечения тяжелой астмы с использованием таргетных
биологических препаратов 56

Путь к долгосрочному контролю Т2-астмы
(Type-2 asthma) 66

Contents

People. Events. Dates

Professor N.M. NENASHEVA:
'In the future, the Allergic Diseases Epidemic
Can Be Stopped'

Clinical Studies

D.I. TRUKHAN, O.I. FEDOTOVA, A.V. PILIPENKO,
T.S. TIMCHENKO, A.A. SIMONTSEVA, N.V. BAGISHEVA,
A.V. MORDYK, V.V. GOLOSHUBINA, M.V. MOISEEVA
The Experience of the Medication Allergoferon®
in the Treatment of Insect Bites

D.V. TRUSOV, M.V. BYCHKOVA, Ye.R. KULYUTSINA,
N.K. POCHININA
Immunoenzyme Methods in Diagnostics of Chronic Sinusitis
and Chronic Tonsillitis

Clinical Efficacy

O.V. SEBEKINA, Ye.V. PEREDKOVA, N.M. NENASHEVA
Reducing the Drug Load for Allergic
Rhinitis

Ye.P. TEREKHOVA, N.M. NENASHEVA, D.V. TEREKHOV
The Role of Modern Antihistamines in the Treatment
of Seasonal Allergies

Clinical Lectures

Ye.V. PEREDKOVA
The Options of Intolerance to Local Anesthetics:
Allergist-Immunologist's Algorithm of Action

Medical Forum

Allergic Rhinitis.
Topical Issues of Therapy at the Intersection of Disciplines

Accumulated Experience and Long-Term Prospects
for the Treatment of Severe Asthma with the Use of Targeted
Biological Preparations

The Way to Long-Term Control of T2-Asthma
(Type-2 Asthma)



16-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

Москва
Отель и бизнес-центр «Рэдиссон Славянская»
1–3 июня 2020

Целевая аудитория



Аллергологи-
иммунологи



Педиатры



Пульмонологи



Терапевты



Оторино-
ларингологи



Дерматологи

Основные темы

- Клиническая иммунология
- Лекарственная аллергия
- Аллергенспецифическая иммунотерапия
- Стандарты диагностики и лечения иммунопатологии и аллергии
- Аллергические заболевания кожи
- Инфекции, иммунитет и аллергия
- Рациональная фармакотерапия иммунопатологий и аллергических заболеваний
- Анафилаксия
- Респираторные инфекции у детей
- Аллергология и междисциплинарное взаимодействие
- Инсектная аллергия

По вопросам участия:

Казанцева Ольга

+7 (965) 300-84-01
raaci@mbkgroup.org



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ
И КЛИНИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ
ИМБА РОССИИ



МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР



Профессор Н.М. НЕНАШЕВА: «В будущем эпидемию аллергических заболеваний можно будет остановить»

В интервью журналу «Эффективная фармакотерапия» заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Наталья Михайловна НЕНАШЕВА рассказывает о распространенности и новых видах аллергических заболеваний, методах диагностики, позволяющих установить адекватный диагноз, а также оптимальных терапевтических опциях.

– Как много людей в нашей стране подвержены аллергии? Какова структура заболеваемости?

– В России, как и во всем мире, аллергические заболевания (АЗ) являются одними из наиболее распространенных хронических заболеваний, особенно среди детей, подростков и молодых людей. Самым первым АЗ считается атопический дерматит (АтД). Его симптомы нередко проявляются уже в первые шесть месяцев жизни ребенка. Нарушенный кожный барьер при АтД способствует формированию сенсibilизации к пищевым аллергенам и симптомам пищевой аллергии.

Согласно результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood – Международное исследование астмы и аллергии у детей), распространенность АтД в регионах России варьируется от 6,2 до 15,5%. Данные повторных исследований (спустя пять лет) по оценке распространенности АтД в рамках

этой программы продемонстрировали увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции.

По распространенности безусловным лидером является аллергический ринит (АР). Его распространенность в нашей стране, согласно результатам отдельных эпидемиологических исследований, проведенных в разных регионах страны, составляет 10–24%. При этом пик заболеваемости приходится на возраст 18–24 лет. АР часто наблюдается в южных регионах (Краснодарский край, Ставрополье, Астраханская и Ростовская области), где пыльцевой сезон более активный и длительный.

Свыше 70% больных АР имеют симптомы и аллергического конъюнктивита. По крайней мере 40% страдают также бронхиальной астмой (БА). Как известно, у пациентов с АР риск заболеть БА в три раза выше, чем у здоровых лиц. Ринит предшествует формированию астмы. По данным эпидемиологических исследований, в России

распространенность БА среди детей составляет 5,6–12,1%, среди взрослых – 5,6–7,3%. Данные официальной статистики существенно ниже: в 2017 г. зарегистрировано 1,538 млн пациентов с БА. При этом число больных БА ежегодно увеличивается в среднем на 7%. Таким образом, даже официальные статистические данные свидетельствуют о росте заболеваемости БА в РФ за последние 15–20 лет более чем в три раза.

– Изменилась ли географическая распространенность аллергопатологии?

– Географическая распространенность АЗ в нашей стране зависит от климатической зоны и экологической обстановки региона. Как уже отмечалось, сезонная аллергия чаще встречается в южных регионах, хотя и для средней полосы сезон цветения деревьев (особенно березы) и луговых трав (тимофеевка, овсяница, ежа, райграсс и др.) сопровождается симптомами поллиноза у многих пациентов – детей



Актуальное интервью

и взрослых. Изменение климата и глобальное потепление влияют на начало, продолжительность и интенсивность сезона пыления, с одной стороны, и уровень обострений астмы из-за загрязнения воздуха, респираторных инфекций – с другой. Вследствие аномальных природных явлений (смерч, ураган, сильная гроза) участились случаи переноса пыльцы на большие расстояния. Например, зафиксированы случаи заноса пыльцы амброзии в Московский регион.

– Появились ли новые виды аллергических заболеваний?

– Пожалуй, следует отметить эозинофильный эзофагит. Это заболевание, возникшее совсем недавно. Первое сообщение о нем в литературных источниках датируется 1978 г. В формировании эозинофильного эзофагита задействованы аллергические механизмы. Примерно у 50% детей и подростков с этим заболеванием наблюдаются проявления аллергии со стороны других органов и систем, у 35% пациентов отягощен аллергологический анамнез, у 50–80% имеются аллергические заболевания. У подростков и взрослых эозинофильный эзофагит чаще проявляется симптомами дисфагии и/или эпизодами застревания пищи в пищеводе. Такие явления могут быть вызваны как преходящим спазмом гладкой мускулатуры пищевода, так и ремоделированием и деформацией пищевода (стриктуры, кольца), обусловленными хроническим эозинофильным воспалением. Ключевую роль в диагностике играют эндоскопия и гистология.

– **Совсем скоро, в апреле – мае, начнется сезон цветения, который может вызвать новую волну респираторной аллергии. В это же время повышается заболеваемость острыми респираторными инфекциями. Какие клинические признаки и методы диагностики помогут врачу поставить верный диагноз?**

– Действительно, симптомы АР и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) могут имитиро-

вать друг друга. Вместе с тем существуют и клинические различия. ОРВИ вызываются большой группой респираторных вирусов, к которым относятся, в частности, коронавирусы, в том числе COVID-19. В то же время причина развития АР – аллергены окружающей среды, в случае сезонного АР – пыльца растений. Главное отличие состоит в том, что при АР отсутствуют симптомы интоксикации и лихорадки, а продолжительность назальных и конъюнктивальных симптомов существенно превышает таковую при ОРВИ (обычно семь дней). При этом симптомы АР напрямую зависят от контакта с аллергенами – пылью: усиливаются вне помещений, особенно в ясную солнечную погоду, и, напротив, значительно снижаются в помещении. Такого паттерна проявлений симптомы ОРВИ не имеют. При сохранении симптомов острого ринита свыше двух недель и/или частых однотипных рецидивах заболевания необходимо исключить АР. Кроме того, симптомы АР существенно уменьшаются на фоне применения антигистаминных, антилейкотриеновых препаратов, интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС). Однако точный диагноз АР можно установить только после аллергологического обследования и выявления «виновного» аллергена.

– Каков типичный портрет пациента с аллергическим ринитом? Как часто аллергический ринит сочетается с бронхиальной астмой?

– Пациент с АР может быть ребенком, подростком или взрослым, страдающим от ежедневных (при сенсibilизации к бытовым аллергенам – клещу домашней пыли, шерсти домашних животных и/или сезонным – пыльце растений) назальных (ринорея, чихание, зуд в носу, заложенность носа, снижение обоняния) и глазных (зуд и покраснение глаз, слезотечение) симптомов. Пациенты становятся раздражительными, у них появляются головная боль и усталость, снижается работоспособность

и способность к обучению. Как уже упоминалось, АР – фактор риска развития БА, и, согласно результатам исследования, 40% больных АР страдают также от БА, а 80% пациентов с астмой имеют симптомы назальной аллергии. И это неудивительно: верхние и нижние дыхательные пути взаимосвязаны. Пациенты с персистирующими симптомами АР обязательно должны быть обследованы на наличие БА и наоборот. Это важно еще и потому, что оба заболевания – АР и БА усиливают друг друга и неконтролируемый АР способствует неконтролируемому течению БА. У пациентов с АР необходимо собрать тщательный анамнез о наличии симптомов со стороны нижних дыхательных путей и в случае положительных данных провести спирометрическое обследование с тестом на обратимость бронхиальной обструкции.

– Бронхиальная астма признана гетерогенным заболеванием. Какие фенотипы астмы и какие подходы к их определению представлены в GINA и обновленных федеральных клинических рекомендациях?

– Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых можно выделить в обычной клинической практике. Именно этот принцип лежит в основе выделения фенотипов, предложенных экспертами GINA и национальными экспертами. В федеральных клинических рекомендациях пересмотра 2019 г. и GINA-2019 выделены следующие фенотипы БА: аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА у больных с ожирением, трудная для лечения, тяжелая БА.

Аллергическая БА – наиболее легко распознаваемый фенотип, обычно начинается в детстве, связана с другими аллергическими заболеваниями (АтД, АР, пищевая аллергия) у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных



Актуальное интервью

путей. Пациенты с аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными ГКС (ИГКС).

Неаллергическая БА встречается преимущественно у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малоградуоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС.

У некоторых пациентов, особенно женщин, астма развивается впервые во взрослом возрасте. Это БА с поздним дебютом. Больные чаще не имеют аллергии и, как правило, относительно рефрактерны к терапии ГКС или им требуются более высокие дозы ИГКС.

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей наблюдается у ряда пациентов с длительным анамнезом БА. Фиксированная обструкция дыхательных путей скорее всего развивается вследствие ремоделирования бронхиальной стенки. Пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

Трудная для лечения БА – это астма, которая не контролируется, несмотря на лечение 4-й или 5-й ступени по GINA (например, ИГКС в средней или высокой дозе со вторым контроллером (длительно действующие бета-2-агонисты или антилейкотриеновые препараты), поддерживающая терапия острого коронарного синдрома), или для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений. Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за неадекватного диагноза или модифицируемых факторов, таких как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания.

Тяжелая астма относится к подгруппе трудно поддающейся лечению астмы и считается астмой, которая

остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается на фоне снижения высоких доз ГКС. У большинства больных тяжелой БА имеют место Т2-эндотип БА и эозинофильное воспаление в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, генерирующие цитокины Т2-профиля – интерлейкины 4, 5, 13.

– Какие терапевтические подходы позволяют купировать симптоматику и контролировать течение аллергической БА?

– Современные цели терапии БА, независимо от фенотипа, заключаются в достижении и поддержании контроля симптомов БА в течение длительного периода и минимизации рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии. Для достижения контроля БА существует ступенчатая фармакотерапия. Каждая ступень предусматривает варианты терапии, которые могут служить альтернативой при выборе поддерживающей терапии БА, основанной на применении ИГКС. Первоначальный выбор ступени зависит от выраженности клинических проявлений БА. Фенотип-специфическими методами лечения аллергической БА являются элиминационные мероприятия (минимизация контакта с аллергеном) и аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). АСИТ применяется у пациентов с контролируемой или частично контролируемой на фоне фармакотерапии БА. Именно АСИТ позволяет пациентам с аллергической БА сократить объем фармакотерапии и достичь более качественного и стойкого контроля заболевания.

– Что нас ожидает в ближайшем будущем – рост аллергических заболеваний в популяции или

спад? По какому сценарию, на ваш взгляд, будут развиваться события?

– Прогностические исследования АЗ говорят об их повсеместном росте, что обусловлено уменьшением инфекционных заболеваний, изменением климата и неблагоприятной экологической обстановкой, особенно в экономически развитых странах. Вместе с тем специалистами аллергологами-иммунологами и учеными-исследователями предпринимаются усилия, направленные на профилактику АЗ. Всемирной организацией по аллергии несколько лет назад были сформулированы основные меры первичной профилактики аллергических заболеваний. Они заключаются в поддержании грудного вскармливания, укреплении иммунитета за счет увеличения контактов с окружающей средой, регулярных физических упражнений, здорового и разнообразного питания, внедрения в рацион традиционной средиземноморской и балтийской диет, богатых омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Антибиотики должны использоваться только при истинной необходимости. Следует помнить, что большинство микроорганизмов полезно и поддерживает функцию иммунной системы. Пробиотические бактерии в ферментированных продуктах или другие пробиотические препараты могут усилить функцию иммунной системы. Как известно, у детей курящих родителей риск развития астмы выше. Отказ от курения – профилактическая мера развития АЗ.

Что касается научно-исследовательской области, ведутся работы по созданию вакцины от АЗ. Кроме того, изучаются возможности уже существующих и новых биологических молекул моноклональных антител против основных участников (клеток, цитокинов, иммуноглобулинов) аллергического иммунного ответа. Думаю, в будущем эпидемию АЗ можно будет остановить. Многие зависят от нас самих. 🌟



18/06/20

09:00 – 18:00

Москва, Новый Арбат, 36,
здание правительства Москвы,
малый конференц-зал

РОССИЙСКО-АВСТРИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

ИННОВАЦИИ В АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ. ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Научные руководители:

Горячкина Людмила Александровна,
д.м.н., профессор, Центр аллергологии и иммунологии ДЗ Москвы при ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗ города Москвы»

Валента Рудольф,
профессор, отделение иммунопатологии, отдел патофизиологии и исследования аллергии,
центр патофизиологии, инфектологии и иммунологии Венского медицинского университета, Австрия

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 495 699 14 65 www.medq.ru
+7 495 699 81 84 info@medq.ru

реклама



¹ Омский
государственный
медицинский
университет

² Омский
клинический кожно-
венерологический
диспансер

Опыт применения препарата Аллергоферон® при укусах насекомых

Д.И. Трухан, д.м.н., проф.¹, О.И. Федотова², А.В. Пилипенко²,
Т.С. Тимченко², А.А. Симонцева², Н.В. Багишева, к.м.н.¹,
А.В. Мордык, д.м.н., проф.¹, В.В. Голошубина, к.м.н.¹, М.В. Моисеева, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Наталья Викторовна Багишева, ppi100@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Федотова О.И., Пилипенко А.В. и др. Опыт применения препарата Аллергоферон® при укусах насекомых // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 8. С. 10–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-8-10-17

Цель – оценить эффективность препарата Аллергоферон® для купирования местных реакций при укусах насекомых.

Материал и методы. Под наблюдением находились 80 пациентов (55 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст – $34,8 \pm 4,2$ года), обратившихся к дерматологу по поводу не только укусов насекомых, но и другой дерматологической патологии. При осмотре специалист выявил множество укусов, сопровождавшихся зудом. Пациенты были разделены на две группы. 45 пациентов первой (основной) группы получали местную терапию с использованием Аллергоферона, 35 пациентов второй (контрольной) не получали никакой терапии по поводу укусов насекомых. Лечение и наблюдение пациентов проводилось с оценкой эффективности, переносимости и безопасности препарата.

Результаты. Контрольные осмотры пациентов обеих групп осуществлялись через 24 и 48 часов. Через 48 часов у 44 (97,8%) пациентов первой группы наблюдалось полное разрешение субъективной симптоматики, зуд слабой степени сохранился лишь у одного пациента, исчезновение пятна отмечалось у 25 (55,6%) пациентов. В контрольной группе таких пациентов было всего 3 (8,6%). Рассасывание уртики и папулы происходило медленнее. Уртика диаметром 1,0 см сохранилась у 4 (8,9%; изначально у 75,6%) пациентов первой группы и 10 (28,85%; изначально у 54,6%) контрольной. Папулы изначально имели место у 14 пациентов первой группы и 10 пациентов второй. Спустя 48 часов папулы наблюдались лишь у 3 (21,4%) пациентов первой группы и 6 (60%) пациентов второй, причем у одного пациента папула сохранилась большого размера (свыше 1 см) и сопровождалась сильным кожным зудом.

Заключение. Местное использование комбинированного лекарственного препарата Аллергоферон® после укусов насекомых позволяет достигать быстрого купирования субъективных и объективных симптомов, особенно зуда в месте укуса – симптома, наиболее сильно беспокоящего большинство пациентов. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Побочных эффектов и случаев отмены или отказа от использования геля не зарегистрировано.

Ключевые слова: укусы насекомых, лечение, интерферон, лоратадин, Аллергоферон



Введение

В настоящее время распространение аллергических заболеваний носит характер пандемии. Только в странах Европы аллергией страдают около 150 млн человек. При этом у 30% европейцев имеют место аллергический ринит и конъюнктивит [1]. Каждые десять лет количество больных аллергическими заболеваниями увеличивается вдвое. Сегодня на фармацевтическом рынке представлено множество современных лекарственных препаратов, эффективно контролирующих симптомы аллергических заболеваний. Однако поиск лекарственных средств и методов иммуномодулирующего воздействия, позволяющих предотвратить усугубление течения заболевания и развитие обострений и осложнений, остается приоритетной задачей современной аллергологии и иммунологии. Сохраняют актуальность и клиническую значимость различные аспекты терапии и профилактики пациентов с инсектной аллергией (ИА), распространенность которой в разных регионах нашей страны колеблется от 0,1 до 0,4%. Причем чаще ИА отмечается у лиц молодого возраста (до 20 лет). При укусе насекомых sensibilization происходит парентеральным путем, поэтому аллергическая реакция отличается стремительным развитием и тяжестью проявлений. В клиниках Европы и США для лечения ИА активно применяют аллергенспецифическую иммунотерапию. В нашей стране на текущий момент разрешены к широкому клиническому применению лечебные формы аллергенов насекомых отсутствуют [2, 3]. В клинической практике дерматолога, терапевта и врача общей практики особое место занимают дерматозы отпускного (как правило, летнего) периода. Речь идет о последствиях укусов комаров, мошки (гноса), слепней,

пчел, ос, клещей (в эндемичных зонах), а также случаях возникновения гиперергической реакции на солнечное излучение. С расширением географии путешествий список таких заболеваний растет.

Локализация кожного процесса (высыпания различной степени выраженности и характера) на открытых участках кожи и неприятные субъективные ощущения, такие как зуд и болезненность, негативно влияют на качество жизни пациентов, принося не только физические, но и психоэмоциональные страдания. В ряде случаев возникают неврозоподобное состояние и депрессия.

Дерматозы отпускного периода подразделяют [1, 4]:

- на фотодерматозы (солнечный ожог, фоточувствительные реакции, солнечная крапивница, полиморфный фотодерматоз, фотофитодерматит и др.);
- клещевые поражения (Лайм-боррелиоз);
- воздействие членистоногих;
- аквагенные болезни.

Во время летнего отдыха в зонах умеренного климата отдыхающие часто подвергаются укусам и ужалению насекомых, особенно членистоногих (клещей, пауков, перепончатокрылых (ос, пчел), двукрылых (гноса, комаров), клопов и др.). Укусы членистоногих вызывают воспалительные и аллергические реакции.

Как правило, кожные высыпания представляют собой одиночные или сгруппированные папулы, везикулы и волдыри, сопровождающиеся зудом. Инкубационный период после воздействия членистоногих составляет от нескольких секунд до нескольких дней. Высыпания могут сохраняться в течение нескольких дней и даже месяцев. Не следует забывать о риске развития после укуса или ужаления насекомых анафилактического шока, который может привести к летальному исходу [1, 3, 5].

В соответствии с рядом клинических наблюдений, а также на основании различных экспериментальных данных реакция у людей, подвергшихся укусам, может быть следующей [6]:

- появление красной папулы по истечении 24 часов после укуса насекомого;
- возникновение волдыря сразу после укуса, спустя 24 часа – папулы;
- немедленное образование волдыря без последующего образования папулы;
- иммунологическая устойчивость и отсутствие реакции.

Симптомы поражения членистоногими обычно одинаковы, однако укусы некоторых из них имеют ряд особенностей. Укусы комаров на открытых участках тела вызывают папулезную крапивницу, иногда образование гранулем, субъективно выражаются в развитии зуда. Укусы слепней также вызывают папулезную крапивницу, иногда развитие аллергической реакции замедленного типа, субъективно – боль. Укусы мошки (гноса) безболезненны, поскольку во время укуса в рану впрыскивается анестетик. Впоследствии появляются эритема, отек, зуд, болезненность, могут развиваться общие реакции в виде лихорадки, головной боли, тошноты и увеличения лимфоузлов. После укусов клопов появляется папулезная крапивница с линейным расположением высыпаний. Волоски и шипы гусениц вызывают высыпания в виде эритематозных папул, часто расположенных линейными полосами, зуд, жжение, раздражение и аллергические реакции. При попадании волосков в глаза может развиваться кератоконъюнктивит, а при попадании в респираторный тракт – респираторные симптомы. В тяжелых случаях возможно развитие системных реакций. Ужаление пчел, ос, шершней, шмелей обычно крайне болезненно. Практически немедленно воз-



никают боль, жжение, позже развивается выраженная воспалительная реакция, проявляющаяся эритемой, отеком, образованием волдырей и воспалительных инфильтратов. Эта типичная реакция на укусы перепончатокрылых обычно стихает через несколько часов. В ряде случаев не исключены тяжелые системные реакции: анафилактический шок, отек Квинке, генерализованная крапивница, бронхоспазм и отек гортани. У сенсibilизированных лиц сразу после укуса насекомых развиваются аллергические реакции немедленного типа.

Для снижения вероятности укусов членистоногих необходимо избегать контактов с ними, носить закрытую одежду и обувь, не ходить босиком, не пользоваться парфюмерными средствами, прежде всего духами с цветочным ароматом, способными привлекать насекомых, особенно в теплые летние ночи. В профилактических целях применяются репелленты для кожи и одежды. Необходимо соблюдать гигиену тела и жилища [7].

Лечение предполагает применение топических и системных глюкокортикостероидов (ГКС), антигистаминных препаратов, инъекций адреналина при развитии анафилактического шока, сосудосуживающих и бронхорасширяющих средств. В случае присоединения вторичной инфекции возможно использование антибактериальных, стероидных мазей [3, 5, 7, 8–10].

ИА – это аллергия, возникающая при укусе, ужалении насекомых, при соприкосновении с ними, вдыхании частиц тела насекомых или продуктов их жизнедеятельности [4]. Аллергия к жалящим насекомым встречается у 0,4–0,8% населения. Распространенность аллергии на укусы насекомых в регионах варьируется от 5,0 до 25,0% [11].

В Смоленском государственном медицинском университете было проведено исследование частоты встречаемости и особенностей ИА путем простого анкетирования с участием пациентов в возрасте от 18 до 38 лет (средний возраст – $20,6 \pm 1,2$ года). У 17 (24,3%) человек зафиксирована аллергия на укусы и ужаления насекомых. Полученные ответы косвенно свидетельствовали о достаточно высокой распространенности ИА. Среди респондентов с ИА 23,5% – лица мужского пола, 76,5% – лица женского пола [2, 9].

Этиологическим фактором ИА в 47,1% случаев была мошка (гнус), в 41,2% случаев – осы, в 35,3% – комары, в 29,4% – пчелы, в 23,5% – слепни, в 23,5% – муравьи, в 5,9% случаев – клопы. При этом 82,4% пациентов с ИА указали на реакции к представителям разных групп насекомых. Было отмечено, что в 76,5% случаев ИА возникала в один из летних месяцев (преимущественно в июне – 56,0%), что скорее всего обусловлено максимальной активностью насекомых в этот период.

Среди всех случаев реакций немедленного типа симптомы аллергии после укуса/ужаления в 76,5% наблюдений возникали в течение первого часа, в 13,3% – спустя три часа. В 35,3% наблюдений время до начала появления симптомов, развившихся по механизму гиперчувствительности замедленного типа, составило два-три дня [2, 9]. Чаще регистрировались местные реакции (85,6%) в виде отека, покраснения и зуда. Системные реакции в виде сыпи вне места укуса/ужаления имели место в 30,2% случаев, заложенности носа – в 17,6%, приступообразного чихания – в 17,6% случаев. В целом 11,8% респондентов с ИА имели признаки анафилактического шока. Местная реакция (отек, покраснение, зуд) развивалась на укусы/ужаления пчел (25,4%), комаров (30,7%), мошки (42,3%),

клопов (9,6%). Системная реакция чаще отмечалась при укусах/ужалении пчел (5,7%) и ос (11,6%) [2, 9].

Укусы насекомых в теплое время года на отдельных территориях – широко распространенная проблема. У большинства людей может появиться как местная, так и общая реакция, вплоть до анафилактического шока. Местная реакция сопровождается зудом, гиперемией и отеком мягких тканей [12, 13]. Сказанное определяет актуальность внедрения и апробации новых препаратов, преимущественно местного применения, одновременно эффективных при укусах насекомых, доступных и простых в использовании, купирующих симптомы (например, зуд в месте укуса) на ранних стадиях развития, а следовательно, способствующих сокращению продолжительности симптомов и повышению качества жизни пациентов.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены лекарственные средства с разной эффективностью. Особое место среди препаратов неспецифической терапии и профилактики вирусных инфекций занимают интерфероны (ИФН). ИФН представляют группу лекарственных соединений, в основе которых лежат структурные аналоги биологически активных гликопротеидов, секретируемых клеткой организма в процессе защитной реакции на чужеродную информацию – вирусную инфекцию. ИФН стимулируют процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулируют активность естественных киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете [14, 15]. Кроме того, ИФН оказывают иммуномодулирующее действие: усиливают цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов, а также ускоряют продукцию антител и опосредованный ими лизис инфицированных клеток макро- и микрофагами.



Доказано противоаллергическое действие низких доз ИФН-альфа при местном (накожном) применении. Оно обусловлено способностью данного цитокина регулировать IgE-ответ за счет снижения количества низкоаффинных рецепторов IgE на поверхности иммунокомпетентных клеток и естественного увеличения содержания растворимой формы этого рецептора в сыворотке крови. Постепенно происходит переключение синтеза антител с IgE на IgG и угасание реакции на аллерген с вовлечением в процесс главных регуляторов аллергического ответа клеток с фенотипом CD8+, CD60+, ИФН-гамма и интерлейкина 10 [16, 17].

Применение препарата, содержащего ИФН альфа-2b и лоратадин, в виде геля для наружного применения в целях купирования зуда, отека и гиперемии, вызванных укусами насекомых, представляется перспективным в аспекте расширения спектра его действия. В весенне-летний период в большинстве областей Западной Сибири, лесной, лесостепной и таежных зонах, в частности в Омской области, встречается огромное количество кровососущих или кусающих насекомых. Их укусы снижают качество жизни пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, приводят к воспалительным изменениям, появлению сыпи в виде пятен, волдырей и папул. Использование отечественного комбинированного лекарственного препарата Аллергоферон® (ИФН альфа-2b + лоратадин) может привести к быстрому купированию местных аллергических реакций.

Цель данного исследования – оценить эффективность препарата Аллергоферон® для купирования местных реакций при укусах насекомых.

Задачи исследования:

- 1) оценить местные клинические проявления у пациен-

тов, обратившихся к дерматологу по поводу укусов насекомых;

- 2) проанализировать эффективность купирования зуда, гиперемии и отека в очаге укуса насекомого в динамике на фоне применения у пациентов препарата Аллергоферон®;
- 3) определить частоту и степень выраженности побочных реакций при использовании препарата Аллергоферон®.

Материал и методы

Характеристика лекарственного препарата

Лекарственный препарат Аллергоферон® (гель для местного и наружного применения) – результат инновационного подхода к лечению аллергических заболеваний, основанного на комплексной противоаллергической, иммунной и противовирусной коррекции. Выпускается отечественным производителем – биотехнологической компанией ФИРН М. Препарат представляет собой оригинальную запатентованную композицию ИФН альфа-2b человеческого рекомбинантного и лоратадина [18]. Состав на 1 г геля:

- ✓ действующие вещества: ИФН альфа-2b человеческий рекомбинантный 500 МЕ, лоратадин 0,01 г;
- ✓ вспомогательное вещество: полимерная основа.

Интерферон обеспечивает выраженный иммуномодулирующий эффект. Лоратадин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов второго поколения, оказывает местное противоотечное и противовоспалительное действие, уменьшает жжение и зуд. Аллергоферон® обладает антигистаминным, противоаллергическим, противозудным, антиэкссудативным, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. Фармакотерапевтическая группа: противоаллергическое средство комбинированное (H1-гистаминовых рецепторов бло-

катор + цитокин). Отпускается без рецепта.

Дизайн исследования

Исследование простое, проспективное. Было проведено на базе поликлинического отделения № 3 Омского областного клинического кожно-венерологического диспансера. Пациенты в качестве терапии в течение первых двух суток в местах укусов насекомых использовали гель Аллергоферон®. Контрольные визиты для клинической оценки субъективного и объективного состояния пациентов осуществлялись спустя 24 и 48 часов от момента назначения препарата при первом приеме дерматолога.

Критериями включения в исследование служили наличие укуса насекомого и согласие на применение изучаемого препарата. Критерий исключения – отказ от применения препарата. Исключение из исследования предусматривалось:

- ✓ при отказе больного от участия в исследовании на любом этапе;
- ✓ развитии побочных эффектов;
- ✓ ухудшении состояния пациента, требующем госпитализации.

Оценка эффективности лечения проводилась на контрольных визитах (через 24 и 48 часов) и включала:

- ✓ субъективную оценку симптомов пациентами (выраженность кожного зуда);
- ✓ объективную оценку состояния кожного покрова в месте укуса (пятно, уртика, папула). Переносимость препарата оценивали дважды, при каждом визите к врачу (через 24 и 48 часов от момента назначения препарата). Переносимость оценивалась как хорошая, удовлетворительная или неудовлетворительная.

Характеристика больных

В исследование было включено 80 пациентов (55 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 18



Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Первая группа (n = 45), абс. (%)	Вторая группа (n = 35), абс. (%)	χ^2 ; p
Мужчины	8 (17,8 ± 5,7)	23 (65,7 ± 8,0)	8,30; 0,004
Женщины	37 (82,2 ± 5,7)	12 (34,3 ± 8,0)	4,87; 0,030
Средний возраст	32,6	36,7	0,227; 0,820
Среднее количество укусов	8	6	0,000; 0,945
Зуд в месте укуса:			
■ 1 балл	0 (0)	0 (0)	–
■ 2 балла	0 (0)	0 (0)	–
■ 3 балла	45 (100)	35 (100)	0,000; 1,000
Пятно:			
■ 0,5 см	2 (4,4 ± 3,1)	4 (11,4 ± 5,4)	1,18; 0,277
■ 0,7 см	8 (17,8 ± 5,7)	7 (20,0 ± 6,8)	0,01; 0,941
■ 1,0 см	35 (77,8 ± 6,2)	24 (68,6 ± 7,8)	0,13; 0,717
Уртика (волдырь):			
■ 0,5 см	5 (11,1 ± 4,7)	8 (22,9 ± 7,1)	0,80; 0,371
■ 1,0 см	34 (75,6 ± 6,4)	19 (54,3 ± 8,4)	0,83; 0,364
Папула:			
■ 0,5 см	6 (13,3 ± 5,1)	6 (17,1 ± 6,4)	0,01; 0,925
■ 1,0 см	8 (17,8 ± 5,7)	4 (11,1 ± 5,4)	0,14; 0,713

до 70 лет (средний возраст – 34,8 ± 4,2 года), обратившихся к дерматологу по поводу укусов насекомых, а также с другой дерматологической патологией, при осмотре которых специалистом было выявлено множество укусов, сопровождающихся зудом. Обращение к дерматологу было обусловлено либо множественными укусами, либо реакцией со стороны кожных покровов или выраженным зудом, ранее не имевшими места у данного пациента (табл. 1). Пациенты были разделены на две группы. 45 пациентов первой (основной) группы получали местную терапию Аллергофероном, 35 пациентов второй (контрольной) не получали никакой терапии по поводу укусов насекомых. Группы не имели статистически значимых различий по субъективной и объективной выраженности симптомов. Препарат назначали с первых часов после обращения к врачу (первое применение – непосредственно на приеме под контролем врача), кратность применения составила 4–6 раз в день (через два-три часа в течение

двух-трех суток) до купирования симптомов.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность оценивали исходя из выраженности кожного зуда, гиперемии и отека в местах укуса (пятно, уртика, папула). Переносимость препарата определяли на основании субъективной оценки пациента. В дерматологии для стандартизации описания кожных высыпаний предусмотрена четкая терминология, включающая тип поражения, конфигурацию поражения, текстуру, распределение и цвет. При этом использование термина «сыпь» не всегда обоснованно, поскольку в большей степени это обобщенный термин для обозначения временных высыпаний на коже.

В данном исследовании для оценки реакции пациентов на укус насекомого использовали такие параметры, как зуд, пятно (гиперемия), отек, уртика (волдырь), папула.

Зуд возникает спустя несколько минут или в течение двух-трех часов после укуса насекомого,

без лечения проходит бесследно в течение двух суток. Зуд оценивали по субъективным ощущениям пациентов: слабый (1 балл), умеренный (2 балла), сильный (3 балла) и по продолжительности: до 12, 24 и более 24 часов.

Пятно – плоское непальпируемое высыпание, диаметр которого обычно менее 10 мм. В зоне пятна цвет кожи меняется. Пятно не возвышается и не западает относительно окружающей его поверхности кожи, размеры пятна – 0,5–1,0 см.

Волдырь (лат. *urtica*) – элемент без полости, округлых или неправильных очертаний, розового цвета, иногда с белесоватым оттенком в центре, возникает из-за отека сосочкового слоя дермы. Волдырь имеет круглую или неправильную форму, клинически представляет собой уплотненный возвышающийся участок кожи розового цвета с неправильными очертаниями. Волдырь возникает как аллергическая реакция на эндо- и экзогенные раздражители (укусы насекомых), сопровождается зудом и жжением. Характерно внезапное, почти мгновенное возникновение, кратковременное (в течение нескольких минут или часов) существование и быстрое бесследное исчезновение. В нашем исследовании рассматривалось наличие или отсутствие волдыря, оценивались его размеры – 0,5–1,0 см.

Папула, или узелок (лат. *papula*) – бесполой элемент с измененной окраской кожи, разрешающийся бесследно или оставляющий после себя пятно поствоспалительной пигментации. Это возвышающиеся пальпируемые высыпания, диаметр которых обычно не превышает 10 мм. По глубине залегания узелки бывают эпидермальными, дермальными и эпидермодермальными. Могут быть воспалительными и невоспалительными. В зависимости от размера они подразделяются на



милиарные (диаметр 1–3 мм), ленткулярные (0,5–0,7 см) и нумулярные (1–3 см). В данном исследовании определяли отсутствие или наличие папулы и ее размеры (0,5–1,0 см). При выраженной реакции могут встречаться папулезно-уртикарные элементы. Как правило, в отсутствие терапии элементы сыпи разрешаются в течение 3–5 дней.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ BIOSTAT и Excel. Данные представлены как mean ± SD. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли с использованием критериев хи-квадрат (χ^2) и Манна – Уитни, достоверность различий внутри одной группы – с помощью парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Всех пациентов, включенных в исследование, приглашали на повторный осмотр через 24 и 48 часов после первичного осмотра для оценки субъективной и объективной клинической картины. Через 24 часа пациенты обеих групп отметили улучшение состояния разной степени выраженности (табл. 2). У половины (51%) пациентов основной группы на фоне применения препарата Аллергоферон® удалось полностью купировать кожный зуд – наиболее яркое и практически единственное субъективное проявление, значительно снижающее качество жизни. Папула сохранилась у 13 пациентов первой и 10 пациентов второй группы.

