

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

29
2014

пульмонология
и оториноларингология № 2

Клиническая эффективность

Тиотропия бромид: персонализированный
подход к лечению астмы

Эффективность омализумаба
при тяжелой бронхиальной астме

Обзор

Влияние обострений на течение ХОБЛ

Алгоритм терапии аллергического
риносинусита с назальным полипозом

Лекции для врачей

Отогенные внутричерепные осложнения:
новые подходы к диагностике и лечению





Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе
**XXIV Национального конгресса
по болезням органов дыхания**

Конгресс состоится в г. Москве
с 14 по 17 октября 2014 г.

**Организаторы
конгресса:**

Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2014 год)

Место проведения

г. Москва, площадь Европы, д. 2
Деловой центр,
гостиница «Славянская»

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

**Президент конгресса – профессор А.И. Синопальников,
вице-президент – профессор В.П. Колосов**

**Заявки на участие в научной программе (не позднее 1 июня 2014 г.)
pulmo2012@mail.ru, rropulmo@mail.ru**

тел. 8 (495) 940-6331, www.pulmonology.ru (правила оформления заявки размещены на сайте)

ТЕЗИСЫ. Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.pulmonology.ru не позднее 30 июля 2014 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ. В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором), необходимо до 25 сентября 2014 г. прислать по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС.

Регистрационный взнос до 1 августа 2014 г. составляет 2000 рублей, после 1 августа – 2500 рублей.

Регистрационный взнос для действующих членов Российского респираторного общества до 1 августа 2014 г. составляет 1000 рублей, после 1 августа – 2000 рублей.

Регистрационный взнос для студентов и ординаторов до 1 августа 2014 г. составляет 500 рублей, после 1 августа – 900 рублей.

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

По вопросам регистрации:

regpulmo@yandex.ru, тел. (843) 526-5332

Для бронирования номеров:

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

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ. Заявки на участие в постерной сессии присылать pulmo2012@mail.ru до 1 октября 2014 г.

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

ВЫСТАВКА. В рамках работы конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп. Заявки на участие в выставке принимаются до 20.09.2014 по тел.: (495) 730-56-49, 8 910 465-1906, exporulmo@mail.ru



Эффективная
фармакотерапия. 29/2014.
Пульмонология
и оториноларингология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Пульмонология и оториноларингология»

А.А. ВИЗЕЛЬ

В.В. ВИШНЯКОВ

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

С.Я. КОСЯКОВ

Н.М. НЕНАШЕВА

М.А. ПАНЯКИНА

Е.В. ПЕРЕДКОВА

В.И. ПОПАДЮК

Е.Ю. РАДЦИГ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Пульмонология и оториноларингология»

А. КАРПЕНКО (pulmomed@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Л. КОРОЛЕВА, Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.efitj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клиническая эффективность

Н.М. НЕНАШЕВА

Новые возможности достижения контроля астмы
с помощью тиотропия бромида

4

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ

Ингаляционные глюкокортикостероиды и их комбинация
с пролонгированными симпатомиметиками в достижении контроля
над бронхиальной астмой

14

Обзор

Н.М. НЕНАШЕВА

Омализумаб в терапии тяжелой бронхиальной астмы

24

С.Н. АВДЕЕВ

Значение обострений для пациентов с ХОБЛ

36

С.Я. КОСЯКОВ, Е.В. ПЧЕЛЕНОК

Анализ современных принципов лечения
аллергического риносинусита с назальным полипозом

42

Е.В. ПЕРЕДКОВА, М.В. АНУФРИЕВА

Особенности течения аллергических респираторных заболеваний
у беременных

46

Лекции для врачей

О.С. ДРОБИК

Аллергический ринит: современные подходы к диагностике и терапии

54

С.Я. КОСЯКОВ, Е.В. НОСУЛЯ, Б. ПЕРИЧ

Основные направления в лечении отогенных внутричерепных осложнений

60

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

for Pulmonology & Otorinolaryngology

N.P. KNYAZHESKAYA,

S.Ya. KOSYAKOV,

N.M. NENASHEVA,

M.A. PANYAKINA,

Ye.V. PEREDKOVA,

V.I. POPADYUK,

Ye.Yu. RADTSIG,

V.V. VISHNYAKOV,

A.A. VIZEL

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

A. KARPENKO,

pulmomed@webmed.ru

Contents

Clinical efficacy

- N.M. NENASHEVA
New opportunities in achieving asthma control with the use of tiotropium bromide 4
- N.P. KNYAZHESKAYA
Inhaled glucocorticosteroids (ICS) and combinations of ICS and long-acting sympathomimetics for achieving asthma control 14

Review

- N.M. NENASHEVA
Omalizumab in therapy of severe bronchial asthma 24
- S.N. AVDEEV
Importance of relapses in COPD patients 36
- S.Ya. KOSYAKOV, E.V. PCHELENOK
Analysis of modern curative principles in treatment of allergic rhinosinusitis with nasal polyposis 42
- Ye.V. PEREDKOVA, M.V. ANUFRIEVA
Features of allergic respiratory diseases in pregnant women 46

Clinical lectures

- O.S. DROBIK
Allergic rhinitis: modern approaches to diagnostics and therapy 54
- S.Ya. KOSYAKOV, Ye.V. NOSULYA, B. PERICH
Main directions in the treatment of otogenic intracranial complications 60



МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «Человек и его здоровье»

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ II ПОЛУГОДИЕ 2014 ГОДА

5-6 СЕНТЯБРЯ

ESOR (European School of Radiology)
Galen Advanced Course
Москва,
«Radisson SAS Slavyanskaya»

16-19 СЕНТЯБРЯ

X Юбилейный Всероссийский
съезд травматологов-ортопедов
Москва,
16 сентября Театр Российской армии МО РФ
17-19 сентября здание правительства Москвы

18-19 СЕНТЯБРЯ

XIV Северо-западная научно-практическая
конференция «**Междисциплинарный подход
в диагностике и лечении ревматических
заболеваний**»
Санкт-Петербург,
гостиница «Санкт-Петербург»

25-26 СЕНТЯБРЯ

Научно-практическая конференция
с международным участием
«**Дети и ВИЧ: проблемы и перспективы**»
Санкт-Петербург,
отель «Краун Плаза Аэропорт»

30 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ

Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием
«**Давиденковские чтения**»
Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

3-4 ОКТЯБРЯ

IV Международная конференция
«**Фундаментальные и прикладные аспекты
восстановления сознания после травмы мозга:
междисциплинарный подход**»
Санкт-Петербург,
отель «Краун Плаза Аэропорт»

17-18 ОКТЯБРЯ

Всероссийский ежегодный конгресс
«**Инфекционные болезни у детей:
диагностика, лечение и профилактика**»
Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

23-24 ОКТЯБРЯ

XIX Российский национальный конгресс
«**Человек и его здоровье**»
(ортопедия – протезирование – реабилитация)

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

30 ОКТЯБРЯ – 1 НОЯБРЯ

VIII Российская научно-практическая
конференция с международным участием
«**Санкт-Петербургские дерматологические чтения**»

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

6-8 НОЯБРЯ

Конгресс Российской ассоциации радиологов
Международная научно-практическая конференция
«**Торакальная радиология**»

Москва,
«Radisson SAS Slavyanskaya»

20-21 НОЯБРЯ

Международная научно-практическая конференция
«**Эндовидеохирургия в условиях многопрофильного
стационара**». Посвящается 20-летию Городского центра
эндовидеохирургии Елизаветинской больницы

Санкт-Петербург,
отель «Парк Инн Пулковская»

22-30 НОЯБРЯ

Коллективная поездка
Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов
на азиатский конгресс по ортопедии **APOSM 2014**

Тайпей, Тайвань

11-12 ДЕКАБРЯ

Научно-практическая конференция
«**Нерешенные вопросы этиотропной
терапии актуальных инфекций**»

Санкт-Петербург,
гостиница «Санкт-Петербург»

В рамках мероприятий проходят тематические выставки. Приглашаем компании к участию



Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 144403@gmail.com

Значимость холинергических сигналов в патофизиологии бронхиальной астмы (БА) хорошо известна, однако роль антихолинергических препаратов в лечении данного заболевания до последнего времени ограничивалась совместным применением с коротко действующими бета-2-агонистами для купирования острых приступов и обострений БА. В настоящее время ситуация изменилась: длительно действующий антихолинергический препарат тиотропия бромид одобрен для лечения БА, в том числе в нашей стране. В статье рассмотрены фармакологические свойства тиотропия бромид, механизм его действия, эффективность и безопасность при БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тиотропия бромид

Введение

Бронхиальная астма (БА) – хроническое респираторное заболевание, характеризующееся обструкцией бронхов, развивающейся в результате аллергического воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей и спазма гладких мышц. Именно поэтому основу терапии БА составляют противовоспалительные и бронхолитические препараты. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются самы-

ми эффективными средствами базисной терапии персистирующей БА, а комбинация ИГКС с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) стала стандартным выбором в отсутствие контроля астмы при монотерапии ИГКС. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что данная терапия эффективна у большинства больных БА [1], однако многие пациенты не достигают контроля заболевания даже в условиях клинических

исследований [2]. Для таких пациентов предусмотрено несколько вариантов оптимизации терапии при условии, что других причин недостижения контроля астмы (низкой приверженности терапии, сопутствующих заболеваний, неправильной техники ингаляции) нет. Речь идет об антагонистах лейкотриеновых рецепторов, моноклональных антителах к иммуноглобулину (Ig) класса E (омализумаб), системных глюкокортикостероидах (ГКС), сопряженных с развитием нежелательных побочных эффектов, и, наконец, длительно действующих антихолинергических препаратах (ДДАХП), в частности препарате тиотропия бромид (Спирива® Респимат®).

Антихолинергические препараты на протяжении многих десятилетий применяются для лечения обструктивных заболеваний легких и для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) считаются препаратами выбора. При БА они менее популярны вследствие более медленного развития бронходилатационного эффекта по сравнению



с бета-2-агонистами короткого действия (КДБА), хотя комбинированный препарат ипратропия бромид и фенотерол Беродуал® очень популярен среди врачей и больных БА и успешно применяется для купирования астматических симптомов и обострения БА у детей и взрослых. Тиотропия бромид – антихолинергический препарат длительного (24 часа) действия и один из основных бронхолитических препаратов в терапии ХОБЛ. В настоящее время тиотропия бромид (Спирива® Респимаг®) одобрен для лечения БА. Новое показание зарегистрировано в России в феврале 2014 г. [3].

Функция и дисфункция холинергической нервной системы при бронхиальной астме

Парасимпатическая нервная система составляет важную часть нейрогенного механизма, контролирующего тонус гладких мышц. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, бронхиальной вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез. Все эти эффекты осуществляются через мускариновые рецепторы [4]. В настоящее время известно пять типов мускариновых рецепторов (M_1 – M_5), однако только M_1 -, M_2 - и M_3 -рецепторы существуют в дыхательных путях человека. M_3 -рецептор бронхиальных гладкомышечных клеток играет особую роль в патофизиологии БА – индуцирует бронхоконстрикцию и секрецию слизи [5, 6]. Пресинаптический M_2 -рецептор обеспечивает отрицательную обратную связь, уменьшая дальнейшее высвобождение ацетилхолина [7]. Повышенным высвобождением ацетилхолина из холинергических нервных окончаний и нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов (повышенной экспрессией M_1 - и M_3 -рецепторов или снижением экспрессии M_2) можно объяснить чрезмерный бронхоспазм у больных БА [8]. На рисунке 1 представлены возможные причины снижения экспрессии

M_2 -рецепторов у больных БА [9]. Как видим, контакт с аллергенами, поллютантами и респираторными вирусами приводит к снижению экспрессии M_2 -рецепторов, а значит, к повышенному высвобождению ацетилхолина.

Раздражение афферентных нервных окончаний в дыхательных путях в результате нарушения целостности эпителия под воздействием медиаторов эозинофилов (например, главного основного протеина) является важным механизмом развития гиперреактивности дыхательных путей, обусловленной блуждающим нервом, у больных БА [10]. Избыточная продукция слизи подслизистыми железами бронхов – один из патологических симптомов при БА, участвующий в формировании бронхиальной обструкции. Эти железы иннервируются парасимпатической нервной системой и экспрессируют M_1 - и M_3 -рецепторы. M_3 -рецепторы рассматриваются как основные рецепторы, регулирующие секрецию слизи [11]. Кроме того, активация мускариновых рецепторов приводит к активации рецептора эпидермального фактора роста, регулирующего гиперплазию бокаловидных клеток [12]. В исследованиях у животных установлено, что повторное назначение холинергических агонистов усиливает гиперплазию бокаловидных клеток и гипертрофию подслизистых желез бронхов [10]. В течение последних 10–15 лет показано наличие функционально активных мускариновых рецепторов на большинстве провоспалительных клеток, включая Т- и В-лимфоциты [13, 14], тучные клетки [13, 15] и эозинофилы [16, 17], что предполагает участие холинергических сигналов в модуляции воспалительных процессов с помощью паракринных и аутокринных механизмов [14, 18]. Эндогенный ацетилхолин, по-видимому, усиливает ремоделирование бронхиальной стенки, вызванное воздействием аллергена [19]. Таким образом, повышение парасимпатического тонуса при БА обусловлено несколькими меха-

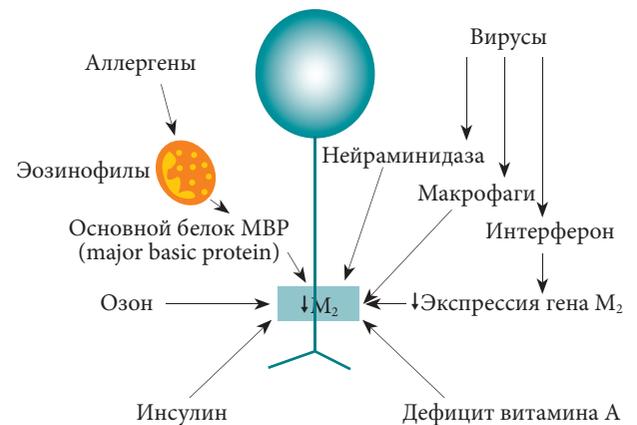


Рис. 1. Дисфункция (снижение экспрессии) M_2 -рецепторов при бронхиальной астме [9]

низмами: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний и снижением уровня нейромодуляторов, уменьшающих парасимпатический тонус. Дисфункция холинергической нервной системы, проявляющаяся в избыточных холинергических стимулах, вносит свою лепту в формирование патофизиологии БА. Поэтому можно ожидать положительные эффекты от антихолинергических препаратов для лечения БА.

Фармакологические свойства тиотропия бромида

Тиотропия бромид относится ко второму поколению антихолинергических препаратов. По сравнению с другими антихолинергическими средствами тиотропия бромид проявляет высокую специфическую селективность и сродство с мускариновыми рецепторами. Его сродство с M_2 -рецепторами в 6–20 раз выше, чем сродство ипратропия бромида [20]. Связываясь со всеми тремя типами M -рецепторов, тиотропия бромид быстро высвобождается из связи с M_2 , что позволяет говорить о его селективности по отношению к M_1 - и M_3 -рецепторам,



диссоциация связи с которыми медленная, что в свою очередь обуславливает длительность его фармакологического действия [21]. Период полувыведения комплекса «тиотропий – M₃-рецептор» составляет 35 часов (для сравнения: у ипратропия – 0,3 часа) [21]. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протективный эффект против холинергических стимулов, вызывающих бронхоспазм, на протяжении 24 часов, что делает возможным его применение один раз в сутки [22]. После ингаляции около 20% дозы препарата достигает легких [23]. Затем он быстро всасывается в системный кровоток, достигая пика плазменной концентрации в течение пяти минут. Однако бронходилатация, развивающаяся после ингаляции тиотропия бромида, обусловлена прежде всего местным (на дыхательные пути), а не системным действием [24]. После ингаляции однократной дозы среднее время наступления бронхолитического эффекта составляет 30 минут, среднее время

достижения максимального эффекта – три часа и пик терапевтической эффективности достигается через одну неделю терапии [20–22, 25]. Подсчитано, что тиотропия бромид в стабильной концентрации будет занимать менее 5% мускариновых рецепторов. Этим можно объяснить относительно низкую частоту системных побочных реакций [21]. При этом нет свидетельств аккумуляции препарата при повторных назначениях.

Механизм действия тиотропия бромида при бронхиальной астме

Исследования *in vitro* и исследования у животных стали основанием для проведения клинических исследований эффективности тиотропия бромида у больных БА. Результаты исследований продемонстрировали бронхолитический и противовоспалительный эффекты препарата, причем противовоспалительный эффект в отношении как эозинофильного, так и нейтрофильного воспаления. В модели острой и хроничес-

кой бронхиальной астмы у мышей тиотропия бромид значительно уменьшал воспаление в дыхательных путях и продукцию цитокинов Th₂-профиля в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [26]. В этом же исследовании авторы отметили распространенную экспрессию M₃-рецепторов на гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей, бокаловидных клетках, лимфоцитах. В другом исследовании изучали влияние тиотропия бромида на воспаление и ремоделирование бронхов морских свинок, индуцированные провокацией аллергена [27]. Показано, что селективная блокада мускариновых M₃-рецепторов тиотропия бромидом во время провокации аллергеном предотвращает последующую гиперреактивность дыхательных путей, опосредованную блуждающим нервом. Тиотропия бромид уменьшал ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц. Он также редуцировал уровень Th₂-цитокинов

Таблица. Исследования эффективности тиотропия бромида при бронхиальной астме

Исследование	Характеристика пациентов	Основные результаты
Park H.W., Yang M.S., Park C.S. et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response [30]	138 больных тяжелой БА со сниженной функцией легких на традиционной терапии	1. 30% больных ответили на терапию тиотропия бромидом 2. Arg16Gly в ADRB2 может быть предиктором ответа на терапию тиотропия бромидом
Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma [31]	210 больных БА, у которых симптомы не контролировались низкими дозами ИГКС	1. Тиотропия бромид улучшал симптомы и легочную функцию у пациентов с неадекватным контролем БА 2. Эффективность тиотропия бромида была эквивалентна эффективности салметерола
Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial [32]	107 больных с тяжелой персистирующей БА	Добавление тиотропия бромида один раз в день к терапии высокими дозами ИГКС + ДДБА значительно улучшало легочную функцию на протяжении 24 часов
Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P. et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma [33]	388 больных со среднетяжелой БА с B16-Arg/Arg, у которых симптомы не контролировались монотерапией ИГКС	1. Тиотропия бромид был эффективнее, чем плацебо, и так же эффективен, как салметерол, в поддержании улучшения легочной функции 2. Профиль безопасности был одинаков для тиотропия бромида и салметерола
Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy [34]	912 пациентов с персистирующими симптомами БА, получавшие терапию ИГКС и ДДБА	1. Добавление тиотропия бромида привело к улучшению функции легких и снижению риска обострений или утяжеления БА 2. Профиль безопасности существенно не отличался от плацебо



и легочную эозинофилию, вызванные провокацией аллергеном. Свойство тиотропия бромида влиять на воспаление, вероятно, не ограничивается только эозинофильным и индуцированным аллергеном. В исследовании у мышей препарат продемонстрировал уменьшение цитокиновой продукции и аккумуляции нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом [28].

В другом исследовании на модели астмы, обусловленной сенсибилизацией к овальбумину у морских свинок, показаны одинаковые эффекты тиотропия бромида и будесонида в отношении предотвращения ремоделирования дыхательных путей [29].

Таким образом, механизм действия тиотропия бромида при БА заключается не только в ингибировании М₃-рецепторов в дыхательных путях, расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в вероятном противовоспалительном влиянии и уменьшении ремоделирования бронхов.

Эффективность и безопасность тиотропия бромида при бронхиальной астме: результаты клинических исследований

За последние несколько лет было проведено много рандомизированных клинических исследований, в которых убедительно показана эффективность тиотропия бромида при БА. В таблице перечислены основные исследования [30–34] у взрослых больных астмой.

Первые исследования эффективности тиотропия бромида у больных БА продемонстрировали, что он обладает быстро развивающимся и длительным бронхолитическим действием и уменьшает бронхиальную гиперреактивность [35, 36]. В исследовании S.P. Peters и соавт. [31] показано, что тиотропия бромид может стать альтернативой повышению (удвоению) дозы ИГКС у больных БА, неадекватно контролируемой низкими дозами ИГКС. В этом

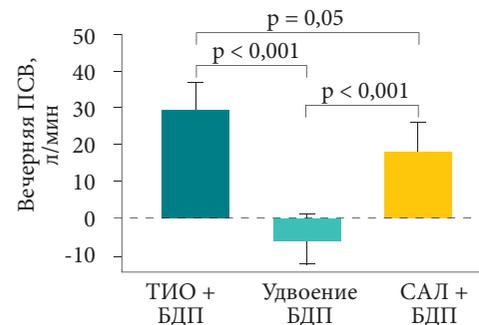
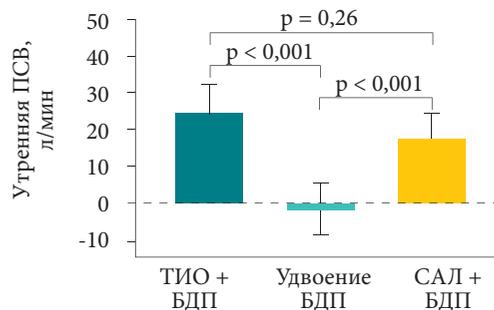


Рис. 2. Изменение утренней и вечерней ПСВ у больных БА, не контролируемой монотерапией БДП, в результате добавления к терапии тиотропия бромида (ТИО), салметерола (САЛ) или удвоения дозы БДП [31]

слепом исследовании, включавшем 210 взрослых больных БА, не контролируемой монотерапией 160 мкг беклометазона дипропионата (БДП), эффективность добавления к БДП (160 мкг/сут) тиотропия бромида (18 мкг/сут) сравнивали с удвоением дозы БДП (320 мкг/сут) и с добавлением к БДП (160 мкг/сут) салметерола (100 мкг/сут). Первичной оценкой эффективности была утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ). Как видно из рис. 2, тиотропия бромид, добавленный к ИГКС, значительно улучшал утреннюю и вечернюю ПСВ по сравнению с удвоением дозы ИГКС. Аналогичный эффект был достигнут и в результате добавления салметерола. Тиотропия бромид и салметерол значимо повлияли и на увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), уменьшили симптомы БА и улучшили качество жизни больных по сравнению с удвоением БДП. Это исследование показало возможность достижения контроля БА не только с помощью ДДБА, но и за счет добавления к ИГКС длительно действующего антихолинергического препарата тиотропия бромида.

Н.А. Kerstjens и соавт. [32] сравнивали с плацебо эффективность и безопасность двух доз тиотропия бромида 5 и 10 мкг/день, доставляемых с помощью устройства Респимат®, в качестве дополнительной терапии больным тяжелой БА, не контролируемой на фоне

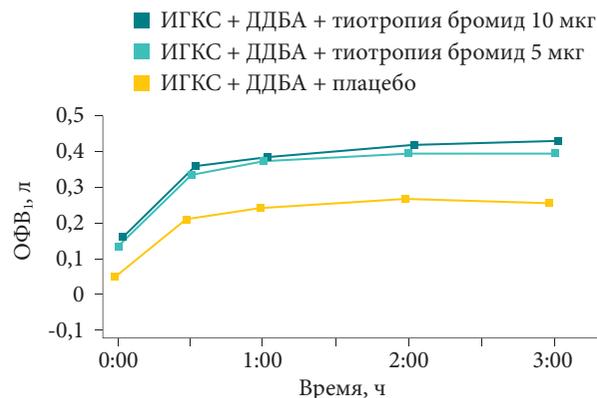


Рис. 3. Средний скорректированный ОФВ₁ в течение 0–3 часов на 8-й неделе лечения больных тяжелой неконтролируемой БА [32]

применения ИГКС + ДДБА. ОФВ₁ и ПСВ были значимо выше у пациентов, получавших тиотропия бромид (обе дозы), по сравнению с плацебо. Причем существенной разницы между двумя дозами тиотропия бромида не выявлено (рис. 3). Нежелательные побочные эффекты не отличались у пациентов, применявших плацебо и тиотропия бромид с помощью устройства Респимат®, за исключением сухости во рту, встречавшейся чаще у больных, получавших 10 мкг тиотропия бромида.

В глобальном многоцентровом исследовании с участием 912 пациентов с персистирующими симптомами БА, получавших терапию ИГКС и ДДБА, получены новые данные об эффективности тиотропия бромида [34]. В этом исследовании, состоящем из двух сходных по дизайну рандомизированных



плацебоконтролируемых исследований, изучали эффективность тиотропия бромид 5 мкг, доставляемого с помощью устройства Респимат®, в качестве дополнительной терапии у больных БА, уже получавших ИГКС и ДДБА, но не достигавших контроля заболевания. Основными критериями эффективности стали параметры функции легких (ОФВ₁) и частота обострений БА (время до первого тяжелого обострения БА). Среднее значение ОФВ₁ у больных на момент включения в исследование составило 62% от должного,

все пациенты имели в анамнезе по крайней мере одно тяжелое обострение БА за предшествующий год и получали поддерживающую терапию ИГКС (≥ 800 мкг будесонида или эквивалентную дозу другого ИГКС) + ДДБА. Исследование продолжалось 48 недель.