Наилучший положительный эффект в купировании кожного зуда скорее всего был обусловлен воздействием лоратадина, входящего в состав препарата. На фоне терапии пациенты

Таблица 2. Динамика состояния пациентов через 24 часа

Исследуемый критерий	Первая группа (n = 45), абс. (%)	Вторая группа (n = 35), абс. (%)	χ^2 ; p
Зуд в месте укуса: ■ 0 баллов (нет зуда) ■ 1 балл ■ 2 балла ■ 3 балла	23 (51,1 ± 7,5) 15 (33,3 ± 7,0) 7 (15,6 ± 5,4) 0 (0)	5 (14,3 ± 5,9) 15 (42,9 ± 8,4) 10 (28,6 ± 7,6) 5 (14,3 ± 5,9)	5,96; 0,015 2,22; 0,165 6,32; 0,021 3,93; 0,047
Пятно: ■ 0,0 см ■ 0,5 см ■ 0,7 см ■ 1,0 см	3 (6,7 ± 3,7) 25 (55,6 ± 7,4) 15 (33,3 ± 7,0) 2 (4,4 ± 3,1)	1 (2,9 ± 2,8) 8 (22,9 ± 7,1) 14 (40,0 ± 8,3) 12 (34,3 ± 8,0)	0,05; 0,824 3,77; 0,052 0,18; 0,675 6,80; 0,009
Уртика (волдырь): ■ 0,0 см ■ 0,5 см ■ 1,0 см	5 (11,1 ± 4,7) 24 (53,3 ± 7,4) 10 (22,2 ± 6,2)	2 (5,7 ± 3,9) 12 (34,3 ± 8,0) 13 (37,1 ± 8,2)	0,14; 0,704 0,03; 0,935 2,32; 0,159
Папула: ■ 0,0 см ■ 0,5 см ■ 1,0 см	1 (2,2 ± 2,2) 13 (28,9 ± 6,8) 0 (0)	0 (0) 8 (22,9 ± 7,1) 2 (5,7 ± 3,9)	0,02; 0,890 0,05; 0,827 0,74; 0,390

Таблица 3. Динамика состояния пациентов через 48 часов

Исследуемый критерий	Первая группа (n = 45), абс. (%)	Вторая группа (n = 35), абс. (%)	χ^2 ; p
Зуд в месте укуса: ■ 0 баллов (нет зуда) ■ 1 балл ■ 2 балла ■ 3 балла	44 (97,8 ± 2,2) 1 (2,2 ± 2,2) 0 (0) 0 (0)	10 (28,6 ± 7,6) 14 (40,0 ± 8,3) 10 (28,6 ± 7,6) 1 (2,9 ± 2,8)	9,2; 0,002 10,53; 0,001 9,11; 0,003 0,01; 0,910
Пятно: ■ 0,0 см ■ 0,5 см ■ 0,7 см ■ 1,0 см	25 (55,6 ± 7,4) 15 (33,3 ± 7,0) 5 (11,1 ± 4,7) 0 (0)	3 (8,6 ± 4,7) 12 (34,3 ± 8,0) 12 (34,3 ± 8,0) 8 (22,9 ± 7,1)	8,53; 0,004 0,00; 0,949 3,04; 0,081 7,10; 0,008
Уртика (волдырь): ■ 0,0 см ■ 0,5 см ■ 1,0 см	15 (33,3 ± 7,0) 20 (44,4 ± 7,4) 4 (8,9 ± 4,2)	8 (22,9 ± 7,1) 9 (25,7 ± 7,4) 10 (28,6 ± 7,6)	0,59; 0,442 0,01; 0,929 4,04; 0,045
Папула: ■ 0,0 см ■ 0,5 см ■ 1,0 см	11 (24,4 ± 6,4) 3 (6,7 ± 3,7) 0 (0)	4 (11,4 ± 5,4) 5 (14,3 ± 5,9) 1 (2,9 ± 2,8)	0,59; 0,442 0,41; 0,520 0,01; 0,910

чувствовали себя комфортно и продолжали использовать препарат в рекомендованном режиме. Отмечалось уменьшение других элементов сыпи, в том числе воспалительных. У трех пациентов исчезло пятно, у пяти – уртика. У одного пациента исчезла папула через 24 часа после применения препарата. В контрольной группе также наблюдалось са-

мостоятельное рассасывание элементов, но в меньшей степени, причем у пяти пациентов сохранялся сильный зуд. Дерматологи вновь провели беседу с пациентами о необходимости применения лекарственных препаратов, но последовал отказ. По результатам визита через 48 часов после первичного обращения получены статистически значимые различия



в группах при оценке выраженности кожного зуда и уменьшения размеров пятна в месте укуса спустя 24 часа после применения Аллергоферона (табл. 3).

Через 48 часов у 44 (97,8%) пациентов первой группы наблюдалось полное разрешение субъективной симптоматики; зуд слабой степени сохранился лишь у одного пациента. Также в опытной группе отмечалось исчезновение пятна у 25 (55,6%) пациентов. В контрольной группе таких пациентов было всего 3 (8,6%). Рассасывание уртики и папулы отмечалось несколько медленнее, причем папула размером более 1,0 см сохранилась лишь у одного пациента.

Уртика диаметром 1,0 см сохранилась у 4 (8,9%; изначально у 75,6%) пациентов основной группы и 10 (28,85%; изначально у 54,6%) пациентов контрольной группы. Папулы изначально имели место у 14 пациентов основной и 10 пациентов контрольной группы. Через 48 часов папулы остались лишь у 3 (21,4%) пациентов основной и 6 (60%) пациентов контрольной группы. Причем у одного пациента папула была большой (свыше 1 см) и сопровождалась сильным кожным зудом.

С учетом положительной динамики состояния все пациенты основной группы от дальнейшего наблюдения отказались, двум пациентам контрольной группы предложили продолжить наблюдение и начать медикаментозную терапию топическими ГКС. У пациентов обеих групп за все время наблюдения не зафиксировано развития общих аллергических реакций (отек Квинке, анафи-

лактический шок и т.д.), характерных для ИА.

В ходе исследования на каждом визите у пациентов основной группы оценивали переносимость и безопасность препарата Аллергоферон®. Все пациенты субъективно отмечали хорошую переносимость препарата. Побочных реакций, случаев отказа или отмены препарата не зарегистрировано.

На основании полученных данных можно констатировать, что лекарственный препарат Аллергоферон® целесообразно применять в качестве средства выбора для купирования местных симптомов при укусах различных насекомых, особенно при наличии сильного зуда и большого количества различных элементов сыпи. Чаше такая реакция возникает у лиц молодого возраста, предрасположенных к аллергии, при множественных укусах.

Преимущество препарата заключается в его комбинированном действии: ИФН оказывает противовоспалительный и иммуномодулирующий, лоратадин – противоаллергический эффект. В состав препарата не входят ГКС и антибиотики. Однако следует учитывать, что противозудный эффект может быть кратковременным (два-три часа), что потребует увеличения кратности применения препарата в течение суток. Поскольку в состав Аллергоферона входит ИФН, препарат следует хранить при температуре от 2 до 8 °С. При кратковременном использовании (до 48 часов) претензий по условиям хранения со стороны пациентов не поступало.

Безусловно, большинство пациентов с укусами насекомых

редко обращаются к дерматологу, поскольку местные симптомы полностью купируются самостоятельно в течение 3–5 дней. Лишь часть пациентов с выраженной реакцией (чаще дети, аллергики, пациенты с множественными укусами на лице, теле, конечностях, а также неадекватной реакцией организма на укус) обращается к врачу. Использование Аллергоферона при укусах насекомых у данной категории пациентов может способствовать более быстрому купированию местных симптомов (зуд, пятно, уртика, папула), улучшению качества жизни, предупреждению развития общих симптомов в отсутствие побочных реакций.

Заключение

Применение (наружно) комбинированного лекарственного препарата Аллергоферон® после укусов насекомых позволяет достигать быстрого купирования субъективных и объективных симптомов, особенно в месте укуса. Препарат позволяет купировать проявления ИА без использования антибактериальных препаратов или топических лекарственных форм (мазь, гель и т.д.), в состав которых входят ГКС.

В проведенном исследовании все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Побочные эффекты и случаи отмены или отказа от использования геля не зафиксированы. ❁

Дополнительные источники финансирования отсутствуют.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Чистякова И.А., Гречаная А.А. Дерматозы отпускного периода // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010. № 2. С. 29–32.
2. Жижина А.В., Капустина В.А., Кленов В.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика инсектной аллергии на укусы и ужаления // Смоленский медицинский альманах. 2016. № 1. С. 92–94.
3. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. М.: Практика, 2007.



4. Зайков С.В., Михайл Л.В., Кулик Л.Г., Кириченко Л.Н. Аллергия к нежалящим насекомым // Новости медицины и фармации. Аллергология. 2010. № 345. С. 36–37.
5. Вульф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Т. 3. М.: Бином, 2013. С. 2219–2250.
6. Фитцпатрик Д.Е., Эллинг Д.Л. Секреты дерматологии. М.: Бином, 1999. С. 266–269.
7. Федоскова Т.Г. Аллергия к насекомым. Современные принципы диагностики и лечения // РМЖ. 2007. Т. 15. № 2. С. 65–73.
8. Хэбиц Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
9. Каиль-Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Дерматозы отпускного периода в современной дерматологической практике // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018. № 1. С. 5–8.
10. Колганова Н.А., Новикова Н.В. Практические аспекты применения Рузама у больных с аллергическими заболеваниями // Поликлиника. 2015. № 3. С. 107–108.
11. Юхтина Н.В., Ляпунов А.В., Рылеева И.В. Инсектная аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 3. С. 92–94.
12. Вершинина М.Г., Казаков С.П., Федоскова Т.Г. и др. Рекомендации по преаналитическому этапу лабораторных исследований для диагностики аллергических заболеваний. Учебно-методическое пособие. М., 2019.
13. Шабанов Д.В., Лазаренко Л.Л., Федоскова Т.Г., Рыбникова Е.А. Особенности диагностики к яду перепончатокрылых насекомых // РМЖ. 2019. Т. 27. № 3. С. 40–44.
14. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., 2000.
15. Сотникова Н.Ю. Новые возможности в лечении аллергического ринита и аллергического конъюнктивита: топические препараты // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 1 (18). С. 42–50.
16. Шабанов Д.В., Федоскова Т.Г., Мартынов А.И. и др. Молекулярные и клеточные методы диагностики при аллергии на яд перепончатокрылых насекомых // Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16. № 1–2. С. 171–174.
17. Федосеева В.Н., Федоскова Т.Г., Шабанов Д.В. и др. Проблема диагностики IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной аллергии на яд пчел // Новые информационные технологии в медицине, фармакологии и экологии. Материалы международной конференции / под ред. Е.Л. Глоризова. 2017. С. 255–258.
18. Гапонюк П.Я. Новый подход к лечению больных с аллергическим ринитом // Аллергология и иммунология. 2008. Т. 9. № 3. С. 277.

The Experience of the Medication Allergoferon® in the Treatment of Insect Bites

D.I. Trukhan, Dr Med. Sci., Prof.¹, O.I. Fedotova², A.V. Pilipenko², T.S. Timchenko², A.A. Simontseva², N.V. Bagisheva, Cand. Med. Sci.¹, A.V. Mordyk, Dr Med. Sci., Prof.¹, V.V. Goloshubina, Cand. Med. Sci.¹, M.V. Moiseeva, Cand. Med. Sci.¹

¹ Omsk State Medical University

² Omsk Clinical Dermatovenereology Health Centre

Contact person: Natalya V. Bagisheva, ppi100@mail.ru

Objective: to assess the efficacy of the combined medication Allergoferon® for the treatment of local reactions to insect bites and stings.

Material and methods. 80 patients (55 women and 25 men) aged 18 to 70 years (average age 34.8 ± 4.2 years) were under observation. The study included patients, who had consulted a dermatologist about insect bites and stings, as well as patients with other dermatological pathologies. Patients were divided into two groups: the main group (n = 45) received local therapy with the medication Allergoferon®; the control group (n = 35) did not have any therapy for insect bites. We assessed the efficacy, tolerability and safety of the given medication.

Results. Control examinations of both groups were conducted after 24 and 48 hours. After 48 hours 44 (97,8%) main group patients had full resolution of subjective symptoms: weak itching remained only in one patient, spot disappearance was observed in 25 (55,6%) patients, whereas in the control group there were only three (8,6%) such patients. Urticaria and papule resolution were a bit slower: raised wheals 1.0 cm in diameter remained in four main group patients (8.9%; 75.6% at baseline) and in 10 control group patients (28.85%; 54.6% at baseline). Initially, papules were present in 14 main group patients and in 10 control group patients, after 48 hours – only in three (21.4%) main group patients, whereas in the control group – in six (60%) patients. In one control group patient the papule remained large (more than 1 cm) and was accompanied by severe itching.

Conclusion. The local use of the combined medication Allergoferon® in patients after insect bites allows us to achieve a rapid relief of subjective and objective symptoms, especially itching around the bite area – the main symptom patients were most concerned about. All patients noted a good tolerability of the given medication, no side effects and no cases of withdrawal or refusal to use the medication were observed.

Key words: insect bites, treatment, interferon, loratadine, Allergoferon



¹ Тамбовская
городская клиническая
больница № 3

² Пензенский
институт
усовершенствования
врачей – филиал
ФГБОУ ДПО
«Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования»
Минздрава России

Иммуноферментные методы в диагностике хронического синусита и хронического тонзиллита

Д.В. Трусов¹, М.В. Бычкова¹, Е.Р. Кулюцина, к.м.н.², Н.К. Починина, к.м.н.²

Адрес для переписки: Дмитрий Валерьевич Трусов, trudoc747@rambler.ru

Для цитирования: Трусов Д.В., Бычкова М.В., Кулюцина Е.Р., Починина Н.К. Иммуноферментные методы в диагностике хронического синусита и хронического тонзиллита // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 8. С. 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-8-18-22

Обследованы 156 пациентов с хроническим синуситом и хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы, находившихся на стационарном лечении. Больные были разделены на четыре группы. Первую группу составил 41 больной хроническим полисинуситом, вторую – 34 пациента с хроническим тонзиллитом, третью – 38 больных хроническим гнойным синуситом, четвертую – 43 пациента с паратонзиллярным абсцессом. Все пациенты были обследованы, согласно стандартам оказания медицинской помощи по соответствующим нозологиям. Дополнительно проведены исследование на высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) и исследование Д-димера иммуноферментным методом. Показана динамика взаимосвязанных высокочувствительных показателей (СРБ и Д-димера), являющихся отражением взаимосвязанных процессов воспаления и гемостаза у больных хроническим синуситом и хроническим тонзиллитом.

Ключевые слова: риносинусит, тонзиллит, Д-димер, С-реактивный белок

Актуальность

Среди всех нозологических форм в структуре заболеваемости поликлинического и стационарного звена основную долю составляют заболевания околоносовых пазух [1–3] и небных миндалин [4]. Обращаемость по поводу хронического полипозного синусита составляет 3,7–5,8 на 10 тыс. человек [1]. На хронический тонзиллит (ХТ) приходится 23,7% всех заболеваний глотки [4]. Среди urgentных патологий глотки паратонзиллярные абсцессы (ПА) занимают первое место [5].

В настоящее время в отношении патогенеза хронического синусита (ХС) и ХТ остается много спорных и неясных вопросов. Поскольку

существуют лимфогенные связи небных миндалин с другими органами, не исключено распространение токсических, метаболических, иммунореактивных, аллергических факторов с небных миндалин [4, 6]. Классификация ХТ Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна объясняет токсико-аллергический характер заболевания, обусловленный в основном наиболее изученным этиологическим фактором данного заболевания – бета-гемолитическим стрептококком группы А [4, 6]. С этим возбудителем связано большинство описанных и доказанных метатонзиллярных осложнений: ревматизм, миокардит и заболевания клапанного аппарата сердца,

нефропатия, обусловленная иммуноглобулином (Ig) А [4, 6, 7].

В патогенезе ХС, особенно полипозной формы, также много неясных моментов. Существует несколько теорий образования полипов в полости носа: инфекционная, в том числе грибковая, аллергическая. До сих пор не понятно, полипозный синусит – самостоятельное заболевание или проявление атопических системных заболеваний [4]. У каждой теории есть сторонники. В ряде исследований изучали роль гуморального и клеточного иммунитета при этом заболевании. ХС и ХТ не являются очаговой патологией [8]. В литературе по оториноларингологии, касающейся лабораторной диагностики, в основном освещены вопросы определения уровней Ig, цитокинов в секрете слизистой оболочки и крови, показателей общеклинического анализа крови, антистрептолизина-О, ревматоидного фактора, С-реактивного белка (СРБ) (пентамера) [2, 4, 6].

Анализ крови на цитокины выполняет далеко не каждая лаборатория городской или районной больницы. Показатели общего анализа крови информативны лишь при явном гнойном процессе. При вялотекущем хроническом воспалении в околоносовых пазухах или небных миндалинах такой анализ неинформативен [9]. Например, уровень антистрептолизина-О повышается в ответ на перенесенную



инфекцию, реакция проявляется только на 7–9-й день заболевания [10]. Что касается острофазовых показателей воспаления, обычно подтверждающих бактериальную инфекцию, часто ориентируются на уровни фибриногена, СРБ (пентамера) [10, 11]. Но методика определения данных показателей не совсем точна по сравнению с иммуноферментными методами исследования, например, высокочувствительного СРБ (мономера). Уровень высокочувствительного СРБ в крови увеличивается через 6–8 часов от начала заболевания и достаточно быстро снижается, что свидетельствует об эффективности назначенного лечения и может способствовать ранней диагностике, дифференциальной диагностике при указанных нозологических формах [12]. Активация свертывания крови тесно связана с воспалением и необходима для ограничения очага инфекции или инфекционных агентов путем окружения их фибриновыми микросгустками [13–15]. Нарушение гемостаза при гнойно-септическом процессе сопровождается усилением фибринообразования, снижением активности естественных антикоагулянтов, а также подавлением системы фибринолитического потенциала [13–15]. При этом имеет место и определенная динамика медиаторов и маркеров воспалительных реакций – цитокинов. Провоспалительные цитокины среди прочих функций стимулируют активацию гемостаза за счет экспрессии тканевого фактора, угнетения антикоагулянтных и фибринолитических систем крови [13–15]. Особенности течения гемостатических реакций при хронических патологиях околоносовых пазух и небных миндалин недостаточно освещены в литературе, отсутствуют ориентиры, позволяющие прогнозировать тяжесть течения данной патологии. Отсутствуют работы, посвященные ранней и чувствительной диагностике, прогнозированию течения ХС, в том числе хронического гнойного синусита (ГС), ХТ, ПА одновременно по показателям СРБ и Д-димера.

Проблема лечения больных ХС, ХТ и ПА остается крайне актуальной в оториноларингологии [3–8]. Это обусловлено общей тенденцией роста заболеваемости ХТ и ХС, неэффективностью лечения, высокой частотой рецидивирования, а также незначительным количеством исследований роли сопряжения гемостатических реакций и воспаления в генезе заболевания [3–8, 15–18].

Целью исследования стала оценка показателей и связи между Д-димером и С-реактивным белком при хроническом полисинусите (ХП), ГС, ХТ и ПА.

Материал и методы

Проведено клиничко-лабораторное обследование 156 пациентов (67 (42,9%) мужчин, 89 (57,1%) женщин) с хроническим синуситом и хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы и паратонзиллярным абсцессом, находившихся на стационарном лечении в Тамбовской городской клинической больнице № 3. Больные были разделены на четыре группы. Первую составил 41 больной ХП (средний возраст – $44,9 \pm 3,2$ года), вторую – 34 пациента с ХТ (средний возраст – $40,3 \pm 3,2$ года), третью – 38 больных ГС (средний возраст – $25,6 \pm 1,4$ года), четвертую – 43 пациента с ПА (средний возраст – $33,6 \pm 1,9$ года). В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев (средний возраст – $26,5 \pm 2,01$ года).

Критериями исключения из исследования послужили:

- ✓ наличие бронхиальной астмы, сахарного диабета, заболеваний крови и системных заболеваний;
- ✓ применение любых препаратов, влияющих на гемостаз;
- ✓ наличие вирусных гепатитов (В, С) и ВИЧ-инфекции;
- ✓ установленная в анамнезе почечная и печеночная недостаточность;
- ✓ беременность.

Всем участникам исследования выполнен забор крови из локтевой вены в две вакуумные системы (для получения сыворотки и плаз-

мы) в первые сутки поступления в стационар. Определение уровней СРБ и Д-димера проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на иммуноферментном микропланшетном анализаторе INFINITE F50 (Tecan, Австрия).

Статистическую обработку данных при оценке результатов лабораторного исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Частоту встречаемости рассчитывали прямым подсчетом и выражали в процентах. Уровни определяемых показателей описывали с помощью медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Достоверность различий показателей между группами оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни. За норму принимали предлагаемые нормативы для соответствующих наборов и методов. Статистически значимыми считали различия при 0,05 уровне вероятности безошибочного суждения ($p < 0,05$). При p более 0,1 и менее 0,05 определяли тенденцию к изменению.

Результаты и обсуждение

СРБ и фибриноген относятся к белкам острой фазы, роль которых заключается в ограничении очага повреждения, удалении повреждающих факторов, восстановлении нарушенной структуры. СРБ – «главный белок» острой фазы, уровень которого при повреждении возрастает в первые 6–8 часов, причем весьма значительно (в 20–100 раз и больше) [12, 14–16].

Для определения роли воспаления в генезе гнойно-септических осложнений при ХС и ХТ изучались концентрации СРБ в сыворотке крови пациентов с данными патологиями.

СРБ – центральный компонент двух типов воспалительных процессов. Первый тип – воспалительный процесс, связанный с системными инфекционными процессами, некрозом тканей, опухолевыми заболеваниями.



Таблица 1. Распространенность повышенных значений СРБ (≥ 10 мг/л) больных ХС и ХТ

Параметр	Группа 1 (ХП)	Группа 2 (ХТ)	Группа 3 (ГС)	Группа 4 (ПА)	Все обследуемые
Количество обследуемых в группе, абс.	41	34	38	43	156
Количество обследуемых с повышенными значениями СРБ в группе, абс.	6	7	6	33	52
Соотношение ко всей группе, %	14,63	17,65	18,42	76,74	33,33

При этом уровень СРБ находится в так называемом воспалительном диапазоне ≥ 10 мг/л. Уровень СРБ, достигший указанного значения, свидетельствует о тяжести системного воспаления. Второй тип воспалительной реакции, которую отражает вялотекущий воспалительный процесс, происходящий в эндотелии и обусловленный атерогенезом, как правило, не связан с инфекциями. Высокочувствительный диапазон СРБ – от 0,05 до 10,0 мг/л. В настоящем исследовании данный показатель использовали в качестве раннего маркера – предиктора острого воспалительного процесса [12].

Частота встречаемости высоких значений СРБ в воспалительном диапазоне представлена в табл. 1. Как видим, частота встречаемости острофазовых концентраций СРБ в группах ХП, ХТ и ГС практически не отличалась. Вместе с тем у пациентов с ПА (четвертая группа) высокие уровни СРБ регистрировались в 4,1–5,2 раза чаще, чем в группах 1–3. В целом среди всех обследованных пациентов частота встречаемости острофазовых значений СРБ составила 33,3% (каждый третий пациент). Подобная динамика уровней СРБ в сыворотке крови свидетельствует об острофазовом ответе у ряда пациентов, особенно при ПА,

на фоне гнойного процесса и некроза тканей.

Анализ концентраций СРБ показал значительные различия между группами (табл. 2).

При хронических процессах у пациентов с ХП (первая группа) имели место более высокие концентрации СРБ по сравнению с пациентами контрольной группы (рис. 1).

У пациентов с ХТ (вторая группа) не выявлено достоверных отличий ни с пациентами контрольной группы, ни с пациентами первой группы. Высокие концентрации СРБ при ПА в четвертой группе достоверно отличались от таковых у обследуемых контрольной группы, пациентов с ХП, ХТ, ГС (табл. 2, рис. 1). Это еще раз доказывает информативность данного показателя как наиболее чувствительного клинико-лабораторного индикатора воспаления, бактериального инфекционного процесса и некроза. СРБ, как и большинство белков острой фазы, характеризуется неспецифичностью по отношению к первопричине воспаления и высокой корреляцией их концентрации в крови с тяжестью заболевания и его стадией. Сказанное означает, что СРБ более точный и надежный маркер воспаления, чем, например, скорость оседания эритроцитов, подсчет относительного количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. Ранее нами было показано, что лейкоцитарные показатели общего анализа крови (количество лейкоцитов, относительное количество лейкоцитов, входящее в лейкоцитарную формулу) имели патологически высокие значения при выраженных гнойно-септических осложнениях в виде ПА [9]. Таким образом, ценность определения концентрации в динамике гнойно-септических осложнений для мониторинга течения заболевания и контроля эффективности лечения переоценить сложно.

Ко второй группе белков острой фазы воспаления относится, в частности, фибриноген. Концентрация этих белков увеличивается в 2–5 раз. Одновременная активация фибринолиза сопровождается увеличением Д-димеров как продуктов деграда-

Таблица 2. Показатели СРБ (мг/л) при воспалительном диапазоне ≥ 10 мг/л

Группа	Значение, интервал
Контрольная (к) (n = 20)	0,2 [0,1; 1,5]
Первая (1) (ХП) (n = 41)	1,4 [0,2; 5,3] ^{*(к-1)}
Вторая (2) (ХТ) (n = 34)	0,65 [0,35; 5,25]
Третья (3) (ГС) (n = 38)	2,0 [0,4; 8,2] ^{** (к-3)}
Четвертая (4) (ПА) (n = 43)	18,5 [11,5; 23,4] ^{*** (к-4, 1-4, 2-4, 3-4)}

* $p < 0,05$, тенденция к изменению ($0,1 > p > 0,05$).

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

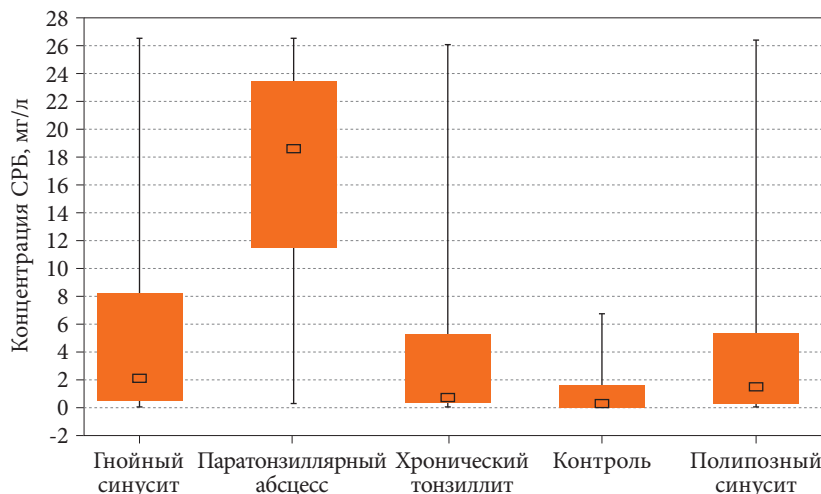


Рис. 1. Концентрация СРБ



ции фибрина. Не случайно Д-димер отражает не только нарастание предтромботической готовности, но и степень острофазового ответа [13–15]. В более ранних наших работах показатели рутинной коагулограммы (протромбиновое и тромбиновое время, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время) у больных с ХС и ХТ находились в пределах референсных значений и не различались между группами [9]. Наиболее информативным показателем служило повышение уровней растворимых фибринономерных комплексов, что наглядно отражало развитие предтромботической готовности при гнойно-септических осложнениях [13–15].

В настоящем исследовании выявлена низкая частота встречаемости высоких концентраций Д-димера в группах пациентов с ХП, ХТ и ГС (табл. 3). Однако в группе с гнойно-септическими осложнениями и некрозом тканей – ПА высокие концентрации Д-димера регистрировались в 8 раз чаще. Это указывает на активацию процессов фибринолиза, сопутствующих острой фазе воспалительного процесса.

Анализ результатов определения Д-димера в плазме крови показал значительные различия между группами пациентов с ХП, ГС, ХТ и ПА (табл. 4).

Установлено, что, несмотря на низкую частоту встречаемости высоких концентраций Д-димера при ХТ (2,94%) и ГС (2,63%) по сравнению с ХП (4,88%), медианы данного показателя увеличились и составили 3,0 нг/мл у пациентов с ХП (первая группа) и 4,85 нг/мл у пациентов с ХТ (вторая группа) (рис. 2). У пациентов в группах с гнойно-септическими осложнениями (третья и четвертая группы) уровни Д-димера возросли в десятки раз и достоверно превышали медианы данного показателя в контрольной группе и других группах соответственно (табл. 4, рис. 2), что адекватно отражало острофазовый ответ и предтромботическую готовность в группах ГС и ПА.

Таблица 3. Повышенные значения Д-димера (> 250 нг/мл)

Параметр	Группа 1 (ХП)	Группа 2 (ХТ)	Группа 3 (ГС)	Группа 4 (ПА)	Все обследуемые
Количество обследуемых в группе, абс.	41	34	38	43	156
Количество обследуемых с повышенными значениями в группе, абс.	2	1	1	8	12
Соотношение ко всей группе, %	4,88	2,94	2,63	16,28	10,26

При межгрупповом анализе мы выявили обратную корреляцию слабой степени концентраций СРБ ($r = -0,285$) и умеренной степени концентраций Д-димера ($r = -0,36$). Между изучаемыми показателями имела место достоверная прямая корреляционная связь умеренной степени ($r = 0,548$).

Выводы

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы. Во-первых, повышение в крови уровней СРБ адекватно отражает наличие воспалительной реакции у пациентов с ХП, ХТ, ГС и играет важную роль в ранней диагностике ПА, сопровождающегося некрозом и выраженной острофазовой реакцией, и предупрежде-

нии тяжелых гнойно-септических осложнений.

Во-вторых, при оценке динамики уровней Д-димера выявлена тенденция к низкой частоте встречаемости повышенных уровней показателя в группах ХП, ХТ. Но, несмотря на это, уровень Д-димера имеет важное диагностическое значение при развитии острофазового ответа и активации гемостаза при ГС и ПА и отражает активность процесса ограничения очага гнойно-септического расплавления тканей.

В-третьих, аналогичная динамика взаимосвязанных между собой показателей СРБ и Д-димера свидетельствует о взаимосвязанных процессах воспаления и гемостаза у больных ХС и ХТ.

Таблица 4. Показатели Д-димера (нг/мл) (диапазон значений у здоровых доноров $\geq 0-250$ мг/л)

Группа	Значение, интервал
Контрольная (к) (n = 20)	0,00 [0,0; 3,4]
Первая (1) (ХП) (n = 41)	3,00 [0,0; 22,5] ^{*(к-1)}
Вторая (2) (ХТ) (n = 34)	4,85 [0,0; 22,7] ^{*(к-2)}
Третья (3) (ГС) (n = 38)	26,30 [0,0; 54,8] ^{*(1-3), ***(к-3)}
Четвертая (4) (ПА) (n = 43)	167,0 [63,1; 247,8] ^{****(к-4, 1-4, 2-4, 3-4)}

* $p < 0,05$, тенденция к изменению ($0,1 > p > 0,05$).

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

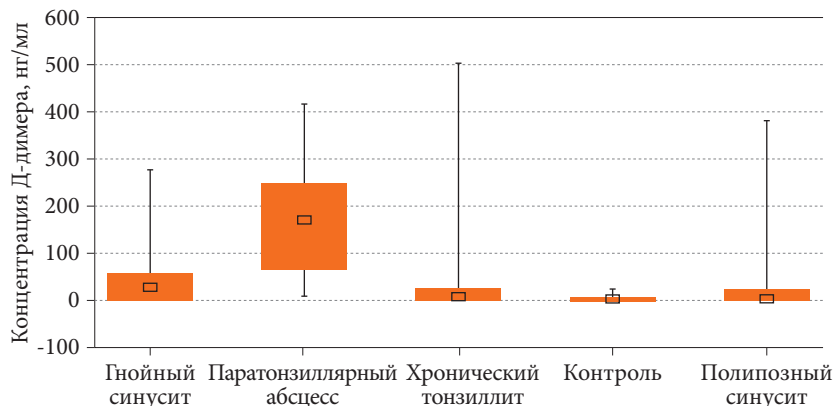


Рис. 2. Концентрация Д-димера



Заключение

Выявленные в работе закономерности изменения показателей СРБ и Д-димера при ХП, ХТ, ГС, ПА, отражающих реакции и взаимодействие двух важнейших

систем (воспаления и гемостаза), можно отнести к общепатологическим реакциям организма человека. Своевременное исследование уровня СРБ и Д-димера в крови пациентов с ХС и ХТ по-

зволяет проводить раннюю и чувствительную диагностику, прогнозировать течение заболевания и в конечном итоге – повышать эффективность лечения пациентов с данными нозологиями. 🌟

Литература

1. Мельник А.М., Воронов А.В., Дворянчиков В.В. и др. Состояние микрофлоры полости носа при полипозном риносинусите // Российская оториноларингология. 2017. № 1 (86). С. 73–82.
2. Левченко А.С., Воробьева А.А., Мезенцева О.Ю. и др. Анализ полиморфизма генов цитокинов в развитии хронического риносинусита // Российская ринология. 2019. Т. 27. № 2. С. 77–81.
3. Пискунов Г.З. Полипозный риносинусит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С. Хронический тонзиллит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
5. Кондрашев П.А., Эртель А.И. Местные осложнения хронического тонзиллита и их место в структуре ургентной патологии ЛОР-органов // Российская оториноларингология. 2015. № 3 (76). С. 64–66.
6. Карпищенко С.А., Свистушкин В.М., Лавренова Г.В. и др. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты. СПб.: Диалог, 2017.
7. Рябова М.А., Пособило Е.Е. Клинический профиль больных хроническим тонзиллитом, направленных на плановую тонзиллэктомию // Российская оториноларингология. 2018. № 2 (93). С. 80–83.
8. Пальчун В.Т. Очаговая инфекция в практике оториноларинголога // Вестник оториноларингологии. 2014. № 4. С. 4–6.
9. Бычкова М.В., Трусов Д.В., Починина Н.К. и др. Информативность лабораторных показателей, определяемых по стандартам медицинской помощи у больных с хроническими синуситами и хроническими тонзиллитами // Вестник Тамбовского университета. 2017. Т. 22. № 6–2. С. 1612–1620.
10. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А. Особенности неспецифической профилактики и лечения пациентов с обострением хронического тонзиллита // РМЖ. 2017. Т. 25. № 23. С. 1688–1694.
11. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Руководство по ринологии. М.: Литтера, 2011.
12. Вельков В.В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. М.: ДИАКОН, 2011.
13. Синьков С.В., Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. М.: Практическая медицина, 2017.
14. Карпищенко А.И., Андреев В.А., Антонов В.Г. и др. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
15. Schuetz P., Christ-Crain M., Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections // Curr. Opin. Crit. Care. 2007. Vol. 13. № 5. P. 578–585.
16. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? // Curr. Opin. Crit. Care. 2005. Vol. 11. № 5. P. 473–480.
17. Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Марголин О.В. и др. Фибринолитический биомаркер в пластическом закрытии дефектов перегородки носа // Лечебное дело. 2013. № 2. С. 75–79.
18. Дроздова М.В., Мальцева Г.С., Тырнова Е.В. Предоперационный скрининг системы гемостаза при операциях на ЛОР-органах у детей // Вестник оториноларингологии. 2019. Т. 84. № 2. С. 18–22.

Immunoenzyme Methods in Diagnostics of Chronic Sinusitis and Chronic Tonsillitis

D.V. Trusov¹, M.V. Bychkova¹, Ye.R. Kulyutsina, PhD², N.K. Pochinina, PhD²

¹ Tambov City Clinical Hospital № 3

² Penza Institute for Advanced Medical Training – the Branch of FSBEI SPE 'Russian Medical Academy of Continuing Professional Education' of Ministry of Health of Russia

Contact person: Dmitry V. Trusov, trudoc747@rambler.ru

The present study included 156 patients presenting with chronic sinusitis and chronic tonsillitis. Of these, four groups were distinguished: group 1 – 41 patients with chronic polysinusitis, group 2 – 34 with chronic tonsillitis, group 3 – 38 patients with chronic purulent sinusitis, group 4 – 43 patients with paratonsillar abscess. All patients were examined according to the standards of medical care in accordance with the relevant nosologies and additionally studies were conducted on CRP with a highly sensitive method and the study of D-dimer. The article shows the dynamics of interconnected highly sensitive and modern indicators (CRP and D-dimer), which are a reflection of the interrelated processes of inflammation and hemostasis in patients with chronic rhinosinusitis and chronic tonsillitis.

Key words: rhinosinusitis, tonsillitis, D-dimer, C-reactive protein



XII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире» 7–9 сентября 2020 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, площадь Европы, 2)

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями

Регистрация участников

Для участия в работе конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.congress-infection.ru до 31 августа 2020 г. (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru не позднее 31 мая 2020 г. (правила оформления тезисов размещены на сайте)

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru. Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 1 августа 2020 г. прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте www.congress-infection.ru).

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Оплата регистрационного взноса и тезисов

Шамова Елена Тел./факс: (495) 139-8070; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович Тел.: (925) 939-6397; e-mail: zsv@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна Тел.: (495) 517-7055; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Усенко Денис Валерьевич Тел.: (925) 518-4791; e-mail: congress@nnoi.ru

Участие в конкурсе молодых ученых

Тел./факс: (925) 518-4791; e-mail: konkurs@nnoi.ru

Технический организатор



Генеральный
информационный спонсор





Снижение медикаментозной нагрузки при аллергическом рините

О.В. Себекина, к.м.н., Е.В. Передкова, к.м.н., Н.М. Ненашева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Оксана Владимировна Себекина, sebekin1@mail.ru

Для цитирования: Себекина О.В., Передкова Е.В., Ненашева Н.М. Снижение медикаментозной нагрузки при аллергическом рините // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 8. С. 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-8-24-30

В настоящее время для контроля симптомов аллергического ринита (АР) применяется множество фармакологических препаратов местного и системного действия. Побочные эффекты большинства лекарственных средств ограничивают их использование у беременных, детей и пожилых пациентов. В такой ситуации для предупреждения или ослабления симптомов заболевания наиболее целесообразным считается создание механического барьера, препятствующего попаданию аллергенов на слизистую оболочку полости носа. В статье представлен клинический случай пациентки с АР, получавшей лечение в период беременности с применением микродисперсного порошка гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Микродисперсный порошок ГПМЦ (Назаваль®) является безопасным средством дополнительной барьерной защиты слизистой оболочки полости носа и усиления эффекта лекарственных препаратов для контроля симптомов АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, беременность, микродисперсный порошок гидроксипропилметилцеллюлозы (Назаваль)

Введение

Организм контактирует с внешней средой, антигенами/аллергенами, микроорганизмами, вирусами и поллютантами через слизистые оболочки. Их поверхность огромна (около 300–400 м²). Слизистые оболочки покрывают все полые органы (респираторный тракт, носоглотка, слуховые проходы, внутренняя поверхность век), взаимодействующие с внешней средой, и служат барьером, защищающим организм от повреждающего воздействия агентов, вызывающих развитие инфекционных и неинфекционных процессов, в том числе аллергические заболевания. Здоровые слизистые оболочки надежно защища-

ют организм от агрессивного влияния. Поверхность поврежденной слизистой оболочки обычно заселяется микроорганизмами, вследствие чего защитные функции организма снижаются [1–5]. Барьерная функция слизистых оболочек реализуется и поддерживается за счет комплекса неспецифических факторов (перистальтические движения, движение ресничек эпителия, отделение слизи, выделение ферментов), а также вовлечения специфических и неспецифических иммунных реакций, в частности местного, или мукозального, иммунитета.

Понятие местного (мукозального, лат. *mucosa* – слизистая оболочка) иммунитета было сформулировано

в 1930-х гг. А.М. Безредкой, доказавшим важную роль системы иммунитета, связанную со слизистыми оболочками. Защитную функцию выполняют неспецифические и специфические иммунные механизмы. Иммунная система слизистой оболочки полости носа, равно как и системный иммунитет, обеспечивает защиту за счет врожденного (неспецифического) и приобретенного (адаптивного) иммунитета [6].

К распространенным причинам возникновения дефектов защитной системы слизистой оболочки полости носа относятся инфекционные (например, респираторные инфекции) и неинфекционные поражения. Из неинфекционных заболеваний часто встречается аллергический ринит (АР).

Актуальность профилактики АР обусловлена его широким распространением во взрослой популяции и ростом заболеваемости в детском возрасте. Кроме того, АР считается предвестником развития такого грозного заболевания, как бронхиальная астма (БА), которая нередко приводит к инвалидизации пациентов. Доказано, что лечение АР – профилактическая мера по предупреждению возникновения аллергической БА.

Клинические проявления АР возникают при контакте слизистой оболочки с причинно-значимым аллергеном. При этом аллергическая реакция развивается непосредственно в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух и проявляется ринореей, приступами чихания, зудом в носу и затруднением носового дыхания.



Слизистая оболочка полости носа характеризуется многочисленными рефлекторными связями с другими органами и системами организма, что обуславливает негативное воздействие на них интраназальных патологических процессов. В научной литературе описаны рино-пульмонологический, рино-кардиальный, рино-церебральный и рино-васкулярный этиопатогенетические рефлексы. На фоне воспаления слизистой оболочки полости носа нарушается носовое дыхание, в нижние отделы дыхательных путей проникает большое количество загрязнителей и усиливается их воздействие на респираторный эпителий. Из сказанного следует, что аллергические процессы в полости носа являются фактором риска развития ряда осложнений.

Аллергический ринит: распространенность, классификация, основные принципы терапии

По данным ARIA-2016, распространенность АР в мире среди детей достигает 2–25%, среди взрослых – 40%. Частота встречаемости подтвержденного АР у взрослых в Европе варьируется от 17 до 28,5% [7]. В России в течение последних 20 лет заболеваемость АР возросла в 4–6 раз и в зависимости от региона колеблется в пределах от 12,7 до 24% всего населения [8].

По данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, в 2016 г. зарегистрирован 304 691 пациент с АР (207,9 на 100 тыс. населения) [9].

Аллергический ринит существенно снижает работоспособность, нарушает сон и качество жизни пациентов, а в ряде случаев становится изнуряющим заболеванием.

Аллергическое воспаление в слизистой оболочке полости носа, возникшее после контакта с аллергеном, может сохраняться длительное время после воздействия последнего, согласно концепции «минимального персистирующего воспаления», и приводить к назальной гиперреактивности. Вместе с тем симптомы АР носят обратимый характер и купируются после прекращения экспозиции

аллергенов или в результате лечения. В международных согласительных документах по АР (EAACI/WAO, ARIA-2008, 2010) предусмотрена классификация АР, которая в настоящее время считается предпочтительной. АР подразделяют:

- ✓ по характеру течения: интермиттирующий (симптомы беспокоят менее четырех дней в неделю или менее четырех недель в году), персистирующий (симптомы беспокоят более четырех дней в неделю и более четырех недель в году);
- ✓ тяжести течения: легкая степень (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон), средняя (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, качеству жизни существенно ухудшается), тяжелая (симптомы настолько выражены, что пациент в отсутствие лечения не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью);
- ✓ стадии течения (стадия обострения и стадия ремиссии) [10].

Оптимальная терапия АР, профилактики утяжеления его течения, присоединения БА, возникновения осложнений (синуситы, средний отит и др.) невозможны без своевременной верификации диагноза. Необходимо выявить причинно-значимый аллерген (аллергены), определить характер течения (интермиттирующий или персистирующий) заболевания, его стадию, степень тяжести. Традиционно для диагностики используют кожное тестирование, лабораторные методы диагностики, позволяющие выявлять специфические иммуноглобулины (Ig) класса E, в отдельных случаях – провокационные тесты. Иногда (невозможность проведения кожного тестирования, наличие сопутствующих заболеваний, реакции анафилаксии в анамнезе, полисенсibilизация) для верификации диагноза применяют молекулярную алергодиагностику. Первоочередная мера при АР – предотвращение или сокращение контакта с аллергенами и триггерами.

Пациентам с АР назначают фармакотерапию, специфическую иммунотерапию аллергенами, проводят с ними обучение.

Для достижения контроля используется четырехступенчатая терапия. Каждая ступень предусматривает схемы фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР [11]. Как и при БА, принцип ступенчатого подхода при АР заключается в увеличении объема терапии/переходе на ступень вверх (step-up) в отсутствие контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (step-down) при достижении и поддержании контроля.

В настоящее время для контроля симптомов АР применяются пероральные и топические (интраназальные) антигистаминные препараты (АГП), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) и комбинированные препараты ИнГКС и интраназального АГП.

Самым действенным способом лечения АР, но в большинстве случаев неосуществимым является исключение контакта с причинно-значимыми аллергенами, раздражителями, микроорганизмами. В качестве альтернативы рассматривают меры, непосредственно защищающие слизистую оболочку полости носа и предотвращающие контакт с аллергенами.

Последние годы в силу высокой безопасности и достаточной клинической эффективности широкое распространение получили барьерные методы лечения АР. Они характеризуются способностью предупреждать или снижать проницаемость слизистых оболочек для аллергенов, препятствовать трансбарьерной сенсibilизации и развитию/обострению аллергической реакции на действие аллергена.

Ранее предпринимались попытки использовать в качестве барьерных различные средства: белый вазелин [12, 13], мазь на липидной основе [14, 15], микроэмульсию [16, 17], липосомную рецептуру [18], гель с морской водой [19]. Однако в отличие от запатентованной формулы и устройства микрокристаллической гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) (препарат Назаваль®) многие из перечисленных

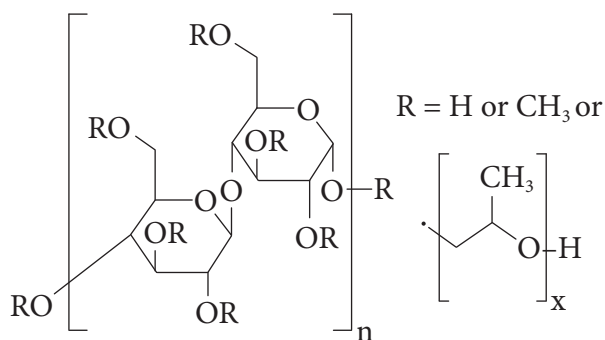


Рис. 1. Химическая структура гидроксипропилметилцеллюлозы

средств оказались неэффективными в защите слизистой оболочки полости носа. По мнению ряда ведущих авторов ARIA, рассмотревших дополнительные терапевтические варианты лечения АР, микродисперсный порошок ГПМЦ можно считать дополнительным способом барьерной защиты слизистой оболочки полости носа и усиления эффекта лекарственных препаратов в снижении выраженности симптомов АР.

Назаваль®: характеристика и механизм действия

Эфиры ГПМЦ относятся к обширному семейству водорастворимых полимеров, которые связывают и удерживают воду, хорошо сгущаются и образуют пленку при нанесении на кожу или поверхность слизистой оболочки [20]. Основой ГПМЦ служит безводное глюкозное кольцо, с которым с помощью эфирных связей соединены гидроксипропильные и метильные остатки (рис. 1).

Назаваль® представляет собой микродисперсный порошок ГПМЦ в спрее-дозаторе. Механизм его действия заключается в защите слизистой оболочки полости носа от проникновения в организм аэроаллергенов (пыльцы растений, бытовых аллергенов, эпидермальных аллергенов животных и птиц) и других аэрополлютантов, попадающих в полость носа при вдыхании воздуха. Микродисперсный порошок ГПМЦ из спрея-дозатора попадает на слизистую оболочку носовых ходов, связывается со слизью и образует прозрачный гелеобразный слой, выстилающий носовую полость и служащий естественным барьером

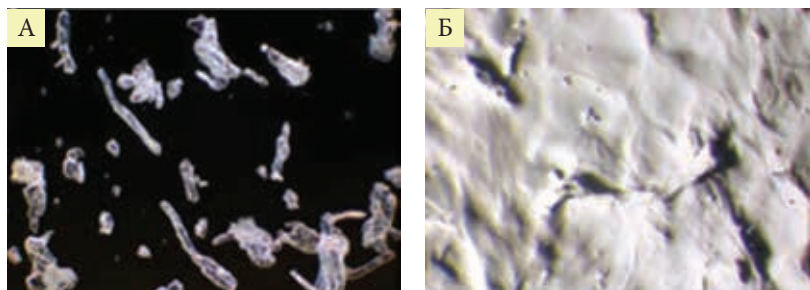


Рис. 2. Микродисперсный порошок целлюлозы (Назаваль®) из спрея-дозатора попадает на слизистую носа, связывается со слизью и образует прочную гелеобразную пленку, выстилающую носовую полость (А – порошок в сухом виде перед применением, Б – порошок после нанесения на влажную поверхность, 100-кратное увеличение)

на пути проникновения аэроаллергенов и поллютантов в организм, препятствуя развитию аллергической реакции (рис. 2).

Впоследствии гель выводится благодаря работе мукоцилиарного аппарата. Целлюлозная добавка, в том числе порошок целлюлозы, безопасна, разрешена в странах Евросоюза (Е 460) и широко применяется в пищевой, кондитерской и медицинской промышленности, в качестве носителя, стабилизатора регулятора влаги, наполнителя или разделителя, причем для большинства продуктов питания без ограничения количества.

Микродисперсный порошок ГПМЦ характеризуется умеренным бактерицидным действием, однако не является лекарственным препаратом, а представляет собой защитное изделие медицинского назначения высокого 1-го класса безопасности, пригоден для длительного использования.

Назаваль® состоит только из натуральных компонентов, лишен системного действия, поэтому может использоваться в любом возрасте, у особых категорий больных, а также у работников, профессиональная деятельность которых требует высокой концентрации внимания. Назаваль® не вызывает сонливости, не влияет на аппетит, отличается быстрым началом действия (облегчение симптомов наступает в течение от десяти минут до трех часов), имеет уникальную систему дозирования, размещенную внутри флакона. Система позволяет впрыскивать точно отмеренную дозу микродисперсного порошка ГПМЦ, обеспечивая его равномерное распределение в полости носа.

Рекомендованная доза – по одному впрыскиванию в каждый носовой ход три-четыре раза в день. Гелеобразная пленка, образуемая микродисперсным порошком ГПМЦ, легко удаляется при высмаркивании, поэтому после каждого очищения полости носа требуется повторное применение Назавали [21].

Накоплен огромный многолетний опыт применения Назавали при АР и получены убедительные данные его безопасности и клинической эффективности. В системный обзор 2017 г. вошли 26 клинических исследований, в которых оценивали характеристики Назавали как барьерного средства для слизистой оболочки полости носа при АР, его способность предотвращать или задерживать диффузию аллергена, возможность превентивного использования после провокации аллергеном и эффективность как в монорежиме, так и в комбинации с лекарственными средствами [22]. Согласно данным системного обзора, средний размер микрочастиц ГПМЦ 118 мкм (от 5 до 500 мкм) позволяет проникать им только в носоглотку, не достигая трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол. Гелеобразная защитная пленка, образуемая Назавалем на слизистой оболочке полости носа, играет важную роль в элиминации аллергенов.

В исследовании В. Diethart и соавт. диффузия аллергена клеща домашней пыли (Der p1) через гелеобразную пленку значительно снижалась во все временные точки (15, 30, 45, 60, 180 и 360 минут). Через 15 минут в основной группе только 0,76% базального количества аллергена диффундировало через пленку, через 360 минут –



14%, тогда как в контрольной группе (агарный гель) диффузия аллергена была 100%-ной [23].

Важным фактором, влияющим на депонирование ГПМЦ, являются гигроскопические свойства порошка, позволяющие ему абсорбировать влагу из воздуха. Гигроскопичность – природная способность материала поглощать влагу из окружающей среды. Как следствие, увеличивается размер частицы за счет агрегации, вызванной локальным разворением и вторичной кристаллизацией.

Микродисперсные порошки ГПМЦ являются полидисперсными. Это означает, что они содержат молекулы, способные к полимеризации и набору веса, что объясняет их способность к облегчению симптомов АР. При этом значение имеет не количество частиц, а их масса.

Исследователи проанализировали гигроскопичность и массу частиц интраназальной целлюлозы, применяемой для лечения пациентов с сезонным АР. Показано, что после 24 месяцев хранения размер частиц увеличивается на 14%. Частицы абсорбируют влагу из воздуха, находящегося в носовой полости, и увеличиваются в диаметре, занимая большое пространство в дыхательных путях. Таким образом, степень поглощения частиц и эффективность возрастают с увеличением их размера [24].

В одном из первых исследований, проведенных в Англии весной 2003 г. с участием 102 взрослых больных сезонным АР продемонстрирована эффективность Назавала у 77% пациентов [25].

После этого пилотного исследования были проведены двойные слепые плацебоконтролируемые рандомизированные исследования, результаты которых показали, что регулярное использование Назавала во время пыльцевого сезона приводит к уменьшению количества принимаемых лекарственных средств. Сказанное означает, что микродисперсный порошок ГПМЦ снижает потребность в лекарственных препаратах в период обострения сезонных проявлений АР. В открытом наблюдательном исследовании J.V. Minov и соавт. оценивали эффективность и безопасность Назавала в качестве дополнительного лечения

у 74 пациентов со средней степенью тяжести сезонного АР [26]. Пациенты принимали пероральный цетиризин в комбинации с Назавалем или без него. Период наблюдения длился десять дней. Согласно результатам исследования, пациентов, принимавших цетиризин с Назавалем и получивших оценку полного контроля, было значительно больше, чем пациентов, получавших только цетиризин. Низкая частота неблагоприятных эффектов зарегистрирована в обеих группах.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании две сравнимые группы пациентов с АР принимали Назаваль® или плацебо, а также другие препараты [27]. В исследование были включены 97 взрослых пациентов с симптомами АР в сезон пыления злаковых трав. Значимых различий в отношении симптомов АР в сравниваемых группах не выявлено. Вместе с тем установлена существенная разница в объеме фармакотерапии в группах. Чаще использовались АГП. В основной группе их принимали 29% пациентов, в группе плацебо – 33%. Значимых различий между группами не зафиксировано. Но при анализе применения АГП в целом (количество больных, использовавших АГП независимо от того, применялись они в монорежиме или в комбинации с другими препаратами) таких пациентов в группе активного лечения насчитывалось 34%, в группе плацебо – 48% ($p < 0,05$). Вторыми по частоте использования были ИнГКС. С учетом всех дней с умеренным и выше умеренного уровнем содержания пыльцы травы в воздухе назальные спреи использовали 10% пациентов основной группы и 14% пациентов группы плацебо ($p < 0,05$). 57% пациентов основной группы принимали только инертный порошок целлюлозы и не использовали другие фармакологические препараты. В группе плацебо таковых насчитывалось 44%. Результаты исследования показали, что применение инертного порошка целлюлозы сокращает применение фармакологических лекарственных препаратов для контроля симптомов АР, что особенно важно в определенных популяциях больных (дети, пожилые люди, беременные и кормящие женщины).

Клинический случай

Пациентка 26 лет. Жалобы на заложенность носа в дневные часы, обильные водянистые выделения из носа, приступы чихания, зуд в носоглотке, периодически слезотечение и зуд век. Симптомы возникали ежегодно в апреле – мае, но их выраженность была разной интенсивности. Известно, что отец пациентки много лет страдал БА, имел сенсibilизацию к клещам домашней пыли.

В 14-летнем возрасте у пациентки впервые после употребления орехов появились зуд в ротоглотке, отек губ, заложенность носа. Позже при употреблении черешни возникли зуд и жжение в полости рта. В 18 лет пациентка переехала из Краснодарского края в Москву. Через год в весенний период впервые наблюдались ринорея, зуд в носоглотке, а в сухую ветреную погоду – приступы чихания, зуд век и слезотечение. Самостоятельно принимала противовирусные препараты, сосудосуживающие капли, эпизодически АГП. В 2015 г. в весенний период симптомы повторились с большей интенсивностью, и пациентка впервые обратилась к аллергологу-иммунологу.

При специфическом аллергологическом обследовании (кожные скарификационные тесты), проведенном вне сезона палинации, выявлена сенсibilизация к пыльце березы, ольхи, орешника, дуба. В клиническом анализе крови – эозинофилия 10%. Рентгенография околоносовых пазух – без патологии. Диагностированы сезонный АР средней степени тяжести, аллергический конъюнктивит, сенсibilизация к пыльце деревьев, перекрестная пищевая аллергия к косточковым, орехам с клиникой орального аллергического синдрома и АР. Рекомендованы ИнГКС и АГП второго поколения.

В 2016 г. начат курс аллергенспецифической иммунотерапии водно-солевыми аллергенами из пыльцы березы, ольхи, орешника. Однако курс завершить не удалось из-за сложностей с регулярным посещением аллергологического кабинета.

В следующем пыльцевом сезоне у пациентки сохранялись проявления ринита и конъюнктивита. Весной 2018 г. она получала АГП второго поколения,



Рис. 3. Методика применения Назаваль

ИнГКС с клиническим эффектом: заложенность носа, ринорея и чихание уменьшились.

В апреле 2019 г. пациентка вновь обратилась к аллергологу с жалобами на чихание, ринорею, заложенность носа, зуд век, слезотечение. На момент осмотра пациентка была беременна, предполагаемый срок гестации – 12 недель. В клиническом анализе крови – эозинофилия 8%. ЛОР-врачом диагностирован АР. Другой патологии не выявлено. Рекомендована консультация акушера-гинеколога для оценки течения беременности и состояния плода. Заключение гинеколога: течение беременности без отклонения от нормы, срок – 12–13 недель.

Пациентке рекомендовано проведение элиминационных мероприятий: снижение продолжительности пребывания на улице в солнечную, ветреную погоду, ношение одежды с длинными рукавами, смена одежды по возвращении домой, в ясную солнечную погоду (особенно по утрам) – ношение солнцезащитных очков. Необходимо чаще проводить влажную уборку, проветривание (лучше вечером), использовать воздухоочиститель, на окна, форточки, фрамуги натянуть специальные сетки (марлю). Из пищевого рациона предписано исключить орехи, яблоки, косточковые (вишню, черешню, сливу и т.п.), морковь. Необходимо проводить носовое орошение спреями Аквамарис или АкваЛор утром и вечером, а также после прогулки. Назначен спрей Назаваль® по одному впрыскиванию в каждый носовой ход три-четыре раза в день (через каждые пять-шесть часов) как минимум за 15 минут до выхода на улицу. Однако Назаваль® можно применять чаще (например, повторно после каждого очищения носовой полости для возобновления защитного слоя). Пациентке разъяснили природу ее заболевания,

принципы терапии, ожидаемые результаты, возможные риски и представили методику применения препарата Назаваль® [28]:

- шаг 1: при необходимости перед применением провести гигиеническую очистку полости носа или высморкаться;
- шаг 2: аккуратно встряхнуть флакон. При первом использовании сделать один-два пробных впрыска в воздух;
- шаг 3: зажать пальцем один носовой ход, сделать впрыск порошка на вдохе в противоположный носовой ход, нажав на стенки флакона. Такую же процедуру повторить с другой стороны (рис. 3).

Кроме того, больной назначили цетиризин 10 мг/сут ситуационно при нарастании клинической симптоматики. Как известно, причины возникновения различных симптомов у беременных различны. Но только развитие тяжелых симптомов заставляет обратиться к врачу. Чаще пациентки не используют лекарственные средства вообще или применяют сосудосуживающие препараты по собственному усмотрению, полагая, что эндоназальное применение не навредит плоду. Задача врача – выявить причину появления симптоматики и наметить тактику ведения. Эндокринные сдвиги во время беременности могут повлиять на степень тяжести АР и степень назальной обструкции. В ряде случаев АР создает предпосылки для развития гормонального ринита беременных [29]. Как правило, у беременных АР протекает в тяжелой форме и характеризуется практически постоянной ринореей, заложенностью носа, бессонницей, частыми эпизодами чихания, слезотечением, гиперемией склер, зудом в носу и глаз, век, светобоязнью, снижением обоняния, головной болью [30]. Вызванные

постоянным затруднением носового дыхания нарушения сна, концентрации внимания, утомляемость, головная боль существенно снижают качество жизни, сказываются на течении сопутствующих заболеваний и повышают степень риска осложнений беременности и нарушений развития плода. Любая фармакотерапия во время беременности имеет особенности и определенные сложности. Четких методических рекомендаций по лечению АР у беременных не существует. В 15 европейских странах с 2011 по 2012 г. изучали профиль безопасности лекарственных средств, которые применялись во время беременности. Из 587 использовавшихся препаратов 69% классифицированы как безопасные, 28% – связанные с риском. 3% лекарственных средств не вошли ни в одну из классификаций. Показано, что до 80% женщин в период гестации используют хотя бы один препарат [31].

Основное правило применения лекарственных средств при беременности – соблюдение оптимального соотношения его пользы и риска развития побочного действия на плод. Применение лекарственных средств во время беременности способно приводить к неблагоприятным исходам беременности и неонатальным последствиям: нарушению внутриутробного развития, врожденным дефектам, недоношенности, отдаленным последствиям, потере плода.

Консультирование беременных при назначении лекарственных средств часто осложняется отсутствием данных об их безопасности. Обычно информация в инструкциях к препарату неполная и касается исследований на животных [32].

Следует отметить, что абсолютное большинство лекарственных средств проникают через плаценту и потенциально могут вызвать фармакологические эффекты у плода. Вместе с тем количество препарата, проникающего через плаценту, зависит от терапевтической дозы, кратности введения и способа применения. Медикаментозное лечение беременных проводят с учетом потенциальной опасности назначаемых препаратов для матери и будущего ребенка. Препараты назначают, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск.



АГП используются для лечения АР любой степени тяжести. Взаимодействуя с H_1 -рецепторами гистамина, АГП стабилизируют их пассивную конформацию и препятствуют воздействию на них гистамина. Результаты большого количества наблюдений по использованию АГП у беременных в первом триместре не показали связи с развитием врожденных пороков [33, 34]. Метаанализ применения АГП более чем 200 000 беременными продемонстрировал отсутствие тератогенного риска препаратов в организме [34]. Лоратадин и цетиризин признаны безопасными для беременных.

При ведении беременной врач должен обсудить с ней назначение всех лечебных мероприятий, ответить на все ее вопросы и развеять опасения, связанные с риском развития серьезных врожденных пороков на фоне применения лекарственных средств [35].

Заключение

Врач, под наблюдением которого находится беременная, должен учитывать следующее:

✓ ни одно лекарственное средство, даже для местного применения, не может считаться абсолютно безопасным для плода;

✓ потенциальная польза от применения препарата должна превышать потенциальный вред, который может быть нанесен и беременной, и плоду.

Назначая лечение беременной с АР, необходимо:

- установить или уточнить диагноз;
- проанализировать тяжесть состояния;
- выяснить, имелись ли симптомы болезни до наступления беременности;
- уточнить схему ранее проводимой терапии и ее эффективность;
- получить сведения о течении беременности и состоянии плода;
- уточнить течение аллергического заболевания во время предыдущих беременностей.

Лечение должно быть обоснованным, адекватным, основанным на современных достижениях науки, сведениях о безопасности и проводиться под контролем врача. Только в этом случае можно достичь максимально-

го контроля симптомов болезни, снизить негативное влияние заболевания на течение беременности и развитие плода. Хороший контроль заболевания позволяет беременной благополучно выносить и родить здорового ребенка.

Микродисперсный порошок гидроксипропилметилцеллюлозы обеспечивает защиту слизистой оболочки полости носа беременной от повреждающих агентов, в том числе аллергенов, и уменьшает симптомы ринита.

Существует солидная доказательная база эффективности и безопасности Назаваль. Его защитные барьерные свойства продемонстрированы в ряде клинических исследований. Назаваль® характеризуется благоприятным профилем безопасности, он нетоксичен, и его доза в зависимости от нагрузки причинно-значимого аллергена может быть увеличена.

Спрей Назаваль® может применяться у женщин в период беременности и лактации, поскольку его безопасность относится к наивысшему классу по классификации средств медицинского назначения. ☀

Литература

1. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // Российская ринология. 1993. № 1. С. 40–46.
3. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов // Вестник оториноларингологии. 2000. № 3. С. 60–63.
4. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. 1997. № 4. С. 7–13.
5. Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Назарова Е.В. Аллергический и неаллергический ринит: эффективность барьерных методов // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 17. С. 10–16.
7. 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.
8. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть II. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.
9. Аллергия у детей: от теории – к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. С. 668.
10. Аллергический ринит. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, Союза педиатров России. 2019 // raaci.ru.
11. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // Allergy. 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.
12. Klimek L., Gene-Scheider S., Mösges R. et al. Die 'Pollenschutzcerme' SIMAROLine ist wirkungslos bei saisonaler allergischer // Rhinitis Allergologie. 2000. Vol. 23. P. 455–460.
13. Olze H., Wustrow T.P., Grigorov A. Provokationstest mit Immerfit Pollenschutzcreme bei Patienten mit allergischer Rhinitis, 2002 // Originalia Erfahrungsheilkunde (Heidelb). 2002. Vol. 51. P. S416–421.
14. Geithoff U.W., Blum A., Rupp-Classen M. et al. Lipid-based nose ointment for allergic rhinitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005. Vol. 133. № 5. P. 754–761.



15. Geisthoff U.W., Rupp-Classen M., Blum A. et al. The use of lipid containing nasal ointment for allergic rhinitis – a therapeutic option? A bicentric, prospective, open, randomised, controlled clinical study // HNO. 2005. Vol. 53. № 12. P. 1047–1050, 1052–1056.
16. Andersson M., Greiff L., Wollmer P. Nasal treatment with a microemulsion reduces allergen challenge-induced symptoms and signs of allergic rhinitis // Acta Otolaryngol. 2008. Vol. 128. № 6. P. 666–669.
17. Ojeda P., Pique N., Alonso A. et al. A topical microemulsion for the prevention of allergic rhinitis symptoms: results of a randomized, controlled, double-blind, parallel group, multicentre, multinational clinical trial (Nares study) // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2013. Vol. 9. № 1. P. 32.
18. Bohm M., Avgitidou G., El Hassan E. et al. Liposomes: a new non-pharmacological therapy concept for seasonal-allergic-rhinoconjunctivitis // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2012. Vol. 269. № 2. P. 495–502.
19. Cingi C., Unlu H.H., Songu M. et al. Seawater gel in allergic rhinitis: entrapment effect and mucociliary clearance compared with saline // Ther. Adv. Respir. Dis. 2010. Vol. 4. № 1. P. 13–18.
20. Phadtare D., Phadtare G., Nilesh B. et al. Hypromellose – a choice of polymer in extended release tablet formulation // World J. Pharmacy Pharmaceut. Sci. 2014. Vol. 3. № 9. P. 551–566.
21. Ненасьева Н.М. Эффективная защита слизистой носа у больных аллергическим ринитом // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 3. С. 21–33.
22. Popov T.A., Åberg N., Emberlin J. et al. Methyl-cellulose powder for prevention and management of nasal symptoms // Exp. Rev. Resp. Med. 2017. Vol. 11. № 11. P. 885–892.
23. Diethart B., Emberlin J.C., Lewis R.A. Hydroxypropylmethylcellulose gel application delays Der p 1 diffusion in vitro // Nat. Sci. 2010. Vol. 2. № 2. P. 79–84.
24. Josling P.D. Hygroscopicity and particle mass analysis of intra nasal cellulose used in the treatment of seasonal allergic rhinitis // Allergy. 2013. Vol. 68. P. 450–451.
25. Josling P., Steadman S. Use of cellulose powder for the treatment of seasonal allergic rhinitis // Adv. Ther. 2003. Vol. 20. № 4. P. 213–219.
26. Minov J.B., Karadzinska-Bislimovska J., Petrova T. et al. Inert cellulose powder in the treatment of seasonal allergic rhinitis // J. Pulm. Resp. Med. 2017.
27. Emberlin J.C., Lewis R.A. Double blind placebo controlled cross over trial of inert cellulose powder, by nasal provocation with grass pollen to assess efficacy of the product in controlling symptoms of hay fever // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 2. P. 275–285.
28. Инструкция по применению препарата Назаваль // zambonpharma.com.
29. Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных // Российский аллергологический журнал. 2006. № 1. С. 6–12.
30. Passalacqua G. Allergic rhinitis in women // Womens Health (Lond.). 2007. Vol. 3. № 5. P. 603–611.
31. Tronnes J.N., Lupattelli A., Nordeg H. Safety profile of medication used during pregnancy: results of a multinational European study // Pharmacoevid. Drug Saf. 2017. Vol. 26. № 7. P. 802–811.
32. Ballantyne A., Pullon S., Macdonald L. et al. The experiences of pregnant women in an interventional clinical trial: Research In Pregnancy Ethics (RIPE) study // Bioethics. 2017. Vol. 31. № 6. P. 476–483.
33. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R. et al. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review // Drug Saf. 2005. Vol. 28. № 8. P. 707–719.
34. Kar S., Krishnan A., Preetha K., Mohankar A. A review of antihistamines used during pregnancy // J. Pharmacol. Pharmacother. 2012. Vol. 3. № 2. P. 105–108.
35. Gonzalez-Estrada A., Geraci S.A. Allergy medications during pregnancy // Am. J. Med. Sci. 2016. Vol. 352. № 3. P. 326–331.

Reducing the Drug Load for Allergic Rhinitis

O.V. Sebekina, PhD, Ye.V. Peredkova, PhD, N.M. Nenasheva, MD, PhD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Oksana V. Sebekina, sebekin1@mail.ru

There are currently many pharmacological preparations of both local and systemic effects for the control of the symptoms of allergic rhinitis (AR). Most drugs have certain side effects that limit their use in pregnant women, children, and elderly patients. In this situation the most appropriate solution is the creation of a mechanical barrier to allergens from entering the nasal mucosa, which can prevent or alleviate the symptoms of the disease. Our article describes the clinical case of treatment of AR in the patient during pregnancy with the use of microdispersed hydroxypropyl methylcellulose powder (HPMC). HPMC microdispersed powder (Nazaval®) is a safe measure of an additional barrier protection of the nasal mucosa and an improvement of the effect of drugs to control the symptoms of AR.

Key words: allergic rhinitis, pregnancy, microdispersed hydroxypropyl methylcellulose powder (Nazaval)

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I Национальный конгресс с международным участием

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14–15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГочНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования. Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. м. «Баррикадная», «Краснопресненская», «Смоленская»

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

ECC Medical
Educational Event Coordinator

Реклама

реклама





Роль современных антигистаминных препаратов в лечении сезонной аллергии

Е.П. Терехова, к.м.н.¹, Н.М. Ненашева, д.м.н., проф.¹, Д.В. Терехов, к.м.н.²

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

Для цитирования: Терехова Е.П., Ненашева Н.М., Терехов Д.В. Роль современных антигистаминных препаратов в лечении сезонной аллергии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 8. С. 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-8-32-40

Сезонная аллергия, обусловленная пыльцой растений, признана одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний.

В статье обсуждаются частота встречаемости поллиноза, этиология, клинические проявления, современные методы диагностики и терапии.

Антигистаминные препараты второго поколения относятся к средствам первого выбора при поллинозе. Проанализированы преимущества обратных агонистов гистамина в лечении пациентов с сезонной аллергией.

Представлен механизм действия препарата биластин – одной из последних разработанных молекул антигистаминных препаратов второго поколения с благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью в купировании симптомов сезонного аллергического риноконъюнктивита.

Ключевые слова: сезонная аллергия, аллергический риноконъюнктивит, антигистаминные препараты, биластин

Введение

Последние 30 лет повсеместно наблюдается рост распространенности аллергических заболеваний, в структуре которых одно из ведущих мест занимает сезонная аллергия, обусловленная пыльцой растений. Заболеваемость поллинозом увеличивается из-за многочисленных факторов, включая генетику, загрязнение окружающей среды, климатические, экологические, географические характеристики регионов, уровень их социально-экономического развития, профессиональную деятельность [1, 2]. В европейских странах встречаемость поллиноза превы-

шает 40% [3], в регионах России колеблется от 12,7 до 24,0% [4].

Поллиноз (пыльцевая аллергия, сенная лихорадка) – заболевание, в основе которого лежит аллергическая реакция немедленного типа. Заболевание характеризуется острым аллергическим воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кожи. Реже в процесс вовлекаются пищеварительная, сердечно-сосудистая, мочеполовая и нервная системы. Развитие заболевания по времени совпадает с пылением определенных растений, поэтому характеризуется сезонностью и повторяемостью. Поллинозы относят к генетически детермини-

рованной патологии. Однако наследуется не собственно заболевание, а предрасположенность к атопии. По данным разных исследователей, наследственная предрасположенность выявляется у 60% пациентов. Дебют патологии часто приходится на дошкольный и школьный возраст [5].