Через 24 недели лечения в обоих исследованиях отмечалось увеличение пикового ОФВ₁ (в течение трех часов после применения препаратов поддерживающей терапии и исследуемых препаратов) у больных, получавших тиотропия бромид, по сравнению с исходным уровнем и плацебо. Разница ОФВ₁ между тиотропия бромидом и плацебо в исследовании 1 составила 86 ± 34 мл ($p = 0,01$), в исследовании 2 – 154 ± 32 мл ($p < 0,001$) (рис. 4). У больных, получавших тиотропия бромид, отмечался прирост ОФВ₁ в целом, измеряемый до применения препаратов, по сравнению с уровнем до рандомизации. И хотя улучшение ОФВ₁ у больных было незначительным ($< 10\%$), следует отметить, что эти пациенты уже находились на терапии ДДБА + ИГКС и имели фиксированную обструкцию бронхов. Положительная динамика ОФВ₁ у них была достигнута за счет тиотропия бромидом. Терапия тиотропия бромидом не только повлияла на функцию легких, но и способствовала снижению общего числа тяжелых обострений БА на 21% и увеличению времени до первого тяжелого обострения БА (282 против 226 дней) (рис. 5).

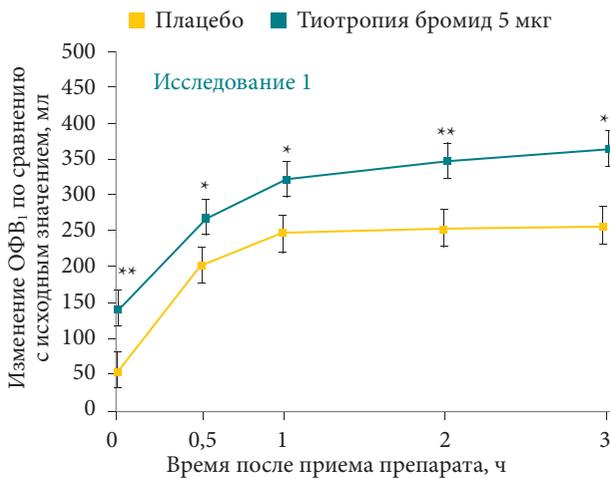
В этих двух дублирующих друг друга исследованиях изучали частоту нежелательных явлений, которая оказалась одинаковой в группе больных, получавших тиотропия бромид, и в группе плацебо. Нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом, наблюдались у 5,7% больных в группе тиотропия бромид и у 4,6% в группе плацебо. Сухость во рту отмечали 11 пациентов: 8 (1,8%) больных из группы тиотропия бромид и 3 (0,7%) пациента из группы плацебо. Нежелательные явления в виде

нарушений со стороны сердца наблюдались у двух пациентов, получавших тиотропия бромид, и у одного, принимавшего плацебо.

Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что добавление тиотропия бромид к терапии ИГКС + ДДБА у больных персистирующей неконтролируемой БА – эффективная и безопасная стратегия, позволяющая улучшить функцию легких и снизить риск тяжелых обострений БА.

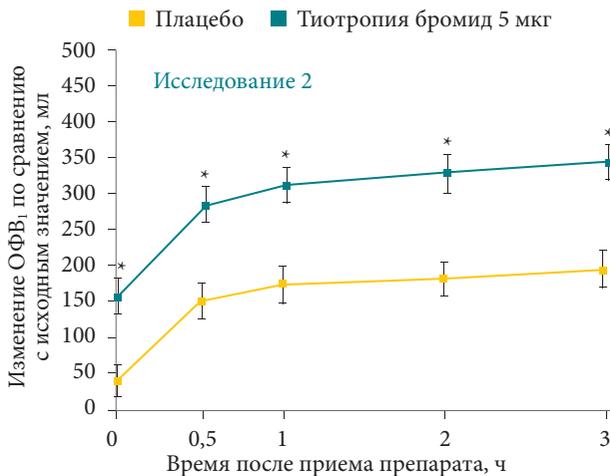
Персонализированный подход к лечению астмы в свете терапии тиотропия бромидом

Персонализированный подход к терапии больных БА с учетом фенотипа заболевания – очень важный шаг на пути оптимизации контроля, достижение и поддержание которого является главной целью терапии заболевания. Понятие «фенотип» включает видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Как известно, ответ на терапию основными противоастматическими препаратами (КДБА, ИГКС, антагонистами лейкотриеновых рецепторов) генетически детерминированный, и существенная часть больных, получающих эти препараты, не дают адекватного ответа на них в силу генетической конституции, например полиморфизма рецепторов [37, 38]. Полиморфизм гена бета-2-адренорецептора (ген ADRB2) в 46-й позиции, определяемый как Gly16Arg, приводит к снижению ответа на терапию КДБА. До сих пор дискутируется вопрос о влиянии данного полиморфизма на ответ на ДДБА и комбинацию ДДБА с ИГКС [39–41]. Кроме того, возникает вопрос безопасности длительного применения бета-2-агонистов у таких пациентов. По крайней мере в двух клинических исследованиях изучали эффективность тиотропия бромид у пациентов с полиморфизмом гена ADRB2. В исследовании H.W. Park и соавт. [30] с участием 138 взрослых пациентов с тяжелой астмой и низкой функцией легких к тра-



* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.



* $p < 0,001$.

Рис. 4. Изменение ОФВ₁ у больных БА, получавших ИГКС + ДДБА, после добавления тиотропия бромид 5 мкг через Респимат® [34]



диционной терапии добавляли 18 мкг тиотропия бромидом. У 80 пациентов выявлен полиморфизм Arg16Gly и Gln27Glu в гене ADRB2. 46 (33,3%) пациентов ответили на терапию тиотропия бромидом, что определяли по приросту $ОФВ_1 \geq 15\%$. Показано, что ответ на тиотропия бромид ассоциирован с наличием полиморфного варианта Arg16Gly гена бета-2-адренорецептора и наличие этого полиморфизма может быть предиктором ответа на тиотропия бромид. В исследовании E.D. Bateman и соавт. [33] была проверена гипотеза, согласно которой тиотропия бромид может быть альтернативой ДДБА у больных с гомозиготным V16Arg/Arg генотипом. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании тиотропия бромид, равно как и салметерол, существенно улучшал функцию легких по сравнению с плацебо у пациентов с персистирующей БА, не контролируемой ИГКС, и гомозиготным V16Arg/Arg генотипом. Эффективность и безопасность салметерола и тиотропия бромида были равнозначны.

Среди многообразия фенотипов БА можно выделить те, при которых эффект применения тиотропия бромида может быть особенно значим:

- неэозинофильная (нейтрофильная или малогранулоцитарная) астма;
- БА курильщика;
- БА с фиксированной обструкцией бронхов;
- сочетание БА и ХОБЛ.

Профиль воспаления при тяжелой, резистентной к традиционной терапии БА гетерогенен, часто выявляется преимущественно нейтрофильное воспаление [42]. Связь между типом воспаления и ответом на противоастматические препараты известна. При эозинофильном биофенотипе БА максимально проявляется эффект ИГКС [43]. В пилотном исследовании H. Iwamoto и соавт., проведенном у 17 больных тяжелой БА, не контролируемой ИГКС + ДДБА (23,5% пациентов получали дополнительно системные ГКС, а у шести

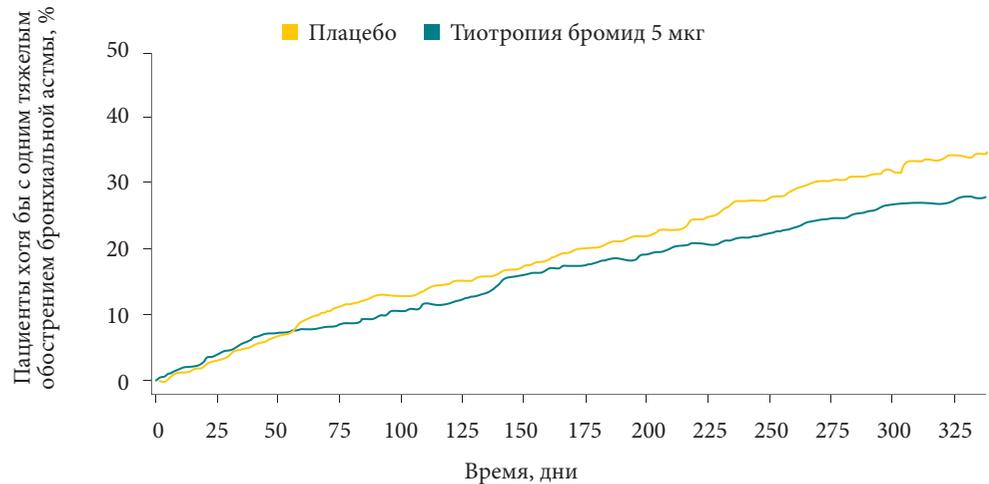


Рис. 5. Снижение частоты тяжелых обострений БА у больных, получавших ИГКС + ДДБА, при добавлении тиотропия бромида 5 мкг через Респимат® [34]

пациентов ДДБА были отменены из-за побочных эффектов и/или вследствие неэффективности), изучали эффективность дополнительного назначения тиотропия бромида 18 мкг/сут на протяжении четырех недель [44]. Целью данного исследования было определение характеристик пациента, продемонстрировавшего лучший ответ на терапию тиотропия бромидом. Результаты исследования показали ассоциацию между выраженностью ответа на тиотропия бромид и типом воспалительных клеток в индуцированной мокроте больных. И хотя у всех больных $ОФВ_1$ значительно улучшился по сравнению с исходным уровнем, лучший ответ наблюдали у больных с неэозинофильным профилем воспаления в нижних дыхательных путях. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35% случаев [45, 46]. Если учесть бывших курильщиков, на долю которых среди больных астмой приходится от 22 до 43% [46], общее число курящих пациентов, больных БА, составит почти половину всех взрослых больных. И активное, и пассивное курение способствует росту заболеваемости астмой,

увеличивает ее тяжесть и риск развития обострений, снижает функцию легких и формирует необратимую обструкцию, препятствует достижению контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию [47]. Курящие пациенты с БА не отвечают или имеют сниженный ответ на ГКС [48], в том числе в результате формирования нейтрофильного воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей. Закономерно предположить, что присоединение к терапии ДДАХП, каковым является тиотропия бромид, будет способствовать увеличению функции легких и улучшению контроля БА у этих пациентов.

С течением времени у курящих пациентов к БА может присоединиться ХОБЛ, что усугубит клинические проявления обоих заболеваний. От 13 до 20% больных БА имеют сочетание БА + ХОБЛ, причем их пропорция увеличивается в старших возрастных группах [49]. Признаками присоединения ХОБЛ к БА и формирования смешанного фенотипа БА + ХОБЛ являются:

- прогрессивное снижение $ОФВ_1$ и неполная обратимость обструкции, что можно определить по снижению постбронходилатационного $ОФВ_1$;
- прогрессивное снижение переносимости физической нагрузки;



- преимущественно нейтрофильное воспаление в слизистой оболочке бронхов;
- постепенное снижение эффективности ГКС и нарастание потребности в бронходилатационных препаратах;
- курение > 10 пачко-лет.

Для этих пациентов требуется увеличение объема бронхолитической терапии, и ДДАХП зачастую являются препаратами выбора. Для больных с фенотипом БА + ХОБЛ предпочтительна комбинированная терапия ИГКС + длительно действующие бронхолитические препараты (ДДБА или ДДАХП) на I и II стадии ХОБЛ и ИГКС + ДДБА + ДДАХП на III и IV стадии ХОБЛ [50]. Тиотропия бромид обладает большой доказательной базой в отношении эффективности и безопасности терапии ХОБЛ, поэтому может быть препаратом выбора в качестве дополнения к ИГКС или ИГКС/ДДБА у пациентов с фенотипом БА + ХОБЛ.

Эффективность тиотропия бромида у больных БА с фиксированной или малообратимой обструкцией бронхов убедительно продемонстрирована в исследовании Н.А. Kerstjens и соавт. [34], рассмотренном выше.

Недавнее исследование S. Peters и соавт. [51], посвященное предикторам лучшего ответа на тиотропия бромид по сравнению с салметеролом, было выполнено на основании анализа результатов исследования TALC, в котором применяли тиотропия бромид, салметерол и удвоение дозы ИГКС у больных БА, не контролируемой низкими дозами БДП [31]. Исследование было с перекрестным дизайном, поэтому эффект разных стратегий можно было оценить у каждого пациента. Несколько важных выводов было сделано на основании проведенного анализа.

Во-первых, большое число больных отвечали только на салметерол или только на тиотропия бромид, что позволяет предположить разные механизмы формирования бронхиальной обструкции

и симптомов у этих пациентов. Данный факт подтверждается результатами исследования, проведенного у пациентов с тяжелой БА, не контролируемой ИГКС + ДДБА [34]. Добавление к ИГКС + ДДБА тиотропия бромида привело к увеличению функции легких и снижению частоты тяжелых обострений БА.

Во-вторых, результаты анализа предикторов показали, что пациенты с доминированием тонуса парасимпатической нервной системы (определяли по частоте сердечных сокращений: склонность к брадикардии), а также более молодые пациенты (< 42 лет) имели лучший ответ на тиотропия бромид по некоторым показателям (дни контролируемой БА).

В-третьих, бронхолитический ответ на КДБА (альбутерол), наблюдаемый у 56% включенных в исследование больных, стал лучшим предвестником дальнейшего ответа на тиотропия бромид, чем бронхолитический ответ на антихолинергический препарат короткого действия ипратропия бромид, отмеченный у 44% пациентов.

Наконец, выраженность бронхиальной обструкции, оцениваемой по снижению ОФВ₁/ФЖЕЛ, также предсказывает позитивный ответ на терапию тиотропия бромидом у больных БА. Пол, атопия, уровень IgE, эозинофилия индуцированной мокроты, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, длительность БА и индекс массы тела в данном анализе не влияли на эффект терапии тиотропия бромидом.

Безусловно, необходимы дополнительные исследования по определению предикторов лучшего ответа на терапию тиотропия бромидом у больных БА, но уже сейчас эта стратегия должна быть рассмотрена у пациентов с тяжелой БА, не контролируемой ИГКС + ДДБА, курящих пациентов с БА, больных БА + ХОБЛ, больных с Arg-16 генотипом, а также у молодых пациентов с БА, не контролируемой монотерапией ИГКС, и повышенным парасимпатическим тонусом.

Показания к применению тиотропия бромида (Спирива® Респимат®) у больных БА. Способ применения и дозы

Препарат Спирива® Респимат® показан:

- ✓ в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с БА с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере ИГКС;
- ✓ для уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений [3].

Рекомендуемая терапевтическая доза – две ингаляционные дозы спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/доза) один раз в день в одно и то же время [3].

При лечении БА полный терапевтический эффект наступает через несколько дней.

У пожилых пациентов, пациентов с нарушениями функции печени и пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) можно использовать препарат Спирива® Респимат® в рекомендуемой дозе. Однако использование препарата у пациентов с умеренными или значительными нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) необходимо тщательно контролировать [3].

Заключение

Основу терапии БА, являющейся хроническим респираторным заболеванием, составляют противовоспалительные и бронхолитические препараты, среди которых ИГКС и бета-2-агонисты заслуженные лидеры. Вместе с тем частота достижения приемлемого уровня контроля персистирующей БА у больных в реальной практике не превышает 50%, а в рандомизированных клинических исследованиях – 70%. Расширение спектра фармакологических препаратов для лечения БА обеспечивает персонализированный подход к терапии больных, способствует улучшению контроля заболевания. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об эффек-



Респимат® – ингалятор нового поколения

Краткая информация по применению

Рег. номер: ЛП-000890. **Торговое название:** СПИРИВА® РЕСПИМАТ®. **Международное название:** тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит активное вещество: тиотропий – 2,5 мкг (соответственно, тиотропия бромид моногидрат – 3,1235 мкг). **Показания:** для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких; поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере ингаляционных кортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Противопоказания:** препарат СПИРИВА® РЕСПИМАТ® противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропия бромиду, окситропия бромиду, или к любому компоненту этих препаратов. Препарат СПИРИВА® РЕСПИМАТ® не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляционные дозы спрея из ингалятора РЕСПИМАТ® (5 мкг/доза) один раз в день, в одно и то же время. При лечении бронхиальной астмы полный терапевтический эффект наступает через несколько дней. **Побочные эффекты:** (приведены данные о побочных реакциях, наблюдавшихся нечасто ($\geq 0,1\%$ и $<1\%$): головокружение; мерцательная аритмия; тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию), ощущение сердцебиения; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония; незначительная преходящая сухость слизистой оболочки глотки*; запор, кандидоз полости рта, дисфагия; сыпь, зуд; дизурия, задержка мочи (чаще у мужчин с наличием предрасполагающих факторов). **Срок годности:** 3 года.

* Данная побочная реакция наблюдалась часто ($\geq 1\%$ и $<10\%$).



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СПИРИВА® РЕСПИМАТ®

на правах рекламы



000 «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru

RU/SP/141208



тивности и безопасности тиотропия бромида в качестве дополнительной к ИГКС бронхолитической терапии у больных персистирующей БА. В настоящее время тиотропия бромид (Спирива® Респимат®) одобрен для длительной терапии БА и реко-

мендован к применению в комплексе с ИГКС. Добавление тиотропия бромида к ИГКС + ДДБА у больных тяжелой БА приводит к увеличению функции легких и снижению частоты обострений. Эффект тиотропия бромида в комплексе с ИГКС наибо-

лее вероятен у курящих пациентов с БА, больных БА + ХОБЛ, больных с Arg-16 генотипом, а также у молодых пациентов с БА, не контролируемой монотерапией ИГКС, с повышенным парасимпатическим тонусом¹. ☺

Литература

1. www.ginasthma.org.
2. *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.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Спирива® Респимат®.
4. *Nadel J.A., Barnes P.J.* Autonomic regulation of the airways // *Annu. Rev. Med.* 1984. Vol. 35. P. 451–467.
5. *Disse B., Reichl R., Speck G. et al.* Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator // *Life Sci.* 1993. Vol. 52. № 5–6. P. 537–544.
6. *Joos G.F.* Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2000. Vol. 55. № 5. P. 411–414.
7. *Haddad el-B., Rousell J.* Regulation of the expression and function of the M2 muscarinic receptor // *Trends Pharmacol. Sci.* 1998. Vol. 19. № 8. P. 322–327.
8. *Ayala L.E., Ahmed T.* Is there loss of protective muscarinic receptor mechanism in asthma? // *Chest.* 1989. Vol. 96. № 6. P. 1285–1291.
9. *Coulson F.R., Fryer A.D.* Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases // *Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 98. № 1. P. 59–69.
10. *Gosens R., Zaagsma J., Meurs H., Halayko A.J.* Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD // *Respir. Res.* 2006. Vol. 7. № 73.
11. *Ishihara H., Shimura S., Satoh M. et al.* Muscarinic receptor subtypes in feline tracheal submucosal gland secretion // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. № 2. Pt. 1. P. L223–228.
12. *Amishima M., Munakata M., Nasuhara Y. et al.* Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 6. Pt. 1. P. 1907–1912.
13. *Wessler I.K., Kirkpatrick C.J.* The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 14. № 6. P. 423–434.
14. *Fujii T., Kawashima K.* An independent non-neuronal cholinergic system in lymphocytes // *Jpn. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 85. № 1. P. 11–15.
15. *Reinheimer T., Baumgartner D., Hohle K.D. et al.* Acetylcholine via muscarinic receptors inhibits histamine release from human isolated bronchi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 156. № 2. Pt. 1. P. 389–395.
16. *Profita M., Giorgi R.D., Sala A. et al.* Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients // *Allergy.* 2005. Vol. 60. № 11. P. 1361–1369.
17. *Hagforsen E., Einarsson A., Aronsson F. et al.* The distribution of choline acetyltransferase- and acetylcholinesterase-like immunoreactivity in the palmar skin of patients with palmoplantar pustulosis // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 142. № 2. P. 234–242.
18. *Wessler I., Kilbinger H., Bittinger F. et al.* The non-neuronal cholinergic system in humans: expression, function and pathophysiology // *Life Sci.* 2003. Vol. 72. № 18–19. P. 2055–2061.
19. *Gosens R., Zaagsma J., Grootte Bromhaar M. et al.* Acetylcholine: a novel regulator of airway smooth muscle remodelling? // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 500. № 1–3. P. 193–201.
20. *Haddad E.B., Mak J.C., Barnes P.J.* Characterization of [3H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping // *Mol. Pharmacol.* 1994. Vol. 45. № 5. P. 899–907.
21. *Barnes P.J.* Tiotropium bromide // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2001. Vol. 10. № 4. P. 733–740.
22. Heung-Woo Park. The role of tiotropium in the management of asthma // *Asia Pac. Allergy.* 2012. Vol. 2. № 2. P. 109–114.
23. *ZuWallack A.R., ZuWallack R.L.* Tiotropium bromide, a new, once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator for chronic-obstructive pulmonary disease // *Expert Opin. Pharmacother.* 2004. Vol. 5. № 8. P. 1827–1835.
24. *Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al.* Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease // *Life Sci.* 1999. Vol. 64. № 6–7. P. 457–464.
25. *Gross N.J.* Tiotropium bromide // *Chest.* 2004. Vol. 126. № 6. P. 1946–1953.
26. *Ohta S., Oda N., Yokoe T. et al.* Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. Vol. 40. № 8. P. 1266–1275.
27. *Buels K.S., Jacoby D.B., Fryer A.D.* Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165. № 5. P. 1501–1514.
28. *Wollin L., Pieper M.P.* Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23. № 4. P. 345–354.

¹ Об инновационном устройстве доставки тиотропия бромида – ингаляторе нового поколения Респимат® читайте в ближайших номерах журнала.



29. Bos I.S., Gosens R., Zuidhof A.B. *et al.* Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. № 4. P. 653–661.
30. Park H.W., Yang M.S., Park C.S. *et al.* Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response // *Allergy.* 2009. Vol. 64. № 5. P. 778–783.
31. Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N. *et al.* Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 18. P. 1715–1726.
32. Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W. *et al.* Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 2. P. 308–314.
33. Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P. *et al.* Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 2. P. 315–322.
34. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. *et al.* Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 13. P. 1198–1207.
35. O'Connor B.J., Towse L.J., Barnes P.J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. № 4. Pt. 1. P. 876–880.
36. Terzano C., Petroianni A., Ricci A. *et al.* Early protective effects of tiotropium bromide in patients with airways hyperresponsiveness // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 8. № 6. P. 259–264.
37. Drazen J.M., Silverman E.K., Lee T.H. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma // *Br. Med. Bull.* 2000. Vol. 56. № 4. P. 1054–1070.
38. Weiss S.T. New approaches to personalized medicine for asthma: Where are we? // *J. Allergy Clin. Imm.* 2012. Vol. 129. № 2. P. 327–334.
39. Israel E., Chinchilli V.M., Ford J.G. *et al.* Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial // *Lancet.* 2004. Vol. 364. № 9444. P. 1505–1512.
40. Tattersfield A.E., Harrison T.W. beta-Adrenoceptor polymorphisms: focus moves to long-acting beta-agonists // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. № 5. P. 473–474.
41. Rebordosa C., Kogevinas M., Guerra S. *et al.* ADRB2 Gly16Arg polymorphism, asthma control and lung function decline // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38. № 5. P. 1029–1035.
42. Gibson P.G., Simpson J.L., Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8 // *Chest.* 2001. Vol. 119. № 5. P. 1329–1336.
43. Haldar P., Pavord I.D. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. № 5. P. 1043–1052.
44. Iwamoto H., Yokoyama A., Shiota N. *et al.* Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31. № 6. P. 1379–1380.
45. Peters J.M., Avol E., Navidi W. *et al.* A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. № 3. P. 760–767.
46. Siroux V., Pin I., Oryszczyn M.P. *et al.* Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 15. № 3. P. 470–477.
47. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и курение // *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология.* 2013. № 1 (10). С. 4–14.
48. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. *et al.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // *Thorax.* 2002. Vol. 57. № 3. P. 226–230.
49. Loule S., Zeki A., Schivo M. *et al.* The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome // *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 6. № 2. P. 197–219.
50. Soler-Cataluña J.J., Cosío B., Izquierdo J.L. Consensus Document on the Overlap Phenotype COPD – Asthma in COPD // *Arch. Bronconeumol.* 2012. Vol. 48. № 9. P. 331–337.
51. Peters S.P., Bleecker E.R., Kunselman S.J. *et al.* Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2013. Vol. 132. № 5. P. 1068–1074.

New opportunities in achieving asthma control with the use of tiotropium bromide

N.M. Nenasheva

Russian medical academy of postgraduate education, clinical allergology department

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 144403@gmail.com

The importance of cholinergic signaling in asthma pathophysiology has been widely recognized. Though, until recently, anticholinergic drugs were used only in combination with short-acting beta-agonists to treat acute asthma attacks and exacerbations. At the moment, the situation begins to change: long-acting anticholinergic agent tiotropium bromide has been approved for the treatment of asthma in the number of countries including Russia. The article addresses pharmacological properties of tiotropium bromide, its mechanisms, efficacy and safety in asthma patients.

Key words: bronchial asthma, tiotropium bromide



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Ингаляционные глюкокортикостероиды и их комбинация с пролонгированными симпатомиметиками в достижении контроля над бронхиальной астмой

Н.П. Княжеская

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

Вследствие неконтролируемой бронхиальной астмы существенно повышается риск обострений, возрастает количество принимаемых базисных препаратов и препаратов по потребности, быстрее снижается функция легких, качество жизни пациентов, возрастает число обращений за медицинской помощью и госпитализаций, повышается риск развития летального исхода. Именно поэтому оценка контроля заболевания является важнейшей задачей. Использование опросников по контролю астмы влияет не только на оценку контроля, но и на выбор терапии. Как правило, пациенты обращаются к врачам, когда их заболевание соответствует третьей ступени. Применение комбинированных противоастматических препаратов (ингаляционных глюкокортикостероидов и бета-2-агонистов длительного действия) возможно не только у больных с неконтролируемой астмой на фоне проводимой терапии, но и у первичных пациентов. Комбинированный препарат Зенхейл, в состав которого входит мометазона фууроат и формотерол, представляет собой эффективное и безопасное средство базисной терапии бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фиксированная комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и бета-2-агонистов длительного действия, мометазона фууроат, формотерол, Зенхейл

Актуальность

Бронхиальная астма (БА) является тяжелым социальным бременем и влечет за собой значительные расходы на диагностику и лечение как со стороны самих пациентов и их родственников, так и со стороны системы здравоохранения. В связи с высокой распростра-

ненностью БА является актуальной проблемой здравоохранения не только в России, но и в мире [1, 2]. Цель лечения БА – достижение и поддержание контроля над заболеванием. Критерии хорошо контролируемой астмы:

- отсутствие дневных симптомов (или два и менее в неделю);

- отсутствие ограничений повседневной активности, в том числе физических нагрузок;
- отсутствие ночных симптомов или пробуждений;
- отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или два и менее эпизодов в неделю);
- нормальные или близкие к ним показатели функции внешнего дыхания (ФВД);
- отсутствие обострений.

Увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное использование, указывает на потерю контроля над БА и необходимость пересмотра терапии [1]. Исполнительный комитет GINA в 2006 г. рекомендовал не только включить в обновленный доклад новые научные данные, но и применить более рациональный подход к лечению БА, основанный на уровне ее контроля, а не степени тяжести [3].

Основная задача терапии БА – установление длительного контроля над заболеванием, а не просто лечение симптомов. Для определения необходимого объема терапии предложена классификация по тяжести течения БА (табл. 1). Если на первом визите врач оценивает степень тяжести течения БА у пациента и назначает ему соответствующую этой степени терапию (табл. 2), то на последующих визитах оцениваются результаты конт-



роля БА, которые удалось достичь благодаря назначенной терапии. В настоящее время рекомендуется новый подход к контролю БА с оценкой текущего и последующего снижения риска обострений, нестабильного течения заболевания, быстрого снижения функции легких, побочных эффектов (табл. 3). Степень тяжести заболевания может варьировать в течение месяцев или лет, поэтому подход, основанный на уровне контроля, позволяет отражать не только тяжесть заболевания, но и ответ пациента на терапию. Правильно ли мы и наши пациенты оцениваем контроль БА? На этот вопрос частично ответило исследование EUCAN AIM [4]. Это крупнейшее, наиболее полное международное исследование БА и ее терапии из всех проведенных в Европе и Канаде за последние десять лет. Телефонный опрос проводили в шести странах – Канаде, Франции, Германии, Италии, Испании и Соединенном Королевстве. В выборку исследования из каждой страны было включено около 400 взрослых пациентов или родителей пациентов подросткового возраста. В рамках исследования EUCAN AIM было проведено 2420 интервью. Путем набора случайных телефонных номеров проводили систематический

скрининг, направленный на выявление семей, члены которых на тот момент страдали БА, диагностированной врачом. Пациента с БА

определяли как человека, у которого было диагностировано данное заболевание либо у которого имелись приступы или симптомы

Таблица 1. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести* на основании клинической картины до начала терапии**

Степень тяжести БА	Клиническая картина
Степень 1. Интермиттирующая БА	Симптомы реже одного раза в неделю Короткие обострения Ночные симптомы не чаще двух раз в месяц ОФВ ₁ или ПСВ \geq 80% от должного значения Разброс ПСВ или ОФВ ₁ < 20%
Степень 2. Легкая персистирующая БА	Симптомы чаще одного раза в неделю, но реже одного раза в день Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон Ночные симптомы чаще двух раз в месяц ОФВ ₁ или ПСВ \geq 80% от должного значения Разброс ПСВ или ОФВ ₁ 20–30%
Степень 3. Персистирующая БА средней тяжести	Ежедневные симптомы Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна Ночные симптомы чаще одного раза в неделю Ежедневное использование ингаляционных бета-2-агонистов короткого действия ОФВ ₁ или ПСВ 60–80% от должного значения Разброс ПСВ или ОФВ ₁ > 30%
Степень 4. Тяжелая персистирующая БА	Ежедневные симптомы Частые обострения Частые ночные симптомы Ограничение физической активности ОФВ ₁ или ПСВ \leq 60% от должного значения

* При определении степени тяжести достаточно наличия одного из признаков тяжести: больной должен быть отнесен к самой тяжелой степени, при которой встречается какой-либо признак.

** Больные с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У ряда больных с интермиттирующей БА наблюдаются тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией.

Таблица 2. Ступенчатый подход к терапии бронхиальной астмы

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Обучение пациентов		Контроль окружающей среды		
Бета-2-агонисты с быстрым началом действия по потребности	Быстродействующий бета-2-агонист по потребности			
	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один из двух или оба
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + ДДБА	Средние или высокие дозы ИГКС + ДДБА	Минимально возможная доза перорального ГКС
	Антилейко-триеновый препарат	Средние или высокие дозы ИГКС	Антилейкотриеновый препарат	Анти-IgE
	Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат	Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат	Теofilлин замедленного высвобождения	
	Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения	Теofilлин медленного высвобождения		



Таблица 3. Классификация бронхиальной астмы по уровню контроля CINA-2009

А. Оценка текущего уровня контроля (предпочтительно проводить в течение четырех недель)			
Характеристики	Контролируемая БА (все нижеперечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление в течение любой недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (либо два эпизода или менее в неделю)	Более двух эпизодов в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы/пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствует (либо два эпизода или менее в неделю)	Более двух эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)	Нормальная	Менее 80% от должного значения или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
Б. Оценка последующего риска (риск обострений, нестабильного течения заболевания, быстрого снижения функции легких, побочных эффектов) Показатели, которые связаны с увеличением риска возникновения нежелательных явлений в будущем, включают плохой контроль клинических симптомов, частые обострения в течение предыдущего года, любое лечение БА в отделении неотложной помощи, низкий уровень ОФВ ₁ , воздействие сигаретного дыма, высокие дозы принимаемой терапии			

в течение последнего года либо он принимал на момент опроса противоастматические препараты. В опросе участвовали взрослые пациенты и пациенты подросткового возраста, страдавшие БА. В семьях, в которых отсутствовали пациенты с БА или имелись только пациенты с БА младше 12 лет, опрос не проводили (такие семьи отсеивались во время скрининга). В семьях, в которых имелось более одного пациента, страдавшего БА и соответствовавшего критериям включения в исследование, с помощью компьютерной системы для телефонного опроса случайным образом отбирали одного человека, который участвовал в опросе. Если возраст отобранного для участия в опросе пациента составлял от 12 до 17 лет, в опросе участвовал взрослый член семьи, наиболее осведомленный о течении БА и ее терапии. В целом в выборку исследования было включено 2420 пациентов с БА, в том числе 2173 взрослых пациента и 247 родителей пациентов подросткового возраста (от 12 до 17 лет). Большинство респондентов воспринимали астму как полностью или хорошо контролируемую. Тем не менее у многих из них имелись симптомы БА в дневное, ночное время или во время физической

нагрузки каждый день или в течение большинства дней на протяжении последних четырех недель. По данным опроса четверо из пяти пациентов с БА (80%) оценили астму как хорошо контролируемую или полностью контролируемую на протяжении того же периода. Для более объективной оценки контроля БА у участвовавших в этом исследовании пациентов использовали рекомендации (GINA), позволявшие оценить контроль симптомов заболевания. Контроль БА на протяжении последних четырех недель у пациентов, участвовавших в исследовании EUCAN AIM, оценивали по объективным критериям, основанным на рекомендациях GINA. Согласно критериям GINA только у 18% взрослых пациентов и пациентов подросткового возраста из стран Европы и Канады заболевание можно было классифицировать как контролируемое. Неконтролируемое течение заболевания отмечалось у 23%. В исследовании EUCAN AIM была предпринята попытка установить, что в большей степени снижает качество жизни пациентов – ежедневные симптомы или внезапные тяжелые эпизоды БА. Внезапные тяжелые эпизоды БА в течение последнего года испыты-

вали примерно четверо из десяти пациентов. Большинство из них (от 30 до 49%) отметили, что ежедневные симптомы и внезапные тяжелые эпизоды влияют на качество жизни примерно одинаково. Однако от 29 до 49% пациентов с бронхиальной астмой сообщили, что внезапные тяжелые эпизоды оказывают большее влияние на качество их жизни по сравнению с 16 до 28% пациентов, отметивших, что на качество их жизни сильнее влияют ежедневные симптомы.

Противовоспалительная терапия БА

Основными противовоспалительными препаратами для лечения БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые назначаются при персистирующей астме любой степени тяжести. Механизм действия ИГКС многогранен. Их противовоспалительный эффект связан со стабилизирующим действием на биологические мембраны, уменьшением капиллярной проницаемости, что объясняет их выраженный противоотечный эффект. ИГКС стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических ферментов за пределы ли-



зосом, предупреждает деструктивные процессы в тканях и вместе с тем уменьшает выраженность воспалительных реакций. В отличие от других противовоспалительных средств у ИГКС наиболее четко выражено антипролиферативное действие. ИГКС угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в синтезе коллагена и, следовательно, склеротические процессы в бронхиальном дереве в целом [5, 6].

Противовоспалительный эффект проявляется на уровне генов, кодирующих синтез белков, участвующих в развитии воспаления. Они ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизины), активатора плазминогена, циклооксигеназы, NO-синтазы. ГКС усиливают экспрессию генов ингибитора липокортина, угнетают эозинофилопоэз и вызывают апоптоз зрелых эозинофилов крови, снижая содержание эозинофилов в тканях бронхиального дерева [7, 8].

ГКС свойственно также мощное противоаллергическое действие, обусловленное снижением продукции IgE-иммуноглобулинов, повышением гистаминсвязывающей способности крови, стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них медиаторов аллергии, снижением чувствительности периферических тканей к гистамину и серотонину с одновременным повышением чувствительности к адреналину, бета-2-агонистам [9–11].

Частота развития побочных эффектов и их выраженность при лечении пероральными и топическими ГКС резко различаются. Во-первых, пероральные ГКС назначают в дозах, исчисляемых в миллиграммах, топические – микрограммах. Во-вторых, топические ГКС действуют местно и их системные эффекты обусловлены только той дозой, которая попадает в кровоток. Это часть про-

глоченной фракции и легочная фракция препарата; они мизерны по сравнению с дозой перорально-го ГКС, поступающей в системный кровоток.

Таким образом, влияние ИГКС на состояние гипоталамо-гипофизарной системы носит дозозависимый характер и выявляется только при анализе биохимических параметров [11]. Исходя из сказанного ИГКС рассматриваются как средства первой линии в терапии всех патогенетических вариантов БА персистирующего течения, начиная с БА легкой степени [11, 12]. К ИГКС, давно применяемым в клинической практике, относятся беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон пропионат, флунизолид, триамцинолон ацетонид, к более поздним – циклесонид и мометазон фуруат.

Препарат Асманекс Твистхейлер (мометазон фуруат)

Асманекс Твистхейлер зарегистрирован в России относительно недавно, но уже широко используется в клинической практике. Механизм противоаллергического и противовоспалительного действия мометазона фуруата обусловлен способностью ингибировать высвобождение медиаторов воспаления. *In vitro* мометазон фуруат существенно ингибирует высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов. В культурах клеток мометазон фуруат продемонстрировал высокую способность ингибировать синтез и высвобождение ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-6, а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). Мометазон фуруат также является ингибитором продукции ЛТ (лейкотриенов), чрезвычайно мощным ингибитором Th₂-цитокинов, ИЛ-4 и ИЛ-5, CD4+ Т-клетками человека [13]. Особенностью препарата Асманекс Твистхейлер является высокое сродство (аффинность) с ГКС-рецепторами человека. Это сродство в 16 раз выше, чем у дексаметазона, в семь раз выше, чем у триамцинолона ацетонида, в пять раз – чем у будесонида

и в полтора раза – чем у флутиказона [14, 15]. Эффективность ИГКС определяется противовоспалительной активностью и быстротой наступления эффекта. Противовоспалительная активность ИГКС зависит от аффинности к ГКС-рецепторам.

Эффективность и безопасность Асманекса Твистхейлера изучались в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием более 2000 пациентов с легкой и средней персистирующей БА. В исследованиях продемонстрировано, что препарат в качестве монотерапии обеспечивает контроль симптомов БА и характеризуется высокой системной безопасностью. Применение Асманекса Твистхейлера в дозах от 200 до 800 мкг/сут улучшает ФВД (по показателям пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)), приводит к улучшению контроля симптомов БА, снижает потребность в применении ингаляционных бета-адреностимуляторов. Улучшение показателей функции внешнего дыхания наблюдается у некоторых пациентов уже через 24 часа после начала терапии, однако максимальный эффект обычно достигается не ранее чем через одну-две недели. Достигнутый эффект сохраняется на протяжении всего периода лечения. Быстрое улучшение состояния пациентов – важный показатель эффективности препарата, который также способствует повышению приверженности терапии [16–18].

Сравнение Асманекса Твистхейлера в дозе 400 мкг в сутки и будесонида Турбухалера в суточной дозе 800 мкг продемонстрировало преимущества мометазона фуруата в отношении улучшения ФВД (прирост ОФВ₁, пиковой скорости выдоха) (рисунок), а также в отношении снижения дозы бета-2-агонистов короткого действия (КДБА) (снижение средней суточной дозы сальбутамола на 90,66 мкг по сравнению со снижением на фоне будесонида Турбухалера на 33,90 мкг) [19].

пульмонология

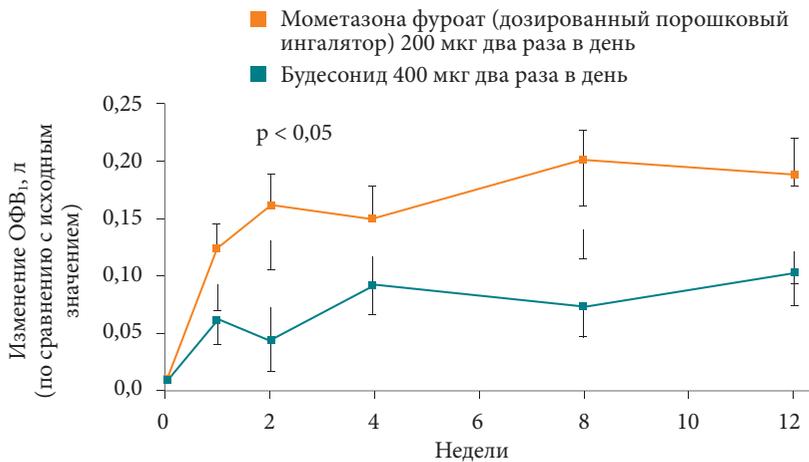


Рисунок. Динамика ОФВ₁ на фоне применения Асманекса Твистхейлера и будесонида Турбухалера у пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмой

При ингаляционном применении системная биодоступность мометазона фууроата достаточно низкая. При использовании в рекомендованных дозах концентрация препарата в плазме находится около или ниже порога определения (50 пг/мл). Вследствие этого невозможно определить ни период полувыведения, ни объем распределения мометазона фууроата после ингаляции. У пациентов с БА при регулярном применении Асманекса Твистхейлера в течение четырех недель в дозах от 200 мкг два раза в сутки до 1200 мкг/сут не выявляются признаки подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Безопасность Асманекса Твистхейлера зависит еще от одного чрезвычайно важного свойства – связывания с белками плазмы после всасывания из легких. По данным исследований, по мере увеличения связывания с белками плазмы уменьшается системное воздействие препарата. У препарата Асманекс Твистхейлер это свойство значительно выше, чем у беклометазона дипропионата, будесонида и флутиказона пропионата [15, 20].

Преимуществами Асманекса Твистхейлера в качестве стартовой терапии БА являются его высокое сродство с ГКС-рецепторами, доказанная эффективность в от-

ношении текущей клинической симптоматики и влияние на факторы риска возможных неблагоприятных последствий БА (ОФВ₁, частота и тяжесть обострений, потребность в системных ГКС), а также высокий профиль безопасности и удобное устройство доставки. Препарат выпускается в ингаляционном устройстве Твистхейлер. Устройство представляет собой дозированный порошковый ингалятор, содержащий мелкодисперсный порошок. Простота устройства и необходимая минимальная скорость вдоха 30 литров в минуту представляются преимуществом для пациентов с нарушениями функции дыхания. Размеры частиц препарата в ингаляторе в среднем 2,2 мкм. Это позволяет достигать хорошего распределения во всех отделах бронхиального дерева.

Ингалятор активируется при закрытии крышки после предыдущего использования. Перед ингаляцией активации устройства не требуется – достаточно открыть крышку и сделать вдох. Такая конструкция исключает вероятность неполучения дозы препарата из-за забывчивости пациента и неактивации ингалятора перед вдыханием препарата. Выпуск препарата в разных дозах позволяет использовать Асманекс Твистхейлер в режиме

«повышение/понижение дозы», четырехкратно увеличивать дозу монопрепарата при потере контроля (с 200 до 800 мкг) в соответствии с рекомендациями GINA. Это имеет особое значение для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (при тахикардии, в случае изменений на ЭКГ, а также когда назначение комбинированной терапии нежелательно из-за побочных эффектов бета-агонистов). Применение препарата Асманекс Твистхейлер эффективно у пациентов с недостаточной приверженностью терапии, поскольку допускается ингаляция один раз в день, а также у больных со стероидофобией (однократный прием и хорошая переносимость).

Что касается применения препарата во время беременности, адекватных и хорошо контролируемых исследований не проводилось. Однако после ингаляционного применения концентрация мометазона фууроата в плазме крови очень низка. Воздействие на плод чрезвычайно мало, вероятность токсического воздействия на репродуктивность низка. Применение Асманекса Твистхейлера (как и других ИГКС) во время беременности и у кормящих матерей возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Монотерапия ИГКС рекомендуется в качестве основного подхода у всех пациентов с легкой персистирующей БА и как один из возможных вариантов лечения у пациентов с БА средней степени тяжести.

Вопрос монотерапии БА с помощью ИГКС предполагает раннюю и правильную диагностику заболевания и оценку контроля назначенного лечения. При неправильном выборе препаратов и недостаточной терапии воспалительного процесса симптомы могут не только не уменьшаться, но и нарастать, что в свою очередь способно привести к неконтрольному течению БА и обострению заболевания.



Фиксированные комбинации ИГКС и бета-2-агонистов длительного действия

Современные руководства по лечению среднетяжелой и тяжелой БА рекомендуют использовать комбинированную терапию ИГКС и бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА). Как показали результаты исследования, добавление ДДБА к низким и средним дозам ИГКС обеспечивает лучший контроль БА, чем удвоение дозы ГКС. Метаанализ ряда исследований продемонстрировал, что включение ингаляционного ДДБА в схему лечения больных, у которых БА не удается контролировать низкими или высокими дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля заболевания, чем увеличение дозы ИГКС в два раза и более (уровень доказательности А) [21–24].

В основе комбинированной терапии с использованием ИГКС и ДДБА лежит синергизм данных лекарственных средств. ИГКС увеличивают скорость синтеза бета-рецепторов, что обеспечивает их высокую плотность на мембране клеток-мишеней, а также повышают активность бета-2-рецепторов. ДДБА активируют ГКС-рецепторы. При этом на фоне приема ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. ДДБА обеспечивают повышение ядерной транслокации стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени, что приводит к усилению противовоспалительной активности и повышению синтеза бета-2-рецепторов [25–27]. Таким образом, противовоспалительный эффект достигается при использовании меньших доз ИГКС.

Следует помнить, что в целях безопасности использование формотерола и салметерола больными БА возможно только при одновременном применении адекватных доз ИГКС.

Возможность эффективного лечения БА с использованием комбинированной терапии ИГКС и ДДБА привела к внедрению

в клиническую практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы ИГКС и ДДБА в одном ингаляторе. ДДБА облегчают состояние больных, что повышает приверженность терапии; поддерживающая доза ИГКС воздействует на воспаление в дыхательных путях и улучшает контроль над заболеванием. Более того, использование фиксированных комбинаций снижает прямые и косвенные затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах. Кроме того, в 2005, 2008 и 2010 гг. [28] Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration – FDA) провело дополнительную оценку безопасности ДДБА при бронхиальной астме. Причиной беспокойства стали данные о повышении риска тяжелых обострений у некоторых пациентов, получавших салметерол. Однако из представленных данных следовало, что повышенный риск отмечался прежде всего у вполне определенной группы пациентов – темнокожих американцев, не получавших терапии ингаляционными гормональными препаратами до начала лечения салметеролом. Кроме того, отмечалось повышение риска тяжелых обострений в тех случаях, когда лечение салметеролом начиналось на фоне выраженного ухудшения или уже имевшегося обострения БА. В сообщении приведены данные об использовании салметерола, противоречащем действующей инструкции по применению препарата (назначение салметерола проведено в отсутствие терапии ИГКС, назначение препарата в период обострения БА). Поэтому создание фиксированных комбинаций обеспечивает дополнительную безопасность терапии.

Ингаляторы с фиксированными комбинациями препаратов более удобны для пациентов, повышают приверженность терапии, обеспечивают одновременное введение бета-2-агониста и ИГКС. До настоящего времени в практике

российского здравоохранения применялись три препарата с фиксированными комбинациями: флутиказона пропионат и салметерол (Серетид), будесонид и формотерол (Симбикорт), беклометазон и формотерол (Фостер). Недавно был зарегистрирован четвертый комбинированный препарат Зенхейл (мометазона фураат и формотерол).

Препарат Зенхейл

Составными компонентами препарата Зенхейл являются ИГКС мометазона фураат и ДДБА формотерол.

Формотерол редко вызывает парадоксальный бронхоспазм, обладает дозозависимым эффектом и выраженными бронхолитическими свойствами, может использоваться для купирования симптомов БА. Проведенные исследования показали безопасность даже высоких доз формотерола по показателям интервала QTc, содержания глюкозы и калия в плазме крови. Формотерола фумарат – мощный бета-2-агонист 12-часового действия. Для этого препарата характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой бета-2-селективностью, что обеспечивает хороший профиль безопасности препарата;
- быстрое начало действия (в течение 1–3 минут);
- продолжительный эффект (в течение 12 часов);
- отсутствие антагонистического действия по отношению к КДБА, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно и короткодействующих адrenomиметиков [29–32];
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах [9–12].

Формотерол обладает уникальной промежуточной липофильностью, являясь умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 минуты. В то

пульмонология



же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком рецептора, благодаря чему продолжительность действия достигает 12 часов. Тем не менее механизм пролонгированного действия формотерола не до конца изучен [13].

Безопасность и эффективность препарата Зенхейл подтверждены в ходе трех рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследований в параллельных группах (P04073, P04334 и P04431) продолжительностью от 12 до 26 недель. В исследования было включено 2225 пациентов в возрасте 12 лет и старше с персистирующей БА, не поддающейся контролю при применении ИГКС в низких, средних и высоких дозах (исходные значения $ОФВ_1$ составляли от 66 до 75% от ожидаемых нормальных значений).

Два исследования были посвящены сравнению эффективности препарата Зенхейл в дозе 50/5 и 100/5 мкг по две ингаляции дважды в сутки с эффективностью плацебо и каждого входящего в состав препарата компонента – мометазона фуurato и формотерола (исследования P04073 и P04334) (протокол предусматривал монотерапию ДДБА, в настоящее время изолированное назначение ДДБА невозможно). В третьем исследовании сравнивали эффективность двух доз препарата Зенхейл (100/5 и 200/5 мкг) с эффективностью мометазона фуurato (исследование P04431). Все исследуемые препараты вводились с помощью дозированных ингаляторов по две ингаляции два раза в день.

В 26-недельном плацебоконтролируемом исследовании (исследование P04334 – применение препарата Зенхейл в средней дозе) участвовал 781 пациент в возрасте 12 лет и старше. Пациенты первой группы (n = 191) получали препарат Зенхейл 100/5 мкг, пациенты второй группы (n = 192) – мометазона фуurato 100 мкг, третьей (n =

202) – формотерола фуurato 5 мкг, четвертой (n = 196) – плацебо. Каждый препарат вводили с помощью дозированного аэрозольного ингалятора по две ингаляции два раза в день. Применение других препаратов поддерживающей терапии было прекращено. Был предусмотрен вводный период продолжительностью две-три недели с применением мометазона фуurato 100 мкг в режиме по две ингаляции два раза в день.

Группы исследования были сопоставимы по исходным характеристикам. Средний возраст участников исследования составил 42,4 года. Среди пациентов 41% составляли мужчины и 59% женщины, 72% пациентов были представителями европеоидной расы, 28% – представителями других рас. У пациентов имелась персистирующая БА, которая не поддавалась адекватному контролю при применении ИГКС в средних дозах до рандомизации. Средние значения $ОФВ_1$ и средние значения $ОФВ_1$ в процентах от ожидаемого значения оказались сопоставимы во всех группах (2,3 л, 73% от должных значений). Основными критериями эффективности служили показатели площади под кривой для $ОФВ_1$, измеряемые путем серийной спирометрии на протяжении 12 часов (AUC 0–12 ч), и время до первого тяжелого обострения БА (определялось как наличие любого из следующих признаков: уменьшение $ОФВ_1$ на 20%, уменьшение ПСВ на 30% в течение двух или более последовательных дней, неотложная терапия, госпитализация или применение системных ГКС или других противоастматических препаратов, запрещенных протоколом исследования).

По всем исследуемым параметрам препарат Зенхейл продемонстрировал высокую эффективность. Кроме того, у пациентов, получавших Зенхейл 100/5 мкг по две ингаляции два раза в день, отмечено улучшение по ряду вторичных параметров. Уменьшение относительного количества ночей с пробуждениями, связанными с БА,

во время которых требовалось применение КДБА, было статистически достоверно более выраженным по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p < 0,001$). Таким образом, влияние препарата Зенхейл 100/5 мкг, применявшегося по две ингаляции два раза в день, на некоторые дополнительные критерии эффективности, в том числе на относительное количество ночей с пробуждениями, превышало таковое плацебо (-60 и -15%) [33].