Поллиноз не является тяжелым заболеванием, тем не менее способен существенно снизить качество жизни больных. В частности, он нередко становится причиной нарушения сна, снижения учебной и профессиональной деятельности. Кроме того, патология ассоциируется со значительными финансовыми затратами. Нередко первые симптомы появляются в возрасте от восьми до 20 лет. Вместе с тем заболевание может развиваться и у детей раннего возраста, и у лиц старших возрастных групп [6]. Среди горожан заболеваемость в 4–6 раз выше, чем среди жителей сельской местности [7].

Этиология и патогенез

Чтобы вызвать сенсibilизацию, пыльца ветроопыляемых растений должна быть легкой и летучей, небольших размеров (от 20 до 35 мкм), обладать выраженной антигенной активностью. Немаловажное значение имеет и концентрация пыльцы в воздухе – от десяти до 50 зерен



в 1 м³ [6]. В европейской и средней полосе России выделяют три периода поллиноза:

- ✓ весенний – с середины апреля до конца мая связан с пылением деревьев (береза, дуб, орешник, ольха, клен, ясень, платан, вяз, тополь);
- ✓ летний – с начала июня до конца июля обусловлен пылением луговых злаковых трав (тимофеевка, овсяница луговая, ежа сборная, пырей, мятлик луговой, коостер, лишохвост, райграс), культивируемых злаков (рожь, пшеница, кукуруза);
- ✓ летне-осенний – с конца июля до конца сентября ассоциируется с цветением сорных трав (полынь, лебеда, амброзия, подсолнечник).

Указанные сроки могут сдвигаться на 7–10 дней в зависимости от метеорологических условий. Сегодня в связи с глобальным потеплением климата весенняя аллергия наступает на 10–14 дней раньше, чем 20 лет назад.

Степень выраженности симптомов зависит не только от количества зерен пыльцы в воздухе, но и от индивидуальной реактивности пациентов [8]. Пыльца растений имеет сложный антигенный состав и содержит от пяти до десяти аллергенных компонентов. При этом антигенные белки могут присутствовать как в пыльце, так и в других частях растения (семенах, листьях, стеблях, плодах). Это обуславливает непереносимость пациентами с поллинозом препаратов растительного происхождения и развитие перекрестной пищевой аллергии (табл. 1) [7].

Механизм развития поллиноза – классический пример немедленной обусловленной иммуноглобулином (Ig) E аллергической реакции первого типа, развивающейся под воздействием аллергенов на слизистую оболочку носа, бронхиального дерева, конъюнктивы. Когда специфические IgE-антитела, связанные с высокоаффинными рецепторами тучных клеток или базофилов, связывают аллерген, тучная клетка активируется и высвобождает активные медиаторы, такие как гистамин, цистеиниловые лейкотриены, тромбоцит-активирующий фактор. Именно эти медиаторы вызывают развитие аллергической реакции не-

Таблица 1. Возможные варианты непереносимости родственных растительных аллергенов, пищевых продуктов и фитопрепаратов при поллинозе

Пыльца растений	Возможные аллергические реакции		
	пыльца, листья, стебли растений	растительные пищевые продукты	лекарственные растения
Деревья	Береза, ольха, лещина, яблоня и др.	Березовый сок, яблоко, груша, киви, черешня, слива, персик, абрикос, вишня, маслины, оливки, фундук, грецкий орех, миндаль, морковь, зелень и специи (сельдерей, укроп, карри, анис, тмин, лук), картофель, помидор, огурец	Березовый лист, березовые почки, шишки ольхи, кора крушины и др.
Злаковые травы	Тимофеевка, овсяница, ежа, овес, пшеница, ячмень, рожь, кукуруза и др.	Пиво, квас, кукуруза, арахис, бобовые, крупяные каши и макаронные изделия, хлеб и хлебобулочные изделия или другие продукты из злаков или продукты, в состав которых входит их мука, клубника, земляника, цитрусовые, щавель	Все злаковые травы
Сорные травы	Лебеда, амброзия, георгин, маргаритка, одуванчик, хризантема, василек, подсолнечник и др.	Подсолнечное масло и халва, майонез, горчица, цикорий, напитки, приготовленные с использованием полыни (вермут, бальзам), бахчевые культуры, зелень и специи (сельдерей, укроп, тмин, петрушка, карри, перец, анис, мускатный орех, корица, имбирь и кориандр), морковь, чеснок, цитрусовые, банан, свекла, шпинат, киви, манго, морковь, помидор, горох, лесной орех, арахис	Полынь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, девясил, череда, тысячелистник, пижма, подорожник и др.

медленного типа. Гистамин активно участвует в формировании как ранней, так и поздней фазы аллергической реакции, обуславливая подавляющее большинство клинических проявлений поллиноза. Будучи важнейшим медиатором аллергической реакции немедленного типа, гистамин характеризуется широким спектром биологической активности. Его действие реализуется за счет активации клеточных поверхностных специфических H1-, H2-, H3-, H4-рецепторов. Основные эффекты гистамина в результате активации H1-рецепторов выражаются в повышении проницаемости сосудов, отеке, гиперсекреции, спазме гладкой мускулатуры. Именно эти эффекты гистамина блокируются антигистаминными препаратами (АГП) [9].

Клинические проявления

Для поллиноза характерны сезонность и острые, рецидивирующие клинические проявления. Тяжесть сезонного обострения заболевания зависит от концентрации пыльцы в воздухе, длительности пыльцевого сезона, степени индивидуальной чувствительности. К наиболее частым проявлениям поллиноза относятся аллерги-

ческий ринит (АР) – 95–98%, аллергический конъюнктивит (АК) – 91–95%, пыльцевая бронхиальная астма (БА) – 30–40% [7].

Типичным проявлением поллиноза считается риноконъюнктивальный синдром: зуд и покраснение глаз, ощущение инородного тела в глазах, светобоязнь, слезотечение, в тяжелых случаях блефароспазм. Одновременно имеют место зуд в носу, носоглотке, ушных проходах, профузный насморк, приступы чихания, затруднение носового дыхания (чаще двустороннее, разной степени), гиперемия и мацерация кожи преддверия и крыльев носа, обонятельные расстройства, такие как anosmia или гипосмия.

В аллергическое воспаление могут вовлекаться пазухи носа, носоглотка, слуховые трубы, гортань, что приводит к развитию синусита, евстахиита, фарингита, ларингита [10]. При прогрессирующем течении в среднем через 3–5 лет от дебюта поллиноза может развиться БА, для которой также характерна сезонность проявлений.

Около 20% пациентов, страдающих поллинозом, во время пыления причинно-значимых растений жалуются на головную боль, резкую сла-



бость, повышенную утомляемость, потливость, озноб, гипертермию, нарушение сна (бессонницу или сонливость), раздражительность, плаксивость. Различные сочетания указанных симптомов составляют астенический синдром, обусловленный так называемой пыльцевой интоксикацией. Данные симптомы наблюдаются при тяжелом течении поллиноза и поддаются терапии глюкокортикостероидами (ГКС), АГП [6, 10]. У некоторых пациентов отмечаются кожные проявления аллергии: контактная крапивница, атопический и контактный дерматиты. Клиническими симптомами перекрестной реактивности являются оральная аллергическая реакция, гастроинтестинальный синдром, гастроинтестинальные симптомы, острая крапивница, ангиоотек и анафилактический шок. Оральной аллергической реакцией страдают от 40 до 70% больных поллинозом. Пациенты жалуются на зуд, покалывание и отек губ, языка, неба, глотки, ощущение кома в горле при употреблении продуктов, содержащих перекрестно-реагирующие аллергены (табл. 1). Гастроинтестинальные симптомы встречаются реже. К таковым относятся тошнота, боль в животе, кишечная колика, рвота и диарея. Указанные реакции возможны и вне периода палинации. В ряде случаев они могут угрожать жизни пациентов, что необходимо учитывать при ведении данной группы больных. Изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем носят функциональный характер и не регистрируются вне периода цветения.

Диагностика

Достоверная диагностика поллиноза зависит от тщательной интерпретации анамнеза, жалоб, результатов физикального, общеклинического и аллергологического обследования.

Аллергологический анамнез

Сбор анамнеза, имеющий первостепенное значение в диагностике поллиноза, включает:

- наличие аллергических заболеваний в семье или у самого пациента;

- связь симптомов с определенным временем года (сезонность проявлений);
- зависимость от погодных условий;
- пребывания на улице, за городом;
- смена места жительства или климата в сезон клинических проявлений;
- непереносимость ряда пищевых продуктов, а также препаратов растительного происхождения [2, 11].

Физикальное обследование

Физикальное исследование предполагает проведение осмотра для установления типичной клинической картины поллиноза.

Для оценки симптомов поллиноза целесообразны:

- ✓ выполнение передней риноскопии и/или эндоскопии, позволяющей выявить патологию слизистой оболочки или отклонения в анатомическом строении носа (например, анатомическую патологию перегородки, гипертрофию аденоидов или носовой перегородки, носовые опухоли/травмы/инородные тела, полипы, гранулемы) [12, 13];
- ✓ микроскопия мазка из полости носа (помогает подтвердить наличие эозинофилов, уровень которых при АР превышает 10% общего количества клеток [13]);
- ✓ измерение назальной пиковой скорости вдоха, проведение риноманометрии, теста «Дыхание с закрытым ртом» [14];
- ✓ офтальмоскопия для оценки типичной картины АК – отечности век, гиперемии и отечности конъюнктив, в тяжелых случаях – блефароспазма, отделяемого скудного, чаще бесцветного, прозрачного, без патологических примесей (кровь, гной и др.) [15];
- ✓ рентгенография придаточных пазух носа. В частности, может определяться пристеночное затемнение пазух носа, при длительном обострении – симметричное гомогенное затемнение верхнечелюстных пазух, реже решетчатого лабиринта и основных пазух;
- ✓ оценка сопутствующих заболеваний (астма, синусит, ларингит, фарингит, хронический средний

отит, снижение слуха, головная боль);

- ✓ оценка качества жизни (влияние на учебу, работу, нарушение сна и социальной активности). Изменение качества жизни пациентов с пыльцевой аллергией анализируют с помощью специальных опросников для оценки качества жизни при риноконъюнктивитах (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ) и аллергенспецифического нарушения работоспособности (Work Productivity and Activity Impairment Allergic Specific – WPAI-AS), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) – инструмента для оценки контроля АР. Для оценки глазных симптомов разработана шкала Total Ocular Symptom Score (TOSS), включающая такие критерии, как гиперемия, зуд и слезотечение [16, 17];
- ✓ изучение функции внешнего дыхания с помощью бронхолитического теста. У пациентов могут иметь место снижение объемных и скоростных показателей дыхания (объема форсированного выдоха за первую секунду маневра, пиковой скорости выдоха, максимальной объемной скорости), обратимость бронхиальной обструкции, что свидетельствует о наличии БА [18].

Специфическое аллергологическое обследование

Все методы специфической диагностики проводятся врачами аллергологами-иммунологами в специально оборудованных кабинетах. Кожные пробы (скарификационные и внутрикожные), провокационные тесты с аллергенами выполняют в фазе ремиссии аллергического заболевания, после отмены АГП. Если проведение и интерпретация кожных проб невозможны, а также попытка выявить «виновный» аллерген оказалась безуспешной, определяют специфические IgE в сыворотке крови. В последние годы применяют молекулярную аллергодиагностику, которая позволяет повы-

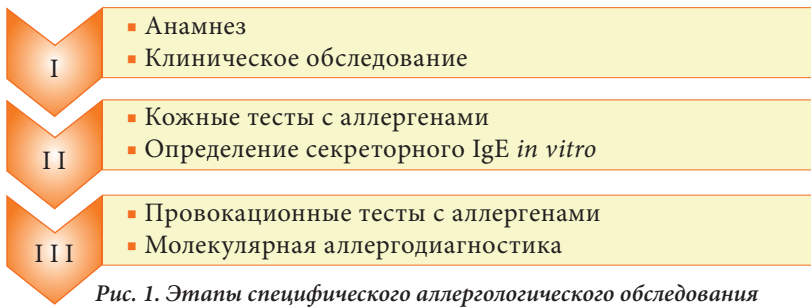


Рис. 1. Этапы специфического аллергологического обследования

ситель точность диагноза и прогноза при аллергии [19] (рис. 1).

Лечение

Цель лечения – полный контроль над симптомами поллиноза, предсказуемый:

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

Элиминационные мероприятия

Элиминация аллергенов уменьшает выраженность проявлений поллиноза и потребность в медикаментозном лечении. Так, при аллергии на пыльцу растений пациентам в сезон цветения рекомендуется:

- ✓ ограничить время пребывания на улице, особенно в сухую ветреную погоду в утренние часы;
- ✓ пользоваться очистителями воздуха, улавливающими пыльцу растений в помещении;
- ✓ сменить климатическую зону;
- ✓ носить темные очки для уменьшения попадания пыльцы на слизистую оболочку глаз;
- ✓ по возвращении домой менять одежду, принимать душ.

Не рекомендуется:

- ✓ часто проветривать помещения на работе и дома, а также открывать окна машины, особенно в ранние утренние часы;
- ✓ выезжать за город или на природу;
- ✓ применять фитопрепараты, косметические средства растительного происхождения;
- ✓ проводить профилактические прививки и плановые оперативные вмешательства [6].

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) предполагает применение возрастающих концентраций и доз аллергена, вводимого подкожно или сублингвально. АСИТ имеет принципиальные преимущества перед другими методами терапии, поскольку не воздействует на симптомы заболевания, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешивается собственно в патогенез заболевания и влияет на все патогенетические звенья аллергической реакции. АСИТ проводится только под наблюдением врача аллерголога-иммунолога [20].

Образовательные программы

Доказано, что обучение пациентов способно изменить течение заболевания за счет улучшения контроля состояния и изменения образа жизни. Пациенты должны быть проинформированы о природе заболевания, причинах и механизмах симптомов, доступных методах лечения. Необходимо также предоставить им информацию о способах элиминации или ограничения контакта с аллергеном.

Фармакотерапия

Для достижения контроля над заболеванием используют:

- системные и топические АГП;
 - топические ГКС;
 - стабилизаторы мембран тучных клеток (интраназальные и интраокулярные кромоны);
 - антилейкотриеновые препараты.
- К симптоматическим препаратам относятся:
- топические и системные деконгестанты;

- интраназальные антихолинергические средства;
- системные ГКС.

Роль АГП в лечении сезонной аллергии

История создания АГП началась в 1907 г., когда был открыт гистамин. Его синтез из имидазолпропионовой кислоты осуществил Генри Халлет Дейл (Dale Henry Hallett). В 1937 г. А. Staub и D. Bouvet описали тормозящее действие некоторых ароматических аминов на сокращение гладкой мускулатуры, вызванное гистамином. Однако в лечении аллергических заболеваний эти соединения не использовались из-за их высокой токсичности. Первым АГП, примененным в клинической практике, стал хлоропирамин, созданный и изученный В. Halpern в 1942 г. Позже им были описаны фенотиазин и его производные, широко применяемые до настоящего времени [21].

Препаратами номер один для контроля аллергического воспаления признаны АГП, или блокаторы H1-рецепторов [22].

Существуют две группы АГП: первого поколения (седативные) и второго поколения (неседативные). Классификация АГП представлена в табл. 2.

Применение АГП первого поколения ограничивается их седативным и антихолинергическим эффектами. Их существенными недостатками также являются короткий период полувыведения, отсутствие противовоспалительного действия, сонливость,

Таблица 2. Классификация антигистаминных препаратов

Седативные (первого поколения)	Неседативные (второго поколения)
Дифенгидрамин	Системные
Клемастин	Лоратадин
Прометазин	Цетиризин
Мехитазин	Фексофенадин
Хлоропирамин	Эбастин
Диметинден	Дезлоратадин
Гидроксизин	Левосетиризин
Ципрогептадин	Рупатадин
Хифенадин	Биластин
Сехифенадин	Топические
	Левакабастин
	Азеластин
	Олопатадин



головокружение, нарушение координации. К этим препаратам быстро развивается привыкание (тахифилаксия), и уже через неделю от начала применения требуется изменение формата лечения. Важно помнить, что АГП первого поколения обладают М-холинолитическим эффектом, а следовательно, вызывают сухость слизистых оболочек и ухудшают отхождение и без того вязкой мокроты, поэтому нежелательны для пациентов с полинозом и обструктивным бронхитом. АГП первого поколения нельзя использовать:

- ✓ у больных БА: увеличивая вязкость мокроты, они усиливают обструкцию бронхов и ухудшают течение заболевания;
- ✓ пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: некоторые АГП первого поколения вызывают удлинение интервала QT.

В международном документе EAACI-ARIA указано на риск приема АГП первого поколения, связанный с их проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и седативным воздействием. Гистамин широко представлен в центральной нервной системе, он участвует в общей мозговой активности, регулировании цикла сна и бодрствования, концентрации внимания, процессах памяти, обучения, активности. Кроме того, гистамин оказывает опосредованный антидепрессивный эффект через серотонинергическую систему. Блокирование гистаминовых рецепторов в головном мозге нарушает все эти функции. АГП первого поколения с первой же терапевтической дозой блокируют большинство гистаминовых рецепторов головного мозга. Именно по этому критерию первое поколение АГП отличают от второго. Недавно появилась публикация с оценкой последствий антихолинергического эффекта, характерного для АГП первого поколения. В статье, опубликованной в 2015 г., по результатам ретроспективного анализа 3434 историй болезни прием пожилыми пациентами препаратов с антихолинергической активностью, включая АГП первого поколения, авторы связали с увеличением риска старческой деменции и болезни Альцгеймера [23]. В соответствии с рекомендациями EAACI,

GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Европейский консорциум по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы), WAO, седативные АГП первого поколения больше не должны использоваться в качестве терапии первого выбора, за исключением случаев, когда АГП второго поколения недоступны или преимущества их использования перевешивают риски [24]. В частности, речь идет о редких случаях атопического дерматита, сопровождающегося выраженным нарушением сна из-за ночного зуда, или ситуации, когда требуется парентеральное введение АГП.

Современные международные рекомендации по лечению аллергического ринита содержат специальные требования к АГП.

Основные требования EAACI-ARIA к эффективности H1-блокаторов сводятся к следующему:

- селективная блокада H1-рецепторов;
 - быстронаступающий выраженный противоаллергический эффект;
 - продолжительность действия 24 часа (однократный прием);
 - высокая эффективность при продолжительном применении (нет необходимости менять препарат);
 - доказанная эффективность при всех видах АР, в том числе персистирующем;
 - доказанная эффективность при заложенности носа и других симптомах АР;
 - доказанная эффективность у детей раннего возраста и пожилых лиц;
 - положительное влияние на астму.
- Требования EAACI-ARIA к безопасности H1-блокаторов предусматривают:
- отсутствие седации и влияния на познавательные и психомоторные функции;
 - отсутствие атропиноподобного действия;
 - отсутствие кардиотоксического эффекта;
 - отсутствие негативного влияния на другие заболевания;
 - доказанную безопасность у детей раннего возраста и пожилых лиц;
 - отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарст-

венными средствами, транспортными белками, системой цитохромов P4503A (CYP3A).

Кроме того, H1-блокаторы не должны вызывать увеличения массы тела. Согласно международным рекомендациям ARIA 2008 г. [25], а также современным европейским позиционным документам [26], пероральные и топические АГП второго поколения следует назначать на любой ступени терапии АР в силу их клинической эффективности, хорошего профиля безопасности и противоспалительной активности. Основные требования к АГП второго поколения были сформулированы исходя из опыта их применения при АР:

- высокая клиническая эффективность в отношении симптомов интермиттирующего и персистирующего АР;
- способность подавлять глазные симптомы;
- эффективность у детей и пожилых лиц;
- отсутствие тахифилаксии при длительном применении;
- отсутствие нежелательных побочных эффектов;
- улучшение качества жизни больных [27].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, при сезонной форме АР профилактическая противоаллергическая терапия назначается после анализа данных о течении заболевания в предыдущем сезоне (выраженность клинических проявлений, эффективность назначенных препаратов и результаты обследования) за одну-две недели до предполагаемого сезонного обострения. Учитывая особенности течения АР, наличие таких феноменов, как минимальное персистирующее воспаление и эффект прайминга, АГП второго поколения следует применять на протяжении всего периода цветения и отменять через 2–4 недели после окончания сезона пыления [18].

На отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий выбор АГП второго поколения. Препарат биластин – одна из последних разработанных молекул АГП второго поколения с благоприятным профилем переносимости.



АГП биластин – производное бензи-мидазол-пиперидина появился в арсенале врачей в 2011 г. В нашей стране он зарегистрирован в 2017 г. Биластин является отдельным химическим веществом, а не структурным производным от других соединений этого класса. Стандартная рекомендуемая доза биластина составляет 20 мг однократно в сутки и назначается при аллергическом риноконъюнктивите (сезонном и круглогодичном) и крапивнице взрослым и подросткам старше 12 лет.

Препарат имеет некоторые отличия от других представителей своего класса, заслуживающие внимания клиницистов. Прежде всего необходимо отметить, что в исследованиях *in vitro* биластин продемонстрировал высокую специфическую аффинность к H1-рецепторам при очень низкой аффинности к другим рецепторам (H2, H3, H4, серотониновым, брадикининовым, M- и адренорецепторам) [28]. По данному показателю биластин в три раза превосходит цетиризин и в пять раз – фексофенадин. Антигистаминный эффект начинается через 30 минут, максимальный эффект персистирует с 30-й минуты до 26 часов. Особенностью препарата является то, что он практически не подвергается метаболизму, не взаимодействует с CYP 450 и не требует коррекции дозы у пациентов с печеночной и почечной дисфункцией [29].

Клиническая эффективность препарата биластин

Эффективность биластина изучали в 118 исследованиях I фазы, пяти исследованиях II фазы и пяти исследованиях III фазы с участием пациентов в возрасте 11–83 лет с сезонным АР, круглогодичным АР и хронической идиопатической крапивницей. В сравнительном исследовании биластина и цетиризина у больных сезонным АР эффективность биластина была сопоставима с таковой цетиризина в отношении уменьшения симптомов заболевания через 14 дней терапии (рис. 2). В отношении профиля безопасности биластин продемонстрировал преимущество: на фоне его применения значительно реже, чем при использовании цетиризина

и плацебо, развивались такие побочные эффекты, как сонливость (1,8, 7,5 и 2,2% соответственно) и усталость (0,4, 4,8 и 3,1% соответственно) [30]. В другом клиническом исследовании, проведенном в Венской провокационной камере, были продемонстрированы скорость наступления и длительность клинического эффекта биластина [31]. Пациенты подвергались шестичасовой провокации аллергеном в первый день, после чего следовала четырехчасовая провокация той же концентрацией аллергена на второй день. Препараты принимали внутрь однократно, через два часа после начала провокации аллергеном в первый день (время 0). На рисунке 3 представлена динамика эффекта биластина 20 мг, цетиризина 10 мг, фексофенадина 120 мг и плацебо и аллерген-индуцированного увеличения общей оценки назальных симптомов, которая проводилась каждые 15 минут в Венской провокационной камере. Скорость наступления эффекта была равна одному часу для всех трех препаратов, и между ними не было статистической разницы (рис. 3А). Вместе с тем на второй день (через 22–26 часов после приема препарата) биластин и цетиризин обеспечивали значимую защиту от симптомов аллергии по сравнению с фексофена-

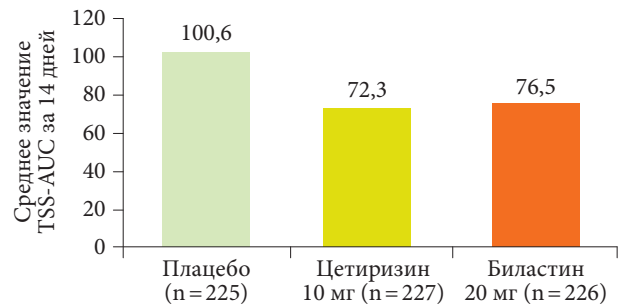


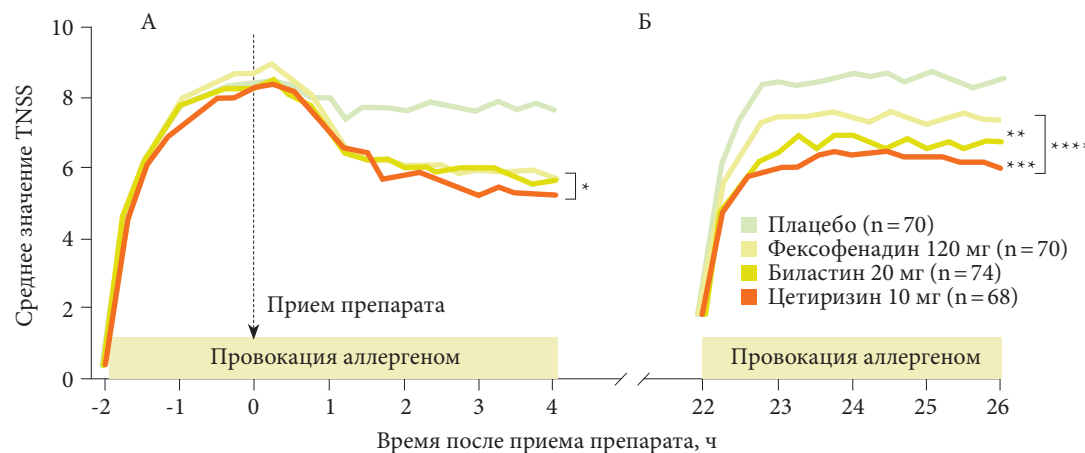
Рис. 2. Клиническая эффективность биластина при сезонном АР (TSS – шкала общих назальных и неназальных симптомов)

дином ($p=0,0012$ и $p<0,001$ для биластина и цетиризина соответственно) (рис. 3Б). Это свидетельствует о том, что они имеют более продолжительное действие.

Переносимость и безопасность препарата биластин

Безопасность биластина оценивали у здоровых добровольцев, которые получали препарат 14 дней. Как показали результаты, препарат в дозах 20–100 мг/сут хорошо переносится, частота неблагоприятных событий не отличается от таковой при использовании плацебо.

В исследованиях с участием пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом получены аналогичные результаты. Биластин



* $p<0,001$ для биластина, цетиризина и фексофенадина по сравнению с плацебо.
 ** $p=0,0012$ для сравнения биластина с фексофенадином.
 *** $p<0,001$ для сравнения цетиризина с фексофенадином.
 **** $p<0,001$ для биластина, цетиризина и фексофенадина по сравнению с плацебо.

Рис. 3. Динамика изменений показателя TSS (общая шкала назальных симптомов) после провокации аллергеном в Венской провокационной камере (TSS: сумма отдельно взятых симптомов – чихание, ринорея, заложенность носа, назальный зуд)

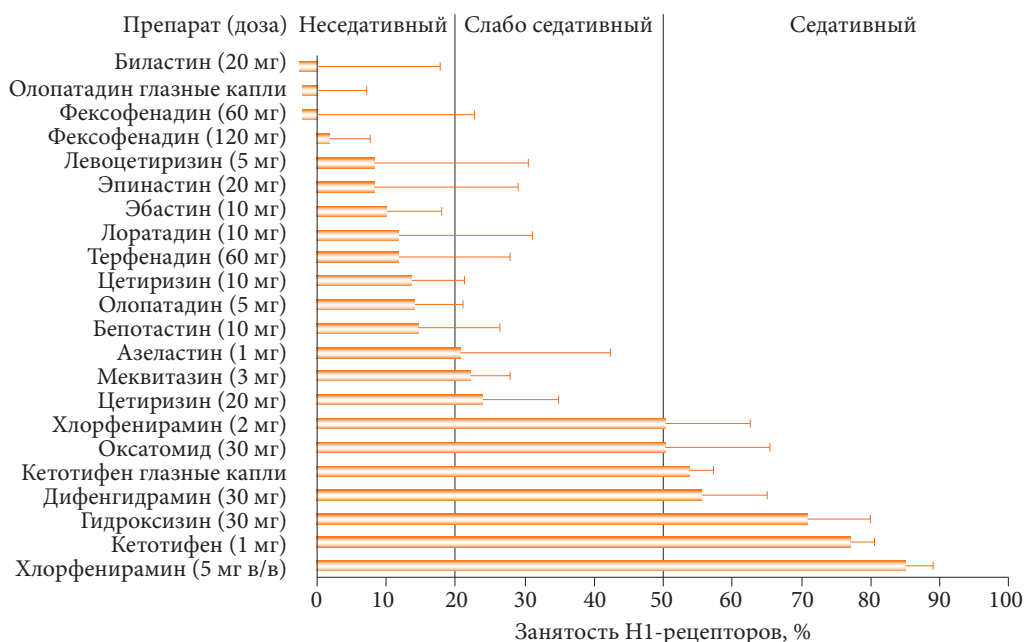


Рис. 4. Связь различных АГП с Н1-рецепторами головного мозга и классификация АГП на основании показателя H1RO

метаболизируется незначительно, после однократного применения до 95% принятой дозы выводится в неизменном виде почками (28,3%) и с желчью (66,5%) [20]. Биластин также не влияет на работу изоферментов цитохрома P450 (CYP) и не обладает значимым потенциалом лекарственных взаимодействий [32].

Биластин в дозах до 100 мг/сут не вызывает побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе не изменяет интервал QT. Одновременный прием биластина 20 мг и кетоконазола 400 мг не усиливает изменения на электрокардиограмме [33].

Седативные свойства АГП (сонливость, снижение работоспособности и т.д.) обусловлены угнетением функций центральных гистаминовых нейронов. Их клеточные тела локализируются в туберомамиллярном ядре гипоталамуса, причем нервные волокна широко распределяются от всего мозга к части спинного мозга с образованием моноаминергической нервной системы [34, 35]. В состоянии пробуждения нейроны гистамина возбуждаются для высвобождения гистамина, и высвобожденный гистамин в качестве нейротрансмиттера активирует

функцию коры головного мозга либо непосредственно через рецепторы Н1 и Н2, либо путем возбуждения ацетилхолиновых нейронов и норадреналиновых нейронов в стволе мозга, ацетилхолиновых нейронов и глутаминовых нейронов в гипоталамусе. Активация функции коры головного мозга нейронами гистамина тесно связана с поддержанием состояния возбуждения, усилением когнитивных функций и подавлением аппетита [35]. Для реализации седативных свойств АГП должны проникать в мозг и связываться с Н1-рецепторами. Таким образом, занятость Н1-рецептора мозга (H1RO, H1-receptor occupancy) была исследована как показатель седативного потенциала АГП [36]. Для измерения этого индекса используются [¹¹C] доксепин и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [35, 36]. Была показана корреляция между возникновением седативных эффектов и H1RO, измеренной с помощью ПЭТ.

К. Yanaи и соавт. измерили H1RO многих АГП первого и второго поколений и предложили классифицировать их по уровню H1RO [37]. Важность H1RO как показателя неседативных свойств АГП отмечалась также экспертами Британского

общества аллергии и клинической иммунологии на заседании Консенсусной группы по новому поколению антигистаминных препаратов (CONGA) [38].

На основании показателя H1RO после однократного перорального приема АГП подразделяются на три группы: неседативные (< 20%), слабо седативные (20–50%) и седативные (≥ 50%) (рис. 3) [34]. Согласно результатам измерений нескольких исследовательских групп, неседативная группа АГП второго поколения включает: биластин (20 мг), фексофенадин (60–120 мг), левосетиризин (5 мг), эпинастин (20 мг), эбастин (10 мг), лоратадин (10 мг), терфенадин (60 мг), цетиризин (10 мг), олопатадин (5 мг) и бепотастин (10 мг) (рис. 4) [34].

Химическая структура АГП второго поколения, принадлежащих к неседативной группе, характеризуется наличием гидрофильных функциональных групп, то есть карбоксильной группы (-COOH) и/или аминогруппы (-NH), способных препятствовать проникновению через ГЭБ. Среди неседативных АГП второго поколения показатель оккупации Н1-рецепторов головного мозга биластина и фексофенадина практически равен нулю. То есть эти препараты можно позиционировать как не проникающие в головной мозг, что обусловлено еще и достаточно большим молекулярным весом. Кроме того, как и большинство неседативных АГП, эти препараты являются субстратами Р-гликопротеина, и их проникновение через ГЭБ ограничено [35]. Следует отметить, что биластин обладает умеренной аффинностью к Н1-рецептору, тогда как аффинность фексофенадина относительно невелика. Проявлять активность, сходную с таковой биластина, фексофенадин может только в более высокой дозе.

Реальное влияние биластина на способность управлять автомобилем оценивали в тесте по вождению на дороге в двойном слепом четырехстороннем перекрестном исследовании с участием 22 здоровых добровольцев. Они



получали (случайным образом) рекомендуемую дозу биластина (20 мг) или его удвоенную дозу (40 мг) один раз в день, гидроксизин 50 мг (активный контроль) или плацебо восемь дней подряд [39]. Первичную переменную эффективности, SDLP (стандартное отклонение бокового положения) в тесте дорожного слежения, оценивали в первый и восьмой дни периода лечения каждым препаратом. Существенных различий между биластином 20 или 40 мг и плацебо в отношении значений SDLP в первый и восьмой дни не установлено (рис. 5) [39]. И наоборот, несмотря на снижение степени нарушения вождения к восьмому дню лечения, SDLP был значительно увеличен при использовании гидроксизина по сравнению с плацебо в оба дня оценки. Продемонстрировано отсутствие толерантности с течением времени к седативным эффектам препара-

та. Важно, что после однократных и многократных доз биластин не влиял на способность управлять автомобилем, что говорит о его безопасности в дозах до 40 мг для водителей. Исследователи пришли к выводу, что биластин характеризуется оптимальным соотношением «польза – риск», удовлетворяет условиям обеспечения безопасности водителей, которые нуждаются в приеме АГП, и, следовательно, может считаться у них препаратом выбора среди АГП [39].

Заключение

Своевременная диагностика и адекватное лечение сезонных проявлений аллергии с использованием современных препаратов позволяют добиваться быстрого купирования симптомов поллиноза, улучшать качество жизни пациентов, значительно уменьшать риск развития осложнений. Современные АГП второго поколения являются эффективны-

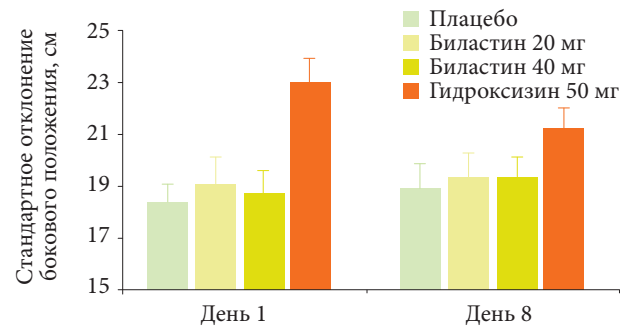


Рис. 5. Влияние биластина на управление автомобилем в условиях реальной жизни

ми средствами для купирования симптомов сезонной аллергии. Биластин можно рассматривать как препарат, наиболее полно отвечающий требованиям экспертов ARIA к АГП: селективная блокада H1-рецепторов, высокий антиаллергический эффект, быстрое наступление клинического эффекта, продолжительность действия 24 часа, отсутствие тахифилаксии и хорошая переносимость. 🌿

Литература

1. Здоровье населения России: влияние окружающей среды в условиях изменяющегося климата / под общей ред. акад. А.И. Григорьева. М.: Наука, 2014.
2. De Weerd N., Bhalla P.L., Sing N.B. Aeroallergens and pollinosis: molecular and immunological characteristics of cloned pollen allergens // *Acrobologia*. 2002. Vol. 18. P. 87–106.
3. D'Amato G., Cecchi L., Bonini S. et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe // *Allergy*. 2007. Vol. 62. № 9. P. 976–990.
4. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / под ред. З.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
5. Хорошилова Н.В. Блокаторы H1-рецепторов к гистамину в лечении поллинозов // *Медицинский вестник*. 2014. № 19 (668). С. 12.
6. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Насунова А.Ю. Поллинозы: современный взгляд на проблему // *Вестник семейной медицины*. 2012. № 1. С. 10–16.
7. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009. С. 351–362.
8. Цыпкина А.А. Эффективность барьерных методов терапии в комплексном лечении сезонного аллергического ринита // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 5. С. 8–12.
9. Ненашева Н.М. Роль антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита // *Астма и аллергия*. 2014. № 3. С. 20–23.
10. Asher M.L., 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.
11. Simon D. Recent advances in clinical allergy and immunology // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018. Vol. 177. № 4. P. 324–333.
12. Ненашева Н.М. Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита. Учебное пособие. М., 2010.
13. Hellings P.W., Scadding G., Alobid I. et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology // *Rhinology*. 2012. Vol. 50. № 4. P. 339–352.
14. Ненашева Н.М. Лечение аллергического ринита с позиции новых международных документов: роль топической комбинированной терапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 6. С. 40–49.
15. Терехова Е.П. Аллергический конъюнктивит. Учебное пособие. М., 2014.
16. RIA 2001–2010. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму.
17. Ненашева Н.М., Терехова Е.П., Бодня О.С., Себекина О.В. Визуальная аналоговая шкала – инструмент оценки контроля аллергического ринита // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 15. № 6. С. 79–88.
18. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. С. 20–34.



19. Согласительный документ WAO-ARIA-GA2LEN по молекулярной алергодиагностике // db.macroarraydx.com.ua/ files/WAO-ARIA_Sog.pdf.
20. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 22–33.
21. *Лопатин А.С.* Ринит. Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2010. С. 215.
22. Респираторная аллергия: просто о сложном / Н.С. Татаурщикова. Эффективная коррекция аллергических воспалений. Контроль глазных и назальных симптомов при аллергическом рините // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 24. С. 36–37.
23. *Gray S.L., Anderson M.L. et al.* Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. № 3. P. 401–407.
24. *Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al.* EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // Allergy. 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
25. *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.
26. *Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al.* Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // Allergy. 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.
27. *Ненашева Н.М.* Роль антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 4–5. С. 80–88.
28. *Corcostegui R., Labeaga L., Innerarity A. et al.* Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity // Drugs RD. 2005. Vol. 6. № 6. P. 371–384.
29. *Church M.K.* Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticarial // Exp. Opin. Drug Saf. 2011. Vol. 10. № 5. P. 779–793.
30. *Kuna P., Bachert C., Nowacki Z. et al.* Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. № 9. P. 1338–1347.
31. *Horak F., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P.* The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber // Inflamm. Res. 2010. Vol. 59. № 5. P. 391–398.
32. *Lucero M.L., Gonzalo A., Mumford R. et al.* An overview of bilastine metabolism during preclinical investigations // Drug Chem. Toxicol. 2012. Vol. 35. Suppl. 1. P. 18–24.
33. *Sologuren A., Crean C., Veliente R., McLeverly D.* The drug interaction of ketoconazole on bilastine pharmacokinetics // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2007. Vol. 101. Suppl. 1. P. 148–149.
34. *Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A. et al.* The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines // Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 178. P. 148–156.
35. *Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y. et al.* Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. № 1. pii: E213213.
36. *Yanai K., Ryu J.H., Watanabe T. et al.* Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography // Br. J. Pharmacol. 1995. Vol. 116. № 1. P. 1649–1655.
37. *Yanai K., Tashiro M.* The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies // Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 113. № 1. P. 1–15.
38. *Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. et al.* Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol. 33. № 9. P. 1305–1324.
39. *Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K. et al.* Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving // Exp. Opin. Drug Saf. 2016. Vol. 15. № 1. P. 89–98.

The Role of Modern Antihistamines in the Treatment of Seasonal Allergies

Ye.P. Terekhova, PhD¹, N.M. Nenasheva, MD, PhD, Prof.¹, D.V. Terekhov, PhD²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia

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

Seasonal allergy caused by pollen from plants is known as one of the most common allergic diseases. The article discusses the prevalence of hay fever, etiology, clinical manifestations, modern methods of diagnosis and therapy. Second generation antihistamines are the first choice in the treatment of hay fever. The benefits of reverse histamine agonists in treating seasonal allergies are examined in detail. The drug bilastin is one of the lately developed molecules of antihistamines in the second generation with a favorable safety profile and high efficiency in relieving the symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Its mechanism of action is presented in the article.

Key words: seasonal allergy, allergic rhinoconjunctivitis, antihistamines, bilastine

11-12
декабря
2020



МОСКВА



VIII
ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС
АССОЦИАЦИИ
ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ
РОССИИ

г. Москва, пл. Европы, 2,
отель «Рэдиссон Славянская»

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

MiCE Partner
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS



Варианты непереносимости местных анестетиков: алгоритм действий врача аллерголога-иммунолога

Е.В. Передкова, к.м.н.

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

Для цитирования: Передкова Е.В. Варианты непереносимости местных анестетиков: алгоритм действия врача аллерголога-иммунолога // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 8. С. 42–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-8-42-48

Эффективность и безопасность лекарственных средств – основные критерии их успешного применения. Местные анестетики, широко используемые в разных областях медицины (стоматология, офтальмология, хирургия, травматология, косметология, гинекология, урология и др.), у ряда пациентов вызывают нежелательные побочные реакции. В данной статье представлены классификация, перекрестная реактивность, компоненты современных местных анестетиков и виды побочных реакций на них. Особый акцент сделан на аллергических реакциях и неаллергической гиперчувствительности. Проанализированы показания и правила проведения диагностических тестов с местными анестетиками, даны рекомендации при различных клинических ситуациях, связанных с риском развития нежелательных побочных реакций на фоне их применения.

Ключевые слова: местные анестетики, аллергия, непереносимость, побочные реакции на лекарственные средства, диагностика аллергии на местные анестетики

В практике врачей разных специальностей встречаются пациенты с отягощенным фармакологическим анамнезом. Считается, что более чем у 1/10 части населения планеты развиваются нежелательные побочные реакции на фоне применения лекарственных или диагностических средств, причем 10% из них обусловлены ле-

карственной гиперчувствительностью [1].

Врачам не всегда понятен механизм реакций, обусловленных приемом лекарственных препаратов, и возможные риски при их дальнейшем использовании.

Основными критериями успешного использования лекарственных средств являются их эффективность и безопасность. Местные

анестетики (МА), широко применяемые в разных областях медицины, в частности стоматологии, офтальмологии, хирургии, травматологии, косметологии, гинекологии, урологии, у ряда пациентов вызывают побочные реакции.

Побочные эффекты лекарственных средств

Побочное действие лекарственного средства *непреднамеренно*, обусловлено его фармакологическими свойствами и наблюдается при использовании в терапевтических дозах.

Побочное действие препарата может быть *прогнозируемым* и зависит от его дозы, связано с его фармакологическими свойствами, но не зависит от реактивности организма и составляет до 75% всех побочных реакций на препарат.

В фармакологических справочниках содержатся указания на возможность развития подобных реакций. К *прогнозируемым* побочным реакциям относят:

- токсичность препарата (гепатотоксичность, нефротоксичность, ототоксичность и др.);



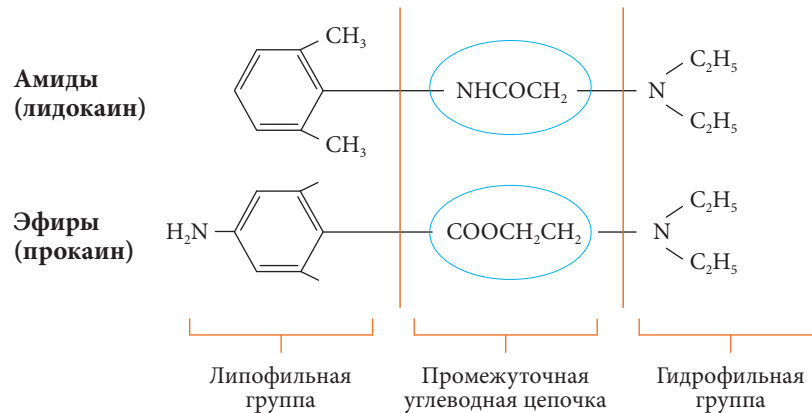
- токсические реакции, связанные с передозировкой, кумуляцией препарата.

Ряд реакций обусловлен фармакологическими свойствами лекарственных средств. Например, антигистаминные препараты (АГП) первого поколения вызывают не только антигистаминный, но также седативный и антихолинергический эффекты. Одно из побочных действий адrenalина – тахикардия.

При использовании нескольких препаратов может наблюдаться лекарственное взаимодействие. В результате эффект одного препарата меняется под влиянием другого, применяемого одновременно с первым или ранее. Такая реакция является следствием взаимного влияния препаратов на процессы всасывания, распределения, биотрансформации, выведения из организма [2].

Непрогнозируемыми побочными реакциями являются:

- неаллергическая врожденная гиперчувствительность. Обусловлена недостатком или неполной активацией фермента, участвующего в метаболизме лекарственного средства (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, псевдохолинэстераза и др.);
- реакции лекарственной гиперчувствительности (РЛГ) – побочный эффект лекарственных препаратов. РЛГ, в формировании которой задействован иммунологический механизм, – это истинная аллергическая реакция (лекарственная аллергия). РЛГ, протекающую без участия иммунологических механизмов, называют неаллергической гиперчувствительностью. Развитие такой реакции может быть связано с прямым или опосредованным высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов под влиянием лекарственного препарата. Некоторые лекарственные средства способны неиммунологическим путем активировать систему комплемента по альтернативному пути. Как следствие – накопление промежуточных продуктов активации, обладающих свойствами анафилактоксинов, повышение проницаемости мембран, дегрануляция тучных клеток и высвобождение гистамина;



Химическое строение местных анестетиков

- лекарственная аллергия к МА. Может быть *немедленного типа*, протекать с участием IgE-антител и развиваться от нескольких минут до одного часа. Клинически проявляется анафилаксией, анафилактическим шоком, крапивницей, бронхоспазмом. В основе формирования гиперчувствительности *замедленного типа* лежит клеточно-опосредованный механизм с участием Т-лимфоцитов, других эффекторных клеток иммунной системы, их цитокинов, хемокинов [2]. Подобные реакции развиваются спустя несколько часов после контакта с препаратом. Клинически проявляются контактными реакциями в месте введения МА. В развитии лекарственной аллергии к другим препаратам могут быть задействованы иные механизмы – цитотоксический и иммунокомплексный.

Характеристика МА

Местные анестетики – это лекарственные средства, которые обратимо угнетают возникновение и проведение импульсов в периферических нервах и нервных окончаниях, что приводит к потере чувствительности в ограниченных участках тела [3, 4]. МА используют для аппликационной, инфильтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии. Все МА схожи по химическому строению. Они состоят из гидрофобной (липофильной) ароматической группы, промежуточной эфирной или амидной цепи

и гидрофильной вторичной или третичной аминогруппы. В зависимости от типа промежуточной цепи МА подразделяют на эфирные и амиды (рисунок).

Первую группу составляют:

- ✓ сложные эфиры бензойной кислоты (кокаин, бенкаин);
- ✓ сложные эфиры парааминобензойной кислоты (прокаин, бутамбен);
- ✓ сложные эфиры аминобензойной и бензойной кислот (тетракаин).

Представители этой группы: бензокаин (Анестезин), кокаин, прокаин (новокаин), тетракаин (Дикаин). Эфирные МА быстро гидролизуются в кровяном русле псевдохолинэстеразой и другими эстеразами. Одним из продуктов гидролиза является парааминобензойная кислота. Небольшая доля эфирных МА элиминируется с мочой в неизменном виде.

Во вторую группу входят:

- ✓ амиды гетероциклической и ароматической кислот (совкаин, новокаинамид);
- ✓ амиды ароматических аминов – анилиды (лидокаин, бупивакаин, мепивакаин, ропивакаин и др.).

Амидные МА относительно стабильны в растворе, активно расщепляются ферментами печени (в основном амидазами цитоплазмы и эндоплазматического ретикулума). Они могут вызывать токсические эффекты у пациентов с нарушением функции печени (удлиняется период полувыведения препарата). У пациентов



Классификация местных анестетиков

Первая группа: эфиры бензойной и парааминобензойной кислот	Вторая группа: амиды, аналиты и др.
Бензокаин (Анестезин) Прокаин (новокаин) Тетракаин (Дикаин) Бутетамин Хлорпрокаин Пиклометикаин Проксиметакаин	Бупивакаин (Анекаин, Маркаин) Мепивакаин (Скандонест) Дибукаин Прамокаин Артикаин (Ультракаин, Септанест, Убистезин) Тримекаин (мезокаин) Пиромекаин (бумекаин) Этидокаин (Дуранест) Ропивакаин (Наропин) Прилокаин

с уменьшенным печеночным кровотоком следует ожидать замедления инактивации МА. В печени и плазме МА приобретают большую гидрофильность, выводятся с мочой. Небольшое количество препаратов выводится в неизменном виде [4]. Классификация МА представлена в таблице.

Перекрестные реакции МА

Среди МА эфирной группы перекрестные аллергические реакции встречаются достаточно часто. Пациенту с аллергией к новокаину противопоказаны Анестезин и Дикаин. Перекрестные аллергические реакции между препаратами группы амидов и анилидов возникают редко [5]. Результаты исследований, в которых применялись аппликационные тесты, свидетельствуют

о возможности развития перекрестных аллергических реакций между лидокаином, прилокаином, мепивакаином [5]. Перекрестные аллергические реакции между препаратами первой (эфирной) и второй (амидной) групп отсутствуют [2, 5]. МА группы амидов и анилидов значительно реже вызывают побочные реакции, как аллергические, так и неаллергические. Поскольку МА эфирной группы относятся к производным бензойной, аминобензойной и парааминобензойной кислот, они имеют общие антигенные свойства с препаратами, содержащими парааминогруппу и бензолсульфонамидную группу. Речь идет о сульфаниламидах, производных сульфонилмочевины, ПАСК, производных парааминосалициловой и парааминобензойной кислот, тиазидных диуретиках (Гипотиазид, Альдактон, Метопресс,

Адельфан-Эзидрекс и др.), диуретиках, содержащих сульфонамидную группу, связанную с бензойным кольцом (фуросемид, Кристепин, Бринердин), ингибиторах карбоангидразы (Диакарб), соталоле (Соталекс) – бета-блокаторе длительного действия, сульфокарбамиде (Уросульфан). Важный момент: при аллергии к препаратам указанных групп использовать местные анестетики эфирной группы недопустимо.

Побочные эффекты МА

Токсические реакции

Токсический эффект МА проявляется воздействием на центральную нервную (ЦНС), периферическую нервную и сердечно-сосудистую системы, кровь. Подобная реакция обычно возникает при абсолютной передозировке, когда доза препарата превышена, или относительной передозировке, когда нарушен его метаболизм [3, 4, 6]. Местные анестетики характеризуются узким терапевтическим диапазоном: интервал между максимальной терапевтической и минимальной токсической дозой незначителен. Токсический эффект может развиваться при патологии печени, почек, влияющей на метаболизм и выведение местных анестетиков. Интенсивность токсических реакций подразделяют по степени тяжести:

- легкая: угнетение ЦНС, заторможенность, головокружение, сонливость, тошнота, тахикардия, повышение артериального давления;
- выраженная: повышение рефлекторной возбудимости, двигательное беспокойство, рвота, нистагм, дрожь, зрительные и слуховые нарушения;
- тяжелая: возможно нарушение сердечного ритма, приступы стенокардии, судороги, паралич дыхательного и сосудодвигательного центров.

Местные анестетики подавляют корковые тормозящие пути, в результате чего возникает бесконтрольная активность возбу-

NB

Побочные эффекты местных анестетиков

1. Токсические реакции:
 - ✓ действие на центральную нервную систему;
 - ✓ действие на сердечно-сосудистую систему;
 - ✓ кровь (метгемоглобинемия при использовании прилокаина в высоких дозах)
2. Ферментопатия
3. Неаллергическая гиперчувствительность (псевдоаллергия)
4. Аллергические реакции
5. Вегетативно-сосудистые реакции
6. Психогенные (истерические) реакции



ждающего компонента. Стадия несбалансированного возбуждения при дальнейшем повышении концентрации препарата может перейти в генерализованное торможение ЦНС.

Влияние МА на сердечно-сосудистую систему связано с прямым действием на миокард и косвенным – на вегетативные нервные окончания.

Ферментопатия

Недостаток ферментов, участвующих в метаболизме препаратов, или их неполная активация может привести к развитию побочных реакций. Недостаточная активность псевдохолинэстеразы способна нарушить метаболизм эфирных МА.

Неаллергическая гиперчувствительность

Медиаторы реакций неаллергической гиперчувствительности такие же, как и при истинной аллергии. Клинические проявления имитируют аллергию, но иммунологические механизмы не участвуют в их формировании [7]. Механизм таких реакций может быть связан с прямым неспецифическим высвобождением гистамина из базофилов и тучных клеток или активацией системы комплемента по альтернативному пути. Клинически подобные реакции проявляются высыпаниями, неаллергической анафилаксией, покраснением кожи, генерализованным зудом, острым ринитом, бронхоспазмом, нарушением функции желудочно-кишечного тракта. Тяжесть реакций неаллергической гиперчувствительности (в отличие от аллергических) зависит от скорости и способа введения препарата, его концентрации, а также содержания тучных клеток в месте введения: чем выше доза препарата и скорость его введения, тем выше риск и тяжесть реакции.

Аллергические реакции

Истинные аллергические реакции на МА встречаются редко. Реакции немедленного типа, IgE-опосредованные реакции, наблюдаются нечасто (менее 1%) и прояв-

NB

Компоненты современных анестетиков

- ✓ Местный анестетик
- ✓ Вазоконстрикторы (адреналин/эпинефрин, норадреналин/норэпинефрин, Мезатон, Фелипрессин)
- ✓ Консерванты (парагидроксibenзоаты)
- ✓ Стабилизаторы (дисульфаты натрия и калия)

ляются крапивницей, ангиоотеком, симптомами ринита, бронхоспазма, конъюнктивита, анафилактическим шоком [7–9]. Реакции замедленного типа развиваются в виде контактных реакций в месте введения МА (отек, гиперемия) [7, 8]. Известны случаи развития отсроченных реакций, возникающих через несколько часов после введения препарата и проявляющихся в виде различных экзантем, эритродермии, узловатой эритемы, аллергического васкулита.

Вегетативно-сосудистые реакции

К таким реакциям относятся вазовагальный обморок и приступ гипертонии.

Психогенные реакции

Под психогенными реакциями понимают, в частности, реакции страха, панические атаки.

Группы риска по развитию побочных реакций на МА

В группу риска по развитию побочных реакций на МА входят пациенты:

- перенесшие ранее реакции на введение таких препаратов;
- с аллергическими заболеваниями (фактор риска по развитию неаллергической анафилаксии);
- ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией, получающие бета-блокаторы;
- с предполагаемым введением большого объема МА;
- часто применяющие МА (например, через короткие интервалы времени, обычно при санации полости рта, протезировании и др.);

- с выраженной реакцией страха перед оперативным вмешательством.

Группу риска составляют также беременные и кормящие женщины. Кроме того, побочные реакции часто возникают у пожилых пациентов. У них уменьшается объем распределения лекарственных средств. С возрастом замедляется кровоток в жизненно важных органах, снижаются связывающая способность плазмы крови, метаболизирующая функция печени, скорость клубочковой фильтрации, функция почечных канальцев, появляются сопутствующие заболевания, а следовательно, нарушаются метаболизм и экскреция препаратов. Гипоальбуминемия приводит к снижению связывающей способности лекарственных средств с белком и повышению свободной активной фракции [10, 11].

Компоненты современных МА

К местным анестетикам, применяемым в стоматологии, относятся четыре группы веществ. Для блокады проведения импульсов по нервным волокнам достаточно одного МА, но для пролонгирования его действия и усиления эффекта используют вазоконстрикторы: адреналин (эпинефрин), норадреналин (норэпинефрин), Мезатон, Фелипрессин (октапрессин). Практически все современные МА оказывают сосудорасширяющее действие, правда в разной степени. Добавление вазоконстриктора необходимо для сокращения сосудов, замедления всасывания МА, создания высо-



кой концентрации последнего в месте введения и, как следствие, усиления эффекта анестезии и уменьшения токсического влияния [3, 4, 6].

Адреналин – самый сильный вазоконстриктор. Он способен оказывать нежелательное воздействие на адренорецепторы сердца (тахикардия), сосудов (выраженная вазоконстрикция), печени, вызывать повышение уровня сахара в крови, сокращение мышц матки. Опасны повышение внутриглазного давления при узкоугольной форме глаукомы, декомпенсация сердечной деятельности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Некоторые формы МА не содержат вазоконстрикторов (лидокаин, мепивакаин, этидокаин, прилокаин, бупивакаин). Это важно учитывать при выборе анестетика для пациентов группы риска по применению вазоконстрикторов.

Группу риска по развитию побочных реакций на *вазоконстриктор* составляют:

- пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- беременные;
- пожилые;
- пациенты, получающие длительно глюкокортикостероиды (ГКС), ингибиторы моноаминоксидазы;
- больные сахарным диабетом, узкоугольной глаукомой [11].

Консерванты (парагидроксibenзоаты) и *стабилизаторы* (дисульфиты натрия и калия), входящие в состав МА, увеличивают срок их хранения. Наличие этих компонентов в препарате также требует анализа их переносимости. Родственное химическое соединение – парааминобензойная кислота является метаболитом эфирных анестетиков. У лиц с аллергией к эфирным МА может наблюдаться аллергия к консервантам – эфирам парагидроксibenзойной кислоты. Риск развития аллергических реакций на консерванты имеется и у лиц с аллергией к препаратам, содержащим парааминогруппу и бензолсульфонамидную группу.

Стабилизаторы (дисульфит натрия или калия) могут быть причиной реакций при повышенной чувствительности к сульфитам (крапивница, ангиоотек) и бронхоспазма у больных бронхиальной астмой (БА). Наличие или отсутствие консервантов в препарате указывается производителем. В современных карпулированных препаратах консерванты отсутствуют.

Таким образом, при решении вопроса об использовании МА необходимо учитывать сведения о препарате, соматическом статусе больного и всех применяемых им лекарственных средствах, в том числе топических.

Меры предосторожности

Если в прошлом наблюдалась аллергическая реакция на МА, следует использовать препарат другой группы. Так, если аллергическая реакция возникла на лекарственное средство, относящееся к производным эфиров, можно применять препараты амидной группы. При реакции на МА, содержащие амидную группу, используется другое амидное соединение (не исключены перекрестные реакции между лидокаином, прилокаином и мепивакаином).

Если предшествующие реакции были тяжелыми (как аллергические, так и неаллергические), от использования МА следует отказаться.

Необходимо определить степень риска не только собственно оперативного вмешательства, но и применения местной анестезии.

Не следует использовать препараты, переносимость которых вызывает сомнение.

Премедикация проводится по показаниям.

Перед оперативным вмешательством у больных аллергическими заболеваниями в фазе обострения парентерально вводят АГП и ГКС.

Лицам с выраженной реакцией страха перед манипуляцией рекомендуют прием седативных средств.

Диагностические тесты с МА

Когда требуется выполнение диагностических тестов? В ряде случаев точно идентифицировать подозрительный МА и характер прошлой реакции не удастся. Например, МА, неоднократно применявшиеся ранее, вызывали побочную реакцию. Однако медицинских документов с ее описанием нет, какие проводились мероприятия для ее купирования, неизвестно, пациент не помнит, какие препараты для местной анестезии использовались и получал ли он в тот период сопутствующую терапию.

Принципы прецизионной медицины должны применяться и при РЛГ. Важно выявлять пациентов с высоким риском развития РЛГ [12]. В настоящее время стандартизованных препаратов для диагностики лекарственной аллергии не существует, арсенал диагностических методов с высокой диагностической ценностью узок.

До сих пор не разработаны лабораторные тесты, результатам которых можно было бы доверять безоговорочно. В ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России на первом этапе диагностики *in vivo* успешно применяются тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* по А.Д. Адо.

Обратите внимание: кожные и провокационные тесты с МА проводят только по показаниям [13].

Правила проведения кожных тестов с МА сводятся к следующему:

- тесты не проводят с препаратом, вызывавшим побочные реакции ранее;
- для кожных проб выбирают МА другой группы;
- диагностические тесты выполняет только врач аллерголог-иммунолог непосредственно перед применением МА в процедурном кабинете с готовым противошоковым набором;
- перед процедурой подбора препарата большой подписывает информированное согласие. На момент обследования он не должен применять АГП (рекомендуется отмена препарата за 5–7 дней);



- местный анестетик не должен содержать вазоконстриктор и обладать перекрестными аллергенными свойствами с препаратом, который ранее вызывал побочную реакцию;
- выдерживая 15-минутные интервалы, проводят тест уколом или скарификационный тест с неразведенным МА. Если реакция отрицательная, подкожно вводят 0,1 мл препарата, разведенного в соотношении 1:100, в отсутствие реакции следующая доза препарата 0,1 мл разводится в соотношении 1:10. Затем вводят 0,1 мл неразведенного препарата. В отсутствие реакции пациент получает дозу 1,0 и 2,0 мл с 15-минутными интервалами [2];
- при реакциях замедленного типа используют аппликационные тесты;
- после оценки результатов тестов в заключении уточняют, что в настоящее время аллергии к данному препарату не выявлено. Обязательно указывается общая доза введенного МА;
- период от момента подбора препарата до его использования не должен быть длительным. Зная особенности формирования лекарственной аллергии, нельзя исключать возможность сенсибилизации за длительный период.

Таким образом, перед применением МА врач должен не только оценить объем операции, ее риск для пациента, но и ответить на ряд вопросов.

Какой препарат использовать в конкретном случае? При выборе препарата необходимо принимать во внимание его токсичность, длительность действия, химическую группу, к которой он относится. Можно ли использовать местный анестетик, содержащий вазоконстриктор, с каким именно вазоконстриктором и в какой дозе? Содержит ли данный местный анестетик консерванты и стабилизаторы? Можно ли использовать их у данного пациента с учетом фармакологического анамнеза? Требуется ли данному больному консультация аллерголога? Нуждается ли пациент

в премедикации? Тщательный анализ ответов на эти и другие вопросы помогает избежать осложнений.

Клинические ситуации и алгоритм действий врача аллерголога-иммунолога

Клиническая ситуация 1

Пациент обратился к аллергологу-иммунологу с вопросом: можно ли ему использовать МА (на всякий случай)?

В анамнезе нет указаний на аллергическое заболевание, фармакологический анамнез не отягощен, серьезные сопутствующие заболевания и лекарственная терапия отсутствуют.

Такой пациент не нуждается в обследовании. Риск развития побочной реакции у него не отличается от риска в общей популяции.

Клиническая ситуация 2

Пациент с поллинозом и клиническими проявлениями в виде аллергического риноконъюнктивита посетил врача аллерголога-иммунолога вне сезона пыления. Фармакологический анамнез не отягощен. Медикаментов не получает. Планируется использование МА.

Каковы действия врача?

Пациент страдает аллергическим заболеванием, вероятность гистаминолиберации при использовании МА выше, чем у здоровых лиц. Следовательно, необходима премедикация с применением АГП парентерально перед оперативным вмешательством. Важно не превышать дозу МА.

Клиническая ситуация 3

Пациент с атопической БА средней тяжести, частично контролируемой, и аллергическим персистирующим ринитом. Получает терапию ингаляционным ГКС и пролонгированным бета-2-агонистом, эпизодически использует бета-2-агонист короткого действия. Фармакологический анамнез не отягощен.

Каков алгоритм действий?

1. Бронхиальная астма не поддается контролю. Если операция пла-

новая, необходимо достижение контроля БА.

2. В экстренной ситуации требуется премедикация ГКС и АГП парентерально.

3. Важно не превышать дозу МА.

4. После оперативного вмешательства должен быть проведен осмотр. Скорее всего терапия БА должна быть пересмотрена (ступень вверх).

Клиническая ситуация 4

Пациент страдает хронической спонтанной крапивницей. Получает АГП в терапевтической дозе. В анамнезе – фиксированный дерматит на применение сульфаниламидов.

Действия врача аллерголога-иммунолога следующие.

1. В анамнезе – реакция лекарственной гиперчувствительности на сульфаниламиды. Следовательно, МАэфирной группы надлежит исключить.

2. Возможно использование МА амидной группы без консерванта парагидроксibenзоата, поскольку он имеет общую антигенную детерминанту с сульфаниламидами.

3. Необходима премедикация ГКС и АГП парентерально.

4. Важно не превышать дозу МА.

Клиническая ситуация 5

Пациент страдает персистирующим аллергическим ринитом средней тяжести. Получает интраназальные ГКС. Фармакологический анамнез отягощен. При использовании МА (пациент не знает какого) при экстракции зуба потерял сознание. Госпитализации не было. Зуб удалили. Через десять лет при лечении зуба с применением МА возникли головокружение, тошнота, боль в области сердца. После приема корвалола состояние улучшилось. Лечение было продолжено. Через четыре часа отмечалось повышение температуры до субфебрильных цифр, появились боли, отек в области стоматологической манипуляции. Пациент принимал АГП и жаропонижающие средства. Планируется применение МА при проведении стоматологической манипуляции.



Каков порядок действий врача аллерголога-иммунолога?

1. В анамнезе – нежелательная реакция при использовании МА. Препарат неизвестен, природа реакции неясна.
2. Пациент страдает аллергическим заболеванием, получает базисную терапию.
3. Рекомендованы госпитализация, кожное тестирование с МА амидной группы, при необходи-

мости – провокационный дозиметрический тест с МА.

4. Целесообразно рассмотреть вопрос о проведении оперативного вмешательства с применением общей анестезии.

Заключение

При выборе препарата для местной анестезии следует учитывать не только риск и объем операции, но и химическую группу МА, воз-

можность их использования с вазоконстриктором, консервантом, стабилизатором, наличие аллергических заболеваний, сопутствующей патологии, применяемую базисную терапию, фармакологический анамнез. Необходимо принимать во внимание клиническую ситуацию и особенности пациента. Такой подход позволит предотвратить потенциальные нежелательные реакции на МА. 🌟

Литература

1. WAO White book on Allergy. World Allergy Organization, 2011-2012 // www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy-web.pdf.
2. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей / под ред. Р.М. Хаитова. М.: Фармарус Принт Медиа, 2012.
3. *Майковский М.Д.* Лекарственные средства. Пособие для врачей. 16-е изд. М.: Новая волна, 2012. С. 309–316.
4. *Малрой М.* Местная анестезия. Иллюстрированное практическое руководство. Пер. с англ. 3-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.
5. *Demoly P., Viola M., Gomes E.R., Romano A.* Epidemiology and drug hypersensitivity / W.J. Pichler. Drug hypersensitivity. Basel, Karger, 2007. P. 2–17.
6. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств / под ред. Д.В. Рейхарта. М.: Литтерра, 2007.
7. *Farnam K., Chang C., Teuber S., Gershwin M.E.* Nonallergic drug hypersensitivity reactions // Int. Arch. Allergy Immunol. 2012. Vol. 159. № 4. P. 327–345.
8. *Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K. et al.* International Consensus on drug allergy // Allergy. 2014. Vol. 69. № 4. P. 420–437.
9. *Ebo D.G., Fisher M.M., Hagendorens M.M. et al.* Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach // Allergy. 2007. Vol. 62. № 5. P. 471–487.
10. *Маламед С.Ф.* Возможные осложнения при местном обезболивании // Клиническая стоматология. 2000. № 1. С. 23–26.
11. *Шайда Л.П., Лампусова В.Б., Бодякина Э.А., Стягайло С.В.* Проведение местной анестезии у пациентов в группах риска // Стоматология сегодня. 2002. № 6 (9). С. 10–11.
12. *Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Castells M. et al.* Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // Allergy. 2017. Vol. 72. № 7. P. 1006–1021.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. М., 2014.

The Options of Intolerance to Local Anesthetics: Allergist-Immunologist's Algorithm of Action

Ye.V. Peredkova, PhD

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

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

The main criteria for successful use of medicine are effectiveness and safety. Local anesthetics (LA) are widely used in various fields of medicine (dentistry, ophthalmology, surgery, traumatology, cosmetology, gynecology, urology, etc.) and a number of patients develop undesirable side reactions to them. The classification, cross-reactivity, the components of modern LA and types of adverse reactions to LA are presented here with special emphasis on allergic reactions and non-allergic hypersensitivity. Indications and rules of diagnostic tests with LA are discussed. An important section are the specific recommendations in various clinical situations associated with the risk of developing unwanted adverse reactions to LA.

Key words: local anesthetics, allergy, intolerance, adverse reactions to drugs, diagnosis of allergies to local anesthetics

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2,
телефон +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

18+ Реклама



Аллергический ринит. Актуальные вопросы терапии на стыке дисциплин

Аллергический ринит (АР) занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний в мире. Доказано, что АР – фактор высокого риска развития бронхиальной астмы. В рамках XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания состоялся сателлитный симпозиум компании «Гленмарк», в ходе которого ведущие российские аллергологи и оториноларингологи обсудили патогенез аллергических заболеваний дыхательных путей, рассмотрели особенности ведения коморбидных пациентов с АР и бронхиальной астмой.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Симпозиум открыла д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА. Она рассказала о механизмах развития аллергического воспаления и общих подходах к комплексной терапии аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА). В основе АР и БА лежит воспалительный ответ. Постоянно персистирующее воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей на фоне респираторной аллергии приводит к развитию симптомов АР и БА, неспецифической гиперреактивности, а также ранним и поздним осложне-

Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы. Общие подходы к контролю двух патологий

ниям. Воспаление могут инициировать специфический аллерген и неспецифические раздражители. Безусловно, в реализации аллергического воспаления задействованы все звенья иммунной системы. Одну из ключевых ролей в активации воспалительного ответа в дыхательных путях играют лейкотриены. Они образуются из арахидоновой кислоты при участии липоксигеназы. Цистеиниловые лейкотриены относятся к наиболее важным медиаторам, обуславливающим формирование основных компонентов патофизиологического процесса при аллергических заболеваниях дыхательных путей. Цистеиниловые лейкотриены приводят к сокращению и пролиферации гладкой мускулатуры дыхательных путей, повышению проницаемости кровеносных сосудов, увеличению секреции и нарушению транспорта слизи в просвете дыхательных путей, нарушению целостности эпителия дыхательных путей, а также активируют другие воспалительные клетки. Локализация воспаления в определенной анатомической зоне опре-

деляет конкретную клиническую картину заболевания. Единство процессов в слизистых оболочках верхних дыхательных путей и околоносовых пазух обуславливает дальнейшее включение в процесс и нижних дыхательных путей. Концепция единства дыхательных путей подтверждает тесную взаимосвязь между заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей и доказывает, что воспалительный ответ может поддерживаться взаимосвязанными механизмами^{1,2}.

В патогенезе АР и БА основную роль играет аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и бронхов, вызванное одними и теми же клетками и медиаторами. По эпидемиологическим данным, у 80% больных БА регистрируется ринит. В свою очередь 30% пациентов с АР имеют повышенную гиперреактивность бронхов к метахолину. АР отмечается у 98,9% пациентов с IgE-зависимой БА и 78,4% пациентов с неаллергической БА³.

АР – один из ключевых факторов риска развития БА. Показано,

¹ Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух: принципы щадящей эндоназальной хирургии. Учебное пособие для врачей. М., 1991.

² Оториноларингология: Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

³ Watson W.T., Becker A.B., Simons F.E. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness // J. Allergy Clin. Immunol. 1993. Vol. 91. № 1. Pt. 1. P. 97–101.



Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

что наличие АР в три раза увеличивает риск развития БА⁴.

Сочетанная патология АР и БА приводит к повышению риска развития приступов БА в 1,5 раза. АР в два раза увеличивает частоту обращений за неотложной помощью у пациентов с БА⁵.

Частота госпитализаций по поводу БА у пациентов с сопутствующим АР возрастает на 50%⁶.

Поскольку патофизиологический ответ на аллерген при АР и БА вызван едиными механизмами, симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей развиваются синхронно. Симптомы АР и БА коррелируют с ранней и поздней фазой ответа на воздействие аллергена⁷. Кроме того, у пациентов с АР повышается гиперреактивность бронхов⁸. При этом назальная аллергенная провокация приводит к увеличению реактивности бронхов, в том числе у пациентов с АР без диагностированной БА⁹.