Применение препарата приводило также к достоверному по сравнению с плацебо снижению общего потребления препаратов неотложной помощи (КДБА): -0,6 и +1,1 ингаляции/день, $p < 0,001$.

Безопасность мометазона фуurato и формотерола (МФ/Ф) в дозах 100/10, 200/10 и 400/10 мкг два раза в день изучалась в пяти многоцентровых международных рандомизированных клинических исследованиях III фазы длительностью от 12 до 52 недель с участием свыше 3000 пациентов с БА в возрасте 12 лет и старше. Основанием для назначения фиксированной комбинации было отсутствие контроля БА при использовании монотерапии низкими, средними или высокими дозами ИГКС.

Профиль побочных эффектов МФ/Ф соответствовал таковому при лечении отдельными монокомпонентами препарата и флутиказона пропионатом/салметеролом. У пациентов не отмечалось клинически значимых изменений в анализах крови и ЭКГ.

В ходе исследований оценивали состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Функцию оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» оценивали в 52-недельном исследовании на основании 24-часового значения AUC для концентрации кортизола в плазме крови. Клинически значимого влияния препарата Зенхейл на концентрацию кортизола в плазме крови не обнаружено. 404 пациента с БА получали Зенхейл 100/5 мкг,

НОВИНКА

Зенхейл®
(мометазона фууроат/
формотерола фуумарата дигидрат)
Аэрозоль для ингаляций

Для пациентов с астмой с 12 лет и старше

ЗЕНХЕЙЛ – новая надёжная комбинация мометазона и формотерола для длительного контроля астмы

- ▶ 70% больных за 6 месяцев применения не испытали тяжёлого обострения астмы^{1,2}

В клиническом исследовании ЗЕНХЕЙЛ 100/5 мкг продемонстрировал

- ▶ Значительное улучшение функции легких за 12 недель, сохранявшееся на протяжении 6 месяцев наблюдения²



Счётчик доз

120

2 ДОСТУПНЫЕ
ДОЗИРОВКИ

100/5 мкг

200/5 мкг

Оцените эффективность
ЗЕНХЕЙЛА у пациентов
с неконтролируемой астмой

Пожалуйста, прочтите инструкцию по медицинскому применению **ЗЕНХЕЙЛА** для получения более подробной информации о дозировке.

AUC (площадь под кривой); (0-12 h); ОФВ1 – максимальный объем выдоха в 1 сек;
ИКС – ингаляционные кортикостероиды; ДДБА бета-агонисты длительного действия

Противопоказания. Наличие гиперчувствительности к мометазона фууроату, формотерола фуумарату или другим компонентам препарата. Детский возраст до 12 лет. **С осторожностью:** у пациентов с туберкулезом или латентной туберкулезной инфекцией, с нелечеными грибковыми, бактериальными, системными вирусными заболеваниями или простым герпесом с поражением глаз, с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма, выраженной хронической сердечной недостаточностью, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, артериальной гипертензией тяжелой степени, аневризмой, феохромоцитомой, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, удлинением интервала QT (QT скорректированный > 0,44 секунд). **Основные побочные эффекты:** Наиболее часто: кандидоз полости рта, дисфония, головная боль. Редко: бронхоспазм, atopический дерматит, крапивница, нервозность, удлинение интервала QT.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению перпарата Зенхейл. 2. Nathan RA, Nolte H, Pearlman DS; for P04334 Study Investigators. 26-и недельное исследование эффективности и безопасности применения комбинации мометазон фууроата и формотерола 200/10 нанограмм в лечении пациентов с хронической астмой, прежде нуждавшихся в терапии средне-дозовыми ингаляционными кортикостероидами. Allergy Asthma Proc. 2010;31(4):269–279.



ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00; Факс: +7 (495) 916 70 94, www.merck.com
RESP-1091335-0001; 07.2013



Зенхейл 200/5 мкг, флутиказона пропионат/салметерол 125/25 или 250/25 мкг по две ингаляции два раза в день (все препараты вводились с помощью дозированного аэрозольного ингалятора). На 52-й неделе среднее значение AUC (0–24 часа) для концентрации кортизола в плазме крови оказалось соответственно на 2,2, 29,6, 16,7 и 32,2% меньше исходного [34].

Зенхейл выпускается в трех дозах – 50/5, 100/5 и 200/5, что соответствует высвобождению 50, 100 и 200 мкг мометазона фууроата и 5 мкг формотерола fumarата дигидрата при каждой ингаляции. Максимальная рекомендуемая суточная доза для пациентов в возрасте 12 лет и старше – 800 мкг мометазона фууроата/20 мкг формотерола fumarата дигидрата (200/5 мкг препарата Зенхейл по две ингаляции два раза в день). Ингалятор Зенхейл оснащен счетчиком доз, отсчитывающим каждую дозу, что позволяет пациенту следить за наличием препарата в ингаляторе. Когда препарат заканчива-

ется, устройство автоматически блокируется.

У некоторых пациентов увеличивается вероятность развития нежелательных эффектов при применении высоких доз формотерола. Поэтому не следует применять более двух рекомендованных ингаляций препарата Зенхейл в день. При остром приступе астмы или в случае, когда симптомы заболевания появляются между введениями препарата, для быстрого облегчения симптомов целесообразно использовать ингаляционный КДБА.

Заключение

Контроль БА – важнейший маркер правильности назначенной противоастматической терапии. Достижение контроля БА позволяет уменьшить риск обострений, обращений за медицинской помощью и госпитализаций, сократить количество ингаляций препаратов для облегчения симптомов БА, предупредить снижение функции легких и качества жизни пациентов и снизить риск смерти. Правильный выбор начальной

терапии во многом определяет дальнейшее течение заболевания. Фиксированные комбинации ИГКС и ДДБА с доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности рекомендованы для лечения БА начиная с третьей ступени и зачастую могут использоваться уже с момента диагностики заболевания. Если в состав фиксированных комбинаций входит формотерол, наступление быстрого бронходилатационного эффекта скорее всего станет дополнительным аргументом в пользу приверженности базисной терапии. Препарат Зенхейл обеспечивает достижение контроля у разных групп пациентов с БА, нуждающихся в приеме комбинированного препарата. Разнообразие выпускаемых дозировок препарата Зенхейл позволяет при достижении контроля снизить дозы ИГКС, не меняя сам препарат. Если на фоне лечения Зенхейлом пациент достигает стойкого контроля БА на низких дозах, возможен переход на однократный прием соответствующего ИГКС – препарата Асманекс. ☺

Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2011. www.ginasthma.org.
2. Masoli M., Fabian D., Holt S. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy*. 2004. Vol. 59. № 5. P. 469–478.
3. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>.
4. Highlights from Asthma Insight and Management in Europe and Canada (EUCAN AIM): A Multicountry Survey of Asthma Patients. Merck, Sharp & Dohme. 2010.
5. Barnes N.C. Advances in inhaled steroid therapy // *Eur. Respir. Rev.* 1994. № 4. P. 295–300.
6. Brattstrand R. What factors determine anti-inflammatory activity and selectivity of inhaled steroids // *Eur. Respir. Rev.* 1997. № 7. P. 356–361.
7. Cox G., Ohtoshi T., Vancheri C. et al. Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1991. Vol. 4. № 6. P. 525–531.
8. Borson D.B., Gruenert D.C. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 260. № 2. Pt. 1. P. L83–89.
9. Jeffery P.K., Godfrey R.W., Adelroth E. et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 145. № 4. Pt. 1. P. 890–899.
10. Mak J.C., Nishikawa M., Barnes P.J. et al. Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung // *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 268. № 1. Pt. 1. P. L41–46.
11. Mak J.C., Nishikawa M., Shirasaki H. et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta 2-adrenergic receptors in vivo // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 96. № 1. P. 99–106.
12. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1996. Vol. 97. № 1. Pt. 2. P. 169–176.
13. Buist A.S. Development of evidence based guidelines for inhaled therapeutic interventions in asthma // *Eur. Resp. Rev.* 1998. Vol. 8. № 58. P. 322–323.
14. Yang T.T., Li S., Wyka B., Kenyon D. Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler // *J. Aerosol. Med.* 2001. Vol. 14. № 4. P. 487–494.
15. Sahasranaman S., Issar M., Hochhaus G. Metabolism of mometasone furoate and biological activity of the metabolites // *Drug. Metab. Dispos.* 2006. Vol. 34. № 2. P. 225–233.
16. Padden J., Skoner D., Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids // *J. Asthma*. 2008. Vol. 45. Suppl. 1. P. 13–24.



17. Price D., Robertson A., Bullen K. et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study // BMC Pulm. Med. 2010. Vol. 10. № 1.
18. Corren J., Berkowitz R., Murray J.J., Prenner B. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma // Int. J. Clin. Pract. 2003. Vol. 57. № 7. P. 567–572.
19. Bousquet J., D'Urzo A., Hebert J. et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16. № 5. P. 808–816.
20. Wardlaw A., Larivee P., Eller J. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler vs fluticasone propionate metered-dose inhaler in asthma subjects previously using fluticasone propionate // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. 2004. Vol. 93. № 1. P. 49–55.
21. Nathan R.A., Nayak A.S., Graft D.F. et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. 2001. Vol. 86. № 2. P. 203–210.
22. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group // Lancet. 1994. Vol. 344. № 8917. P. 219–224.
23. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. Vol. 153. № 5. P. 1481–1488.
24. Pauwels R.A., Löfdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 20. P. 1405–1411.
25. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 161. № 3. Pt. 1. P. 996–1001.
26. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. № 1. P. 182–191.
27. Mak J.C., Nishikawa M., Shirasaki H. et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta 2-adrenergic receptors in vivo // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 96. № 1. P. 99–106.
28. <http://www.fda.gov/>
29. Palmqvist M., Ibsen T., Mellén A., Lötvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol. 160. № 1. P. 244–249.
30. Politiek M.J., Boorsma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 13. № 5. P. 988–992.
31. Van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action // Eur. Respir. J. 1996. Vol. 9. № 8. P. 1684–1688.
32. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator // Life Sci. 1993. Vol. 52. № 26. P. 2145–2160.
33. Nathan R.A., Nolte H., Pearlman D.S., P04334 Study Investigators. Twenty-six-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 microg combination treatment in patients with persistent asthma previously receiving medium-dose inhaled corticosteroids // Allergy Asthma Proc. 2010. Vol. 31. № 4. P. 269–279.
34. Maspero J.F., Nolte H., Chérrez-Ojeda I., P04139 Study Group. Long-term safety of mometasone furoate/formoterol combination for treatment of patients with persistent asthma // J. Asthma. 2010. Vol. 47. № 10. P. 1106–1115.

Inhaled glucocorticosteroids (ICS) and combinations of ICS and long-acting sympathomimetics for achieving asthma control

N.P. Knyazheskaya

Pirogov Russian national research medical university

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

Uncontrolled asthma is associated with more frequent exacerbations, emergency department visits and hospital admissions, increased number of maintenance and reliever medications, faster decrease of lung function and quality of life and increased risk of death. Thus, assessment of asthma control level is a crucial part of asthma management. Use of asthma control questionnaires influences assessment of asthma control and the choice of therapy. The majority of patients seeking medical help need step III asthma therapy. Inhaled glucocorticosteroid + long-acting beta2-agonist combinations may be recommended both for uncontrolled asthma patients already receiving maintenance therapy and for treatment naïve patients with newly-diagnosed asthma. Mometasone furoate/formoterol combination (Zenhale) is an effective and safe preparation for the maintenance treatment of asthma.

Key words: bronchial asthma, inhaled glucocorticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combination, mometasone furoate, formoterol, Zenhale

Омализумаб в терапии тяжелой бронхиальной астмы

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 1444031@gmail.com

В настоящее время применение анти-IgE-терапии (омализумаба) является единственным фенотипспецифическим лечением тяжелой IgE-обусловленной аллергической бронхиальной астмы (БА). В статье проанализированы механизм действия и результаты клинических исследований эффективности и безопасности омализумаба у больных БА. Рассмотрены показания к назначению препарата, его место в современной ступенчатой терапии БА и перспективы применения.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, фенотипы тяжелой астмы, иммуноглобулин E, омализумаб

Современное определение понятия

Распространенность бронхиальной астмы (БА) высока среди всех возрастных групп. По данным эпидемиологических исследований, заболевание встречается у 1–18% лиц в зависимости от региона мира [1].

Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию и при соблюдении оптимальной приверженности и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль заболевания. Однако у 5–10% больных

[2] отмечается тяжелая БА. Как правило, такие пациенты рефрактерны к традиционной терапии, у них высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу, число обращений за неотложной медицинской помощью и госпитализаций. Именно тяжелая, так называемая трудная, БА поглощает 50% всех экономических затрат, предназначенных для заболевания в целом.

Совсем недавно были опубликованы международные рекомендации, разработанные совместно экспертами ERS (European Respiratory Society –

Европейское респираторное общество) и ATS (American Thoracic Society – Американское торакальное общество) и посвященные определению, диагностике и лечению тяжелой БА [3]. Эти рекомендации составлены экспертами с позиции GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation [4]) – качества доказательств и силы рекомендаций. Определение тяжелой БА, предлагаемое в указанных рекомендациях, представлено в табл. 1. Как видим, данное определение во многом основывается на предыдущих определениях ATS, ERS, Всемирной организации здравоохранения, но отличается, в частности, тем, что из него исключена «нелеченая тяжелая БА», а также конкретизированы и упрощены критерии отсутствия контроля.

Таким образом, тяжелой считается астма, контроль которой достигается только на максимально высоком уровне терапии, то есть на 4-й или 5-й ступени терапии БА по GINA (табл. 2), или не достигается, несмотря на максимально возможный уровень тера-

пии. Эксперты подчеркивают, что важным условием верификации тяжелой БА является исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции.

Фенотипы

Тяжелая БА, как, впрочем, и любая БА, неоднородна. Среди пациентов с тяжелой БА можно выделить больных:

- с частыми, остро развивающимися обострениями;
- с фиксированной персистирующей обструкцией бронхов (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) < 75% после максимальной бронходилатации), несмотря на традиционную противоастматическую терапию;
- резистентных к глюкокортикоидам (ГКС).

Анализ неинвазивных маркеров воспаления (клеточный состав индуцированной мокроты, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{ex})) у этой категории больных позволяет говорить о различных биологических фенотипах тяжелой БА: эозино-

Таблица 1. Определение тяжелой БА для пациентов ≥ 6 лет (согласно рекомендациям ERS/ATS, 2014)

Тяжелая БА – это та астма, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступеням терапии по GINA (высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА или антилейкотриеновыми препаратами/теофиллином), в предыдущий год или применения системных ГКС ≥ 50% предыдущего года для достижения и сохранения контроля или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию
Неконтролируемая БА определяется наличием по крайней мере одного из следующих признаков: 1. Плохой контроль симптомов: ACQ > 1,5; АСТ < 20 (или отсутствие контроля по критериям GINA) 2. Частые тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС (продолжительностью > 3 дней каждый) в предыдущий год 3. Серьезные обострения: по крайней мере одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год 4. Ограничение бронхиальной проходимости: ОФВ ₁ < 80% от должного (в условиях редуцированного ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, определяемого как меньше нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмывочного периода после бронходилататоров
Контролируемая БА ухудшается при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов)

Примечание. GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по лечению и профилактике БА, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – бета-2-агонисты длительного действия, ACQ (Asthma Control Questionnaire) – вопросник по контролю астмы, АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над астмой, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

фильном, нейтрофильном и малогранулоцитарном. Фенотипы, определяемые типом воспаления, выявляются на основании процентного содержания клеток в индуцированной мокроте: при эозинофильном фенотипе – более 3% эозинофилов, при нейтрофильном – более 61% нейтрофи-

лов, при малогранулоцитарном фенотипе эозинофилы и нейтрофилы обнаруживаются в нормальном процентном соотношении [5].

Идентификация фенотипов БА с помощью кластерного анализа, проведенная в ряде последних исследований, также позволяет

Таблица 2. Ступенчатая терапия БА по GINA [1]

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
Бета-2-агонисты короткого действия по потребности				
Нет	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или более
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + бета-2-агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + бета-2-агонист длительного действия	Минимально возможная доза перорального ГКС
	Антилейкотриеновые препараты	Средние или высокие дозы ИГКС	Антилейкотриеновые препараты	Анти-IgE
		Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновые препараты	Теofilлин замедленного высвобождения	
Низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения				
Варианты поддерживающей терапии				

Таблица 3. Фенотипы тяжелой БА

Клинические фенотипы	С частыми тяжелыми обострениями С персистирующей фиксированной обструкцией ГКС-резистентная БА
Фенотипы, определяемые типом воспаления	Эозинофильная Нейтрофильная Малогранулоцитарная
Фенотипы, выявленные на основании кластерного анализа	Ранняя атопическая БА Поздняя БА с выраженным эозинофильным воспалением (часто связана с полипозом носа и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов) Поздняя БА, ассоциированная с ожирением

выделить несколько фенотипов тяжелой БА [6–8], например:

- раннюю атопическую, характеризующуюся тяжелым течением изначально;
- позднюю с выраженным эозинофильным воспалением и высоким риском развития тяжелых обострений;
- позднюю, ассоциированную с ожирением (табл. 3).

Пациенты с фенотипом тяжелой атопической БА составляют от 40 до 50% всех больных тяжелой БА [6]. По данным анализа W.C. Мооге и соавт., проведенного в ходе программы по изучению тяжелой БА в США [9], этот фенотип может развиваться из легкой и среднетяжелой атопической БА. У пациентов с таким фенотипом тяжелой БА широкий спектр сенсибилизации к аллергенам и положительных кожных проб

(рис. 1), что было отмечено в ходе Европейской программы по изучению тяжелой БА [7], высокий уровень иммуноглобулина E (IgE) в крови и отягощенный семейный анамнез в отношении БА. Сегодня именно эта БА является целевым фенотипом для анти-IgE-терапии.

Роль IgE в патогенезе бронхиальной астмы

Антитела класса IgE играют ключевую роль в формировании аллергических реакций, в том числе обуславливают аллергическое воспаление в дыхательных путях при БА. Наследственная предрасположенность к атопии (участие более 50 генов) и воздействие факторов внешней среды (аллергенов, аэрополлютантов, вирусов) приводят к девиации иммунного ответа в сторону преобладания Th₂-ответа и гиперпродукции

IgE-антител против известных и, возможно, неизвестных аэроаллергенов. Аллергенспецифические IgE-антитела фиксируются на высокоаффинных (FcεRI) к ним рецепторах, расположенных на тучных клетках слизистой оболочки дыхательных путей, приводя к сенсибилизации. В результате последующего контакта и перекрестного связывания двух фиксированных на клетке молекул IgE с аллергеном запускается аллергическая реакция. Она характеризуется ранней (секреция гистамина, триптазы, кининов, образование и высвобождение простагландинов и лейкотриенов) и поздней (привлечение в зону воспаления эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов) фазой ответа, обуславливающей в конечном итоге всю гамму воспалительных изменений в нижних дыхательных путях и приводящей к формированию бронхиальной гиперреактивности (рис. 2).

IgE-антитела не только запускают и поддерживают воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей, но и участвуют в ремоделировании бронхиальной стенки при БА. IgE дозозависимо повышает депозицию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и общего коллагена, особенно I и III типа, что было продемонстрировано на гладкомышечных клетках, выделенных из биопсийного материала стенки бронхов больных БА (по сравнению со здоровыми лицами группы контроля) [8]. При этом предварительная (30 минут) обработка клеток анти-IgE-антителами (омализумаб) предотвращала депозицию ЭЦМ и коллагена.

IgE имеет самый короткий период полувыведения (в свободном состоянии около 2,5 дня) и самое низкое содержание в крови. Пределы концентраций IgE в сыворотке крови здоровых лиц – от 1 до 180 кЕД/л. Однако, связываясь с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках, базофилах, клетках Лангерганса, он может персистировать в течение нескольких месяцев. IgE регулирует экспрессию FcεRI на клетках:

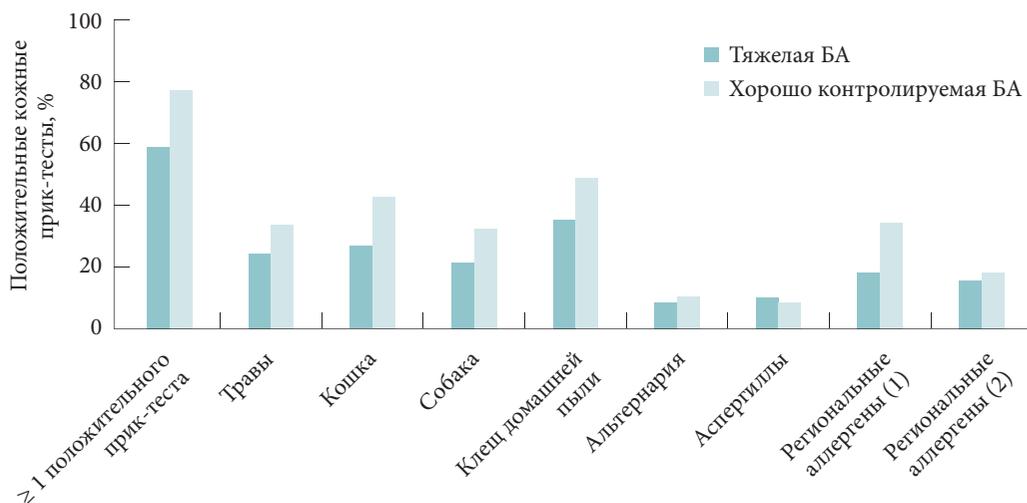


Рис. 1. Распространенность положительных кожных проб с аллергенами у больных тяжелой и легкой/среднетяжелой хорошо контролируемой БА, по результатам исследования ENFUMOSA

высокий уровень IgE в сыворотке крови способствует высокой экспрессии рецепторов и активации клеток в ответ на небольшой антигенный стимул, но даже при низкой свободной концентрации IgE в сыворотке крови его биологическая активность в ответ на специфический аллерген может быть очень высокой.

Причинно-следственная связь между IgE и БА подтверждается результатами эпидемиологических исследований, в которых отмечена корреляция между уровнем IgE в крови и частотой развития астмы [10].

Несмотря на разнообразие фенотипов БА, на аллергическую IgE-обусловленную БА приходится более 80% случаев БА у детей и более 50% случаев у взрослых. В формировании БА участвует множество аллергенов, в частности пылевые и эпидермальные, клещи домашней пыли, споры плесневых грибов. Клинически значимая сенсibilизация к некоторым аллергенам связана с тяжелой аллергической БА. Например, частота сенсibilизации к плесневым грибам (*Cladosporium* и/или *Alternaria*) достоверно возрастает с увеличением тяжести БА. Сенсibilизация к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* также связана с тяжестью БА [11]. В последние годы появились исследования, посвященные изучению роли IgE при эндогенной БА. В работе J. Mouthuy и соавт. [12] отмечена локальная IgE-продукция у больных эндогенной БА (IgE определяли в индуцированной мокроте). При этом часть IgE распознает антигены Der p (клещ домашней пыли). Однако эта IgE-реактивность не транслируется в клинический ответ при экспозиции с Der p, несмотря на специфичность к главным аллергенам Der p и функциональную активность по отношению к клеткам *in vitro*. Авторы исследования утверждают, что вторичный сигнал, который запускает IgE-обусловленный астматический ответ через FcεRI, отсутствует у больных эндогенной БА.

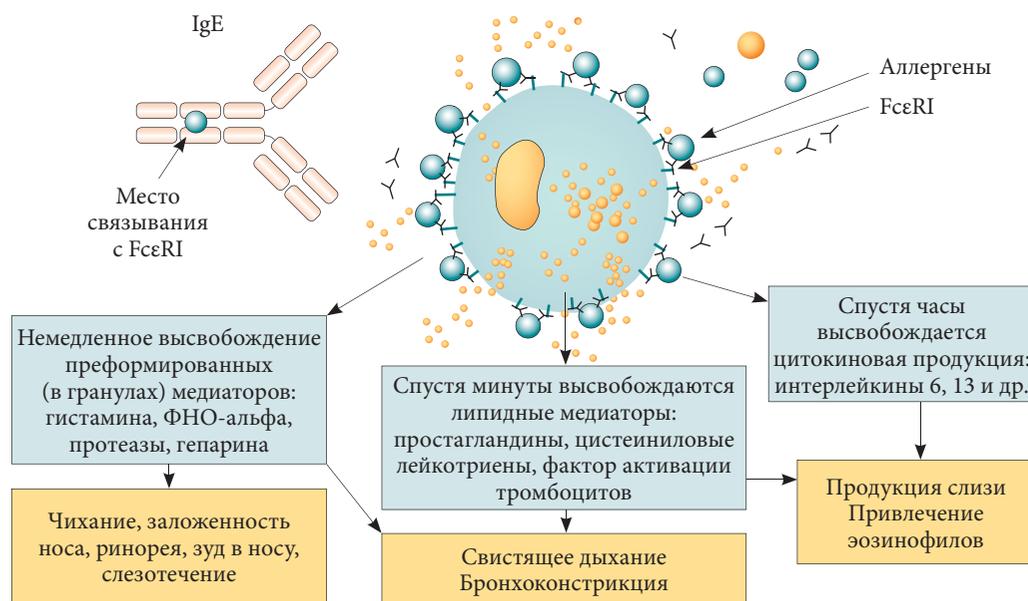


Рис. 2. IgE-обусловленное высвобождение медиаторов из тучной клетки при аллергической реакции

В недавно опубликованном мета-анализе, посвященном связи специфических IgE к энтеротоксину *Staphylococcus aureus* и БА, было отмечено, что частота сенсibilизации к энтеротоксинам *S. aureus* (sIgE) у больных БА значимо выше (отношение шансов 2,95 [2,28–3,82]), чем у пациентов группы контроля, и несколько увеличивается с возрастом больных и тяжестью БА [13].