Для характеристики воспаления при БА и АР широко используют биомаркер – количество эозинофилов в слизистой оболочке носа. У взрослых пациентов (20–66 лет) без атопии изучали наличие воспаления в слизистой оболочке носа при БА независимо от наличия АР. Показано, что у многих пациентов с БА имеет место воспаление в полости носа,

а также повышенный уровень эозинофилов в слизистой оболочке носа¹⁰. Бронхиальная аллергенная провокация способствует повышению количества маркеров воспаления (эозинофилов) в слизистой оболочке носа и бронхов¹¹.

Следует отметить, что неконтролируемое течение ринита усугубляет тяжесть астматических проявлений и препятствует достижению контроля БА. Одни и те же триггеры способны приводить к манифестации симптомов АР и БА. Максимальное негативное влияние оказывает среднетяжелый и тяжелый персистирующий АР⁵. Безусловно, единый подход к ведению пациентов с БА и АР определяет эффективность лечения. Дополнительным подтверждением связи и взаимного влияния патологических процессов в верхних и нижних отделах дыхательной системы служит эффективность ряда лекарственных средств при БА на фоне сочетанного поражения полости носа и околоносовых пазух. Восстановление нормального носового дыхания с контролем воспалительных реакций в полости носа и пазухах – условие успешной терапии БА. Несмотря на особенности лечения каждого заболевания в отдельности, основными группами противовоспалительных лекарственных средств у пациентов с АР, БА

и полипозным риносинуситом остаются глюкокортикостероиды (ГКС) (ингаляционные и интраназальные), антилейкотриеновые препараты и моноклональные антитела^{12, 13}.

Подходы к лечению больных АР и БА подразумевают обязательное применение препаратов базисной терапии, обеспечивающей контроль над симптомами аллергического заболевания. Клинические рекомендации по лечению АР, как и рекомендации по лечению БА, предусматривают ступенчатый подход. При этом антагонисты лейкотриеновых рецепторов представлены фактически на всех ступенях лечения АР наравне с поиском причинно-значимого аллергена, проведением элиминационных мероприятий, контролем факторов окружающей среды, аллергенспецифической иммунотерапией (АСИТ)¹⁴.

В основных международных руководствах по БА, в частности представленных рабочей группой GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) в 2019 г., для лечения заболевания также предусмотрены антилейкотриеновые препараты¹⁵.

Подводя итог, профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что терапия аллергических заболеваний требует полифункционального воздействия, контролирующего все звенья аллергического воспаления.

⁴ Settignano R.J., Hagg G.W., Settignano G.A. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students // *Allergy Proc.* 1994. Vol. 15. № 1. P. 21–25.

⁵ Bousquet J., Gaujris S., Kocevar V.S. et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy // *Clin. Exp. Allergy.* 2005. Vol. 35. № 6. P. 723–727.

⁶ Price D., Zhang Q., Kocevar V.S. et al. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults // *Clin. Exp. Allergy.* 2005. Vol. 35. № 3. P. 282–287.

⁷ Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. № 6. Pt. 2. P. S599–S604.

⁸ Madonini E., Briatico-Vangosa G., Pappacoda A. et al. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987. Vol. 79. № 2. P. 358–363.

⁹ Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. Vol. 89. № 2. P. 611–618.

¹⁰ Gaga M., Lambrou P., Papageorgiou N. et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis // *Clin. Exp. Allergy.* 2000. Vol. 30. № 5. P. 663–669.

¹¹ Braunstahl G.J., Kleinjan A., Overbeek S.E. et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. № 6. P. 2051–2057.

¹² Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists // *Rhinology.* 2012. Vol. 50. № 1. P. 1–12.

¹³ Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. М., 2008.

¹⁴ Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy.* 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.

¹⁵ From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 // ginasthma.org.



Профессор, д.м.н.
В.М. Свистушкин

Симпозиум продолжил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа Валерий Михайлович СВИСТУШКИН. Он отметил, что сегодня аллергия носит характер пандемии. По статистическим данным, распространенность аллергических заболеваний в мире достигает 40%. Прогнозируется, что через 15 лет половина населения Европы будет страдать аллергией в той или иной форме¹⁶.

Как известно, концепция лечения АР соответствует таковой лечения БА и направлена на достижение полного контроля над симптомами и течением заболевания. Пациентам с АР, равно как и больным БА, назначают симптоматическую терапию (купирование обострения и базисное лечение) и патогенетическое лечение – АСИТ. Фармакологическая терапия АР предполагает использование антигистаминных препаратов

Новые возможности контроля симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей при аллергическом рините

второго поколения, интраназальных и системных ГКС, топических кромонов, деконгестантов, а также антагонистов антилейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), М-холиноблокаторов, моноклональных антител к интерлейкину 5, анти-IgE-антител¹⁷.

В международных рекомендациях обозначена ступенчатая терапия АР. Каждая ступень предусматривает разные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. В подавляющем большинстве случаев первая линия терапии АР включает антигистаминные препараты, вторая – комбинацию антигистаминных и топических ГКС. Как уже отмечалось, ключевые медиаторы воспаления гистамин и цистеиновые лейкотриены выделяются как в ранней, так и поздней фазе аллергической реакции. Поэтому лейкотриены являются важной мишенью терапии аллергических заболеваний. Эффективный контроль симптомов АР достигается за счет воздействия на ключевые медиаторы аллергического воспаления. Влияние ГКС на синтез лейкотриенов умеренное, что может привести к бронхоспазму у больных БА или усилить заложенность носа у пациентов с персистирующим АР. Несмотря на то что зуд в носу, чихание и ринорея, вызванные выбросом гистамина, контролируются антагонистами H1-гистаминовых рецепторов, заложенность носа только частично модифицируется указанными препаратами.

Заложенность носа инициируется и поддерживается в основном лейкотриенами. Таким образом, добавление антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) к комплексной терапии пациентов с персистирующим АР с выраженной заложенностью носа вполне оправданно¹⁸.

Профессор В.М. Свистушкин представил данные о механизме действия фиксированной комбинации левоцетиризина и монтелукаста (препарат Монтлезир) при персистирующем и интермиттирующем АР. Селективный блокатор H1-гистаминовых рецепторов уменьшает миграцию эозинофилов, сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, оказывает антиэкссудативное и противозудное действие. Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст ингибирует физиологическое действие цистеиновых лейкотриенов LTC₄, LTD₄ и LTE₄, высвобождающихся во время ранней и поздней фазы аллергической реакции в слизистой оболочке полости носа. Монтелукаст блокирует развитие бронхоспазма у пациентов с БА, снижает число эозинофилов в периферической крови и дыхательных путях.

На сегодняшний день накопилось достаточно много данных об эффективности и безопасности комбинации монтелукаста и антигистаминных препаратов у пациентов с АР¹⁸⁻²⁰. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании доказана эффективность

¹⁶ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. М., 2013.

¹⁷ 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.

¹⁸ Ciebada M., Górska-Ciebada M., DuBuske L.M., Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 97. № 5. P. 664–671.

¹⁹ Kim M.K., Lee S.Y., Park H.S. et al. A Randomized, multicenter, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy on allergic rhinitis and safety of a combination therapy of montelukast and levocetirizine in patients with asthma and allergic rhinitis // Clin. Ther. 2018. Vol. 40. № 7. P. 1096–1107. e1.

²⁰ Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D. Leukotriene receptor antagonist addition to H1-antihistamine is effective for treating allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Rhinol. Allergy. 2019. Vol. 33. № 5. P. 591–600.

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ — ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА¹

МОНТЕЛУКАСТ
БЛОКАТОР
ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ

ЛЕВОЦЕТИРИЗИН
H1-ГИСТАМИНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ БЛОКАТОР



реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ: Торговое наименование: Монтлезир. Международное непатентованное или группировочное наименование: левоцетиризин + монтелукаст. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: Лейкотриеновых рецепторов блокатор + H1-гистаминовых рецепторов блокатор. Показания к применению: Лечение симптомов круглогодичного (персистирующего) и сезонного (интермиттирующего) аллергического ринита. Противопоказания: Повышенная чувствительность к монтелукасту, левоцетиризину (в том числе к производным пиперазина), а также к другим компонентам препарата; Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин); Детский возраст до 15 лет (ввиду ограниченности данных по безопасности и эффективности); Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Хроническая почечная недостаточность (требуется коррекция режима дозирования); пожилой возраст (возможно снижение клубочковой фильтрации); пациенты с повреждением спинного мозга, гиперплазией предстательной железы, а также при наличии других предрасполагающих факторов к задержке мочи, поскольку левоцетиризин может увеличивать риск задержки мочи; при одновременном употреблении с алкоголем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Применение препарата при беременности противопоказано. Данные о выделении монтелукаста с грудным молоком у человека нет. Левоцетиризин выделяется с грудным молоком. Поэтому при необходимости применения препарата при лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание. Условия отпуска: По рецепту. RUS-024-MLZ-03-20.

*Для пациентов старше 15 лет.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Монтлезир РУ ЛП-005772 от 04.09.19. Доступно на www.grfs.rosminzdrav.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МОНТЛЕЗИР, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

glenmark

000 «Гленмарк Импэкс» Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, БЦ «Вивальди Плаза»
Тел./Факс 7 499 951 00 00 www.glenmarkpharma.com / www.glenmark-pharma.ru



комбинации антигистаминного и антилейкотриенового препаратов в отношении назальных симптомов у 40 пациентов с персистирующим АР. Периоды лечения составляли по шесть недель, периоды отмычки между курсами лечения – по две недели. Оценка симптомов, спирометрия, ринометрия и промывание носа проводились за день до начала и в последние дни лечения. Концентрацию эозинофильного катионного белка оценивали в назальном лаваже.

Пациенты были рандомизированы на две группы. Больным первой группы назначали монтелукаст, дезлоратадин или оба препарата либо плацебо, больным второй – монтелукаст, левоцетиризин или оба препарата либо плацебо. Исследователи оценивали эффективность и безопасность комбинаций и монотерапии¹⁸.

Результаты исследования продемонстрировали максимальную эффективность в отношении динамики назальных симптомов, снижения выраженности заложенности носа в группе пациентов, получавших комбинированную терапию монтелукастом и левоцетиризином, по сравнению с группой плацебо и монотерапии. Кроме того, средняя оценка назальных симптомов через шесть недель лечения монтелукастом, левоцетиризином или их комбинацией подтвердила преимущества комбинированной терапии. Снижение уровня эозинофильного катионного белка после комбинированного применения монтелукаста и левоцетиризина превышало таковое после использования каждого препарата в отдельности.

В рандомизированном двойном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации «монтелукаст + левоцетиризин» и монотерапии монтелукастом у пациентов с круглогодичным АР с легкой или средней степенью БА¹⁹. Период наблюдения составил четыре недели.

Пациенты были рандомизированы на две группы – монтелукаста (10 мг/сут) или комбинации «монтелукаст (10 мг/сут) + левоцетиризин (5 мг/сут)» в течение четырех недель. Первичной точкой эффективности терапии была средняя дневная оценка назальных симптомов.

Оценка средних изменений дневных назальных симптомов на фоне терапии показала статистически значимое улучшение изменений относительно исходного уровня в первичной конечной точке в группе монтелукаста/левоцетиризина по сравнению с группой монтелукаста. Профиль безопасности комбинированной терапии монтелукастом и левоцетиризином был сопоставим с монотерапией монтелукастом.

Для оценки сравнительной эффективности комбинации антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов, а также монотерапии этими препаратами был проведен метаанализ 14 исследований с участием 3271 пациента с АР²⁰. Полученные результаты продемонстрировали уменьшение суммарного показателя назальных симптомов, чихания и назальной обструкции в группах комбинированной терапии монтелукастом и левоцетиризином. Доказано, что у пациентов с персистирующим АР комбинация антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов в отличие от монотерапии антигистаминными препаратами оказывает более благоприятные эффекты на композитные назальные симптомы, ринорею и чихание.

Фиксированная комбинация монтелукаста и левоцетиризина показана для лечения пациентов с АР и сопутствующей БА, пациентов с АР и выраженной эозинофилией, с преобладанием симптомов заложенности носа в отсутствие контроля на фоне терапии интраназальными ГКС и антигистаминными препаратами. Кроме того, фиксированная

комбинация монтелукаста и левоцетиризина (Монтлезир) может быть рекомендована пациентам с деформацией носовой перегородки, а также пациентам с непереносимостью интраназальных препаратов или нежеланием применять их.

В заключение профессор В.М. Свистушкин отметил, что алгоритм ведения больных АР обязательно включает наблюдение ЛОР-врача. Во многом это обусловлено высоким процентом структурных нарушений полости носа, таких как деформация перегородки носа, булла или парадоксальный изгиб средней носовой раковины, деформация и гипертрофия крючковидного отростка. Согласно данным исследований, деформация перегородки носа часто встречается у пациентов с АР в отсутствие эффекта от медикаментозного лечения. Если эффект от консервативного лечения АР не достигнут, необходимо провести эндоскопическое обследование для выявления типов деформации и определения показаний к хирургической коррекции²¹. Эффективным средством консервативной терапии АР может стать фиксированная комбинация левоцетиризина и монтелукаста (Монтлезир).

Заключение

Выбор рациональной тактики диагностики и лечения аллергических заболеваний дыхательных путей существенно улучшает прогноз заболеваний. Применение пациентами с АР и БА комбинированного препарата Монтлезир (монтелукаст + левоцетиризин), направленного на блокирование ключевых медиаторов воспаления, позволяет эффективно снижать выраженность клинических симптомов, уменьшать риск развития серьезных осложнений, достигать контроля заболевания и повышать качество жизни пациентов. 🌟

²¹ Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, Cardenas-Escalante P et al. Influence of nasal septum deformity on nasal obstruction, disease severity, and medical treatment response among children and adolescents with persistent allergic rhinitis // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2017. Vol. 95. P. 145–154.

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

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

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



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru



Накопленный опыт и отдаленные перспективы лечения тяжелой астмы с использованием таргетных биологических препаратов

Последние годы ознаменовались появлением нового перспективного направления в лечении тяжелой астмы с помощью иммунобиологических препаратов. В рамках экспертной дискуссионной сессии были представлены подробные рекомендации по назначению, выбору, оценке эффективности и продолжительности лечения, сочетанию с ингаляционными средствами препаратов для биологической терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.



Профессор
L. Vjermmer

Профессор Leif VJERMER (Лунд, Швеция) проанализировал эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА). Биологические препараты считаются фармацевтическим продуктом, производимым биологическим источником или получаемым из него. Речь, в частности, идет о вакцине, препаратах крови, аллергенах, препаратах генной терапии, терапевтических рекомбинантных белках.

Как известно, тяжелая БА гетерогенна. Одной из ключевых причин тяжелого течения БА является эо-

Обобщая опыт использования иммунобиологических препаратов при лечении тяжелой бронхиальной астмы (доказательная медицина и реальная клиническая практика)

зинофильное воспаление дыхательных путей, наличие которого позволяет говорить о Т2-эндотипе БА. У пациентов с таким эндотипом тяжелая БА может быть аллергической и неаллергической, или эозинофильной.

Какие терапевтические опции используются для лечения пациентов с аллергической БА? При аллергической БА можно изменить механизм ответа иммунной системы на аллерген с помощью сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). В отличие от подкожного способа введения при сублингвальном приеме препарата повышается его переносимость. В целом сублингвальная АСИТ позволяет улучшить контроль над заболеванием, сократить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и снизить риск возникновения обострений астмы.

Другая стратегия направлена на блокирование основных сигнальных путей с помощью биологической терапии. Например, препарат

омализумаб блокирует связывание иммуноглобулина E (IgE) с его рецептором, оказывая противоаллергическое действие.

В рандомизированном исследовании W.W. Busse и соавт. оценивали эффективность омализумаба у детей с аллергической БА. Омализумаб показал преимущество перед плацебо в снижении частоты обострений, наиболее выраженное во время сезонного подъема заболеваемости вирусными респираторными инфекциями¹. Это обусловлено способностью омализумаба усиливать продукцию вирус-индуцированного интерферона (ИФН) альфа.

В египетском исследовании в течение 36 месяцев изучали влияние омализумаба на уровень матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в сыворотке крови как маркера ремоделирования стенок дыхательных путей у пациентов с тяжелой аллергической БА². На фоне терапии омализумабом снижались уровень оксида азота в вы-

¹ Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 11. P. 1005–1015.

² Affara N., Refaat A., Fathi M. et al. Study of the effect of anti-IgE (omalizumab) on serum level of matrix metalloproteinase-9 as a marker of remodeling in severe asthmatic patients // Egypt. J. Chest Dis. Tuberc. 2015. Vol. 64. P. 767–772.



Экспертная дискуссионная сессия компании «Тева»

дыхаемом воздухе (FeNO), показатели ММП-9 и увеличился объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁).

Профессор L. Vjermer рассмотрел возможности биологической терапии тяжелой неаллергической эозинофильной астмы, реализуемой за счет высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2). Основным цитокином, способствующим запуску и поддержанию данного типа воспаления, является интерлейкин (ИЛ) 5. Секретция провоспалительными клетками (ILC2, Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами) ИЛ-5 способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в дыхательные пути и активации.

В настоящее время в клинической практике для блокирования действия ИЛ-5 используют такие биопрепараты, как меполизумаб, реслизумаб (моноклональные антитела к молекуле ИЛ-5) и бенрализумаб (моноклональное антитело к субъединице рецептора ИЛ-5Ra). Первые испытания ингибиторов ИЛ-5 не выявили их клинической эффективности, поскольку препараты назначали пациентам с легкой формой БА при многократной стимуляции аллергеном³.

В более позднем исследовании эффективность терапии антителами к ИЛ-5 оценивали у пациентов с рефрактерной астмой и уровнем эозинофилов мокроты > 3% на фо-

не применения высоких доз ИГКС. Была показана способность анти-ИЛ-5 уменьшать число эозинофилов и редуцировать число обострений БА по сравнению с плацебо⁴.

Как известно, эозинофильное воспаление в дыхательных путях коррелирует с тяжестью БА. В одном из недавних исследований у больных тяжелой неаллергической астмой в отличие от пациентов с нетяжелой аллергической БА отмечалась более выраженная в эозинофилах экспрессия рецепторов цитокинов, таких как ИЛ-3, ИЛ-5, эотаксин 1⁵.

Именно тяжелая эозинофильная БА служит показанием к назначению биологической терапии антителами к IgE, ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13.

При подборе рациональной фармакотерапии в случае трудно поддающейся лечению астмы необходимо учитывать ряд факторов, в частности воздействие окружающей среды, возраст пациента на момент дебюта заболевания, количество обострений в месяц/год, эндотип заболевания, клинический фенотип. Одним из значимых критериев тяжелой эозинофильной БА и эффективности анти-ИЛ-5-терапии является позднее начало заболевания.

Субанализ данных исследования по применению реслизумаба у пациентов с неадекватно контролируемой астмой с поздним дебютом и повышенным количеством эозинофилов в крови продемонстрировал преимущество реслизумаба перед плацебо в улучшении функции

легких: в группе реслизумаба показатель ОФВ₁ в среднем составил 224 мл, в группе плацебо – 115 мл. На фоне терапии реслизумабом частота обострений у пациентов с поздним дебютом снизилась на 75%. При этом реслизумаб, единственный внутривенный анти-ИЛ-5, характеризовался более выраженным эффектом у пациентов с дебютом в возрасте старше 40 лет по сравнению с пациентами с более ранним дебютом в возрасте младше 40 лет – 75 против 42% соответственно⁶.

В исследованиях SIROCCO и CALIMA по оценке эффективности бенрализумаба участвовали пациенты в возрасте 12–75 лет. Результаты обоих исследований показали способность препарата более эффективно по сравнению с плацебо снижать уровень эозинофилов мокроты и крови. В то же время проведенные субанализы полученных данных продемонстрировали отсутствие ответа на терапию бенрализумабом у пациентов в возрасте 12–18 лет^{7,8}.

В исследованиях 3082/3083, посвященных анализу эффективности и безопасности реслизумаба у пациентов с неконтролируемой эозинофильной астмой, реслизумаб в значительной степени увеличил время до первого обострения. При его использовании улучшение функции легких наблюдалось через четыре недели после применения первой дозы и сохранялось до 52-й недели⁹. Согласно субана-

³ Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9248. P. 2144–2148.

⁴ Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 10. P. 973–984.

⁵ Kalinauskaitė-Zukauske V., Januskevicius A., Janulaityte I. et al. Expression of eosinophil β chain-signaling cytokines receptors, outer-membrane integrins, and type 2 inflammation biomarkers in severe non-allergic eosinophilic asthma // BMC Pulm. Med. 2019. Vol. 19. № 1. P. 158.

⁶ Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils // Pulm. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 43. P. 39–45.

⁷ Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β₂-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10056. P. 2115–2127.

⁸ FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10056. P. 2128–2141.

⁹ Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials // Lancet Respir. Med. 2015. Vol. 3. № 5. P. 355–366.



лизу, эффективность реслизумаба значительно превысила эффективность плацебо у пожилых пациентов (≥ 65 лет), но уступила таковой плацебо у пациентов 12–17 лет.

Эффективность анти-ИЛ-5-терапии изучают и при других заболеваниях, в том числе при сочетании БА и сопутствующей патологии. Нередко сопутствующим заболеванием у больных тяжелой БА является хронический риносинусит (ХРС) с полипами или без полипов.

В двух 52-недельных сравнительных исследованиях эффективности реслизумаба и плацебо участвовали 953 пациента с тяжелой БА. Треть из них имела сопутствующий ХРС ($n = 250$), в том числе с полипами ($n = 150$). Пациенты с ХРС и БА, особенно с БА и полипозным риносинуситом (ПРС), отличались более высоким содержанием эозинофилов в периферической крови и чувствительностью к аспирину, что ассоциировалось с бо-

лее тяжелыми формами эозинофильной астмы.

При использовании реслизумаба частота обострений в общей популяции снизилась на 44%, в группе пациентов с БА и ХРС – на 70%, у больных БА и ПРС – на 83%. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении улучшения функции легких и качества жизни пациентов¹⁰.

Как уже отмечалось, сегодня анти-ИЛ-5-терапия активно изучается не только при назальном полипозе, но и при atopическом дерматите, эозинофильном эзофагите, синдроме Черджа – Стросса.

В регулировании иммунного ответа 2-го типа наряду с ИЛ-5 участвуют ИЛ-4 и ИЛ-13¹¹. Не случайно ИЛ-4 и ИЛ-13 служат мишенями при БА, обусловленной иммунным ответом 2-го типа. Ингибирование дупилумабом общего рецептора ИЛ-4 и ИЛ-13 уменьшает каскад воспаления, опосредованный Т2-клетками. Терапия блокатором ИЛ-4/ИЛ-13

эффективна у пациентов с atopическим дерматитом, ХРС и назальными полипами.

Следовательно, основными мишенями для биологических препаратов являются такие заболевания, как тяжелая бронхиальная астма, atopический дерматит и риносинусит.

Завершая выступление, профессор L. Vjermer отметил, что ближайшие перспективы в лечении тяжелой БА связаны с переходом от дорогих биологических препаратов к более дешевым малым молекулам-ингибиторам. Целью лечения пациентов с тяжелой БА является не только сокращение количества обострений, достижение контроля над заболеванием, но и улучшение состояния организма в целом. От терапии, ориентированной на органы-мишени, к системному индивидуальному подходу – такова, по мнению профессора L. Vjermer, основная цель лечения тяжелой БА.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Аллергия как дифференцирующий маркер при выборе препарата таргетной терапии. Всегда ли наличие атопии является причиной тяжелой формы бронхиальной астмы?

Блиц-дискуссию начала ведущая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА. Она дала исчерпывающие ответы на вопросы: считается ли аллергия дифференцирующим маркером при выборе терапии моноклональными антителами и всегда ли атопия является причиной тяжелого течения бронхиальной астмы?

По словам профессора О.М. Курбачевой, атопия является причиной тяжелой формы БА только в том случае, если доказа-

на четкая связь между воздействием аллергена и клиническими симптомами и обострениями БА. У пациентов с анамнезом атопии развитие БА необязательно обусловлено аллергическим характером воспаления. В связи с этим у больных БА, имеющих подтвержденную сенсibilизацию к аллергенам и не достигающих контроля над заболеванием на фоне адекватного лечения, проводят дифференциальную диагностику тяжелой аллергической астмы и тяжелой эозинофильной БА. Цель диагностики – выявить высокий уровень эозинофилии крови или мокроты, уточнить

¹⁰ Weinstein S.F. A 12-month, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients (12–75 years of age) with eosinophilic asthma. AAAAI. 2016.

¹¹ Barranco P., Phillips-Angles E., Dominguez-Ortega J., Quirce S. Dupilumab in the management of moderate-to-severe asthma: the data so far // Ther. Clin. Risk Manag. 2017. Vol. 13. P. 1139–1149.



Экспертная дискуссионная сессия компании «Тева»

возраст манифестации заболевания, оценить связь аллергенов и клинических симптомов и обострений БА¹².

В исследовании IDEAL, проведенном в условиях реальной практики, из когорты больных БА были отобраны пациенты, которым можно было назначить один или несколько моноклональных антител – омализумаб, меполизумаб и реслизумаб. Приемлемость для терапии названными биопрепаратами определялась в соответствии с инструкциями к ним и варьировалась в зависимости от региона/страны. Отмечалось некоторое совпадение групп пациентов, подходивших для лечения как анти-ИЛ-5-моноклональными антителами, так и анти-IgE-препаратами¹³.

Эффективность анти-ИЛ-5-терапии не зависит от наличия/отсутствия атопии у пациентов с повышенным уровнем эозинофилов крови. В исследованиях показано, что уровень IgE и атопический статус в отличие от эозинофилии крови не влияют на ответ на терапию меполизумабом при тяжелой эозинофильной БА¹⁴. Кроме того, применение меполизумаба пациентами с тяжелой БА, ранее получавшими омализумаб, приводит к снижению обострений БА на 64%.

В ряде исследований бенрализумаб значительно снижал и улучшал функции легких у пациентов с эозинофильным фенотипом астмы и аллергическими проявлениями^{7, 8, 15}.

На эффективность реслизумаба у больных БА не влияет наличие/отсутствие аллергенспецифиче-

ских IgE. Ретроспективный анализ результатов исследований фазы III показал преимущество реслизумаба перед плацебо в снижении уровня обострений БА и улучшении функции легких у пациентов как с атопией, так и без атопии.

Важно, что на фоне применения реслизумаба у пациентов, подходивших для лечения омализумабом, частота обострений снизилась на 42%, ОФВ₁ увеличился на 173 мл, оценка по АСQ-6 улучшилась на 0,37 по сравнению с плацебо¹⁶.

Существуют большие и малые критерии тяжелой эозинофильной астмы. Большие включают подтвержденный диагноз тяжелой БА, наличие персистирующей эозинофилии крови (> 300 кл/мкл) и/или мокроты, по результатам двух исследований, частые обострения БА (более двух раз в течение года), зависимость от системных ГКС. К малым относятся поздний дебют БА, патология верхних дыхательных путей, повышенная активность других биомаркеров эозинофильного воспаления, фиксированная бронхиальная обструкция, наличие воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи¹².

Следует ли снижать объем базисной терапии тяжелой БА по достижении контроля астмы на фоне биологической терапии? По словам профессора О.М. Курбачевой, в ряде случаев терапия моноклональными антителами настолько эффективна, что пациенты сами снижают

дозу или прекращают базисную терапию ИГКС и длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) (\pm длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДХА), монтелукастом). Это связано с тем, что на фоне биологической терапии значительно улучшается функция легких.

В исследовании показана способность реслизумаба, единственного внутривенного анти-ИЛ-5, обеспечивать достижение ответа на терапию в виде улучшения ОФВ₁ и оценки по АСQ-6 на ранних этапах лечения у большинства пациентов (83%). Улучшение показателей функции легких и симптомов астмы на ранних этапах коррелирует со значительным снижением частоты обострений в год¹⁶.

Реслизумаб значительно снижал количество назначенных системных ГКС по сравнению с плацебо – 29 против 48%. В целом на фоне терапии реслизумабом практически в два раза сократилось среднее количество новых назначений ГКС на одного пациента (0,5) по сравнению с плацебо (1) и общее количество назначений. Реслизумаб значительно снизил общую кумулятивную дозу, сократив потребность в системных ГКС.

Таким образом, имеются доказательства обоснованности отказа от системных ГКС. Это не означает полное выздоровление пациентов, но на фоне успешного лечения моноклональным антителом они переходят в другую категорию больных.

¹² Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 49. № 5. pii: 1700634.

¹³ Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study // J. Asthma. 2018. Vol. 55. № 2. P. 152–160.

¹⁴ Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9842. P. 651–659.

¹⁵ Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120. № 5. P. 504–511.e4.

¹⁶ Juniper E.F., Svensson K., Mörk A.C., Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire // Respir. Med. 2005. Vol. 99. № 5. P. 553–558.

Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

Блиц-дискуссию продолжила профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Наталья Михайловна НЕНАШЕВА. Она отметила, что ключевым фактором успеха лечения тяжелой эозинофильной БА, бесспорно, является правильный выбор правильного препарата для правильного пациента.

Прежде всего следует определить фенотип тяжелой БА. Как известно, тяжелая астма подразделяется на два эндотипа – обусловленная воспалением 2-го типа (Т2-астма) и не связанная с воспалением 2-го типа (не-Т2-астма). Они формируют несколько фенотипов – аллергическую БА, эозинофильную БА и неаллергическую, неэозинофильную астму. Аллергическая и эозинофильная тяжелая БА – проявление Т2-эндотипа, или Т2-астмы, неаллергическая и неэозинофильная БА – проявление не-Т2-астмы¹⁷.

После определения фенотипа заболевания переходят к выбору препарата. В обновленных рекомендациях GINA (Global Initiative for Asthma 2019 г.) по лечению тяжелой Т2-астмы указаны маркеры Т2-воспаления:

✓ эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл и/или FeNO ≥ 20 ppb;

Каким образом можно предсказать ответ на биологическую терапию и выбрать между анти-IgE-, анти-ИЛ-5- и анти-ИЛ-4/13-препаратами при лечении пациентов с тяжелыми формами бронхиальной астмы?

✓ эозинофилы мокроты $\geq 2\%$ и/или астма аллергического характера и/или астма, требующая применения пероральных ГКС.

Согласно рекомендациям GINA-2019, биологическая терапия Т2-астмы представлена анти-IgE-, анти-ИЛ-5/анти-ИЛ-5R- и анти-ИЛ-4R-препаратами. Какие клинические характеристики помогают сделать верный выбор терапии при тяжелой Т2-астме?

Анти-IgE-терапия показана пациентам с наличием сенсибилизации, по данным кожных прик-тестов, уровнем общего IgE и веса в рамках возможного режима дозирования и обострениями за предшествующий год.

Анти-ИЛ-5-терапия рекомендована пациентам с наличием обострений за предшествующий год и уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл/мкл.

Анти-ИЛ-4R-терапия подходит пациентам, имевшим обострения в течение предшествующего года, уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл или FeNO ≥ 25 ppb и получавших постоянную базисную терапию пероральными ГКС. Между тем фенотипы, связанные с воспалением 2-го типа, могут не только отличаться, но и частично совпадать. По оценкам, 20–50% больных БА имеют смешанный (аллергический и эозинофильный) фенотип^{15, 18, 19}. Именно такие пациенты требуют перевода с терапии омализумабом на анти-ИЛ-5-препараты.

Для пациентов с тяжелой атопической астмой без эозинофилии характерными признаками являются семейный анамнез аллергии, ранний дебют (астма с детства), персистирующие эпизоды, одыш-

ка и круглогодичное воздействие аллергена, а также наличие сопутствующей аллергопатологии, такой как аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия. Подтверждением диагноза служат положительные кожные пробы либо положительные сывороточные специфические IgE и уровень общего IgE в пределах от 30 до 1500 МЕ/мл.

Какое лечение назначают в таких случаях? ИГКС в высоких дозах, возможно в сочетании с ДДБА, монтелукастом, тиотропия бромидом. В отсутствие контроля добавляют анти-IgE-терапию омализумабом с последующим шестимесячным наблюдением. Если должный эффект отсутствует, рассматривают вопрос о переходе на препараты другого класса.

Тяжелая эозинофильная астма характеризуется поздним началом (после 30 лет), отсутствием связи с аллергенами, частыми обострениями (два эпизода и более за год), фиксированной бронхиальной обструкцией, наличием воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи, зависимостью (продолжающаяся или эпизодическая) от пероральных ГКС. Сопутствующая патология представлена ХРС, зачастую с назальными полипами. В ряде случаев наблюдаются непереносимость ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Диагноз подтверждается персистирующей эозинофилией крови (≥ 300 кл/мкл) и/или мокроты ($\geq 2-3\%$), нормальным

¹⁷ Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения // Медицинский совет. 2019. № 15.

¹⁸ Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2016. Vol. 116. № 1. P. 37–42.

¹⁹ Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // Nat. Med. 2012. Vol. 18. № 5. P. 716–725.



Экспертная дискуссионная сессия компании «Тева»

уровнем IgE сыворотки крови (< 100 МЕ/мл) и отрицательными результатами кожных тестов.

Пациентам с тяжелой эозинофильной астмой назначают ИГКС и ДДБА, тиотропия бромид и, возможно, монтелукаст. В отсутствие контроля над заболеванием в схему лечения вводят анти-ИЛ-5-препарат, например реслизумаб, единственный внутривенный анти-ИЛ-5.

Характерными признаками для пациентов с тяжелой атопической астмой в сочетании с атопическим дерматитом являются возможный ранний дебют астмы, прогрессирующее течение БА, наличие обострений за предшествующий год, потребовавших назначения системных ГКС. В качестве сопутствующей болезни помимо атопического дерматита может присутствовать иная аллергия (аллергический ринит, пищевая аллергия).

Подтверждением диагноза служат персистирующая эозинофилия крови (≥ 300 кл/мкл) и/или мокроты ($\geq 2-3\%$), по-

ложительные аллергопробы, нередко высокий уровень IgE (≥ 1500 МЕ/мл). В такой ситуации назначают стандартную терапию ИГКС в сочетании с ДДБА, тиотропия бромидом и, возможно, монтелукастом. Если контроля достичь не удается, добавляют анти-ИЛ-4/ИЛ-13-препарат (дупилумаб).

Наиболее трудной для лечения считается тяжелая атопическая эозинофильная астма. Характерными признаками могут быть возможная астма с детства, прогрессирующее течение во взрослом возрасте с частыми обострениями. Сопутствующими заболеваниями могут быть ХРС, часто с назальными полипами, иная аллергопатология.

Диагноз подтверждается персистирующей эозинофилией крови (≥ 300 кл/мкл) и/или мокроты ($\geq 2-3\%$), положительными аллергопробами и/или аллергенспецифическим IgE, повышенным уровнем общего IgE (> 30 МЕ/мл). Каков алгоритм лечения при тяжелой атопической эозино-

фильной БА? Сначала назначают базисную терапию ИГКС в сочетании с ДДБА, тиотропия бромидом, возможно монтелукастом. В отсутствие контроля и при наличии умеренной эозинофилии крови, клинически значимой атопии с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов добавляют омализумаб.

Когда к терапии омализумабом предпочтительно добавлять анти-ИЛ-5- или анти-ИЛ-4/ИЛ-13-препараты? При выраженной эозинофилии (≥ 400 кл/мкл), частых обострениях, требующих приема системных ГКС или регулярного применения пероральных ГКС, а также при невозможности назначения анти-IgE-препаратов из-за высокого уровня IgE или недостаточной эффективности предшествующей терапии омализумабом в течение 4-6 месяцев.

Таковы основные клинические подходы к рациональному выбору биологического препарата для терапии Т2-астмы.

Каковы оценка эффективности биологической терапии тяжелой астмы и возможность перехода с одной группы препаратов на другую?

Отвечая на эти актуальные вопросы, профессор L. Vjermer оперировал результатами ряда рандомизированных плацебоконтролируемых исследований.

В исследовании P. Haldar и соавт. продемонстрирована эффективность меполизумаба в снижении числа обострений и улучшении качества жизни больных тяжелой эозинофильной астмой, получавших высокие дозы ГКС²⁰. Немаловажно, что в данном исследовании меполизумаб в высокой дозе 750 мг назначали

внутривенно, что способствовало выраженному уменьшению уровня эозинофилов крови и мокроты и позволило достичь более значимого эффекта в снижении обширного эозинофильного воспаления в дыхательных путях.

В исследовании DREAM сравнивали эффективность разных доз меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Эффективность самой низкой дозы 75 мг (внутривенно) не отличалась от эффективности дозы 100 мг (подкожно) в отношении снижения уровня эозинофилов

крови, но не эозинофилов мокроты. Снижение уровня эозинофилов мокроты на фоне меполизумаба 75 мг (внутривенно) было менее значимым²¹.

По словам профессора L. Vjermer, единой универсальной дозы биопрепарата, которая подходила бы каждому больному тяжелой БА, не существует. Как показывает собственный клинический опыт докладчика, далеко не все пациенты отвечают на терапию меполизумабом 100 мг (подкожно).

М. Mukherjee и соавт. провели исследование эффективности реслизумаба с коррекцией дозы в зависимости от массы тела пациентов. Участниками исследования стали больные тяжелой БА с недо-

²⁰ Haldar P, Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 10. P. 973-984.

²¹ Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9842. P. 651-659.



статочным ответом на подкожное применение меполизумаба в фиксированной дозе²². Согласно полученным данным, эффективность реслизумаба, единственного внутривенного анти-ИЛ-5, в снижении количества эозинофилов крови сопоставима с таковой меполизумаба, но достоверно выше в отношении снижения количества эозинофилов мокроты.

Кроме того, на фоне терапии реслизумабом отмечалось более выраженное улучшение показателя ОФВ₁ и контроля симптомов астмы по АСQ-5.

В исследовании M. Liddament и соавт. оценивались аффинность и активность *in vitro* реслизумаба и меполизумаба²³. Показано, что по сравнению с меполизумабом реслизумаб характеризуется более высокой связывающей способностью в отношении ИЛ-5 и *in vitro* активностью.

Безусловно, чем тяжелее протекает заболевание, чем выше индекс массы тела пациента, тем более высокие дозы препарата требуются для достижения надлежащего эффекта.

В рандомизированном исследовании фазы III с подбором дозы пациентам с плохо контролируемой БА и повышенным уровнем эозинофилов крови применяли реслизумаб в дозах 0,3 и 3 мг/кг²⁴. Результаты исследования продемонстрировали более высокую эффективность терапии реслизумабом 3 мг/кг в снижении количества эозинофилов периферической крови по сравнению с реслизумабом 0,3 мг/кг и плацебо. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении увеличения объема форсирован-

ной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Способность реслизумаба более эффективно по сравнению с плацебо улучшать функцию легких подтверждена и данными по ОФВ₁ при долгосрочном применении реслизумаба (в продолжение исследований BREATHE 1+2)²⁵.

Важно учитывать концентрацию эозинофилов не только в крови, но и в тканях. В тканях локально активируются эозинофилы, происходит лизис клеток, из эозинофилов высвобождаются медиаторы, которые интегрируются в прилежащие ткани, матрицу. В итоге образуются внеклеточные ловушки. Сказанное необходимо принимать во внимание при оценке эффективности биологической терапии. Как правило, неэффективность анти-ИЛ-5-терапии у ряда пациентов объясняется наличием эозинофильных медиаторов в тканях. У пациентов, не ответивших на терапию меполизумабом, концентрация антител выше, чем у пациентов, получающих реслизумаб²². Кроме того, между самими моноклональными антителами классов IgG1 и IgG4 могут быть потенциальные различия.

Моноклональное антитело класса IgG1 способно связываться с факторами системы комплемента и активироваться с помощью C1q. При наличии высокой нагрузки в тканях за счет эозинофильных медиаторов возникает риск формирования аутоантител. Их связывание в иммунологические комплексы, гетерокомплексы чревато воспалением.

Моноклональное антитело класса IgG4 не связывается с C1q, то есть ингибирует связывание с C1q и лизис клеток.

Следовательно, моноклональное анти-ИЛ-5-антитело класса IgG1 в отличие от моноклонального анти-ИЛ-5-антитела класса IgG4 может иметь риск развития аутоантител. Режим дозирования моноклонального антитела класса IgG1 не подходит для пациентов с местными аутоантителами. Поэтому пациенты, у которых сформировались аутоантитела, не отвечают на терапию анти-ИЛ-5-препаратом в низких дозах.

При подборе биологической терапии следует учитывать и тот факт, что анти-ИЛ-5-препараты, в частности меполизумаб, способны эффективно снижать концентрацию эозинофилов крови, не влияя на уровень FeNO. В то же время анти-ИЛ-13-терапия неэффективна в снижении уровня эозинофилов крови, но способна значимо уменьшать уровень FeNO²⁰. Это также может служить биомаркером при оценке долгосрочного эффекта терапии.

Плохой контроль БА со временем не только усугубляет течение заболевания, но и приводит к развитию сопутствующей патологии. Практически половина пациентов с умеренной и тяжелой астмой имеет сосудистую дисфункцию, метаболические расстройства, мигрень, нарушение физиологической функции. По мнению профессора L. Bjermer, только контроль над БА, достигнутый на раннем этапе заболевания, способен снизить долгосрочные риски.

²² Mukherjee M., Aleman Paramo F, Kjarsgaard M. et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. Vol. 197. № 1. P. 38–46.

²³ Liddament M., Husten J., Estephan T. et al. Higher binding affinity and in vitro potency of reslizumab for interleukin-5 compared with mepolizumab // Allergy Asthma Immunol. Res. 2019. Vol. 11. № 2. P. 291–298.

²⁴ Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study // Chest. 2016. Vol. 150. № 4. P. 789–798.

²⁵ Murphy K., Jacobs J., Bjermer L. et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2017. Vol. 5. № 6. P. 1572–1581.



Экспертная дискуссионная сессия компании «Тева»

Персонализированный выбор анти-ИЛ-5-препарата: фиксированная доза, или скорректированная по весу дозированная подкожная инъекция, или внутривенная инфузия?

Профессор Н.М. Ненашева кратко охарактеризовала три одобренных для клинического применения препарата анти-ИЛ-5 – меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб.

Указанные препараты, направленные против ИЛ-5, имеют разный механизм действия. Реслизумаб и меполизумаб – моноклональные антитела собственно к молекуле ИЛ-5. Бенрализумаб, будучи моноклональным антителом к альфа-субъединице рецептора к ИЛ-5, приводит к полному апоптозу эозинофилов.

Показанием к применению всех трех препаратов является эозинофильный фенотип тяжелой неконтролируемой астмы. При этом меполизумаб может назначаться детям с шести лет и взрослым, реслизумаб и бенрализумаб – взрослым с 18 лет. В отличие от меполизумаба и бенрализумаба, которые вводятся подкожно, реслизумаб предназначен для внутривенного введения.

В исследованиях препараты показали сопоставимую клиническую эффективность в снижении частоты обострений, прироста ОФВ₁ (несколько выше на фоне применения реслизумаба), в отношении контроля астмы, сокращения поддерживающей дозы пероральных ГКС, влияния на уровень эозинофилов крови и мокроты при сопоставимом профиле безопасности.

Итак, только реслизумаб предназначен для внутривенного введения. Он выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл во флаконах по 10 мл. Рекомендация доза составляет

3,0 мг/кг, применяется один раз в четыре недели (13 доз в год).

Как уже отмечалось, в сравнительном исследовании оценивали ИЛ-5-связывающую аффинность и *in vitro* нейтрализующую активность реслизумаба и меполизумаба. Анализ пролиферации клеток продемонстрировал в 3,1 раза более высокую эффективность ингибирования ИЛ-5 реслизумабом по сравнению с меполизумабом.

Более высокая скорость связывания ИЛ-5 реслизумабом (в 20 раз) по сравнению с меполизумабом позволяет уменьшить время, в течение которого ИЛ-5 должен стимулировать соседнюю клетку для ее защиты от апоптоза, прежде чем он будет связан и нейтрализован анти-ИЛ-5²⁶.

Препараты моноклональных антител не являются легкодоступными для тканей и дыхательных путей. Между тем сывороточная концентрация реслизумаба 3 мг/кг, вводимого внутривенно, в три раза превышает такую меполизумаба. Благодаря внутривенному введению и индивидуальному подбору дозы реслизумаб обеспечивает более высокую концентрацию у большинства пациентов и оказывает быстрое воздействие, ингибирует ИЛ-5 и эозинофилы в дыхательных путях и легочной ткани для достижения эффективного контроля над воспалением.

Исходя из сказанного, рациональным подходом можно считать перевод пациентов, не ответивших на терапию анти-ИЛ-5-препаратами в меньших дозах, вводимых подкожно, на реслизумаб. Эффективность такого подхода доказана в ряде исследований. Так, в канадском

исследовании продемонстрирована эффективность терапии индивидуально дозированной в зависимости от веса внутривенной формой реслизумаба у больных тяжелой БА с неадекватным ответом на лечение меполизумабом для подкожного введения в фиксированной дозе 100 мг²². Десять пациентов с тяжелой эозинофильной астмой в течение 12 месяцев получали меполизумаб 100 мг подкожно один раз в четыре недели. У шести больных зафиксирован недостаточный ответ на терапию меполизумабом. После отмывочного периода пациентов перевели на терапию реслизумабом 3 мг/кг один раз в четыре недели на протяжении четырех месяцев.

Согласно полученным результатам, девять из десяти результатов продемонстрировали адекватный ответ на терапию реслизумабом. Только реслизумаб статистически значимо уменьшал эозинофилию мокроты по сравнению с исходным уровнем ($p=0,002$). У пяти из шести пациентов со стойкой эозинофилией мокроты более 3% на фоне применения реслизумаба был достигнут контроль эозинофильного воспаления в дыхательных путях ($< 3\%$ эозинофилов в мокроте).

Важно, что улучшение контроля над астмой на 57% от исходного, согласно результатам заполнения АСQ-5 ($p=0,006$), было значительно выше при использовании реслизумаба.

Резюмируя сказанное, профессор Н.М. Ненашева констатировала, что способ введения препарата и дозы имеют значение при проведении анти-ИЛ-5-терапии у больных с тяжелой эозинофильной БА и потребностью в ГКС. Таким пациентам рекомендуется биологическая терапия анти-ИЛ-5-препаратом с внутривенным введением и ранжированием дозы исходя из веса.

²⁶ Poulliquen I.J., Kornmann O., Barton S.V. et al. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 53. № 12. P. 1015–1027.

К.м.н.
Н.П. Княжеская

По словам заведующей учебной частью кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н., доцента Надежды Павловны КНЯЖЕСКОЙ, однозначного ответа на вопрос о длительности анти-ИЛ-5-терапии тяжелой астмы нет. Тяжелая неконтролируемая астма с атопией, равно как и неаллергическая БА, сопровождается эозинофильным воспалением. В структуре тяжелой неконтролируемой Т2-астмы эозинофильный фенотип воспаления занимает одну из лидирующих позиций (55%)²⁷. Эозинофилы играют ключевую роль в повреждении эпителия при БА. При астме эозинофилы присутствуют в большом количестве в дыхательных путях, высвобождая лейкотриены, факторы роста и факторы, повреждающие эпителий дыхательных путей²⁸. Наличие эозинофилов в легких ассоциировано с ремоделированием дыхательных путей. Более того, от количества эозинофилов

Длительность терапии тяжелой астмы анти-ИЛ-5-моноклональными антителами: как долго и чего ждать после отмены? Результаты применения реслизумаба в реальной клинической практике

зависит степень ремоделирования дыхательных путей при БА. Существует прямая корреляция между повышением уровня эозинофилов мокроты и снижением функции легких (ОФВ₁)^{29, 30}. В центре внимания остается базальная мембрана. Как правило, у пациентов с астмой увеличена толщина не только базальной мембраны, но и бокаловидных клеток³¹. Не случайно таргетная терапия БА проводится в сочетании с базисными препаратами, в частности ИГКС, влияющими на уровень повреждения базальной мембраны. Несомненно, наиболее важные этапы вмешательства таргетной терапии при воспалении дыхательных путей связаны прежде всего с разработкой и внедрением анти-IgE-антитела омализумаба, анти-ИЛ-5/ИЛ-5R-препаратов меполизумаба, реслизумаба и бенрализумаба, а также анти-ИЛ-4/ИЛ-13-препарата дупилумаба. Следует отметить, что оптимальная продолжительность лечения реслизумабом и другими моноклональными антителами не изучалась. Если исходить из современного понимания патогенеза астмы, лечение должно быть длительным. По мнению Н.П. Княжеской, лечение необходимо проводить до достижения стойкого эффекта. Реслизумаб обеспечивает снижение количества эозинофилов крови уже к концу четвертой недели. Уровень эозинофилов остается сниженным в течение 96 недель лечения. После прекращения лечения

реслизумабом (Синкейро) резкого увеличения уровня эозинофилов или клинического ухудшения течения астмы не наблюдается. Согласно современным международным руководствам по ведению больных тяжелой, неконтролируемой астмой, у пациентов с аллергической астмой эффективность терапии омализумабом оценивают на 16-й неделе. У пациентов с высоким количеством эозинофилов крови эффективность реслизумаба или другого анти-ИЛ-5-препарата оценивают через год после его использования. Наличие эффекта служит основанием для продолжения таргетной терапии. Н.П. Княжеская ознакомила участников симпозиума с результатами применения реслизумаба в реальной клинической практике. Она обратила внимание на то, что опыт применения биологической терапии на базе ГКБ им. Д.Д. Плетнева связан с двумя классами моноклональных антител – анти-IgE-препаратом Ксолар (омализумабом) и анти-ИЛ-5-препаратом Синкейро (реслизумабом). Терапию препаратом Синкейро с марта 2019 г. получают семь пациентов с тяжелой астмой, проводится комплексная оценка клиничко-anamnestических данных, анализ функциональных данных и специальных методов исследования, а также лабораторных данных. *Клинический случай.* Пациентка Ф., 59 лет, вес – 92 кг, инвалид 2-й группы с 1993 г. Не курит. В 1989 г. диагностирована БА и липозный риносинусит. НПВП пе-

²⁷ Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. и др. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 3. С. 5–18.

²⁸ Bousquet J, Chanet P, Lacoste J.Y. et al. Eosinophilic inflammation in asthma // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. № 15. P. 1033–1039.

²⁹ Vignola A.M., Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. № 6. Pt. 1. P. 1041–1053.

³⁰ Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naive asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness // Allergy. 2002. Vol. 57. № 10. P. 907–912.

³¹ Samitas K., Zervas E., Vittorakis S. et al. Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 2. P. 331–341.



СИНКЕЙРО

РЕСЛИЗУМАБ

ЕДИНСТВЕННЫЙ¹ ВНУТРИВЕННЫЙ
АНТИ-IL5 ПРЕПАРАТ²

От тяжелой эозинофильной астмы – к снижению обострений.



К новой жизни!⁴

Высокая скорость инфузионной доставки¹⁻³

- ✓ Подавление эозинофильного воспаления³
- ✓ Снижение частоты обострений на 77%⁴
- ✓ Индивидуальный подбор дозы²

Синкейро. Сокращенная информация по применению лекарственного препарата. Торговое наименование: Синкейро. Международное непатентованное наименование: реслизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл. Состав: В 1 мл концентрата содержится: действующее вещество реслизумаб 10,00 мг; вспомогательные вещества: сахароза 70,00 мг, натрия ацетат тригидрат 2,45 мг, углекислая кислота ледяная 0,12 мг, вода для инъекций до 1 мл. **Фармакотерапевтическая группа:** интерлейкины ингибиторы. **Код АТХ:** R03DX08. **Показания к применению:** предотвращение обострений, облегчение симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов, страдающих бронхиальной астмой с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля в результате терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или одному из компонентов препарата; детский возраст до 18 лет; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). С осторожностью: применение у пациентов с высоким риском гельминтозов, одновременное назначение терапии иммунодепрессантами, вакцинация и использование живых/аттенуированных вакцин, пожилой возраст старше 75 лет. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению):** Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется один раз каждые четыре недели в качестве дополнения к стандартной терапии бронхиальной астмы. Препарат Синкейро предназначен только для внутривенного введения. Требуемый объем препарата Синкейро (10 мг/мл) должен быть помещен в инфузионный флакон, содержащий 50 мл раствора натрия хлорида 0,9%. Препарат Синкейро в растворенном виде вводится путем внутривенной инфузии в течение 20-50 минут через стерильный, аспиретный, однократный, незначительно связывающий белки фильтр (0,2 мкм). Не применять препарат Синкейро болонно или неразведенным. **Побочное действие (Полная информация – см. инструкцию по применению):** часто – анафилактическая реакция и миалгия. В ходе плацебо-контролируемых исследованиях у менее 1% (нечасто, 6/1026) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, зарегистрирован случай злокачественного образования и менее 1% (нечасто, 2/730) пациентов из группы, получавшей плацебо. В ходе долгосрочного открытого клинического исследования у менее 1% (нечасто, 15/1051) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, зарегистрирован случай злокачественного образования. В целом данные не указывают на взаимосвязь между применением реслизумаба и риском возникновения злокачественных образований. В ходе исследований, продолжительностью от 16 до 52 недель, у более 5% (часто, 53/983) больных бронхиальной астмой, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, отмечалось незначительное количество транзиторных антител к реслизумабу в плазме крови. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Reg. номер:** ЛП-004265 от 28.04.2017. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. CINO-RU-NP-00168-DOK-PHARM-INT

1. https://grfs.rosmintzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=46d6d8a9-d958-4b23-9bae-f9d210c05b5a&t= доступ от 14.04.2020

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синкейро

3. Pouliquen L.J., Kormann O., Barton S.V., et al. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015, Vol. 53, № 12, P. 1015-10127.

4. Guy-Brusselle, Matthew Germaino, Sivan Weiss, et al.; Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics Volume 43, April 2017, pages 39-45

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 644-22-34, звонок по Москве бесплатный, из других городов – платный. Факс: +7 495 644-22-35. E-mail: info@teva.ru. Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам.



реносит, принимает их при подъеме температуры тела и различных болевых симптомах. С 2001 г. последовательно принимала флутиказон/салметерол 500/50 по одной ингаляции два раза в сутки, с 2016 г. – беклометазон/формотерол 100/6 мкг по два вдоха два раза в сутки, фенотерол/ипратропия бромид – по потребности.

Сенсибилизация к бытовым, пылевым, эпидермальным аллергенам не выявлена. Домашних животных никогда не было.

С 1990 по 1995 г. получала частые курсы системных ГКС (четыре-пять курсов), продолжительностью до двух недель. На протяжении 30 лет – постоянная эозинофилия – до 10–12%. В 1999, 2005 и 2012 гг. перенесла операцию по поводу полипозного риносинусита. С 2012 г. находится под наблюдением эндокринолога по поводу стероидного остеопороза.

ОФВ₁ – 58%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 54%, диффузная способность легких в норме.

В 2016 г. проведена 12-недельная терапия омализумабом – без эффекта. Пациентка неоднократно обследовалась на наличие бытовой, эпидермальной, пищевой и пылевой аллергии. Результат отрицательный. АСQ-5 – 3,2 балла. Анамнез лекарственной терапии с марта 2019 г. до начала терапии реслизумабом: метипред 12 мг/сут, дексаметазон 4–8 мг до двух раз в месяц (вводила самостоятельно), беклометазон/формотерол 100/6 мкг по две ингаляции два раза в сутки, тиотропия бромид 5 мкг/сут, фенотерол/ипратропия бромид по потребности (до пяти-шести раз в сутки), небулайзерная терапия фенотерол/ипратропия бромид плюс будесонид 0,5–2 мл. Наблюдались побочные эффекты системных ГКС: частичная надпочечниковая недостаточность (базальный утренний уровень кортизола – 8,5 нмоль/л), лунообразное лицо, увеличение веса на 22 кг,

сахарный диабет, васкулит (на коже), остеопороз.

Данные лабораторных анализов: общий уровень IgE – 300 МЕ/мл, эозинофилия – до 700 кл/мкл, ANCA и ANA – отрицательно, паразитарной инфекции нет, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки – без патологии.

Диагноз: бронхиальная астма неаллергическая (эозинофильная) тяжелого течения, стероидозависимая (5-я ступень терапии), осложнения стероидной терапии – васкулит, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, хронический рецидивирующий полипозный риносинусит.

По словам Н.П. Княжеской, к факторам, делающим целесообразным назначение реслизумаба, следует отнести тяжелую неаллергическую астму, высокий уровень эозинофилов, отсутствие контроля на 5-й ступени лечения, выраженные обструктивные нарушения, тяжелые побочные эффекты системных ГКС, КТ органов дыхания без патологии, отрицательные параметры ANA-, ANCA-маркеров, отсутствие паразитарной инфекции.

Таким образом, с марта 2019 г. пациентка Ф. получает каждые четыре недели реслизумаб 300 мг, который хорошо переносится и лишен побочных эффектов. Через шесть месяцев терапии реслизумабом (сентябрь 2019 г.) отмечалось значительное улучшение контроля БА, оценка по опроснику АСQ-5 составила 1,8 балла.

Терапия реслизумабом позволила пациентке отказаться или уменьшить дозу других препаратов: с апреля 2019 г. она перестала вводить дексаметазон, снизила дозу метипреда до одной таблетки (4 мг) в сутки. Пациентка продолжает принимать комбинацию беклометазона/формотерола (100/6 мкг по две ингаляции два раза в сутки по потребности). С марта 2019 г. не зафиксировано ни одного случая обострения БА.

Пациентка стала социально активна и впервые за последние 15 лет оправилась в путешествие на Кипр. По ее словам, с марта 2019 г. у нее началась совсем другая жизнь.

В сентябре 2019 г. эффект от терапии реслизумабом был подтвержден данными лабораторных исследований. Согласно клиническому анализу крови, уровень эозинофилии снизился до 100 кл/мкл, ОФВ₁ увеличился на 400 мл и составил 63%.

Когда следует завершить терапию реслизумабом во избежание модификации заболевания? Оптимальная продолжительность терапии реслизумабом не установлена.

Доказано, что реслизумаб в течение первого года лечения сокращает потребность в системных ГКС на 77,5%, в течение пяти лет стойко улучшает показатели функции внешнего дыхания³².

Заключение

Результаты рандомизированных клинических исследований и реальная клиническая практика показывают высокий профиль эффективности и переносимости анти-ИЛ-5-препарата реслизумаб (Синкейро) у пациентов с тяжелой и плохо контролируемой астмой, атопией и без атопии. Среди наиболее значимых эффектов препарата Синкейро – достижение раннего и стабильного снижения уровня эозинофилов крови и мокроты, обеспечение раннего и долгосрочного улучшения функции легких, снижение частоты применения пероральных ГКС, значительное уменьшение выраженности симптомов и улучшение качества жизни.

Внедрение препарата Синкейро в рутинную практику расширяет возможности успешного лечения больных тяжелой неконтролируемой астмой. 🌟

³² Carr W.W., McDonald M., Meizlik M. Effect of intravenously administered reslizumab on spirometric lung age in patients with moderate-to-severe eosinophilic asthma // Allergy Asthma Proc. 2019. Vol. 40. P. 240–249.

ДуоРесп Спиромакс

будесонид + формотерол

- ✓ **Интуитивный ингалятор** для использования в реальной клинической практике¹
- ✓ **Подготовка дозы одним щелчком** – просто окройте крышку!²
- ✓ **Точное дозирование** от первой дозы и до последней!¹
- ✓ **На 24% ниже риск обострений и на 44% выше вероятность стабильности необходимого объема лечения астмы** в сравнении с оригинальным препаратом^{2,3,4}
- ✓ **Разрешен для поддерживающей терапии и купирования симптомов (MART)** при астме²



Формы выпуска:

160/4,5 мкг/доза – 120 доз №1 и №3;
320/9 мкг/доза – 60 доз №1

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торговое наименование: ДуоРесп Спиромакс. **Международное непатентованное наименование:** будесонид + формотерол. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированных. **Состав:** 1 доставленная доза содержит: действующие вещества: будесонид (микронизированный) 160 мкг/320 мкг, формотерола фумарата дигидрат (микронизированный) 4,5 мкг/9 мкг; вспомогательное вещество лактозы моногидрат 5 мг/10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство комбинированное (бета₂-адреностимулятик селективный + глюкокортикостероид местный). **Код АТХ:** R03AK07. **Показания для применения:** бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и β₂-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β₂-адреностимуляторами длительного действия); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ, симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ₂ < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами длительного действия). **Противопоказания для применения:** повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе; детский возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): туберкулез легких; грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания; тиреотоксикоз, феохромоцитоз, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников; неконтролируемая гипокалиемия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, удлинение интервала QT. **Способ применения и дозы** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): при БА ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза в качестве поддерживающей терапии – 1–2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4 ингаляций два раза в день. ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов – 2 ингаляции в сутки, по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза: 2 ингаляции два раза в сутки. Препарат ДуоРесп Спиромакс 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. При ХОБЛ: ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза – 2 ингаляции препарата два раза в день; ДуоРесп Спиромакс 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция препарата два раза в день. **Побочное действие** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): часто – головная боль, тремор, ощущение сердцебиения, кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки, раздражение глотки, кашель, хрипота, пневмония (у пациентов с ХОБЛ); нечасто – агрессия, психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушения сна, головокружение, нарушение зрения, тахикардия, тошнота, кровоподтеки, мышечные судороги; редко – реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (экзантема, крапивница, зуд, дерматит, ангиоэдема и анафилактическая реакция), гипокалиемия, аритмия (например, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия), бронхоспазм; очень редко – синдром Кушинга, адреналовая супрессия, замедление роста, понижение минеральной плотности костной ткани, гипергликемия, признаки или симптомы системных глюкокортикостероидных эффектов (включая гипопункцию надпочечников), депрессия, нарушения поведения, нарушения вкуса, катаракта и глаукома, стенокардия, удлинение интервала QT, колебания артериального давления (АД), парадоксальный бронхоспазм; с неизвестной частотой – центральная серозная нейропатия. **Срок годности:** 3 года. Срок годности препарата после вскрытия обертки из фольги – 6 месяцев. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-003678. **Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению, DUOR-RU-NP-00007**

1. Chrystyn H, et al. Int J Pharm 2015; 1:491:268-76; Canonica et al. J Aerosol Med Pulm Drug Del 2015; 28: 309-319. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата ДуоРесп Спиромакс. 3. Voorham J, et al. Real-World effectiveness evaluation of budesonide/formoterol Spiromax for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the UK. BMJ Open 2018; 8:e022051. 4. Roche N, et al. Poster presented at the ERS, Milan, Italy, 9-13 September 2017. Poster PA937.



Путь к долгосрочному контролю Т2-астмы (Type-2 asthma)

На симпозиуме ведущие российские эксперты представили результаты таргетной терапии бронхиальной астмы, обусловленной воспалением 2-го типа (Т2-астмы), с помощью дупилумаба – человеческого рекомбинантного моноклонального антитела, ингибирующего передачу сигналов интерлейкинов 4 и 13.



Член-корреспондент
РАН, д.м.н., профессор
С.Н. Авдеев

Симпозиум открыл заведующий кафедрой пульмонологии лечебной факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Сергей Николаевич АВДЕЕВ. Он подчеркнул, что в современной системе знаний о бронхиальной астме (БА) появляются новые концепции, термины и определения. И практикующий врач должен их знать. По данным статистики, БА – заболевание с глобальным бременем. В мире насчитывается 339,4 млн человек с БА¹. Согласно результатам эпидемиологических исследова-

Что нужно знать практикующему врачу о Т2-астме

ний, распространенность БА с 2006 по 2016 г. возросла на 17,5%². При этом у 23–56% пациентов заболевание остается неконтролируемым³.

БА – гетерогенное заболевание. Выделяют аллергический и неаллергический, эозинофильный и неэозинофильный фенотипы БА. Кроме того, БА подразделяют на обусловленную воспалением 2-го типа (Т2-астма) и не связанную с воспалением 2-го типа (не-Т2-астма). Особый интерес вызывает Т2-астма, ассоциируемая с эозинофильным и/или аллергическим фенотипом. Распространенность Т2-астмы среди пациентов с БА достигает 50–70%⁴.

Характер воспаления при Т2-астме обусловлен повышенной экспрессией цитокинов 2-го типа (Т2-цитокинов), к которым в первую очередь относятся интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13. Они играют главную роль в патогенезе воспаления 2-го типа, лежащего в основе развития Т2-астмы.

У каждого цитокина свои функции. Так, ИЛ-4 отвечает за активацию В-лимфоцитов и переключение син-

теза на изотип иммуноглобулина (Ig) E, а также направленную миграцию эозинофилов. ИЛ-5 влияет на активацию эозинофилов крови, их дифференцировку и выживание. Кроме того, ИЛ-5, как и обозначенные выше цитокины, влияет на направленную миграцию эозинофилов. В свою очередь ИЛ-13 стимулирует активацию В-лимфоцитов, влияет на гиперплазию бокаловидных клеток и гиперпродукцию слизи, сокращение и пролиферацию гладкомышечных клеток⁵.

С расширением знаний о патогенезе БА меняются подходы к ее лечению. Если ранее предполагалось, что в возникновении БА большую роль играет бронхоконстрикция, или бронхоспазм, то с начала XX в. появилась концепция воспалительного генеза БА. Сегодня выделяют кластеры, фенотипы и эндотипы БА. Это позволяет индивидуализировать подход к терапии с помощью таргетных препаратов.

Первые препараты биологической терапии для лечения БА появились в начале 2000-х гг. Первым одобренным биологическим пре-

¹ Global Asthma Network the Global Asthma Report 2018 // globalasthmareport.org/ Accessed August 2019.

² Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2017. Vol. 390. № 10100. P. 1211–1259.

³ Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004. Vol. 170. № 8. P. 836–844.

⁴ Peters M.C., Mekonnen Z.K., Yuan S. et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014. Vol. 133. № 2. P. 388–394.

⁵ Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat. Rev. Drug. Discov*. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

паратом для лечения тяжелой аллергической IgE-обусловленной БА был омализумаб. Позже были разработаны моноклональные антитела к молекуле ИЛ-5 меполизумаб и реслизумаб для лечения пациентов с тяжелой эозинофильной БА. В 2019 г. появился новый препарат, влияющий на ИЛ-4, – антагонист альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4R-альфа) дупилумаб. Действие дупилумаба направлено на каскад воспаления, опосредованный Т2-клетками. Препарат назначают пациентам с эозинофильным фенотипом БА и гормонозависимой БА. Дупилумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное

антитело IgG4, которое связывается с ИЛ-4R-альфа и ингибирует сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13. Таким образом, дупилумаб препятствует экспрессии цитокинов и хемокинов Т2-иммунного ответа и активации дополнительных провоспалительных сигнальных путей. Последние данные свидетельствуют о том, что механизм действия дупилумаба значительно шире, чем у предыдущих биологических молекул. Дупилумаб воздействует не только на механизм продукции IgE и эозинофильное воспаление дыхательных путей, но и на целый спектр мишеней, в том числе барьерную функцию эпителия, процес-

сы ремоделирования дыхательных путей, включая гиперплазию бокаловидных и гладкомышечных клеток. Показано, что терапия дупилумабом у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА и гормонозависимой астмой сопровождается улучшением функции легких, снижением частоты обострений и уровней Т2-биомаркеров (концентрация оксида азота (FeNO), общий IgE, эотаксин-3 плазмы, тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC)). На фоне терапии дупилумабом у пациентов с тяжелой БА улучшаются контроль заболевания и качество жизни⁶.

Главная авантюра в лечении астмы: полная отмена системных глюкокортикостероидов

Как отметил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова Александр Викторович ЕМЕЛЬЯНОВ, в настоящее время представления о терапии больных тяжелой БА претерпевают изменения. Появляются методы таргетной терапии, позволяющие облегчить судьбу тяжелых пациентов. Гормонозависимая БА – астма тяжелого течения. Для ее контроля требуется поддерживающее лечение пероральными глюкокортикостероидами (ГКС). Потребность в использовании пероральных ГКС при тяжелой

БА может быть обусловлена рядом показаний. Ингаляционные ГКС (ИГКС) не всегда достигают клеток-мишеней в дистальных отделах дыхательных путей. Кроме того, системные и ингаляционные ГКС могут действовать комплексно. Поэтому у некоторых больных с тяжелым течением БА и выраженным воспалением дыхательных путей назначение пероральных ГКС оправданно⁷. Частота назначения системных ГКС больным БА остается высокой. В США их постоянно получают 11–38% пациентов с тяжелой астмой⁸. Анализ данных американской программы SARP III показал, что системные ГКС принимают 22,4% взрослых и 13,5% детей



Профессор, д.м.н.
А.В. Емельянов

с БА⁹. В Европе эти препараты назначают 16–58% пациентов с тяжелой БА^{10,11}. Системные ГКС получают 45,8% некурящих больных тяжелой БА и 44,5% курящих. Инъекционные ГКС применяют 6,7% больных¹². Среди российских пациентов с тяжелой БА в 16% случаев имеет ме-

⁶ Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2486–2496.

⁷ Pavord I.D. Oral corticosteroid-dependent asthma: current knowledge and future needs // Curr. Opin. Pulm. Med. 2019. Vol. 25. № 1. P. 51–58.

⁸ Broder M.S., Raimundo K., Ngai K.M. et al. Cost and health care utilization in patients with asthma and high oral corticosteroid use // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2017. Vol. 118. № 5. P. 638–639.

⁹ Teague W.G., Phillips B.R., Fahy J.V. et al. Baseline features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) cohort: differences with age // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. Vol. 6. № 2. P. 545–554.

¹⁰ Maio S., Baldacci S., Bresciani M. et al. RiTA: the Italian severe/uncontrolled asthma registry // Allergy. 2018. Vol. 73. № 3. P. 683–695.

¹¹ Sweeney J., Brightling C.E., Menzies-Gow A. et al. Clinical management and outcome of refractory asthma in the UK from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry // Thorax. 2012. Vol. 67. № 8. P. 754–756.

¹² Shaw D.E., Sousa A.R., Fowler S.J. et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. № 5. P. 1308–1321.



сто гормонозависимая астма (доза 5–30 мг, средняя доза – 11 мг)¹³.

В настоящее время в России формируется регистр пациентов с тяжелой БА. По предварительным данным, около 10% взрослых больных тяжелой БА используют системные ГКС и относятся к пациентам, страдающим гормонозависимой БА.

Побочные эффекты длительного приема системных ГКС хорошо известны: развитие и осложнения сахарного диабета (СД), остеопороза, артериальной гипертензии, синдрома Иценко – Кушинга, миопатии и др.^{14, 15}

В британском наблюдательном масштабном исследовании пациенты были разделены на две группы (в каждой по 24 117 человек) – получавшие системные ГКС и не получавшие их в течение семи лет¹⁶. Большинство побочных эффектов ассоциировалось с кумулятивной дозой системных ГКС от 1 до <2,5 г. Исследователи сделали вывод, что кумулятивная доза этих препаратов от 1 до <2,5 г эквивалентна четырем курсам пероральных ГКС для лечения обострений БА на протяжении жизни.

Итак, значительная часть пациентов с астмой получают системные ГКС. Побочные эффекты могут возникать при использовании четырех и более курсов на протяжении жизни. При этом побочные эффекты зависят от дозы и могут проявляться в течение месяца от начала терапии. Врачи должны обследовать пациентов для выявления побочных эффектов системных ГКС.

Профессор А.В. Емельянов рассказал об эффективности и безопасности биологической терапии анти-ИЛ-4/13 при гормонозависимой БА. Он представил результаты многоцентрового двойного слепого плаце-

боконтролируемого исследования фазы III Liberty Asthma VENTURE, в котором приняли участие специалисты из 16 стран, в том числе сотрудники кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова¹⁷.

Дизайн исследования предусматривал скрининг и фазу оптимизации пероральных ГКС – период, когда можно изменить дозу системных ГКС. После этого 210 пациентов с тяжелой гормонозависимой БА были разделены на две группы – дупилумаба 300 мг один раз в две недели и соответствующего плацебо один раз в две недели. Базисная терапия во время наблюдения предполагала использование ИГКС в высокой дозе + второй препарат поддерживающей терапии.

Первичной конечной точкой считалось процентное снижение дозы пероральных ГКС (от исходного уровня до 24-й недели) при одновременном поддержании контроля астмы.

Ключевыми вторичными конечными точками служили:

- процент пациентов, достигших снижения дозы пероральных ГКС на 50% по сравнению с исходным уровнем при одновременном поддержании контроля БА;
- процент пациентов, достигших снижения дозы до <5 мг/сут при одновременном поддержании контроля БА;
- процент пациентов, не нуждавшихся в приеме пероральных ГКС при одновременном поддержании контроля астмы;
- количество тяжелых обострений БА за год;
- абсолютное изменение пребронходилатационного значения (преБД) объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с исходным значением;

- динамика оценки по опроснику ACQ-5 (от исходного уровня до 24-й недели).