Таким образом, результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о центральной роли IgE в формировании и персистенции астматических симптомов в ответ на воздействие аллергенов, что обуславливает целесообразность и эффективность стратегий терапии астмы, направленных на модуляцию IgE-ответа (элиминация аллергена, иммунотерапия аллергенами и анти-IgE-терапии с помощью моноклональных антител (омализумаб)).

Эффективность омализумаба

Механизм действия

Препарат омализумаб (Жсолар®) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к FcεRI (Cε3)-связывающему доме-

ну человеческих IgE (рис. 3) [14]. Селективно связываясь со свободными молекулами IgE, омализумаб препятствует их связи со специфическими рецепторами и прежде всего с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на тучных клетках и базофильных лейкоцитах. Это приводит к снижению экспрессии указанных рецепторов на клетках и в конечном итоге к уменьшению секреции медиаторов аллергического воспаления и редукции самого воспаления (рис. 4) [15, 16]. Однако омализумаб не связывается с IgE, уже фиксированными на клетках. В ранних исследованиях омализумаба продемонстрировано подавление ранней и поздней фаз аллергической реакции при незначительном снижении (менее чем на 5%) свободного IgE в сыворотке [17]. Омализумаб способен подавлять синтез новых молекул IgE-антител. Предотвращая связывание IgE с высокоаффинными рецепторами на дендритных клетках, омализумаб угнетает презентацию антигена Т-лимфоцитам [18]. Важным эффектом препарата является способность угнетать эозинофильное воспаление. Анализ пяти рандомизированных контролируемых исследова-

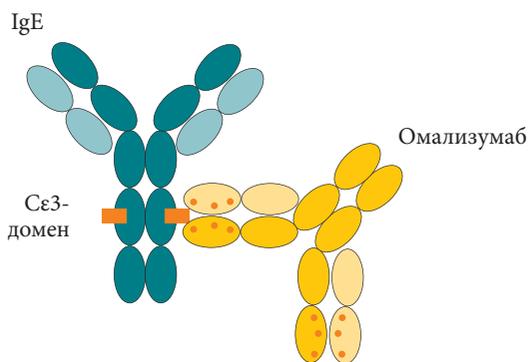


Рис. 3. Омализумаб селективно связывается со свободными молекулами IgE

ний (2236 пациентов со среднетяжелой и тяжелой аллергической БА, получавших средние и высокие дозы ингаляционных ГКС (ИГКС)) продемонстрировал, что клинический эффект терапии омализумабом коррелировал со снижением эозинофилии периферической крови и, напротив, клиническое ухудшение коррелировало с нарастанием эозинофилии крови [19]. Сокращение числа эозинофилов, IgE-несущих клеток, а также CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов в биопсии слизистой оболочки бронхов больных БА, получавших терапию омализумабом, было отмечено в плацебоконтролируемом исследовании [20]. Возможным механизмом уменьшения числа эозинофилов в сли-

зистой оболочке дыхательных путей и периферической крови служат снижение секреции эозинофильных хемотаксических факторов из тучных клеток и базофилов и, возможно, индукция апоптоза эозинофилов. Кроме того, омализумаб уменьшает экспрессию и низкоаффинных рецепторов к IgE (FcεRII), расположенных на эпителиальных клетках и гладкомышечных клетках бронхов, что приводит к снижению секреции такого хемоаттрактанта, как эотаксин [21]. Показано влияние омализумаба на ремоделирование бронхиальной стенки при астме. Выше уже обсуждался *in vitro* эффект анти-IgE-антител по уменьшению депозиции коллагена и ЭЦМ в гладкомышечных клетках, полученных в результате бронхиальной биопсии больных БА [8]. В 16-недельном исследовании у 30 пациентов с тяжелой персистирующей БА использовали компьютерную томографию для оценки дыхательных путей. Лечение омализумабом (по сравнению с традиционной фармакотерапией) позволило снизить показатели толщины стенки дыхательных путей. Этот эффект сопровождался улучшением легочной функции и уменьшением числа эозинофилов в мокроте [22]. Омализумаб подавляет аллергическое воспаление, уменьшая

экспрессию высокоаффинных рецепторов на воспалительных клетках и число эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей. Продолжительное лечение омализумабом, вероятно, способно редуцировать ремоделирование бронхиальной стенки у больных БА.

Клиническая эффективность

Убедительные свидетельства эффективности омализумаба в лечении пациентов с аллергической БА объединены в двух систематических обзорах [23, 24].

Кохрейновский обзор, опубликованный в 2006 г., включал 14 рандомизированных клинических исследований, проведенных у 3143 детей и взрослых с различной степенью тяжести аллергической БА (легкой, средней и тяжелой). В обзоре показано, что терапия омализумабом снижает частоту обострений БА и увеличивает пропорцию больных, которые смогли снизить дозу ИГКС или отменить их [23].

Систематический обзор, опубликованный в 2011 г., включал восемь клинических исследований (табл. 4) с участием 3429 пациентов (детей и взрослых) со среднетяжелой и тяжелой аллергической БА, принимавших ИГКС [24]. Как видно из табл. 4, в большинстве исследований продемонстрировано значимое снижение частоты

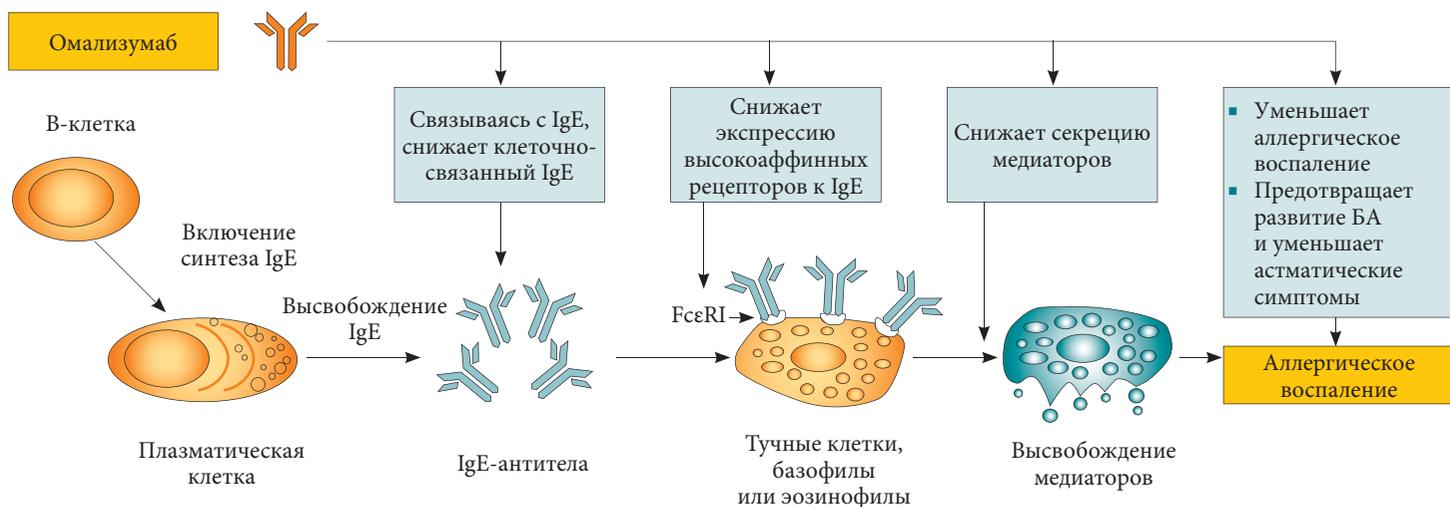


Рис. 4. Механизм действия омализумаба при аллергической БА [16]

Таблица 4. Результаты систематического обзора восьми рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований эффективности омализумаба в терапии БА (рандомизировано 3264 пациента, включено в анализ данных 1835 – омализумаб и 1429 – плацебо)

Исследование	Число пациентов	Длительность лечения (недели)	Возраст пациентов, лет	% снижения частоты обострений	Р
IA05	576	68	6–12	31	0,007
IA05: пациенты, принимающие высокие дозы ИГКС + ДДБА	235	68	6–12	34	0,047
INNOVATE	419	28	12–75	19	0,156
ETOPA	312	52	12–73	60	< 0,001
SOLAR	405	28	12–74	38	0,027
W. Busse	525	28	12–75	40	< 0,001
M. Soler	546	52	12–76	58	< 0,001
S. Holgate	246	32	12–75	27	0,165

обострений БА у больных, получавших омализумаб, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Кроме того, терапия омализумабом приводила к увеличению числа больных, которым можно было снизить или отменить ИГКС. Последующий анализ этих исследований показал, что позитивный эффект терапии омализумабом не зависит от возраста пациентов, продолжительности лечения или тяжести заболевания [24].

В исследовании INNOVATE [25] показано существенное повышение качества жизни больных БА, получавших омализумаб, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Кроме того, продемонстрировано уменьшение частоты обострений и обращений за медицинской помощью по поводу БА. Причем если снижение всех клинически значимых обострений по сравнению с группой плацебо составило 26,2%, то частота тяжелых обострений уменьшилась на 50%.

Следует отметить, что доля пациентов, ответивших на лечение омализумабом в ходе исследования INNOVATE, хотя и была достаточно высокой, однако составила менее 100%. Многофакторный анализ результатов этого исследования позволил установить, что единственным предиктором ответа на лечение у пациентов служил

высокий исходный уровень IgE. И наоборот, более низкий уровень IgE соответствовал менее выраженной пользе от лечения. Такие параметры, как продолжительность курсов пероральных ГКС, возраст и функция дыхания, не влияли на эффективность лечения. Но даже у больных, не ответивших на терапию, наблюдалась тенденция к снижению частоты клинически значимых обострений астмы. Причем частота обострений на фоне применения омализумаба снижалась независимо от функциональных показателей. Препарат оказался эффективен у пациентов с малообратимой обструкцией бронхов и низкой функцией легких ($ОФВ_1 < 50\%$). Относительно недавно опубликованное исследование эффективности добавления омализумаба к терапии (высокие дозы ИГКС в комбинации с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА)) тяжелой аллергической БА у 850 подростков и взрослых продемонстрировало снижение частоты обострений БА на 25%, потребности в бронхолитических препаратах, симптомов БА и повышение качества жизни больных, получавших омализумаб на протяжении 48 недель (по сравнению с группой плацебо) [26].

Многообещающие результаты получены при изучении эффективности омализумаба у боль-

ных астмой, получавших пероральные ГКС. В исследованиях у подростков, взрослых и детей продемонстрированы спарринговый эффект препарата с ГКС и возможность снижения дозы пероральных ГКС или даже их полной отмены у ряда пациентов [27, 28]. Более наглядно этот эффект продемонстрирован в только что опубликованном анализе исследования eXpeRience [29]. eXpeRience – международный регистр, созданный для оценки результатов лечения омализумабом персистирующей неконтролируемой аллергической БА в реальной клинической практике. В ходе исследования изучали реальные результаты лечения пациентов с неконтролируемой аллергической БА, получавших омализумаб. В частности, оценивали эффект лечения омализумабом с использованием пероральных ГКС в течение двух лет. В исследовании участвовали 943 пациента из 14 стран Европы, Америки и Азии, которые начали лечение омализумабом в течение 15 предшествовавших исследованию недель и продолжали его два года. Пациентов обследовали в начале включения в исследование, через 16 недель, 8, 12, 18 и 24 месяца от начала терапии омализумабом. 263 пациента получали системные (пероральные) ГКС на момент включения в исследование. На ри-

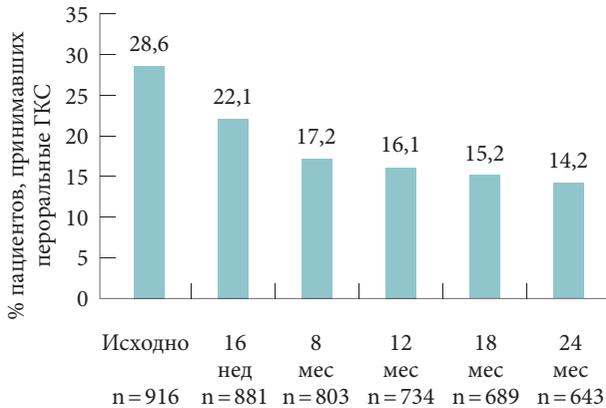


Рис. 5. Изменение пропорции больных БА, получавших терапию системными (пероральными) ГКС, на фоне лечения омализумабом в течение двух лет (n – общее число больных)

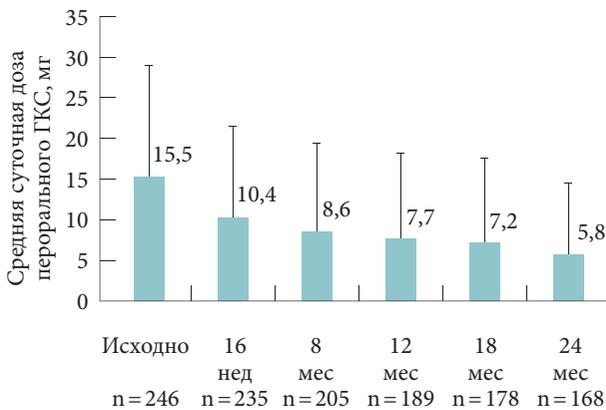


Рис. 6. Динамика снижения средней суточной дозы перорального ГКС (в мг по преднизолону) у пациентов с БА в результате терапии омализумабом на протяжении двух лет (n – число больных, получавших пероральные ГКС)

сунке 5 показано, как изменялась пропорция больных, получавших системную терапию пероральными ГКС, на протяжении двух лет лечения омализумабом. На рисунке 6 представлена динамика снижения средней суточной дозы пероральных ГКС у пациентов. Как видно из представленных гистограмм, пропорция больных, которым требовалась поддерживающая терапия системными ГКС, снизилась в два раза к концу второго года лечения омализумабом. Причем существенное снижение числа таких пациентов произошло уже через восемь месяцев терапии. Сокращение средней суточ-

ной дозы пероральных ГКС стало возможным через 16 недель лечения, а к концу второго года средняя доза была уменьшена в три раза. В этом исследовании 64,2% больных были расценены врачами как ответившие на лечение омализумабом, то есть проявившие отличный или хороший эффект, 30,7% – как не ответившие, то есть проявившие умеренный или плохой (ухудшение) эффект (5,1% больных не были оценены). Результаты этого анализа свидетельствуют о том, что значительная часть пациентов, получавших терапию омализумабом, была классифицирована согласно оценке врачей как ответившая на терапию к 16-й неделе лечения, что соответствует результатам рандомизированных исследований.

Ответ на терапию омализумабом может потребовать и более продолжительного периода и проявиться к 32-й неделе, что было продемонстрировано в исследовании J. Bousquet и соавт. [30]. В исследовании убедительно показано, что оценка эффективности омализумаба, проведенная врачом через 16 недель терапии, служит эффективным предиктором дальнейшей эффективности препарата у больного. Вместе с тем 27 из 71 пациента, расцененные как не ответившие на терапию к 16-й неделе, были оценены как ответившие к 32-й неделе. Ответившие (171 пациент) и не ответившие (44 пациента) на лечение омализумабом имели одинаковые характеристики. Некоторое отличие заключалось в уровне IgE, среднее значение которого было ниже у неответивших: 160,7 [33,2–595,5] и 196,4 [30,7–695,0] соответственно.

Исследований эффективности омализумаба, проведенных в условиях реальной клинической практики, много. Они были выполнены в разных странах мира, в том числе в России [31]. Во всех исследованиях отмечено, что омализумаб (Ксолар®) является эффективным препаратом в терапии тяжелой и среднетяжелой

(IgE-обусловленной) БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА или другими препаратами (антилейкотриеновыми препаратами, теофиллинами), у детей (с шести лет), подростков и взрослых. Омализумаб значительно снижает частоту обострений БА, редуцирует симптомы, потребность в бета-2-агонистах короткого действия, системных (пероральных) ГКС, улучшает контроль БА и повышает качество жизни больных.

Безопасность

В настоящее время существует множество исследований и обзоров, посвященных изучению безопасности омализумаба [15, 23, 24, 26, 31–33]. Анализ более 7500 пациентов, включенных в клинические исследования, и 57 300 пациентов, включенных в постмаркетинговый мониторинг безопасности омализумаба, показал достаточно благоприятный профиль безопасности препарата [32]. Наиболее тревожный побочный эффект, связанный с применением омализумаба, – анафилаксия. Частота ее встречаемости в клинических исследованиях достигала 0,14% среди пациентов, принимавших омализумаб, 0,07% – среди пациентов контрольной группы, 0,2% – среди больных, получавших омализумаб, по данным постмаркетинговых наблюдений [32]. Около 60% эпизодов анафилаксии развиваются в первые два часа после инъекции омализумаба, 39% – после первой дозы препарата, 19% – после второй и 10% – после третьей. 24% больных имели анафилактические реакции в анамнезе [34]. В связи с этим рекомендуется информировать пациента о возможном развитии анафилаксии, ее симптомах и получать информированное согласие пациента на лечение омализумабом. Кроме того, целесообразно наблюдать за пациентом в течение двух часов после первых трех инъекций и в течение 30 минут после последующих. Процедурный кабинет, в котором



выполняется инъекция препарата, должен быть оснащен противошоковым набором [35, 36].

В процессе клинических исследований омализумаба частота случаев злокачественных новообразований у подростков и взрослых сопоставима с частотой в популяции в целом. Это было продемонстрировано в объединенном анализе 32 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавшем 11 459 пациентов, 7789 из которых получали омализумаб [33]. Злокачественные новообразования идентифицированы у 25 пациентов: у 14 из 4254 больных, получавших омализумаб, и у 11 из 3178 больных, получавших плацебо. Первичные злокачественные опухоли характеризовались разнообразием пораженных органов и систем, а также гистологически. Случаев злокачественных новообразований в процессе клинических исследований омализумаба у детей не выявлено. Эти данные позволяют сделать вывод об отсутствии связи между терапией омализумабом и риском развития злокачественных новообразований.

Как известно, антитела класса IgE участвуют в формировании иммунной защиты против гельминтов. Плацебоконтролируемое исследование выявило незначительное численное повышение уровня заболеваемости гельминтозами у пациентов с постоянным высоким риском гельминтных инвазий на фоне приема омализумаба, что не было статистически значимо [37]. Однако пациентам с высоким риском гельминтной инфекции необходимо соблюдать осторожность, особенно при посещении регионов, где распространены эндемичные гельминтные инфекции. В случае развития гельминтоза и отсутствия адекватного ответа на назначенное антигельминтное лечение следует рассмотреть вопрос об отмене омализумаба.

Частота нежелательных побочных эффектов, возникающих на фоне терапии омализумабом, не увели-

чивается у пожилых пациентов по сравнению с больными молодого возраста [38].

Омализумаб относится к категории В по безопасности у беременных, что означает отсутствие демонстрации риска для плода в исследованиях у животных [39]. Наступление беременности у 27 женщин, получавших омализумаб в процессе клинических исследований, не выявило влияния на наступление преждевременных родов или развитие аномалий у новорожденных [39]. Вместе с тем омализумаб не следует использовать при беременности без явной необходимости, то есть когда польза от его применения очевидно превышает возможный риск. Кроме того, женщина в период приема препарата должна отказаться от грудного вскармливания, поскольку неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Пока омализумаб не рекомендован в терапии астмы у детей младше шести лет.

Показания, режим применения и место в терапии астмы

Омализумаб показан в качестве дополнительной терапии больных (детей с шести лет, подростков и взрослых) тяжелой IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА. Эти пациенты отмечают частые дневные и ночные симптомы, многократные тяжелые обострения БА. IgE-обусловленная природа астмы должна быть доказана положительными кожными тестами с аллергенами и/или наличием специфических IgE-антител к аллергенам. Кроме того, уровень общего IgE у пациентов должен быть в пределах 30–1500 МЕ/мл. Доза омализумаба (мг) и частота инъекций определяются уровнем IgE (МЕ/мл) и весом пациента (20–200 кг). В инструкции к препарату представлена таблица для расчета его дозы и частоты применения [36]. Омализумаб назначается в дозе 150–375 мг подкожно один раз в две – четыре недели. Согласно ступенчатой терапии

БА этот вид лечения рекомендуется на 5-й ступени (табл. 2).

Оценка ответа на терапию омализумабом должна быть сделана врачом через 16 недель лечения, хотя положительный эффект препарата проявляется у некоторых пациентов уже через четыре недели. Комплексная оценка симптомов, контроля по вопросам (АСТ, АСQ), функциональных показателей легких, частоты обострений БА и качества жизни больных позволяет оценить эффект и принять решение о продолжении или прекращении терапии омализумабом. В настоящее время не выявлены клинические или иммунологические предикторы лучшего ответа на омализумаб у больных аллергической IgE-обусловленной БА. Неизвестна и оптимальная продолжительность лечения омализумабом. Тем не менее снижение дозы через шесть месяцев успешного лечения приводило к возврату симптомов БА [40].

Как показывают результаты ряда исследований, терапия омализумабом может продолжаться несколько лет [41, 42]. Недавно опубликованное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность трехлетней терапии омализумабом у 26 взрослых больных тяжелой аллергической БА [43]. Вместе с тем моделирование с учетом обратной связи показало, что выработка IgE с течением времени снижается (примерно на 54% в год) [44].

Согласно прогнозам после отмены препарата выработка IgE будет медленно увеличиваться, возможно, в течение 15 лет. Это позволяет предположить, что терапия омализумабом не обязательно должна быть постоянной.

Перспективы применения омализумаба

Пилотные исследования эффективности омализумаба у больных неатопической БА демонстрируют обнадеживающие результаты: снижается частота обострений и улучшается контроль заболевания. Эти эффекты практически не отлича-

Пульмонология

ются от положительных эффектов омализумаба, наблюдаемых у больных атопической БА [45].

Взрослые пациенты, страдающие БА в сочетании с полипозом носа, – еще одна целевая группа для изучения эффективности омализумаба. Выраженное эозинофильное воспаление Th₂-профиля, локальная IgE-продукция характеризуют этот фенотип БА. В плацебоконтролируемом исследовании эффективности омализумаба (16 недель лечения) с участием 24 пациентов с аллергической и неаллергической БА в сочетании с полипозом носа показано сокращение полипов, подтвержденное эндоскопически и с помощью компьютерной томографии, улучшение симпто-

мов со стороны верхних и нижних дыхательных путей и качества жизни больных [46]. Причем эти эффекты терапии омализумабом проявлялись независимо от наличия аллергии у пациентов, косвенно подтверждая гипотезу локальной продукции IgE.

Заключение

Почти в половине всех случаев тяжелой БА имеет место аллергическая IgE-обусловленная астма, терапия которой на 5-й ступени может быть дополнена омализумабом. Омализумаб (Ксолар®) представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против IgE. Связываясь с свободным IgE, уменьшая экспрессию высокоаф-

финных рецепторов на воспалительных клетках и снижая число эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, омализумаб оказывает выраженный противовоспалительный эффект.

Терапия омализумабом показана больным тяжелой аллергической IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА или другими препаратами, у детей с шести лет, подростков и взрослых. Омализумаб значительно снижает частоту обострений БА, редуцирует симптомы, потребность в бета-2-агонистах короткого действия, системных (пероральных) ГКС, улучшает контроль БА и повышает качество жизни больных. ☺

Литература

1. www.ginasthma.org.
2. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 5. P. 926–938.
3. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43. № 2. P. 343–373.
4. www.gradeworkinggroup.org.
5. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum // *Respirology.* 2006. Vol. 11. № 1. P. 54–61.
6. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-Treat Severe Asthma European Respiratory Society Monograph. 2011. Vol. 51.
7. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22. № 3. P. 470–477.
8. Roth M., Zhong J., Zumkeller C. et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 2.
9. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. № 4. P. 315–323.
10. Burrows B., Martinez F.D., Halonen M. et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. № 5. P. 271–277.
11. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey // *BMJ.* 2002. Vol. 325. № 7361. P. 411–414.
12. Mouthuy J., Detry B., Sohy C. et al. Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184. № 2. P. 206–214.
13. Song W.J., Jo E.J., Lee J.W. et al. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis // *Asia Pac. Allergy.* 2013. Vol. 3. № 2. P. 120–126.
14. Owen C.E. Immunoglobulin E: role in asthma and allergic disease: lessons from the clinic // *Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 113. № 1. P. 121–133.
15. Thomson N.C., Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma // *Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.* 2012. Vol. 6. P. 27–40.
16. Holgate S.T., Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8. № 3. P. 218–230.
17. Fox H. Anti-IgE in severe persistent allergic asthma // *Respirology.* 2007. Vol. 12. Suppl. 3. P. S22–28.
18. Novak N., Tepel C., Koch S. et al. Evidence for a differential expression of the FcεRIγ chain in dendritic cells of atopic and nonatopic donors // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. № 7. P. 1047–1056.
19. Massanari M., Holgate S.T., Busse W.W. et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 2. P. 188–196.
20. Djukanovic R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. № 6. P. 583–593.
21. Fahy J.V. Anti-IgE: lessons learned from effects on airway inflammation and asthma exacerbation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117. № 6. P. 1230–1232.
22. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma // *Respiration.* 2012. Vol. 83. № 6. P. 520–528.



Когда высокие дозы
ИГКС не дают
достаточного
контроля, и симптомы
аллергической астмы
среднетяжелого/тяжелого
течения ухудшаются...