Средний возраст возникновения БА составил 31 год, среднее преБД ОФВ₁ – 52%. Больные в среднем имели двухлетний опыт применения пероральных ГКС, оптимизированная средняя суточная доза которых на исходном уровне составляла 10–12 мг.

Дупилумаб статистически значительно снижал дозу пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе лечения в общей популяции. В группе дупилумаба потребность в пероральных ГКС снизилась на 70,1%, в группе плацебо – на 41,9%. Кроме того, дупилумаб статистически значительно повлиял на достижение вторичных конечных точек. 80% пациентов достигли снижения дозы пероральных ГКС на 50% и более, в 69% случаев дозу пероральных ГКС уменьшили до 5 мг/сут, у 48% пациентов отпала потребность в использовании этих препаратов. В группе плацебо аналогичные показатели составили 50, 33 и 25% соответственно.

Снижение потребности в пероральных ГКС в группе дупилумаба не зависело от исходного уровня эозинофилов крови. На фоне применения дупилумаба значительно снизилась частота тяжелых обострений у пациентов с широким диапазоном исходных уровней эозинофилов. Через 24 недели в группе дупилумаба тяжелые обострения астмы наблюдались на 59% реже, чем в группе плацебо. Кроме того, в группе дупилумаба статистически значимо улучшилась функция легких – прирост ОФВ₁ на 220 мл по сравнению с группой плацебо, несмотря на снижение дозы или полную отмену системных ГКС.

¹³ Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 12. С. 22–27.

¹⁴ Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E. et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 7. P. 1119–1124.

¹⁵ Fan H., Morand E.F. Targeting the side effects of steroid therapy in autoimmune diseases: the role of GILZ // Discov. Med. 2012. Vol. 13. № 69. P. 123–133.

¹⁶ Price D.B., Trudo F., Voorham J. et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study // J. Asthma Allergy. 2018. Vol. 11. P. 193–204.

¹⁷ Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2475–2485.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

В ходе исследования продемонстрированы благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость дупилумаба.

В исследование стероидсберегающего эффекта Liberty Asthma VENTURE включались пациенты с тяжелой гормонозависимой БА на основании клинических критериев, то есть без отбора по исходному уровню биомаркеров, характерных для воспаления 2-го типа. Исследователи сделали вывод, что

дупилумаб значительно сокращает потребность в пероральных ГКС, одновременно снижая количество тяжелых обострений БА и улучшая функцию легких. Препарат эффективен у пациентов с гормонозависимой БА независимо от исходного уровня эозинофилов крови или FeNO. Наиболее выраженные результаты имеют место при высоких значениях любого из этих биомаркеров. Дупилумаб хорошо переносится пациентами.

В заключение профессор А.В. Емельянов подчеркнул, что гормонозависимая астма – тяжелое заболевание, при котором часто наблюдаются серьезные побочные эффекты длительного использования системных ГКС. Биологическая терапия, в частности лечение дупилумабом, позволяет в большинстве случаев добиться снижения дозы или полной отмены системных ГКС без ухудшения течения БА.

Полеты во сне и наяву: данные реальной клинической практики применения дупилумаба

Заведующий отделением профпатологии и ВТЭ государственного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-пульмонолог Московской области, д.м.н., профессор Станислав Анатольевич ТЕРПИГОРЕВ ознакомил участников симпозиума с результатами исследования эффективности препарата дупилумаб у пациентов с тяжелой БА в реальной клинической практике. Он отметил, что эти данные подтверждают и дополняют результаты рандомизированных клинических исследований.

Результаты французского исследования показали, что около 90 000 пациентов страдают тяжелой БА. У них часто имеют место осложнения, такие как остеопороз, артериальная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и другие коморбидные состояния¹⁸.

Во Франции, как и во многих других странах, существует практика предоставления разрешения для исключительного доступа особых

групп пациентов к определенным лекарственным средствам до получения регистрационного удостоверения в случае, если эффективность и безопасность препаратов доказаны в регистрационных исследованиях. По запросу лечащего врача разрешение предоставляется Французским агентством по безопасности лекарственных средств и продуктов для здоровья (ANSM). Кроме того, на использование препарата требуется одобрение его производителя.

В 2017 г. ранний доступ к дупилумабу предоставили пациентам с тяжелой БА в рамках разрешения на временное применение препарата (ATU). Основанием послужило то, что у больных тяжелой БА, несмотря на высокоинтенсивное лечение различными препаратами, сохранялось тяжелое рецидивирующее течение с обострениями и/или развивались тяжелые побочные эффекты на фоне применения пероральных ГКС.

Программа персонального ATU была одобрена во Франции на период с сентября 2017 г. до января 2018 г. до момента получения регистрационного удостоверения в Европе. Разрешение было выдано 86 пациентам с тяжелой БА. При



Профессор, д.м.н.
С.А. Терпигорев

отборе пациентов T2-биомаркеры не учитывались. В программу не включались пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥ 1500 кл/мкл в предыдущие 12 месяцев.

До включения в исследование у пациентов сохранялись признаки тяжелой неконтролируемой БА, несмотря на ранее проведенную терапию.

Следует отметить, что пациенты могут быть исключены или не включены в рандомизированные клинические исследования по нескольким причинам. Так, только 9,8% больных тяжелой БА могли быть включены в рандомизированные клинические исследования в экспертном центре Великобритании¹⁹. Во Франции 73% пациентов не включают в исследования по несоответствию критериям обратимости обструк-

¹⁸ Bourdin A., Fabry-Vendrand C., Ostinelli J. et al. The Burden of severe asthma in France: a case-control study using a Medical Claims Database // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019. Vol. 7. № 5. P. 1477–1487.

¹⁹ Brown T., Jones T., Gove K. et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype // Eur. Respir. J. 2018. Vol. 52. № 6. pii: 1801444.



ции, 58% – по частоте обострений, 23% – по статусу курения²⁰.

Опыт применения препарата в условиях реальной/рутинной практики позволяет решить критически важный вопрос, действует ли лекарственное средство в условиях большей неоднородности характеристик пациентов, в различных медицинских учреждениях и условиях. Таким образом, практический опыт применения препаратов в условиях рутинной практики подтверждает, дополняет и расширяет результаты рандомизированных клинических исследований для лучшего понимания, как данные об эффективности транслируются в повседневную клиническую практику.

В обсуждаемом когортном исследовании DUPI-France 17 из 86 исходно включенных в него пациентов не получали лечение в течение трех месяцев, через три месяца 64 пациента завершили трехмесячный период исследования. Спустя шесть месяцев под наблюдением остался 61 пациент, через 12 месяцев – 51. Часть пациентов прекращали лечение по объективным и субъективным причинам и выбывали из исследования.

Дупилумаб вводили подкожно: 600 мг в первый день, затем по 300 мг каждые две недели в течение 12 месяцев.

В исследовании участвовали взрослые пациенты (средний возраст – 51 год) со средним индексом массы тела (ИМТ) 27 кг/м². Среди них 50% были курильщиками на момент проведения исследования или в прошлом. Большинство больных имели коморбидные заболевания, такие как ГЭРБ, остеопороз, назальный полипоз, артериальная гипертензия, непереносимость аспирина, СД, депрессия, атопический дерматит. Все больные получали ИГКС 1200 мкг/сут. 73,4% пациентов продолжали получать системные ГКС ежедневно. Доза преднизолона составила в среднем 20 мг/сут.

11,7% пациентов получали различные иммуносупрессивные препараты, 95% – длительно действующие бета-агонисты (ДДБА), 17,7% – азитромицин. Большинство пациентов до включения в исследование получали лечение моноклональными антителами: омализумаб (83,9%) и меполизумаб (16,7%). Четверем пациентам была проведена бронхиальная термопластика.

В среднем у пациентов за предыдущий год зафиксировано четыре обострения БА, за последние 12 месяцев 28 (43,7%) больных были госпитализированы. Средний уровень контроля БА по АСТ (Asthma Control Test) составил 14 и указывал на неконтролируемую БА. Согласно функциональным тестам, у пациентов имелись признаки нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу, сниженные значения ОФВ₁. Уровень общего IgE превышал норму. В половине случаев уровень эозинофилов составил 150 кл/мкл и выше.

Для оценки контроля БА и эффективности терапии применяли АСТ (Asthma Control Test) и GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness). Согласно глобальной системе оценки эффективности лечения (GETE), наступление контроля БА и хорошая динамика течения заболевания соответствуют одному баллу, хорошая динамика и выраженное улучшение состояния – двум баллам, умеренная динамика, заметное, но ограниченное улучшение состояния – трем, неудовлетворительная динамика, отсутствие заметных изменений – четырем, ухудшение состояния – пяти баллам.

В исследовании дупилумаб значительно улучшил оценку по АСТ к третьему месяцу терапии. К шести месяцам терапии улучшение сохранялось. Через 12 месяцев оценка по АСТ составила 22 балла (разница от исходной величины 8,5 балла). При этом у 25% пациентов к третьему месяцу терапии уровень контроля

превысил 20 баллов. К 12-му месяцу терапии процент таких пациентов достиг 51.

Частота обострений БА – важная характеристика эффективности терапии. Дупилумаб значительно снижал частоту обострений и улучшал функцию легких после 12 месяцев лечения. Исходно у пациентов было зафиксировано четыре обострения в год, после 12 месяцев терапии дупилумабом – одно. Кроме того, применение дупилумаба позволило уменьшить дозу пероральных ГКС. В среднем к 12-му месяцу терапии доза была снижена с 20 до 6 мг/сут без ухудшения состояния пациентов. Примерно 50% больных прекратили прием пероральных ГКС к 12-му месяцу терапии дупилумабом.

На фоне терапии снизились также дозы ИГКС. Исходно пациенты получали в среднем 1200 мкг/сут, а через три месяца доза была снижена до 1000 мкг/сут и сохранялась на протяжении последующих месяцев терапии без ухудшения состояния пациентов.

По мнению врача (GETE), отличный или хороший эффект лечения через три месяца от его начала наблюдался у 60% пациентов, через 12 месяцев – у 78%.

В ходе наблюдения исследователи обратили внимание на один важный момент: в данной когорте пациентов нередко встречается эозинофилия. У 25% пациентов зарегистрировано увеличение количества эозинофилов крови – 1500 кл/мкл и выше. Однако гиперэозинофилия не сопровождалась ухудшением клинической симптоматики и не приводила к отмене терапии. Более того, у пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 1500 кл/мкл и пациентов, у которых уровень эозинофилов был меньше указанного, наблюдался сходный эффект от терапии.

Проанализировав полученные данные, исследователи пришли к выводу, что клинические эффекты (по ОФВ₁, оценке АСТ, использованию

²⁰ Pahus L., Alagha K., Sofalvi T. et al. External validity of randomized controlled trials in severe asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. Vol. 192. № 2. P. 259–261.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

и дозе пероральных ГКС, проценту GETE 1–2 балла) через 12 месяцев не менялись в зависимости от исходного количества эозинофилов крови. Предыдущее лечение препаратами моноклональных антител к IgE или ИЛ-5 не влияло на исходы лечения дупилумабом.

Подводя итог, профессор С.А. Терпигорев подчеркнул, что результаты исследования дупилумаба в условиях реальной клинической практики подтвердили его эффективность и безопасность у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. Дупилумаб значимо

улучшал контроль БА и функцию легких, уменьшал частоту обострений и потребность в пероральных ГКС. Эти данные согласуются с данными об эффективности и безопасности, полученными в клинических рандомизированных широкомасштабных исследованиях.

Нужно ли платить за перевес на пути к дополнительному контролю Т2-астмы?

По словам заведующей кафедрой аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), д.м.н., профессора Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ, большие БА нередко имеют избыточный вес. Как известно, избыточная масса тела негативно отражается на контроле БА. Имеются также данные, подтверждающие снижение эффективности терапии, в частности биологическими препаратами, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Ожирение – фактор, ассоциируемый с большей тяжестью астмы, недостаточным контролем заболевания и ответом на ИГКС.

В ряде клинических исследований изучали эффективность биологической терапии у больных тяжелой БА. Так, в международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании фазы III Liberty Asthma QUEST, в котором участвовали и сотрудники кафедры аллергологии и иммунологии РМАНПО, оценивали эффективность дупилумаба при неконтролируемой персистирующей БА²¹.

В исследование было включено свыше 1900 пациентов с неконтролируемой персистирующей БА (несмотря на применение средних и высоких доз ИГКС в сочетании с одним или двумя дополнительными базисными препаратами). При

включении пациентов в исследование сведения о каких-либо заранее установленных биомаркерах не учитывались.

Первичной целью исследования стала оценка эффективности дупилумаба, вторичными – оценка безопасности, переносимости и влияния препарата на исходы, сообщаемые пациентами (PRO – patient reported outcomes).

Основные критерии включения:

- возраст ≥ 12 лет;
- использование ИГКС в средней или высокой дозе + один-два дополнительных препарата базисной терапии;
- преБД $\text{ОФВ}_1 \leq 80\%$ от должного у взрослых, $\text{ОФВ}_1 \leq 90\%$ – у подростков;
- степень обратимости $\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$;
- оценка по опроснику контроля астмы, состоящему из пяти вопросов (АСQ-5), $\geq 1,5$ при скрининге и исходном обследовании;
- обострение БА за последний год и, как следствие, госпитализация и обращение за неотложной помощью.

Минимальные требования к исходным уровням эозинофилов крови или любым другим Т2-биомаркерам отсутствовали.

Пациенты были разделены на группы дупилумаба 200 или 300 мг подкожно один раз в две недели и соответствовавшего по объему плацебо (инъекции один раз в две недели). Исследование продол-



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

жалось 52 недели с последующим наблюдением до 64-й недели или переходом в открытое продолженное исследование.

Среди исходных характеристик пациентов прежде всего следует отметить высокий процент больных (51%), получавших высокие дозы ИГКС и ДДБА. В большинстве случаев отмечались сниженный ОФВ_1 , выраженное нарушение контроля, повышенный ИМТ. Кроме того, имели место в среднем два тяжелых обострения БА за прошедший год. У большинства пациентов, включенных в исследование, БА сопутствовали заболевания, в основе которых лежало Т2-воспаление. Например, текущее atopическое/аллергическое заболевание (аллергический ринит, назальный полипоз, хронический риносинусит, atopический дерматит) зарегистрировано у 82% пациентов²².

На фоне применения дупилумаба статистически значимо снизилась частота тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой

²¹ Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F. et al. Liberty asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma // Adv. Ther. 2018. Vol. 35. № 5. P. 737–748.

²² Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2486–2496.

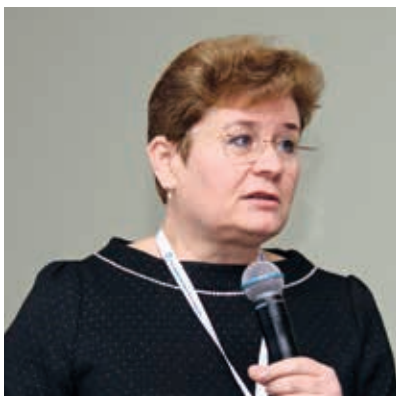


персистирующей БА средней и тяжелой степени. Дупилумаб в дозе 200 мг способствовал уменьшению частоты тяжелых обострений БА на 48%, а в дозе 300 мг – на 46% по сравнению с плацебо. При этом терапия дупилумабом приводила к уменьшению частоты тяжелых обострений БА независимо от их частоты в анамнезе пациентов. На фоне лечения дупилумабом статистически значимо сократилась частота тяжелых обострений, требовавших госпитализации или неотложной помощи.

Дупилумаб статистически значимо улучшил контроль БА по опроснику ACQ-5 к 24-й неделе. Показано статистически значимое улучшение контроля астмы, качества жизни, утренних и вечерних симптомов по оценке пациента.

Эффекты лечения были схожими для обеих доз дупилумаба (200 и 300 мг). Эффективность не зависела от уровня эозинофилов крови или FeNO. Дупилумаб показал хорошую переносимость и безопасность. Субанализ данных исследования QUEST был посвящен оценке

эффективности терапии дупилумабом в отношении частоты обострений и функции легких у пациентов с неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения в зависимости от ИМТ. Больных разделили на группы в зависимости от ИМТ (< 25 кг/м², 25–30 кг/м² и ≥ 30 кг/м²). Показано, что дупилумаб значимо снижает частоту тяжелых обострений БА в течение 52 недель терапии и улучшает преБД ОФВ₁ во всех группах пациентов независимо от исходного ИМТ.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА акцентировала внимание участников симпозиума на биомаркерах Т2-астмы. Долгое время в медицинской практике существовал только один дифференциальный диагностический критерий для выявления БА: наличие эозинофилии и бронхообструктивного синдрома. Позже стало понятно, что астма может ассоциироваться не только с эозинофильным воспалением, но и с другими воспалительными механизмами. Сегодня известно, что большинство пациентов с БА имеют Т2-астму, характеризующуюся Т2-воспалением²³.

Багаж знаний о биомаркерах Т2-астмы

Биомаркерами Т2-воспаления являются эозинофилы крови и мокроты, общие IgE/аллергенспецифические IgE сыворотки, уровень FeNO в выдыхаемом воздухе и периостин сыворотки. Используют также биомаркеры хемотаксиса – эотаксин-3 плазмы (CCL26) и тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC) сыворотки крови. Однако ни один биомаркер полностью не отражает процессы, лежащие в основе Т2-воспаления у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА.

Ключевыми биомаркерами Т2-воспаления традиционно считаются уровни эозинофилов, FeNO в выдыхаемом воздухе и уровень общего и аллергенспецифического IgE^{24,25}.

В развитии Т2-воспаления участвует ряд ключевых клеток. Главную роль в патогенезе воспаления 2-го типа, лежащего в основе развития Т2-астмы, играют Т2-цитокины ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5.

В исследованиях дупилумаба фазы 3 QUEST и VENTURE оценивали изменения уровней биомаркеров Т2-воспаления, таких как общий IgE сыворотки, FeNO, эотаксин-3. В исследовании QUEST пациентов включали

независимо от уровней биомаркеров Т2-воспаления. Тем не менее проводились дополнительные анализы эффективности дупилумаба у пациентов различных популяций, выделенных на основании исходного уровня эозинофилов, IgE, наличия или отсутствия признаков аллергической БА.

Оказалось, что медиана абсолютного изменения уровней FeNO в выдыхаемом воздухе по сравнению с исходными значениями уже после первой инъекции дупилумаба существенно отличается в лечебных группах и группах плацебо. На фоне применения дупилумаба отмечалось стойкое статистически значимое снижение уровней FeNO во время 52-недельного периода лечения по сравнению с плацебо^{6,17,22,26}.

Кроме того, в отличие от группы плацебо в группе дупилумаба отмечалось постепенное и статистически значимое снижение уровней общего IgE в сыворотке во время 24- и 52-недельного периода лечения. У пациентов, получавших дупилумаб, зафиксировано быстрое и стойкое статистически значимое снижение уровней эотаксина-3 в плазме во время 24- и 52-недельного периода лечения.

²³ Seys S.F., Scheers H., Van den Brande P. et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients // *Respir. Res.* 2017. Vol. 18. № 1. P. 39.

²⁴ McGregor M.C., Krings J.G., Nair P., Castro M. Role of biologics in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol. 199. № 4. P. 433–445.

²⁵ Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017. Vol. 9. № 1. P. 3–14.

²⁶ Wenzel S.E., Pavord I., Zhang B. et al. Type 2 biomarkers associated with dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma enrolled in the phase 3 study LIBERTY ASTHMA QUEST // *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 197. A5949.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

Установлено, что при использовании дупилумаба у пациентов с исходными уровнями эозинофилов ≥ 150 кл/мкл статистически значимо снижается частота тяжелых обострений БА и улучшается функция легких. В течение периода наблюдения на фоне терапии дупилумабом 200 и 300 мг частота тяжелых обострений БА снижалась на 48 и 46% соответственно по сравнению с плацебо. Дупилумаб имел преимущество перед плацебо и по динамике ОФВ₁.

У пациентов с исходно нормальным уровнем эозинофилов < 150 кл/мкл не зафиксировано статистически достоверной разницы между лечебной группой и группой сравнения. Оценка частоты тяжелых обострений в зависимости от исходного уровня эозинофилов показала, что, чем интенсивнее воспаление, тем выше эффективность дупилумаба. Этот факт подтверждает значимость правильного отбора пациентов для назначения терапии.

При использовании дупилумаба у пациентов с высокими исходными уровнями FeNO (≥ 25 ppb) статистически значимо снижалась частота обострений БА и улучшалась функция легких.

Благодаря исследованию QUEST данные об эффективности дупилумаба расширились. Использование дупилумаба у пациентов с БА сопровождалось снижением уровней биомаркеров T2-воспаления (FeNO, общий сывороточный IgE, TARC и эотаксин-3). Целью дополнительных субанализов стала оценка влияния исходного уровня общего IgE на снижение обострений на фоне терапии дупилумабом, а также оценка эффективности препарата в улучшении функции легких при неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения аллергического и неаллергического фенотипов.

Показано, что снижение частоты тяжелых обострений во всех выделенных на основании исходного уровня IgE подгруппах пациентов при лечении дупилумабом статистически значимо²⁷.

Терапия дупилумабом сопровождалась улучшением преБД ОФВ₁ на 12-й и 52-й неделе применения у пациентов с неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения с признаками аллергической астмы и при их отсутствии²².

Таким образом, терапия дупилумабом 200 или 300 мг один раз в две недели

сопровождалась значимым снижением годовой частоты обострений у пациентов с БА среднетяжелого и тяжелого течения во всех выделенных на основании исходного уровня IgE подгруппах, у пациентов с исходными уровнями эозинофилов ≥ 150 кл/мкл и исходными повышенными уровнями FeNO в выдыхаемом воздухе. Кроме того, у этих пациентов на фоне применения дупилумаба улучшалась функция легких. При неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения как с признаками аллергической астмы, так и в их отсутствие на протяжении 52 недель терапии применение дупилумаба ассоциировалось с улучшением пре- и постБД ОФВ₁. Выраженность данного эффекта была сопоставима у пациентов с аллергической БА и пациентов без таковой. Значимое улучшение функции легких было достигнуто к 12-й неделе и сохранялось до 52-й недели терапии^{6,26,27}. Резюмируя сказанное, профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что использование основных биомаркеров T2-воспаления позволяет не только определить эндотип БА, но и прогнозировать эффективность терапии.

Функция легких у пациентов с тяжелой астмой: объем имеет значение

Профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Заурбек Рамазанович АЙСАНОВ рассказал о влиянии биологической терапии на функцию легких у пациентов с тяжелой БА.

Снижение функции легких при БА обусловлено нарушением проходимости дыхательных путей, гиперреактивностью бронхов и хроническим воспалением дыхательных путей. К снижению функции легких и ОФВ₁ приводят также частые и/или тяжелые

обострения БА, связанные с плохим контролем заболевания. В свою очередь T2-воспаление и ремоделирование дыхательных путей способствуют нарушению функции легких и развитию тяжелых обострений^{28,29}.

Как известно, клиническую картину БА во многом характеризуют гиперреактивность и бронхиальная обструкция. Обратимость бронхиальной обструкции оценивают с помощью спирометрии после пробы с бронходилататором. При этом увеличение ОФВ₁ после ингаляции свидетельствует об обратимой бронхиальной обструкции, характерной для БА. Обратимость бронхиальной обструк-



Профессор, д.м.н.
З.Р. Айсанов

ции – один из критериев постановки диагноза БА. Сказанное относится и к гиперреактивности дыхательных путей. Симптомы БА обусловлены гиперреактивностью бронхов в ответ

²⁷ Carr W., Jackson D.J., Corren J. et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma by immunoglobulin E levels at baseline // Eur. Res. J. 2019. Vol. 54. PA536.

²⁸ Dougherty R.H., Fahy J.V. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. № 2. P. 193–202.

²⁹ Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // Nat. Rev. Immunol. 2015. Vol. 15. № 1. P. 57–65.



на внешние стимулы. Для выявления гиперреактивности дыхательных путей проводится тест с использованием постепенно повышающейся концентрации провокационного агента. Бронхоконстрикция, возникающая при малых концентрациях ингалируемого метахолина, говорит о наличии гиперреактивности дыхательных путей и служит критерием, подтверждающим диагноз БА.

Естественное возрастное снижение функции легких значительно выше среди пациентов с БА³⁰. При этом низкий ОФВ₁ является значимым предиктором будущих обострений БА. У пациентов с БА с исходным ОФВ₁ < 50% от должного значения значительно повышается риск обострений³¹.

Кроме того, низкий ОФВ₁ ассоциируется с повышенным риском смертельного исхода у больных с БА³². При частых тяжелых обострениях БА у пациентов снижается функция легких^{33,34}.

Исследования функции легких у пациентов с БА показали, что тяжелые обострения астмы сопровождаются ускорением снижения ОФВ₁ и обратимости обструкции. Поэтому обострения БА могут иметь долгосрочные неблагоприятные последствия в отношении функции внешнего дыхания. Появление необратимого компонента бронхиальной обструкции при БА значительно ухудшает течение заболевания и его прогноз³⁵.

В снижении легочной функции у пациентов с БА большую роль играет коморбидность. Так, БА с сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом сопровождается значительным снижением функции легких. Это касается показателей ОФВ₁, индекса Тиффно (ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких)³⁶.

Таким образом, представленные данные подтверждают взаимосвязь между нарушением функции легких и тяжелыми обострениями БА. Т2-воспаление обуславливает патологические изменения в легких при БА – обструкцию дыхательных путей и нарушение функции легких. В дыхательных путях происходят Т2-опосредованные патофизиологические эффекты:

- пролиферация и сократимость гладкомышечных клеток;
 - субэпителиальный фиброз и отложение коллагена;
 - формирование воспалительного инфильтрата;
 - гиперплазия бокаловидных клеток, гиперпродукция слизи;
 - дисфункция эпителиального барьера;
 - утолщение базальной мембраны^{37,38}.
- Среди обратимых эффектов можно отметить воспалительный инфильтрат, гиперплазию бокаловидных клеток, бронхоспазм. К необратимым, плохо поддающимся лекарственной терапии эффектам относятся утолщение базальной мембраны, субэпи-

телиальный фиброз и отложение коллагена.

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии существенно повысило информативность исследований дыхательных путей при БА. Применение метода мультidetекторной компьютерной томографии позволяет определить степень гиперсекреции и закупорки бронхов слизью при БА. Закупорка слизи способствует снижению функции легких у больных БА со значительным снижением ОФВ₁. Гиперпродукция слизи приводит к обструкции дыхательных путей^{39,40}.

Пролиферация гладкомышечных клеток приводит к увеличению их сократимости и обструкции дыхательных путей. Пролиферация гладкомышечных клеток сопровождается гиперплазией/гипертрофией клеток, связана с тяжестью БА и является важным компонентом структурных изменений дыхательных путей при БА. Предполагается, что пролиферация гладкомышечных клеток – основной фактор, определяющий бронхоконстрикцию и степень бронхиальной гиперреактивности^{38,39}. В свою очередь субэпителиальный фиброз приводит к необратимости бронхиальной обструкции, утолщению стенок дыхательных путей и связан со степенью тяжести астмы. При этом механизмы, приводящие к фиброзу дыхательных путей, также обусловлены их воспалением⁴¹.

³⁰ Lange P, Parner J, Vestbo J. et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 17. P. 1194–1200.

³¹ Khan A., Kamat S., Eckert L. et al. Impact of baseline eosinophils on future exacerbations in patients with moderate-to-severe asthma // Ann. Allergy Immunol. 2018. Vol. 121. № 5. Suppl. P. S44.

³² 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. Vol. 143. № 6. P. 1649–1655.

³³ Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma // Eur. Respir. J. 2007. Vol. 30. № 3. P. 452–456.

³⁴ O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J. et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 179. № 1. P. 19–24.

³⁵ Matsunaga K., Hirano T., Oka A. et al. Progression of irreversible airflow limitation in asthma: correlation with severe exacerbations // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015. Vol. 3. № 5. P. 759–764.

³⁶ Bilodeau L., Boulay M.E., Prince P. et al. Comparative clinical and airway inflammatory features of asthmatics with or without polyyps // Rhinology. 2010. Vol. 48. № 4. P. 420–425.

³⁷ Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // Nat. Rev. Drug. Discov. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

³⁸ Mauad T., Bel E.H., Sterk P.J. Asthma therapy and airway remodeling // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. № 5. P. 997–1009.

³⁹ Doeing D.C., Solway J. Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma // J. Appl. Physiol. 2013. Vol. 114. № 7. P. 834–843.

⁴⁰ Dunican E.M., Elicker B.M., Gierada D.S. et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction // J. Clin. Invest. 2018. Vol. 128. № 3. P. 997–1009.

⁴¹ Bergeron C., Al-Ramli W., Hamid Q. Remodeling in asthma // Proc. Am. Thorac. Soc. 2009. Vol. 6. № 3. P. 301–305.

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³
Дупиксент®
(дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

до **81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

до **48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁵

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

до **480** мл

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с ЭОЗ > 300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁴

Реклама

ЭОЗ – эозинофилы; кл/мкл – клеток в микролитре; к2н – каждые 2 недели; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al, Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial, Lancet, 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients, GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v2.0, Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al, Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al, Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумabu или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.DUP.19.05.0717 Май 2019

SANOFI GENZYME

Дупиксент®
(дупилумаб)



Как уже отмечалось, основными медиаторами T2-воспаления являются ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Они обладают уникальными и частично перекрывающимися функциями, в том числе в отношении компонентов, влияющих на ремоделирование легких. Так, ИЛ-4 способствует дифференцировке Th2-клеток. ИЛ-13 влияет на гиперпродукцию слизи, гиперплазию бокаловидных клеток, пролиферацию гладких мышц дыхательных путей, гиперреактивность дыхательных путей, бронхоконстрикцию. ИЛ-13 напрямую и косвенно задействован в развитии фиброза посредством трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета). Согласно экспериментальным данным, антагонисты TGF-бета снижают ИЛ-13-индуцированное образование коллагена у мышей⁴². ИЛ-13 индуцирует сократимость и пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей. При бронхиальной обструкции большое значение имеют нарушения кальциевого гомеостаза. ИЛ-13 *in vitro* статистически значимо увеличивает приток ионов кальция в гладкомышечные клетки дыхательных путей человека⁴³. Кроме того, ИЛ-13 вносит вклад в патфизиологические структурные изменения эпителия и подслизистого слоя дыхательных путей. ИЛ-13 способствует увеличению толщины гладкой мускулатуры, метаплазии бокаловидных клеток, влияет на субэпителиальный фиброз, десквамацию эпителия, ангиогенез, увеличение объема бронхиальных желез^{38,44}. Итак, ИЛ-4 и ИЛ-13 играют основную роль в ремоделировании дыхательных путей. Поэтому они служат основными мишенями терапии БА, обусловленной иммунным ответом 2-го типа. Дупилумаб в клинических исследованиях доказал эффективность в отношении функции легких у пациентов с неконтролируемой БА. В исследовании QUEST применение дупилумаба

сопровождалось значительным увеличением ОФВ₁ уже ко второй неделе терапии. Улучшение функции легких сохранялось на протяжении 52 недель терапии. При этом улучшение показателей ОФВ₁ на фоне дупилумаба отмечалось у пациентов не только с уровнем эозинофилов >150 кл/мкл, но и с уровнем >300 кл/мкл. Показано, что дупилумаб статистически значимо улучшает функцию легких у пациентов с FeNO₂₅ ≥ 25 ppb²².

Докладчик подчеркнул, что мелкие бронхи – часть респираторного тракта, участвующая не только в проведении воздуха, но и газообмене. Терапия дупилумабом способствует восстановлению функции малых дыхательных путей у пациентов с неконтролируемой БА.

В исследовании VENTURE под влиянием терапии дупилумабом улучшалась функция легких, несмотря на снижение дозы пероральных ГКС. Отмечалось увеличение преБД ОФВ₁ на 220 мл по сравнению с плацебо к 24-й неделе терапии дупилумабом. Кроме того, у пациентов значительно снижалась частота обострений¹⁷.

В заключение профессор З.Р. Айсанов прокомментировал клинический случай применения дупилумаба. У пациентки 39 лет с неконтролируемой тяжелой БА в анамнезе был неадекватный ответ на терапию биологическими препаратами. Ей назначили терапию дупилумабом 300 мг каждые две недели. В течение пятимесячной терапии дупилумабом у больной отмечались улучшение контроля астмы, снижение закупорки бронхов густками слизи и обструкции дыхательных путей по данным магнитно-резонансной томографии. Снизились уровни T2-биомаркеров в крови и нормализовалась легочная вентиляция.

Очевидно, что при обследовании и лечении пациентов с БА необходимо учитывать нарушение легочной функции ввиду значительного клинического бремени. Сопутствующие забо-

левания верхних дыхательных путей, такие как хронический полипозный риносинусит, ассоциируются с более выраженным нарушением функции внешнего дыхания. T2-воспаление обуславливает патологические изменения при БА, которые приводят к обструкции дыхательных путей и нарушению легочной функции. Терапия дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой неконтролируемой БА позволяет снизить дозу или отменить прием пероральных ГКС при одновременном уменьшении частоты тяжелых обострений и улучшении легочной функции у пациентов с гормонозависимой астмой.

Подводя итог, профессор З.Р. Айсанов отметил, что благодаря своим уникальным эффектам современная биологическая терапия позволяет обеспечивать устойчивое улучшение функции легких и уменьшение каскада T2-воспаления у больных тяжелой БА.

Заключение

Интерлейкины 4 и 13 считаются центральными сигнальными молекулами в патогенезе T2-воспаления. Дупилумаб (Дупиксент®) – человеческое рекомбинантное моноклональное антитело IgG4, которое связывается с ИЛ-4R-альфа субъединицей и блокирует сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13.

Как показали результаты многоцентровых клинических исследований, дупилумаб снижает потребность в пероральных ГКС, уменьшает количество тяжелых обострений БА и улучшает функцию легких у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения, а также у больных гормонозависимой астмой. На фоне терапии дупилумабом достигается контроль БА и повышается качество жизни пациентов. Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности. 🌟

⁴² Lee C.G., Homer R.J., Zhu Z. et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1) // J. Exp. Med. 2001. Vol. 194. № 6. P. 809–821.

⁴³ Risse P.A., Jo T., Suarez F. et al. Interleukin-13 inhibits proliferation and enhances contractility of human airway smooth muscle cells without change in contractile phenotype // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2011. Vol. 300. № 6. P. L958–L966.

⁴⁴ Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters // Cell Tissue Res. 2017. Vol. 367. № 3. P. 551–569.



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту



Рег. уд. Р N 000089/01
Пер. уд. ЛП-001503

ГРИППФЕРОН®

КАПЛИ И СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ

*интерферон альфа-2b
человеческий рекомбинантный*

- Профилактика и лечение гриппа и респираторных вирусных инфекций у детей с рождения и взрослых, включая беременных женщин

ГРИППФЕРОН® с лоратадином

МАЗЬ НАЗАЛЬНАЯ

интерферон альфа-2b + лоратадин

- Профилактика и лечение гриппа и респираторных вирусных инфекций у взрослых, в том числе и с аллергическим ринитом

Рег. уд. ЛП-002425

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. уд. Р N 002902/01

ГЕРПФЕРОН®

МАЗЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

интерферон альфа-2b + ацикловир + лидокаин

- Лечение первичных и рецидивирующих герпетических поражений кожи и слизистых оболочек
- Лечение генитального и опоясывающего герпеса
- Снижение зуда и болевых ощущений

Рег. уд. Р N 003324/01

АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

интерферон альфа-2b + лоратадин

- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита



НОВЫЙ ПОДХОД
К ЛЕЧЕНИЮ
АЛЛЕРГИИ!

Рег. уд. ЛП-000656

АЛЛЕРГОФЕРОН® бета

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ

интерферон альфа-2b + бетаметазон

- Новая оригинальная комбинация
- Лечение сезонного аллергического ринита и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения

Рег. уд. ЛП-002999

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru



РЕКЛАМА

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Назаваль®

Весна без аллергии!



Реклама

Назальный спрей для экстренной и постоянной защиты от аллергии

ООО «Замбон Фарма», 119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17, тел.: +7(495) 933-38-30/32, факс: +7(495) 933-38-31, www.zambon.ru РУ №ФСЗ 2008/02844 от 18.03.2013

www.nazaval.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОБРАТИТЬСЯ К ВРАЧУ

Zambon
1906