КСОЛАР®

даст Вам возможность

контролировать риск обострений¹⁻⁶

и вернуть пациентов к нормальной жизни

КСОЛАР / XOLAIR®
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

МНН: омализумаб. **Лекарственная форма.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК) а также вспомогательные вещества. **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** *Атопическая бронхиальная астма:* В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. *Хроническая идиопатическая крапивница:* Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предосторожности.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции, включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. *Очень часто:* головная боль. *Часто:* гипертермия (очень часто – у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. *Нечасто:* головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. *Редко:* гельминтные инфекции, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алоpecia, отек суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врачей.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ. ПОДРОБНЕЕ НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Литература:

1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16. 2. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–3. 3. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). *Allergy* 2004;59:709–17. 4. Busse W, Corren J, Lanier BC, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108:184–90. 5. Sol T M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254–61. Erratum in: *European Respiratory Journal* 2001;18:739–40. 6. Holgate ST, Church AG, Hbert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2004;34:632–8.

261655/Xol/Ad/06.2014/17500

Реклама

23. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 19. № 2. CD003559.
24. Rodrigo G.J., Neffén H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review // Chest. 2011. Vol. 139. № 1. P. 28–35.
25. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 7. P. 1483–1492.
26. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 154. № 9. P. 573–582.
27. Siergiejko Z., Świebocka E., Smith N. et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients // Curr. Med. Res. Opin. 2011. Vol. 27. № 11. P. 2223–2228.
28. Brodlić M., McKean M.C., Moss S., Spencer D.A. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma // Arch. Dis. Child. 2012. Vol. 97. № 7. P. 604–609.
29. Braunstahl G.J., Chlumský J., Peachey G., Chen C.W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2013. Vol. 9. № 1.
30. Bousquet J., Siergiejko Z., Świebocka E. et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma // Allergy. 2011. Vol. 66. № 5. P. 671–678.
31. Чучалин А.Г., Пашикова Т.Л., Осипова Г.Л., Сучкова Ю.Б. Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения // Пульмонология. 2009. № 3. С. 75–80.
32. Corren J., Casale T.B., Lanier B. et al. Safety and tolerability of omalizumab // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. № 6. P. 788–797.
33. Busse W., Buhl R., Fernandez Vidaurre C. et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129. № 4. P. 983–989.
34. Tan R.A., Corren J. Safety of omalizumab in asthma // Expert Opin. Drug. Saf. 2011. Vol. 10. № 3. P. 463–471.
35. Cox L., Platts-Mills T.A., Finogold I. et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. № 6. P. 1373–1377.
36. Инструкция по применению препарата Ксолар.
37. Cruz A.A., Lima F., Sarinho E. et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection // Clin. Exp. Allergy. 2007. Vol. 37. № 2. P. 197–207.
38. Korn S., Schumann C., Kropf C. et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2010. Vol. 105. № 4. P. 313–319.
39. US Food and Drug Administration. Omalizumab approval history. 2011.
40. Slavin R.G., Ferioli C., Tannenbaum S.J. et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 123. № 1. P. 107–113.
41. Nopp A., Johansson S.G., Adedoyin J. et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up // Allergy. 2010. Vol. 65. № 1. P. 56–60.
42. Storms W., Bowdish M.S., Farrar J.R. Omalizumab and asthma control in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a 6-year pragmatic data review // Allergy Asthma Proc. 2012. Vol. 33. № 2. P. 172–177.
43. Ozgur E.S., Ozge C., Ilvan A., Naycı S.A. Assessment of long-term omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma long-term omalizumab treatment in severe asthma // J. Asthma. 2013. Vol. 50. № 6. P. 687–694.
44. Lowe P.J., Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 72. № 2. P. 306–320.
45. De Llano L.P., Vennera Mdel C., Alvarez F.J. et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry // J. Asthma. 2013. Vol. 50. № 3. P. 296–301.
46. Gevaert P., Calus L., Van Zele T. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol. 131. № 1. P. 110–116.

Omalizumab in therapy of severe bronchial asthma

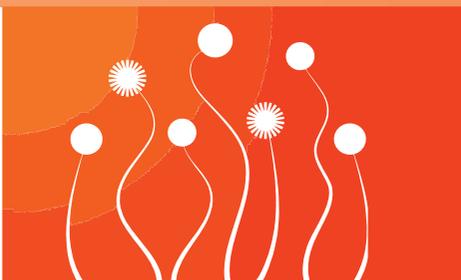
N.M. Nenasheva

Russian medical academy of postgraduate education

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

Nowadays, use of anti-IgE antibodies (omalizumab) represents the only existing phenotype-specific therapy of severe IgE-mediated allergic bronchial asthma (BA). Here, a mechanism of action and results of clinical studies on safety and efficacy of omalizumab in patients with BA are analyzed. Indications for administration of omalizumab, its importance in modern step therapy of BA as well as future perspectives are examined.

Key words: severe bronchial asthma, phenotypes of severe asthma, immunoglobulin E, omalizumab



Научно-практическая конференция АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МИКОЛОГИИ в клинической практике

17 сентября 2014 г.

Центральный дом ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, 16

Руководители конференции

Сергеев Ю.В., профессор, академик РАЕН, директор Института аллергологии и клинической иммунологии, президент Национальной академии микологии

Прилепская В.Н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГИП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Липова Е.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, научный руководитель по дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ

Лопатин А.С., профессор, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, Президент Российского общества ринологов

Основные темы конференции: микология, дерматология, медицинская микробиология, отоларингология, гинекология

Приглашаются дерматовенерологи, микологи, оториноларингологи, аллергологи, гинекологи, терапевты и врачи общей практики

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте www.medQ.ru

Конференция транслируется в **online**-режиме на сайтах www.medq.ru и www.medconference.ru Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- ~ Только **НОВИНКИ**
- ~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

Значение обострений для пациентов с ХОБЛ

С.Н. Авдеев

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Авдеев, serg_avdeev@list.ru

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – одна из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Тяжелое обострение ХОБЛ является основной причиной смерти больных ХОБЛ. Пациенты с более частыми обострениями ХОБЛ представляют особый фенотип повышенной восприимчивости (предрасположенности) к развитию обострений, который остается относительно стабильным в течение длительного периода. Лучшим предиктором развития обострений ХОБЛ независимо от стадии ХОБЛ считается их наличие в анамнезе. Обострения ХОБЛ ассоциированы с достоверно более высоким риском развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Они могут отличаться друг от друга этиологией, выраженностью воспаления в нижних дыхательных путях и скоростью развития, что позволяет различать биологические и клинические фенотипы обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, фенотипы

Развитие обострений является характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [2].

Обострение ХОБЛ – одна из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [3]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена [4], более быстрому прогрессированию заболевания [5], существенному снижению качест-

ва жизни [6] и сопряжено со значительными экономическими расходами на лечение [7]. Более того, респираторные инфекции у больных ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [8].

Тяжелое обострение заболевания – основная причина смерти больных ХОБЛ [9]. Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкапнией и ацидозом, составляет приблизительно 10% [10]. Через год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40%, а смертность от всех причин через три года после госпитализации составляет около 50% [9–13].

Фенотип «ХОБЛ с частыми обострениями»

ХОБЛ подразделяется на отдельные подтипы или фенотипы, в основе которых лежат характеристики или их комбинации, описывающие различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами [14]. То есть знание потенциальных фенотипов ХОБЛ позволяет использовать более подходящие методы лечения больных. В ходе трехлетнего наблюдательного ис-

следования ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) с участием 2138 пациентов с ХОБЛ была не только подтверждена прямая корреляция между частотой обострений и тяжестью бронхообструкции, но и показана правомерность выделения фенотипа «ХОБЛ с частыми обострениями» [1].

В ходе исследования обострения ХОБЛ определялись как клинически значимые события, потребовавшие назначения пациентам либо терапии антибиотиками, либо системными глюкокортикоидными (ГКС), либо их комбинации. Согласно результатам исследования тяжесть и частота обострений ХОБЛ были прямо пропорциональны тяжести ХОБЛ. Частота обострений в течение первого года возрастала от 0,85 на одного пациента в год при стадии II ХОБЛ до 1,34 при стадии III ХОБЛ и до 2,0 при стадии IV ХОБЛ. Оказалось, что даже при умеренно выраженном нарушении функции легких – II стадия ХОБЛ по классификации GOLD у значительной части больных (22%) уже имели место частые обострения (≥ 2 обострений в год). Частые обострения были отмечены у 33% пациентов со стадией III ХОБЛ и у 47% со стадией IV ХОБЛ (рис. 1). Предрасположенность к развитию обострений в период наблюдения была довольно стабильной характеристикой пациентов. Так, среди больных, перенесших ≥ 2 обострений в первый год, около 60% во второй год наблюдения также имели частые обострения. Из этих пациентов около 70% имели частые обострения в течение третьего года наблюдения.

Лучшим предиктором развития обострений ХОБЛ независимо от стадии ХОБЛ оказалось их наличие в анамнезе. Таким образом, фенотип «ХОБЛ с частыми обострениями» был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, наличием в анамнезе предшествовавших обострений ХОБЛ, а также наличием

в анамнезе гастроэзофагеального рефлюкса, сниженным качеством жизни пациентов и повышенным содержанием лейкоцитов периферической крови. Результаты исследования подтвердили предыдущие работы о влиянии тяжести ХОБЛ на частоту и тяжесть обострений. Пациенты с более частыми обострениями ХОБЛ, часть из которых относится к более ранним стадиям ХОБЛ, представляют особый фенотип повышенной восприимчивости (предрасположенности) к развитию обострений, который остается относительно стабильным в течение длительного периода. Такую характеристику пациентов необходимо учитывать при разработке стратегии профилактики обострений ХОБЛ.

Влияние обострений на течение ХОБЛ

Влиянию частоты обострений на течение ХОБЛ было посвящено недавно опубликованное крупное популяционное исследование S. Suissa и соавт., проведенное в канадской провинции Квебек (Quebec) [15]. Целью исследования стало изучение долгосрочного профиля изменения тяжелых обострений ХОБЛ с течением времени, а также их ассоциации с летальностью больных. В исследовании участвовали пациенты с ХОБЛ, принимавшие какие-либо респираторные препараты в момент первого тяжелого обострения ХОБЛ, которое определяли как обострение, потребовавшее госпитализации. В конечном итоге из базы пациентов, принимавших респираторные препараты в период с 1990 по 2005 г. ($n = 1\,410\,211$), была сформирована исследуемая когорта больных ($n = 73\,106$). Общая длительность наблюдения составила 17 лет.

В течение периода наблюдения 33 166 пациентов перенесли как минимум одно тяжелое обострение ХОБЛ, умерло около 50 580 пациентов. Средняя частота тяжелых обострений ХОБЛ составила 37,8 на 100 пациентов в течение первого года, а леталь-



Рис. 1. Зависимость доли пациентов с частыми обострениями и госпитализациями от стадии ХОБЛ (GOLD) [1]

ность – 19,2 на 100 пациентов. После первого тяжелого обострения медиана времени до следующего эпизода обострения составляла в среднем 5,4 года, а после девятого обострения этот период сокращался до 0,2 месяца, то есть время между следующими друг за другом тяжелыми обострениями стремительно сокращалось с каждым новым эпизодом обострений. В то же время риск развития последующего обострения значительно возрастал с каждым новым обострением – от трехкратного после второго перенесенного обострения до 24-кратного после десятого обострения по сравнению с риском после первого обострения. Риск летального исхода возрастал по мере увеличения числа перенесенных обострений: после второго тяжелого обострения ХОБЛ летальность была в 1,9 раза выше, чем после первого обострения, а после десятого обострения – в 4,5 раза выше. Летальность после тяжелого обострения ХОБЛ была максимальной (40 случаев на 10 000 пациентов в день) в течение первой недели после поступления больных в стационар и постепенно снижалась в течение последующих трех месяцев (до пяти случаев на 10 000 пациентов в день).

Данное исследование расширяет традиционные знания о последствиях обострений ХОБЛ, поскольку позволяет проследить

эволюцию тяжелых обострений с течением длительного периода наблюдения. В целом данный анализ указывает, что течение ХОБЛ можно разделить на две фазы: начальный период – около пяти лет, во время которого риск последующего обострения относительно стабилен, и второй период, во время которого обострения ХОБЛ становятся все более частыми и значительно возрастает риск летального исхода. Таким образом, авторы данного исследования указывают, что после первой госпитализации больного ХОБЛ по поводу обострения существует так называемое окно возможностей, в котором мероприятия по профилактике последующих обострений могут быть особенно эффективны.

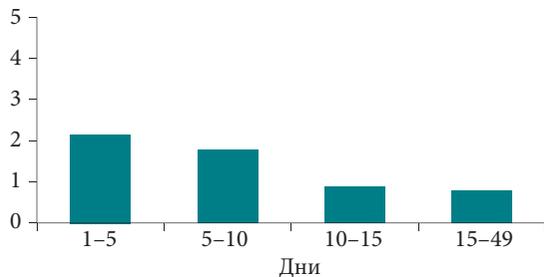


Рис. 2. Риск развития инфаркта миокарда во время обострения ХОБЛ [18]

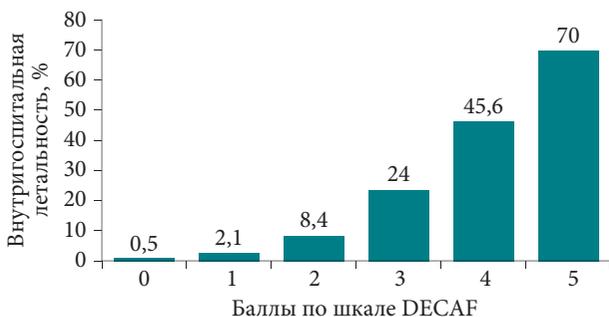


Рис. 3. Взаимосвязь между числом баллов по шкале DECAF и летальностью больных с обострением ХОБЛ в стационаре [22]

Обострение ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания

Большинство обострений ХОБЛ сопровождается усилением системного воспаления, повышением уровней фибриногена и интерлейкина (ИЛ) 6 в крови, что прямо или косвенно способно приводить к усилению тромбообразования и возрастанию риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [16, 17].

В исследовании G.C. Donaldson и соавт. в крупной когорте больных с обострением ХОБЛ (n = 25 857) на протяжении двух лет отслеживались такие сердечно-сосудистые события, как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульты (инфаркты головного мозга, тромбозы церебральных сосудов, транзиторные ишемические атаки) [18]. Под обострением ХОБЛ подразумевалось любое событие, повлекшее пероральное назначение системных ГКС или антибиотиков. Уровень заболеваемости ИМ и инсультом у больных с обострением ХОБЛ составил 1,1 и 1,4 соответственно на 100 пациентов в год. У 426 больных ХОБЛ выявлено 524 случая ИМ и у 482 пациентов с ХОБЛ 633 случая ишемического инсульта. Оказалось, что частота всех обострений была достоверно выше у пациентов, перенесших ИМ, по сравнению с больными без ИМ. У пациентов, перенесших инсульт, частота обострений ХОБЛ, определенных по назначению системных ГКС, была достоверно выше, чем у тех, у кого не было инсульта. Отношение риска (ОР) ИМ было значимо выше в 1–5-й дни обострений (ОР 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–4,7; p = 0,03), а каждые последующие пять дней это отношение ступенчато снижалось на всем протяжении времени, хотя различия и не

достигали достоверных значений по сравнению с исходными рисками развития ИМ (рис. 2).

Таким образом, в данном исследовании впервые продемонстрировано, что обострение ХОБЛ ассоциировано с достоверным более чем двукратным увеличением ОР развития ИМ в первые пять дней после обострения и 1,26-кратным увеличением ОР развития ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки в первые 49 дней после обострения. Это можно объяснить не только общими факторами риска развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, но и усилением системного воспаления вслед за обострением ХОБЛ, а также каскадом патофизиологических реакций. Так, обострение влечет за собой гиперпродукцию секрета в бронхиальном дереве и усиление бронхоконстрикции, что приводит к развитию альвеолярной гипоксии, повышению давления в легочной артерии и нагрузки на правые отделы сердца [19]. Дополнительный вклад вносит повышение постнагрузки на сердце вследствие динамической гиперинфляции и усиление стимуляции бета-2-рецепторов из-за роста потребности в бета-2-агонистах на фоне обострения ХОБЛ [19]. Полученные данные подчеркивают необходимость рациональной терапии ХОБЛ как в стабильной фазе, так и в фазе обострения для снижения риска сердечно-сосудистых событий.

S.L. Chang и соавт. в проспективном исследовании изучали прогностическую роль «кардиальных биомаркеров» (NT-proBNP, тропонин T) при обострении ХОБЛ [20]. В исследовании участвовали 250 пациентов с обострением ХОБЛ. Уровень NT-proBNP был повышен (> 220 пмоль/л) у 26%

Таблица 1. Классификация тяжести обострения ХОБЛ [21]

Тяжесть	Уровень оказания медицинской помощи
Легкая	Пациенту необходимо увеличить объем проводимой терапии, что может быть осуществлено собственными силами больного
Средняя	Пациенту необходимо увеличить объем проводимой терапии, что требует консультации с врачом
Тяжелая	Пациент/врач отмечает явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация больного

больных, уровень тропонина Т (> 0,03 мкг/л) у 16,6%. У пациентов с ХОБЛ с повышенными уровнями NT-proBNP и тропонина Т 30-дневная летальность была в 15 раз выше, чем у пациентов с нормальными значениями обоих маркеров. Уровни NT-proBNP и тропонина Т прогнозировали 30-дневную летальность независимо от маркеров тяжести хронического заболевания и снижения физиологических резервов пациентов (параметров функции легких, индекса массы тела и возраста), а также клинических и лабораторных показателей тяжести обострения (PaCO₂ и баллы шкалы CURB-65). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что плохой прогноз при обострении ХОБЛ может быть обусловлен кардиальными причинами и, возможно, активное лечение сердечных заболеваний позволит улучшить прогноз таких пациентов.

Стратификация тяжести обострений ХОБЛ

Одна из наиболее известных классификаций тяжести обострений ХОБЛ представлена в табл. 1 [21]. Относительно недавно J. Steer и соавт. разработали новую шкалу для оценки прогноза пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар [22]. На основе анализа данных 920 больных было выделено пять наиболее сильных предикторов летального исхода: выраженность одышки по шкале MRCD, эозинопения периферической крови (< 0,05 клеток × 10⁹/л), признаки консолидации паренхимы легких по данным рентгенографии грудной клетки, ацидоз крови (рН < 7,3) и мерцательная аритмия. Перечисленные признаки были объединены в шкалу DECAF (по аббревиатуре первых букв в английской транскрипции) (табл. 2). Данная шкала была валидирована в проспективном исследовании и продемонстрировала отличную дискриминационную способность для предсказания летального исхода во время

обострения ХОБЛ (рис. 3) (площадь под характеристической кривой 0,86; 95% ДИ 0,82–0,89). В подгруппе пациентов с обострением ХОБЛ и пневмонией (n = 299) шкала DECAF оказалась более сильным предиктором летальности по сравнению со шкалой CURB-65. Таким образом, новая шкала DECAF признана простым и эффективным инструментом для предсказания неблагоприятного прогноза у больных с тяжелым обострением ХОБЛ, что позволяет улучшить организацию помощи больным и, вероятно, исходы терапии.

Фенотипы обострений ХОБЛ

Недавно появились работы, посвященные не только выделению фенотипов стабильного течения ХОБЛ, но описанию фенотипов обострений ХОБЛ [23, 24]. M. Bafadhel и соавт. провели исследование, целью которого стало изучение биологических фенотипов обострений и выявление биомаркеров, ассоциированных с клиническими фенотипами обострений [23]. В данное проспективное наблюдательное исследование было включено 145 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 69 лет, стаж курения 49 пачко/лет). За 12 месяцев наблюдения у 86 пациентов зафиксировано 182 обострения ХОБЛ. В ходе анализа определены четыре биологических кластера обострений ХОБЛ: обострения, ассоциированные с бактериями

(35%), обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты (24%), обострения, ассоциированные с вирусами (34%) и маловоспалительные обострения (11%). Данные фенотипы обострений не различались по клинической картине, но отличались этиологией и выраженностью воспаления в нижних дыхательных путях (рис. 4). Обострения, ассоциированные с бактериями, характеризовались увеличением числа нейтрофилов в мокроте и периферической крови, повышением уровня микробной нагрузки. Наиболее значимым биомаркером бактериальных обострений был ИЛ-1-бета мокроты (площадь под ROC-кривой 0,89), пороговое значение 125 пг/мл (чувствительность 90%, специфичность 80%). Лучшим сывороточным биомаркером оказался С-реактивный белок (СРБ) (площадь под

Таблица 2. Шкала DECAF для оценки прогноза пациентов с обострением ХОБЛ [22]

Одышка	Баллы
eMRCD 5a*	1
eMRCD 5b**	2
Эозинопения (< 0,05 × 10 ⁹ /л)	1
Консолидация	1
Ацидоз (рН < 7,3)	1
Мерцательная аритмия	1
Общий балл DECAF	6

* Одышка при минимальной физической нагрузке, но пациенты способны самостоятельно умываться и переодеваться.

** Одышка при минимальной физической нагрузке, пациенты не могут себя обслуживать.

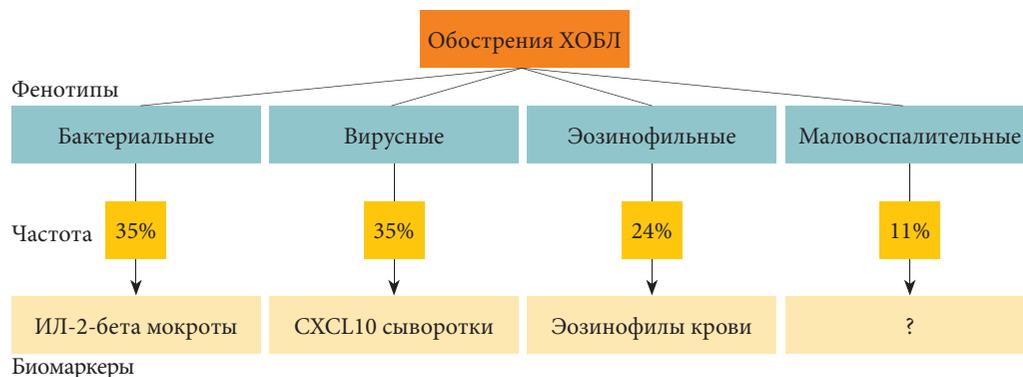


Рис. 4. Биологические фенотипы обострений ХОБЛ и биомаркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений [23]

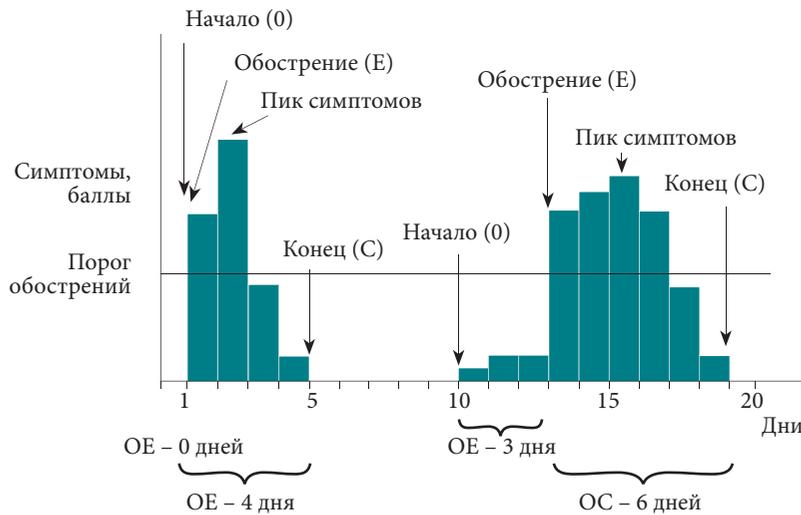


Рис. 5. Фенотипы обострений ХОБЛ с внезапным и постепенным началом [24]

ROC-кривой 0,65), пороговое значение 10 мг/л (чувствительность 60%, специфичность 70%). Наиболее значимым биомаркером при обострениях, ассоциированных с вирусами, оказался хемокин CXCL10 сыворотки крови (площадь под ROC-кривой 0,76), пороговое значение 56 пг/мл (чувствительность 75%, специфичность 65%). Наиболее чувствительным и специфичным маркером для определения эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофилия периферической крови (площадь под ROC-кривой 0,85) с пороговым значением 2% (чувствительность 90%, специфичность 60%).

Таким образом, в исследовании были определены четыре «биологических» фенотипа обострений ХОБЛ, неразличимых клинически, но дифференцируемых по ряду высокочувствительных и специфичных биомаркеров с целью выделения наиболее зна-

чимых фенотипов обострений. Назначение антибактериальных препаратов показано пациентам с обострениями, ассоциированными с бактериями, с более высокими уровнями ИЛ-1-бета в мокроте и СРБ в сыворотке крови. Безусловно, пока рано говорить о широком применении в повседневной клинической практике биомаркеров CXCL10 и ИЛ-1-бета, но уже сегодня возможно рутинное определение эозинофилии крови и СРБ сыворотки.

Целью исследования S.D. Aaron и соавт. стало изучение особенностей начала и течения обострений ХОБЛ, основанное на оценке продолжительности симптомов [24]. Были проанализированы данные дневников 212 пациентов с ХОБЛ с ежедневным описанием симптомов в течение двух лет, наблюдавшихся в поликлиниках Лондона. За период наблюдения зафиксировано 4439 эпизодов ухудшения респираторных симп-

томов по сравнению с исходным уровнем. 55% эпизодов разрешились спонтанно, 45% событий привели к обострению ХОБЛ.

Авторы выделили два фенотипа обострения ХОБЛ – с внезапным и постепенным началом. Из 1995 эпизодов обострений ХОБЛ 56% случаев были внезапными и пик симптомов был зафиксирован в тот же день (рис. 5). Постепенным началом характеризовались 44% обострений, средняя продолжительность интервала от начала до пика обострения составила четыре дня. У пациентов с внезапным началом обострения отмечался больший среднесуточный балл симптомов (7,86 по сравнению с 6,55 балла, $p < 0,001$), балл пика симптомов (10,7 по сравнению с 10,2 пункта, $p = 0,003$), ранний пик симптомов (4,5 по сравнению с 8 днями, $p < 0,001$) и короткая длительность обострения (11 по сравнению с 13 днями, $p < 0,001$).

Вирусные или бактериальные симптомы ассоциировались с внезапными обострениями. Курильщики, как правило, были более подвержены риску внезапного обострения, но без достоверной разницы. Многофакторный анализ показал, что постепенное начало обострения было достоверно связано с большей длительностью обострения (ОР 1,28; 95% ДИ 1,06–1,54; $p = 0,010$). Выводы, сделанные авторами, очень важны для клинической практики обострений ХОБЛ. У пациентов с внезапным началом мало времени для обращения за медицинской помощью, что требует оперативного принятия решений по ведению таких пациентов. ☺

Литература

- Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 12. P. 1128–1138.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2014. www.goldcopd.org.
- Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US Hospitals // Treat. Respir. Med. 2006. Vol. 5. № 5. P. 343–349.
- O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology // Thorax. 2006. Vol. 61. № 4. P. 354–361.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2002. Vol. 57. № 11. P. 1113–1119.



- tive pulmonary disease // *Thorax*. 2002. Vol. 57. № 10. P. 847–852.
6. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 5. Pt. 1. P. 1418–1422.
 7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD // *Chest*. 2002. Vol. 121. № 5. P. 1449–1455.
 8. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 6. P. 1224–1238.
 9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA*. 1995. Vol. 274. № 23. P. 1852–1857.
 10. Connors A.F.Jr., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. № 4. Pt. 1. P. 959–967.
 11. Wouters E.F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey // *Respir. Med.* 2003. Vol. 97. Suppl C. P. S51–59.
 12. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26. № 2. P. 234–241.
 13. Kong G.K., Belman M.J., Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline // *Chest*. 1997. Vol. 111. № 1. P. 89–94.
 14. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 182. № 5. P. 598–604.
 15. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 11. P. 957–963.
 16. Van Eeden S.F., Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease // *Respiration*. 2008. Vol. 75. № 2. P. 224–238.
 17. Harvey M.G., Hancox R.J. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Emerg. Med. Australas.* 2004. Vol. 16. № 3. P. 212–215.
 18. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest*. 2010. Vol. 137. № 5. P. 1091–1097.
 19. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 39. № 5. P. 1097–1103.
 20. Chang C.L., Robinson S.C., Mills G.D. et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD // *Thorax*. 2011. Vol. 66. № 9. P. 764–768.
 21. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations // *Chest*. 2000. Vol. 117. № 5. Suppl. 2. P. 398S–401S.
 22. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 11. P. 970–976.
 23. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184. № 6. P. 662–671.
 24. Aaron S.D., Donaldson G.C., Whitmore G.A. et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset // *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 3. P. 238–243.

Importance of relapses in COPD patients

S.N. Avdeev

Research institute of pulmonology of the Federal medical-biological agency of Russia

Contact person: Sergey Nikolayevich Avdeev, serg_avdeev@list.ru

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations are considered as one of the most frequent causes calls for emergent medical care. Aggravated COPD exacerbation is the main cause of mortality in patients with COPD. Patients with more frequent exacerbations of COPD are considered as a special phenotype of elevated sensitivity (predisposition) to development of exacerbations which is a relatively stable long-term feature. The best predictor of developing COPD exacerbations irrespective of COPD stage is exacerbations recorded in anamnesis. COPD exacerbations are associated with a high risk of acute myocardial infarct and ischemic stroke or transitory ischemic attack. COPD exacerbations may differ from each other by etiology, intensity of the lower airway inflammation and rate of their development, thus allowing to distinguish between biological and clinical phenotypes of exacerbations.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, COPD exacerbation, phenotypes*

Анализ современных принципов лечения аллергического риносинусита с назальным полипозом

С.Я. Косяков, Е.В. Пчеленок

Адрес для переписки: Сергей Яковлевич Косяков, serkosykov@yandex.ru

В статье изложен современный взгляд на лечение хронического риносинусита с назальным полипозом с позиции доказательной медицины. Проанализированы результаты исследований медикаментозной терапии хронического риносинусита, а также показания для хирургии.

Ключевые слова: аллергический риносинусит, назальный полипоз, функциональная эндоскопическая ринохирургия

Хронический риносинусит (ХРС) с назальным полипозом (НП) – следствие иммунной дисфункции, приводящей к циклу воспалительных реакций, микробному инфицированию, повреждению слизистой оболочки полости носа и нарушению мукоцилиарного транспорта. Известно несколько теорий развития ХРС, в частности теория микробных биопленок и теория влияния суперантигенов *Staphylococcus aureus* и локального повышения выработки иммуноглобулинов класса Е. На развитие ХРС влияют также аномалии защитной функции слизистой оболочки и неблагоприятные факторы окружающей среды. Генетическая предрасположен-

ность в сочетании с модификациями заболевания способна приводить к различным клиническим проявлениям ХРС с НП, таким как аспириновая триада, аллергический грибковый риносинусит и неаллергический хронический риносинусит с НП [1]. Эндоскопическая картина при ХРС с НП различна. При наличии полипов выделения могут быть гнойными, жидкими и прозрачными, густыми и в виде корок [1]. Дифференцировать лечение ХРС по этим признакам не всегда удается (рис. 1).

В настоящее время особое внимание уделяется сочетанию полипозного риносинусита и аллергического ринита. Согласно последним данным, бронхиальная астма у па-

циентов с ХРС с НП развивается чаще (51%), чем у пациентов с ХРС без полипов (26%). Аналогичная ситуация и с чувствительностью к аэроаллергенам – 47 и 26% соответственно [2]. Это означает, что ХРС с НП – очень серьезное заболевание, особенно при тотальной обструкции полости носа и околоносовых пазух (ОНП), при наличии пиоцеле (рис. 2).

При тотальном полипозе лечение может осложниться из-за деструкции различных анатомических структур и отсутствия хирургических ориентиров вследствие ранее перенесенных радикальных оперативных вмешательств.

Компьютерная томография (КТ) считается «золотым стандартом» в диагностике ХРС с НП, однако ее специфичность очень низка – 2% [3]. КТ можно рассматривать как «хирургическую карту» для оценки состояния анатомических структур.

Кроме того, КТ позволяет выявить структурные аномалии, такие как костная эрозия и экстрасинусное распространение процесса, которое может быть обусловлено врожденными особенностями.

В лечении ХРС с НП широко применяются назальные глюкокорти-

костероиды (ГКС). Единственным назальным ГКС, предназначенным для лечения полипозного риносинусита, является мометазон фуруат. Однако тотальная обструкция полипами затрудняет проникновение топических ГКС в полость носа. В подобной ситуации применяются короткие курсы системных ГКС – медикаментозная полипотомия. Обычно используется преднизолон в дозе от 25 до 50 мг в сутки или дексаметазон 8–14 мг в сутки в течение семи дней [1, 4]. При назначении препаратов необходимо тщательно изучать анамнез пациента, чтобы проанализировать возможные противопоказания и риск нежелательных явлений. Такую схему можно рассматривать как предоперационную подготовку, поскольку можно уменьшить размеры полипов, но достичь проходимости синусов и соустьев пазух, как правило, не удается. Кроме того, системная ГКС-терапия позволяет избежать обострений сопутствующей бронхиальной астмы в послеоперационном периоде.

Функциональная эндоскопическая ринохирургия

В России функциональную эндоскопическую ринохирургию (Functional Endoscopic Sinus Surgery – FESS) впервые внедрил Г.З. Пискунов около 20 лет назад. В таблице представлены результаты, обобщенные Г.З. Пискуновым за период 1992–1994 гг. Как видим, в когорте 142 пациентов рецидив составлял 49,3%. С началом применения топических ГКС (1995–1997 гг.) ситуация изменилась и рецидив снизился до 19,5%. Это говорит о том, что хирургия всего лишь одна из многочисленных составляющих лечения ХРС с НП. Основная задача FESS – максимально сохранить анатомические структуры полости носа и ОНП [5]. FESS предусматривает:

- удаление полипозной ткани с помощью шейвера с сохранением средних и нижних носовых раковин;
- коррекцию искривлений перегородки носа;

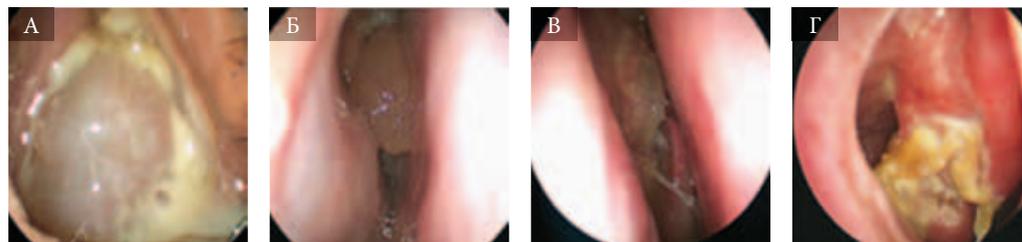


Рис. 1. Эндоскопическая картина полости носа при хроническом риносинусите с назальным полипозом: гнойные выделения (А), бесцветные (Б), вязкие (В), в виде корок (Г)

- открытие остеомеатального комплекса с тщательным открытием клеток решетчатого лабиринта.

Кроме того, FESS обеспечивает доступ к синусу и тем самым восстанавливает вентиляцию и дренаж через естественные соустья ОНП. Обратите внимание: хирургическое лечение ХРС следует проводить только после максимальной медикаментозной терапии. Эффективность первичного хирургического вмешательства при ХРС с НП достаточно высока и, безусловно, зависит от степени подготовки хирурга и уровня оснащенности лечебного учреждения.

В особо сложных случаях применяют хирургическую навигацию. Концепция FESS предполагает обратимость патологических структурных изменений слизистой оболочки, хотя нередко это противоречит результатам хирургического лечения.

Результаты немногочисленных гистологических исследований показывают, что, несмотря на клиническое улучшение, электронная микроскопия демонстрирует необратимые изменения слизистой оболочки после хирургического вмешательства. Именно поэтому некоторые хирурги отстаивают радикальные хирургические техники. Основная цель оперативного вмешательства – восстановление аэрации и дренажа придаточных пазух носа, а также обеспечение доставки лекарственных препаратов к слизистой оболочке ОНП.

В исследованиях показано, что по сравнению с радикальной операцией FESS уменьшает симптомы заболевания и улучшает качество жизни пациентов с ХРС. Хирургическое

Таблица. Первые результаты функциональной эндоскопической ринохирургии

Период наблюдения	Количество пациентов, абс.	Рецидив спустя три года после операции
1992–1994	142	70 (49,3%)
1995–1997	80	16 (19,5%)

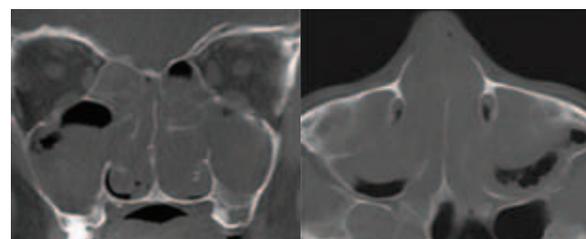


Рис. 2. Компьютерная томография при ХРС с назальным полипозом (полипы полностью заполняют полость носа и все группы околоносовых пазух)

лечение оказывается неудачным из-за рецидива воспалительного и полипозного процессов, образования синехий, латерализации средней носовой раковины, послеоперационного стеноза соустья ОНП. Именно поэтому рекомендуется применять мометазон фуруат в достаточно раннем послеоперационном периоде. Контроль этих факторов позволяет улучшить результаты хирургии.

Медикаментозная терапия

На наш взгляд, к категории наиболее сложных относятся пациенты, которые ранее подверглись агрессивной хирургии без должного послеоперационного лечения. В таких случаях имеет место утрата важных анатомических структур, естественных путей мукоцилиарного транспорта. Повторная хирургия не способна восстановить анатомию и физиологию.

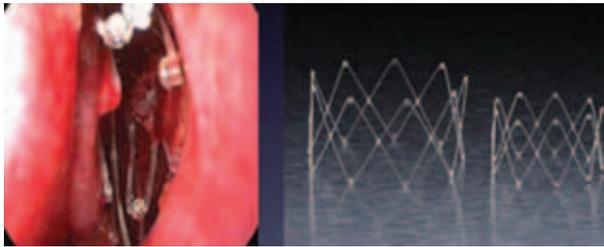


Рис. 3. Стент с мометазона фууроатом в области соустья

В отсутствие тотальной обструкции полости носа при ХРС с НП приоритетной должна быть консервативная терапия. Решение о хирургическом лечении принимается только в случае неэффективности максимальной медикаментозной терапии или серьезных затруднений для консервативного лечения (искривление носовой перегородки с нарушением носового дыхания, риск развития осложнений или значительная обструкция полипами).

С позиции доказательной медицины медикаментозная терапия включает в себя ирригационную терапию солевыми растворами [6–8]. При обострении применяются короткие курсы системной и топической антибиотикотерапии. В ряде случаев используются длительные курсы терапии низкими дозами макролидных антибиотиков [9, 10].

В лечении ХРС с НП широко применяются топические ГКС. Их терапевтический эффект основан на универсальном противовоспалительном действии. Основная проблема при использовании ингаляционных назальных ГКС – отсутствие гарантии, что препарат попадет на слизистую оболочку ОНП в необходимом количестве [11–14].

S.A. Shach и соавт. (2012) изучали распределение мометазона фууроата в полости носа. Через 20 минут после использования 37% дозы находилось в полости носа, но через 60 минут – преимущественно в носоглотке с незначительным попаданием в ОНП. Сегодня это считается основным недостатком ингаляционных ГКС, что особенно критично при ХРС [15–17]. Этот кажущийся недостаток обора-

чивается преимуществом, особенно у детей при наличии гипертрофии аденоидов. Их уменьшение под воздействием мометазона фууроата доказано в десятке исследований. Топические ГКС, используемые в лечении ХРС, способствуют обратной трансформации слизистой оболочки за счет уменьшения отложения коллагена в субэпителиальном слое базальной мембраны. В то же время за счет противовоспалительного действия ГКС способны препятствовать или изменять процесс ремоделирования слизистой оболочки. Таким образом, хирургическое вмешательство является дополнением к медикаментозному лечению с использованием топических ГКС.

Ирригационная терапия как одна из послеоперационных процедур крайне важна. Она способствует очищению полости носа, размягчению образовавшихся корок и восстановлению мукоцилиарного транспорта. По мнению экспертов, промывание полости носа следует начинать через 24–48 часов после операции, используя большие объемы растворов [1, 8, 18–20]. Промывание оперированной пазухи способствует более быстрому восстановлению слизистой оболочки за счет уменьшения воспаления. Санация пазухи осуществляется под контролем эндоскопа и с помощью отсоса. Большинство экспертов сходятся во мнении, что оптимальная санация пазухи должна быть выполнена в первую неделю после FESS.

Топические назальные ГКС являются важным компонентом противовоспалительной терапии ХРС. В этих целях используются назальные спреи с ГКС, разрешенными для местного применения. Однако назальные спреи обеспечивают доставку лекарственных средств в основном в полость носа. Топическую ГКС-терапию мометазона фууроатом необходимо начинать между второй и шестой неделей после операции [2, 21, 22]. В послеоперационном периоде также рекомендуется применять системные ГКС короткими курсами: преднизолон по четыре дня

сначала 30 мг, затем 20 мг и наконец 10 мг. Общая продолжительность курса – 12 дней с суммарной дозой 240 мг. Целесообразно также применение системных ГКС в дозе 30 мг в течение пяти дней до операции и в течение девяти дней после (14 дней, суммарная доза 420 мг) [1, 4].

Стент с лекарственным покрытием

Перспективным способом прямой доставки лекарственных средств в ОНП в необходимой дозе считается установка в области соустья специального стента с лекарственным покрытием (рис. 3). Данное устройство является растворимым и содержит мометазона фууроат. Стент помещается в область вскрытых клеток решетчатого лабиринта и расправляется для лучшего контакта со слизистой оболочкой. Стент состоит из полилактид-гликолида – полимера, который входит в состав многих видов шовного материала и, как показано в исследованиях у животных, не вызывает воспалительных реакций [23]. Мометазона фууроат в дозе 370 мкг, растворенный в полимере, выделяется путем диффузии в течение приблизительно 30 дней. В этот период пациенты не используют топические и системные ГКС.

При использовании стента уменьшается необходимость послеоперационного вмешательства, рассечения синехий, применения системных ГКС, а также снижается вероятность рецидива полипозного риносинусита [24].

Заключение

Как показывают результаты исследований, при ХРС эффективны короткие курсы системной ГКС-терапии. При неэффективности медикаментозной терапии применяется хирургическое лечение. Ведущее место отводится функциональной эндоскопической ринохирургии, направленной на обеспечение проходимости естественных соустьев ОНП и сохранение основных анатомических структур полости носа. ☺



Литература

1. *Pigret D., Jankowski R.* Management of post-ethmoidectomy crust formation: randomized single-blind clinical trial comparing pressurized seawater versus antiseptic/mucolytic saline // *Rhinology*. 1996. Vol. 34. № 1. P. 38–40.
2. *DelGaudio J.M., Wise S.K.* Topical steroid drops for the treatment of sinus ostia stenosis in the postoperative period // *Am. J. Rhinol*. 2006. Vol. 20. № 6. P. 563–567.
3. *Hwang P.H., Irwin S.B., Griest S.E. et al.* Radiologic correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis // *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2003. Vol. 128. № 4. P. 489–496.
4. *Welch K.C., Thaler E.R., Doghramji L.L. et al.* The effects of serum and urinary cortisol levels of topical intranasal irrigations with budesonide added to saline in patients with recurrent polyposis after endoscopic sinus surgery // *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2010. Vol. 24. № 1. P. 26–28.
5. *Khalil H.S., Nunez D.A.* Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. № 3. CD004458.
6. *Bachmann G., Hommel G., Michel O.* Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2000. Vol. 257. № 10. P. 537–541.
7. *Harvey R., Hannan S.A., Badia L., Scadding G.* Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 3. CD006394.
8. *Staffieri A., Marino F., Staffieri C. et al.* The effects of sulfurous-arsenical-ferruginous thermal water nasal irrigation in wound healing after functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective randomized study // *Am. J. Otolaryngol.* 2008. Vol. 29. № 4. P. 223–229.
9. *Desrosiers M.Y., Salas-Prato M.* Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial // *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2001. Vol. 125. № 3. P. 265–269.
10. *Taccariello M., Parikh A., Darby Y., Scadding G.* Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis // *Rhinology*. 1999. Vol. 37. № 1. P. 29–32.
11. *Cannady S.B., Batra P.S., Citardi M.J., Lanza D.C.* Comparison of delivery of topical medications to the paranasal sinuses via 'vertex-to-floor' position and atomizer spray after FESS // *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2005. Vol. 133. № 5. P. 735–740.
12. *Lal D., Hwang P.H.* Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2011. Vol. 1. № 2. P. 136–143.
13. *Lund V.J., Flood J., Sykes A.P., Richards D.H.* Effect of fluticasone in severe polyposis // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998. Vol. 124. № 5. P. 513–518.
14. *Schlosser R.J., Soler Z.M.* Evidence-based treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013. Vol. 27. № 6. P. 461–466.
15. *Shah S.A., Berger R.L., Gurta P. et al.* Human nasal deposition of mometasone furoate aqueous nasal spray. American College of Allergy and Immunology Annual Meeting, 2012.
16. *Snidvongs K., Kalish L., Sacks R. et al.* Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. № 8. CD009274.
17. *Stjarne P., Olsson P., Alenius M.* Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2009. Vol. 135. № 3. P. 296–302.
18. *Freeman S.R., Sivayoham E.S., Jepson K., de Carpentier J.* A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery // *Clin. Otolaryngol.* 2008. Vol. 33. № 5. P. 462–465.
19. *Foanant S., Chaiyasate S., Roongrotwattanasiri K.* Comparison on the efficacy of dexpanthenol in sea water and saline in postoperative endoscopic sinus surgery // *J. Med. Assoc. Thai.* 2008. Vol. 91. № 10. P. 1558–1563.
20. *Pinto J.M., Elwany S., Baroody F.M., Naclerio R.M.* Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery // *Am. J. Rhinol.* 2006. Vol. 20. № 2. P. 191–196.
21. *Bhalla R.K., Payton K., Wright E.D.* Safety of budesonide in saline sinonasal irrigations in the management of chronic rhinosinusitis with polyposis: lack of significant adrenal suppression // *J. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2008. Vol. 37. № 6. P. 821–825.
22. *Wei C.C., Kennedy D.W.* Mometasone implant for chronic rhinosinusitis // *Med. Devices (Auckl)*. 2012. Vol. 5. P. 75–80.
23. *Uren B., Psaltis A., Wormald P.J.* Nasal lavage with mupirocin for the treatment of surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis // *Laryngoscope*. 2008. Vol. 118. № 9. P. 1677–1680.
24. *Na Y., Kim K., Kim S.K., Chung S.K.* The quantitative effect of an accessory ostium on ventilation of the maxillary sinus // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012. Vol. 181. № 1. P. 62–73.

Analysis of modern curative principles in treatment of allergic rhinosinusitis with nasal polyposis

S.Ya. Kosyakov, E.V. Pchelenok

Russian medical academy of postgraduate education

Contact person: Sergey Yakovlevich Kosyakov, serkosyakov@yandex.ru

Here, we share with a modern view on treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in terms of evidence-based medicine. Results of the studies about medicated therapy of chronic rhinosinusitis including indications for surgical intervention are analyzed.

Key words: *allergic rhinosinusitis, nasal polyposis, functional endoscopic rhinosurgery*

Особенности течения аллергических респираторных заболеваний у беременных

Е.В. Передкова, М.В. Ануфриева

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

Лечение женщин в период гестации – задача непростая. Выбирая тактику ведения таких пациенток или корректируя уже применяемую терапию, необходимо взвешивать потенциальную пользу применения лекарственных средств и потенциальный риск для матери и плода. Следует отдавать предпочтение препаратам с низкой биодоступностью, желателен в виде топических форм. Лечение должно быть обоснованным, адекватным, основанным на современных достижениях науки, сведениях о безопасности и проводиться только под контролем врача.

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, беременность, безопасность лекарственных средств

За последние десять лет аллергия стала медико-социальной проблемой. По экономическому ущербу, влиянию на здоровье и качество жизни аллергические заболевания вошли в первую тройку патологий в структуре заболеваний человека. Сегодня от 20 до 40% населения разных стран страдают от аллергии [1]. При этом ежегодно увеличивается процент беременных с аллергическими заболеваниями, среди которых лидируют аллергический ринит

(АР) и бронхиальная астма (БА). Значительная распространенность аллергических заболеваний, их постоянный рост и утяжеление течения заставляют специалистов изучать природу аллергии и разрабатывать новые подходы к ее лечению и профилактике [1, 2].

Влияние лекарственных средств на организм матери и плода

Беременность – физиологическое состояние, при котором за счет различных иммунных

и нейроэндокринных факторов поддерживается равновесие между организмом матери и развивающимся плодом для его благополучного вынашивания и родов. Поскольку физиологические, метаболические и нейроэндокринные изменения, связанные с беременностью, затрагивают все системы организма, риск осложнений хронических заболеваний во время беременности особенно высок. Это обусловлено не только течением заболеваний, но и необходимостью их контроля с помощью фармакотерапии. Многие женщины опасаются принимать во время беременности лекарственные средства, уменьшают их дозу либо вовсе отказываются от них. Дело в том, что действие препаратов на организм матери и плода может быть различным. Например, из-за снижения скорости инактивации препарат воздействует на плод дольше, чем на организм матери [3]. Несмотря на то что перед введением любого лекарственного средства в клиническую практику изучается его эмбриотоксичность и тератогенность у жи-

вотных, около 5% врожденных аномалий связаны именно с приемом препаратов [3].

В настоящее время для обозначения потенциальной опасности лекарственных средств для плода в разных странах разработаны классификации категорий риска препаратов во время беременности. Так, Управление контроля за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) выделило пять категорий риска потенциального побочного действия на плод.

Категория А. В контролируемых исследованиях у женщин не выявлено риска для плода в первом триместре (и нет доказательств риска в других триместрах). Возможность повреждающего действия на плод маловероятна.

Категория В. Изучение репродукции у животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводились или нежелательные эффекты были показаны в исследованиях у животных. Но результаты этих исследований не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в первом триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах).

Категория С. Изучение репродукции у животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза лекарственного средства для беременной может оправдать его использование. Или исследования у животных и адекватные контролируемые исследования у беременных женщин не проводились.

Категория D. Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных может превышать риск.

Категория Х. Исследования у животных или людей выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения лекарствен-

ных средств у людей. Риск применения у беременных женщин превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть.

Функционирующая система материнского организма для плода – это внешняя среда, обеспечивающая нормальные условия развития, в то время как функционирующая система плода – это способ поддержания его гомеостаза. Эти системы взаимодействуют через плаценту. Плацента обеспечивает газообмен, выполняет метаболическую, трофическую, эндокринную, выделительную и барьерную функции.

Благодаря свойствам плаценты одни вещества попадают в организм матери, а другие задерживаются или поступают в организм плода после соответствующей биохимической переработки. Барьерную функцию плацента выполняет только при физиологически протекающей беременности. Однако даже тогда через плаценту могут проникать наркотики, алкоголь, никотин, цианистый калий, сульфаниламиды, антибиотики, хинин, ртуть, мышьяк, йодиды, витамины и гормоны.

При патологических изменениях плаценты или патологически протекающей беременности барьерная функция снижается и в организм плода могут проникать антигены, антитела, вирусы, токсины, бактерии, простейшие, гельминты. Именно поэтому ни одно лекарственное средство, даже применяемое местно, небезопасно для плода. Между тем количество препарата, проникающего через плаценту, можно регулировать, изменяя терапевтическую дозу, кратность введения и способ применения.

Медикаментозное лечение беременных следует проводить только в том случае, когда ожидаемая польза превышает возможный риск [4]. Назначение всех лечебных мероприятий необходимо обсудить с пациенткой, ответить на все ее вопросы и развеять опа-

Кстати

Талидомидовая трагедия 1960-х гг. потрясла мир и стала началом новой эры в фармакотерапии. В 1954 г. был разработан препарат талидомид. Его использовали как снотворное и седативное лекарственное средство. Позже препарат стали назначать беременным от бессонницы, беспокойства, тошноты. При этом исследования влияния препарата на плод не проводились: он считался безопасным.

С 1959 по 1962 г. у 2000–3000 детей были зафиксированы врожденные дефекты, развившиеся вследствие приема беременными талидомида

сения, связанные с использованием лекарственных средств.

Риниты

Ринорея, зуд в носу, нарушение носового дыхания, а иногда и обоняния могут возникать у беременных по разным причинам, в частности могут быть симптомами аллергического или неаллергического ринита. Появление симптомов ринита у беременных или нарастание уже имеющейся симптоматики требует тщательного анализа данных для постановки правильного диагноза и подбора адекватной терапии. Одним из разновидностей неаллергического ринита является гормональный ринит, или ринит беременных.

Симптомами гормонального ринита являются нарушение носового дыхания, дизосмия, ринорея, носовые кровотечения, заложенность в ушах, иногда болевые ощущения в носу. Однако основным симптомом считается заложенность носа в отсутствие признаков инфекции дыхательных путей или аллергического воспаления. Чаще гормональный ринит проявляется в первые шесть недель беременности и в течение двух недель после родов [5]. Около 30% женщин отмечают появление заложенности носа и гиперсекреции в начале второго триместра беременности. Эти симптомы самостоятельно исчезают вскоре после родов.

Диагностика гормонального ринита основана на анализе жалоб, анамнеза и результатах передней риноскопии, а при необходимости микрориноэндоскопии и риноманометрии [6].

Аллергический ринит (АР) – воспалительное заболевание, в основе которого лежит аллергическая реакция, развивающаяся в слизистой оболочке носа в ответ на воздействие пыльцы, аллергенов клещей домашней пыли, эпидермальных, грибковых, иногда лекарственных и пищевых. Данное заболевание диагностируется у 15–40% населения [7] и встречается у 20–30% беременных [8]. Аллергический ринит часто сочетается с БА, острым или хроническим риносинуситом, средним отитом.

В отличие от гормонального ринита при АР его симптомы и спектр сенсибилизации пациентки отмечают еще до наступления беременности. Трудности возникают, когда манифестация заболевания происходит во время беременности или не контролируется до указанного события, несмотря на наличие симптомов. Для подтверждения аллергической природы ринита проводится дополнительная диагностика, включающая кожные и провокационные тесты. Во время беременности тесты *in vivo* проводить не следует. Для выявления IgE-антител к причинно-значимым аллергенам можно использовать лабораторные тесты.

При патологических изменениях плаценты или патологически протекающей беременности барьерная функция плаценты снижается и в организм плода могут проникать антигены, антитела, вирусы, токсины, бактерии, простейшие, гельминты. Именно поэтому ни одно лекарственное средство, даже применяемое местно, небезопасно для плода

Обычно диагноз устанавливают совместно оториноларинголог и аллерголог.

Как правило, АР у беременных протекает в тяжелой форме и характеризуется ринореей, заложенностью носа, бессонницей, частыми эпизодами чихания, слезотечением, гиперемией склер, зудом в носу и глазах, отеком век, светобоязнью, снижением обоняния, головной болью. В ряде случаев АР создает предпосылки для развития гормонального ринита [9] и ухудшает прогноз сопутствующих заболеваний, прежде всего БА.

В настоящее время не существует четких методических рекомендаций по лечению АР у беременных. Однако целесообразно назначать лекарственные средства с низкой биодоступностью и использовать их эндоназально.

Традиционное лечение АР включает элиминацию причинно-значимого аллергена, проведение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и фармакотерапии, обучение пациентов [10]. Кроме того, важно снизить (устранить) воздействие триггерных факторов, каковыми являются табачный дым, инфекции, гастроэзофагеальный рефлюкс, часто развивающийся в третьем триместре.

Проведение элиминационных мероприятий необходимо при любых проявлениях аллергии, поскольку тяжесть АР и БА, особенности течения заболеваний определяются концентрацией аллергенов во внешней среде. В ряде случаев устранение контакта с аллергеном приводит к полному исчезновению или уменьшению интенсивности симптомов. Таким образом, появляется возможность снизить объем проводимой фармакотерапии.

Одним из современных направлений элиминационной терапии является использование средств, обладающих барьерной функцией. К таким средствам относятся Назаваль и Превалин. Они безопасны во время беременности и в период лактации.

Назаваль – инертный мелкодисперсный порошок целлюлозы. Препарат создает в полости носа защитную гелеобразную пленку, которая препятствует проникновению аллергенов, восстанавливает мукоцилиарный клиренс, нормализует реснитчатый эпителий.

Превалин состоит из инертных компонентов (масел, эмульгаторов), создающих в полости носа защитный барьер.

Недавно появились защитные микрореспираторы (разработаны японскими учеными), которые размещаются в носовом проходе и препятствуют контакту слизистой оболочки с экзоаллергенами.

Промывание и орошение полости носа солевыми растворами в ряде случаев позволяют избежать применения лекарственных средств или свести их прием к минимуму. Доказано, что раствор хлорида натрия частично вымывает экзоаллергены, уменьшает отек слизистой оболочки носа, экспрессию и всасывание токсинов и аллергенов.

Проведение ирригационных процедур подробно описано в методических рекомендациях для врачей [6].

В ряде стран при наступлении беременности в фазе проведения поддерживающей терапии врач оценивает возможную пользу АСИТ и исходя из общего состояния и согласия пациентки решает вопрос о возможности продолжения лечения.

В России АСИТ беременным не проводят. Если беременность наступила в период проведения иммунотерапии, ее прекращают. Дело в том, что в отсутствие данных о нежелательных эффектах АСИТ у беременных существует риск развития тяжелых побочных реакций, при которых необходимо введение адреналина, противопоказанного в этот период. Не рекомендуется начинать АСИТ в период лактации, поскольку клинические данные о применении АСИТ в этот период отсутствуют.

Для лечения АР у беременных используются антигистаминные препараты (АГП), интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), кромоны, антилейкотриеновые препараты и с большой осторожностью местные деконгестанты.

АГП применяются для лечения АР любой степени тяжести. АГП, взаимодействуя с гистаминовыми рецепторами, стабилизируют их пассивную конформацию и препятствуют воздействию на них гистамина. Результаты множества наблюдений по использованию АГП в первом триместре не выявили связи между их приемом и врожденными пороками у детей [8, 11]. Метаанализ использования АГП более чем у 200 000 беременных показал отсутствие тератогенного воздействия этих препаратов на организм [11]. Согласно классификации FDA к категории В относятся дифенгидрамин, клемастин и лоратадин (препараты первого поколения), цетиризин и левоцетиризин (препараты второго поколения), к категории С – топические АГП азеластин и левокабасти́н в форме назального спрея и глазных капель.

Кромоны – препараты динатриевой соли кромоглициевой кислоты. Кромогликат натрия имеет короткий период полувыведения и обладает низкой биодоступностью (после интраназального применения в системный кровоток попадает менее 7% дозы). Профиль безопасности по классификации FDA соответствует категории В. Установлено, что небольшое количество препарата проникает в грудное молоко [12]. Это следует учитывать, назначая лечение в период лактации.

Поскольку препараты обладают низкой эффективностью, их назначение оправданно при легких формах АР.

Наибольшую эффективность в лечении АР демонстрируют интраназальные ГКС. Накоплен значительный опыт их применения у беременных. Результаты наблюдений дают основание полагать,

что связь между использованием интраназальных ГКС и врожденными пороками отсутствует [13]. Из известных препаратов данной группы только будесонид в форме спрея (Ринокорт) отнесен к категории В. Профиль безопасности беклометазона дипропионата соответствует категории С, поскольку препарат обладает высокой биодоступностью. Минимальную биодоступность показывают интраназальные ГКС нового поколения (< 0,1% у мометазона фууроата и < 0,5% у флутиказона фууроата). Однако, назначая современные интраназальные ГКС беременным, следует помнить, что результаты длительного приема этих препаратов отсутствуют. Именно поэтому по классификации FDA они отнесены к категории С.

Следовательно, прием интраназальных ГКС оправдан для лечения тяжелых форм АР в период беременности, если потенциальная польза превышает возможный риск. Современные препараты этой группы (фууроаты) также можно использовать в период беременности, если ранее с их помощью удавалось контролировать течение заболевания [13].

Как известно, цистеиновые лейкотриены участвуют в формировании аллергического воспаления при АР, повышают секрецию слизи, сосудистую проницаемость, вызывают отек. На сегодняшний день доказана эффективность антилейкотриеновых препаратов в лечении АР [6]. В России зарегистрированы препараты монтелукаст и зафирлукаст. Монтелукаст можно применять в период беременности и лактации, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат отнесен к категории В.

Безопасность зафирлукаста при беременности пока не установлена. Препарат выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости его применения следует решать вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Как правило, аллергический ринит у беременных протекает в тяжелой форме и характеризуется ринореей, заложенностью носа, бессонницей, частыми эпизодами чихания, слезотечением, гиперемией склер, зудом в носу и глазах, отечностью век, светобоязнью, снижением обоняния, головной болью

Для быстрого купирования симптомов назальной обструкции пациентки нередко применяют деконгестанты. Бесконтрольное использование этих лекарственных средств способно привести к нежелательным эффектам. Это обусловлено свойствами препаратов – быстрым всасыванием, способностью повышать артериальное давление. При длительном использовании высок риск развития медикаментозного ринита, который усугубляет течение АР и беременности.

Все системные деконгестанты обладают тератогенным действием (кроме псевдоэфедрина). Тератогенное действие топических форм не доказано. Несмотря на то что при применении интраназальных деконгестантов не отмечено тератогенного действия, их применение при беременности может быть лишь ситуационным [6].

Бронхиальная астма

В настоящее время диагноз «бронхиальная астма» имеют около 300 млн человек. За последние десять лет число заболевших увеличилось в два раза, а по данным некоторых прогностических аналитических исследований, к 2025 г. этот показатель возрастет на 100–150 млн [14]. Заболеваемость среди беременных составляет 3–4% [3].

Во время беременности кроме иммунологических сдвигов и из-

менения гормонального фона меняется вентиляционная функция легких. Изменение размеров матки приводит к уменьшению вертикальных размеров грудной клетки – увеличивается дыхательный объем, уменьшается резервный объем выдоха. При этом показатели проходимости бронхов (в частности, объем форсированного выдоха за первую секунду) при беременности не меняются [3]. Кроме того, увеличение уровня прогестерона приводит к стимуляции дыхательного центра и повышению его чувствительности к углекислому газу. Повышение уровня эстрогенов из-за снижения метаболического клиренса ГКС способствует увеличению уровня свободного кортизола. Все это сказывается на течении болезни. Постулат «беременная дышит за двоих» говорит о серьезности проблемы.

БА не является противопоказанием к беременности, однако рассматривается как беременность риска.

Осложнения беременности, такие как токсикозы, фетоплацентарная недостаточность, отставание плода в развитии, чаще наблюдаются у пациенток с БА, не получающих лечение вообще, или в тех случаях, когда с помощью терапии контролировать заболевание не удастся. При своевременном назначении адекватной базисной терапии женщины даже с тяжелым течением БА благополучно вынашивают и рожают здоровых детей [15].

Как показывает статистика, количество преждевременных родов выше у пациенток с недостаточным контролем симптомов БА во время первого триместра и беременных, у которых обострение БА привело к госпитализации. При анализе 13 007 историй беременности и родов женщин, страдавших БА, оказалось, что риск преждевременных родов значительно выше в группе пациенток с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания [16, 17]. Риск выкидыша на 26% выше при неконтролиру-

По мнению экспертов, примерно у трети женщин во время беременности течение бронхиальной астмы ухудшается, у трети становится менее тяжелым, у трети не меняется. Как правило, ухудшение отмечается у пациенток с тяжелой формой заболевания

емом течении БА. В метаанализе 40 публикаций (1 637 180 беременных с БА) выявлен повышенный риск низкой массы тела новорожденного, преждевременных родов, преэклампсии у женщин, не получавших активного лечения.

При анализе течения беременности и БА у 13 100 женщин отмечалось увеличение перинатальной смертности на 35%, чаще рождались недоношенные дети или дети с низкой массой тела [17]. В большинстве случаев эти осложнения связаны с полным отсутствием или неадекватностью фармакотерапии.

Изучено влияние течения БА во время беременности на риск возникновения БА у ребенка в первые десять лет жизни. В исследовании было включено 30 000 детей, матери которых страдали БА. Наблюдение показало, что, если у матери во время беременности неконтролируемое заболевание протекало в среднетяжелой или тяжелой форме, риск возникновения БА у ребенка возрастал в 1,27 раза по сравнению с детьми, у матерей которых БА хорошо контролировалась [18].

Согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA) во время беременности течение БА нередко меняется [19]. Эксперты считают, что примерно у трети женщин во время беременности течение БА ухудшается, у трети становится менее тяжелым, у трети не меняется. Как правило, ухудшение отмечается у пациенток с тяжелой формой БА.

Механизмы, ответственные за изменение течения БА во время беременности, пока неизвестны. Изучается влияние антигенов плода на течение БА у матери. По некоторым данным, даже пол ребенка имеет значение. Так, отмечено утяжеление симптомов астмы у беременных с плодом женского пола [20].

Активно изучаются иммунологические изменения у беременных, страдающих БА. Увеличение концентрации Th₁₇-лимфоцитов приводит к снижению количества циркулирующих регуляторных клеток, что в свою очередь способствует повышению количества эозинофилов в дыхательных путях, гиперсекреции слизи и гиперреактивности дыхательных путей. При хорошо контролируемой БА возникающая физиологическая материнская иммуносупрессия может ослабить активность лимфоцитов и аллергическое воспаление. У пациенток с неконтролируемым течением БА во время беременности обнаружено увеличение гамма-интерферона и интерлейкина 4. Выявлена отрицательная корреляция между числом этих клеток и массой тела новорожденного.

Несмотря на опасения, связанные с назначением лекарственных средств в период гестации, плохо контролируемая БА может оказать негативное влияние на плод, привести к перинатальной смерти, повысить риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела. В то же время общий прогноз в перинатальном периоде для

детей, рожденных пациентками с хорошо контролируемой БА, сопоставим с прогнозом для детей, рожденных здоровыми женщинами [19].

В период беременности на обострение БА могут повлиять курение, ожирение, а также внелегочные осложнения – преэклампсия, гестационный диабет и гестационная гипертензия.

Лечение беременных с БА требует особого внимания врачей. Цель проводимой терапии – достижение контроля заболевания и поддержание функции легких на должном уровне.

В этот период показано проведение мероприятий по устранению контакта с аллергенами и триггерами. Необходим постоянный контроль за состоянием матери и плода, предусматривающий регулярное посещение гинеколога (ультразвуковое исследование для контроля течения беременности и развития плода), наблюдение у аллерголога (проведение мониторинга функции легких), анализ проводимой пациенткой пикфлоуметрии, адекватности базисной терапии, выявление факторов, вызывающих обострение БА. В ряде случаев для коррекции проводимого лечения, определения тактики ведения беременных и подготовки к родам требуется коллегиальное решение акушеров, аллергологов и при необходимости других специалистов.

Принципиальные подходы к лечению БА у беременных не отличаются от таковых в общей популяции. Объем базисной терапии должен быть достаточным для того, чтобы препятствовать развитию гипоксии плода.

Большинство противоастматических препаратов не оказывают неблагоприятного воздействия на плод [19], однако предпочтение отдается топическим препаратам. Во время беременности лечение БА проводится ингаляционными ГКС, селективными бета-2-агонистами, антилейкотриеновыми препаратами, теофиллином.

Контролируемое применение селективных бета-2-агонистов не сопровождается увеличением частоты пороков развития плода [19]. В период беременности можно назначать сальбутамол, формотерол, салметерол. Данные препараты согласно классификации FDA относятся к категории С. Беременным противопоказано применение эфедрина и содержащих его препаратов. Они могут вызвать спазм сосудов матки и способствовать развитию или усугублению имеющейся гипоксии плода.

К ингаляционным антихолинергическим препаратам короткого действия относятся ипратропия бромид и окситропия бромид. Ипратропия бромид менее эффективен в отношении купирования бронхоспазма, чем бета-2-агонисты короткого действия. Бронхолитический эффект развивается медленно и начинает проявляться через 30–40 минут. Ипратропия бромид отнесен к категории В.

При необходимости назначения препаратов системного действия (в случае тяжелого обострения БА) предпочтение отдают ГКС, в частности преднизолону, концентрация которого после прохождения через плаценту снижается в восемь раз [3].

Для базисной терапии БА используют ингаляционные ГКС. Единственным препаратом этой группы, отнесенным к категории В, является будесонид в виде порошка или раствора для ингаляции. Но это не означает, что при наступлении беременности пациентку необходимо переводить на лечение этим препаратом. Если до беременности она использовала другой ингаляционный ГКС и ее состояние хорошо контролировалось, терапию менять не следует. Но если такая необходимость возникла во время беременности, предпочтение отдается будесониду.

Препараты хромоглициевой кислоты, недокромила натрия используются для лечения легкой формы БА. Эти препараты относятся к категории В.

Антилейкотриеновые препараты обладают слабым бронхолитическим действием, уменьшают выраженность симптомов БА, интенсивность воспаления в слизистой оболочке бронхов, снижают частоту обострений.

Производные теофиллина могут использоваться при обострении БА. Однако, принимая решение о назначении препарата, необходимо учитывать, что теофиллин проникает через плаценту и его концентрация в крови плода сопоставима с материнской. При этом отмечается снижение клиренса теофиллина в третьем триместре беременности. Следовательно, при назначении препарата необходимо контролировать его концентрацию в крови.

Заключение

Назначая терапию пациенткам с аллергическими заболеваниями в период беременности, необходимо:

- установить или уточнить диагноз;
- тщательно проанализировать тяжесть состояния;
- выяснить, имелись ли симптомы болезни до наступления беременности;
- уточнить, какая терапия назначалась ранее и какова была ее эффективность;
- получить сведения о течении беременности и состоянии плода;
- выяснить особенности течения аллергического заболевания в предыдущих беременностях.

Несмотря на опасения, связанные с назначением лекарственных средств в период гестации, плохо контролируемая бронхиальная астма может оказать негативное влияние на плод, привести к перинатальной смерти, повысить риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела

Выбирая тактику лечения или корректируя уже применяемую терапию, необходимо анализировать потенциальную пользу применения лекарственных средств и потенциальный риск для здоровья матери и плода. Следует отдавать предпочтение препара-

там с низкой биодоступностью, желательно в виде топических форм. Лечение должно быть обоснованным, адекватным, основанным на современных достижениях науки, сведениях о безопасности и проводиться под контролем врача. Только так

можно достичь максимального контроля заболевания, снизить его отрицательное воздействие на течение беременности и развитие плода. Хороший контроль заболевания дает возможность пациентке выносить и родить здорового ребенка. ☺

Литература

1. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010.
2. Федоскова Т.Г., Ильина Н.И. Аллергические заболевания в клинической практике. Методические рекомендации. М.: Фармарус Принт, 2004.
3. Чучалин А.Г., Краснопольский В.И., Фассахов Р.С. Заболевания легких при беременности. М.: Атмосфера, 2002.
4. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review // *Drug Saf.* 2005. Vol. 28. № 8. P. 707–719.
5. Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных // *Российский аллергологический журнал.* 2006. № 1. С. 6–12.
6. Носуля Е.В., Черных Н.М. Нарушение носового дыхания у беременных (патогенез и лечение). М., 2012.
7. Ненашева Н.М. Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита. Учебное пособие. М., 2010.
8. Keleş N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy // *Am. J. Rhinol.* 2004. Vol. 18. № 1. P. 23–28.
9. Passalacqua G. Allergic rhinitis in women // *Womens Health (Lond., Engl.).* 2007. Vol. 3. № 5. P. 603–611.
10. 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.
11. 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.
12. Gluck J.C., Gluck P.A. Asthma controller therapy during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. № 2. P. 369–380.
13. Yawn B., Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy // *J. Am. Board Fam. Med.* 2007. Vol. 20. № 3. P. 289–298.
14. Ненашева Н.М. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых. Учебное пособие. М., 2010.
15. Федосеев Г.Б., Лаврова О.В., Петрова М.А. и др. Клинико-диагностические и организационные подходы к ведению беременных, страдающих бронхиальной астмой, как основа первичной профилактики аллергических заболеваний у детей // *Российский аллергологический журнал.* 2006. № 1. С. 21–28.
16. Murphy V.E., Namazy J.A., Powell H. et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma // *BJOG.* 2011. Vol. 118. № 11. P. 1314–1323.
17. Ivancsó I., Bohács A., Eszes N. et al. Asthma in pregnancy // *EMJ Respiratory.* Budapest: Department of Pulmonology, Semmelweis University. 2013. № 1. P. 92–100.
18. Martel M.J., Rey E., Beauchesne M.F. et al. Control and severity of asthma during pregnancy are associated with asthma incidence in offspring: two-stage case-control study // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34. № 3. P. 579–587.
19. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012.
20. Namazy J.A., Schatz M. Asthma in pregnancy. Global atlas of asthma, 2013.

Features of allergic respiratory diseases in pregnant women

Ye.V. Peredkova, M.V. Anufrieva

Russian medical academy of postgraduate education

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

Treatment of pregnant women with gestosis is a challenging problem in medicine. By selecting a management strategy or correcting already used therapy one should weigh up both potential benefits as well as potential risks for mother and fetus. Preference should be given to drugs with low bioavailability, by using topical formulations, if possible. Treatment must be justified, be adequate, based on the latest achievements of science and safety data, and supervised by physician only.

Key words: allergic rhinitis, bronchial asthma, pregnancy, safety of medicinal agents

Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

2–5 сентября 2014 г.

г. Ялта, ул. Дражинского, д. 50,
отель «Ялта Интурист»

В программе медицинского конгресса конференции для врачей следующих специальностей:

кардиологов, неврологов, психиатров, гастроэнтерологов, эндокринологов, пульмонологов, ревматологов, оториноларингологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов, офтальмологов, анестезиологов-реаниматологов, инфекционистов, врачей КЛД, неонатологов, реабилитологов, хирургов.



На мероприятии планируются конференции, круглые столы, мастер-классы, выставочная экспозиция

Основные темы конгресса

Актуальные вопросы эндокринологии, рациональная антимикробная терапия внебольничных инфекций дыхательных путей, новости медицинской техники, интенсивная терапия: сегодня и завтра, актуальные вопросы урологии, современные аспекты акушерства и гинекологии, управление в сфере здравоохранения, актуальные вопросы психиатрии, современные аспекты неонатологии и педиатрии, актуальные вопросы неврологии, реабилитации и ревматологии, современная офтальмология, клиническая лабораторная диагностика – современные возможности, современные аспекты гастроэнтерологии, актуальные вопросы терапии и кардиологии, актуальные вопросы инфектологии.

В конгрессе примут участие 500 специалистов в области медицины:

- главные врачи, руководители структурных подразделений и практикующие врачи лечебно-профилактических и амбулаторно-поликлинических учреждений
- руководители и представители санаторно-курортных и оздоровительных учреждений, ведущие специалисты в области курортной и восстановительной медицины, реабилитации, лечебной физкультуры
- руководители и специалисты научных центров, научно-исследовательских институтов, образовательных учреждений
- российские и зарубежные компании, представляющие медицинское оборудование, фармацевтические препараты, медицинские изделия и технологии

Организатор: Министерство здравоохранения Республики Крым, Управление здравоохранения города Севастополя

Официальные партнеры: журнал «Hi + Med. Высокие технологии в медицине», журнал «Медицинский форум»

Информационный партнер: Специализированный журнал «МЕДИЦИНА»

Технический организатор: Группа компаний «МЕДФОРУМ»



Контакты: 7 (495) 234-07-34 доб. 181, m.osadskaja@webmed.ru



Аллергический ринит: современные подходы к диагностике и терапии

О.С. Дробик

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

Несмотря на обилие информации о современных методах диагностики и терапии аллергического ринита (АР), ситуация в отечественной практике далека от совершенства. На первый план выходит проблема несвоевременной диагностики АР врачами первичного звена, а следовательно, нерационального подхода к лечению. В статье перечислены основные методы диагностики и терапии АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, причинно-значимые аллергены, интраназальные глюкокортикостероиды, Назонекс

Распространенность, клиническая картина и патогенез

Аллергический ринит (АР) – заболевание слизистой оболочки носа, обусловленное аллергическим воспалением вследствие воздействия различных причинно-значимых аллергенов [1, 2].

Распространенность заболевания во взрослой популяции достигает 10–30%, среди детей – 42%. Средний возраст дебюта заболевания составляет десять лет, а наибольшее число случаев регистрируется в возрасте 13–19 лет [1].

Как показывают результаты исследований, проведенных в России, заболеваемость АР за последние годы возросла в четыре – шесть раз и ее пик приходится на 18–24 года. Отметим, что имеющиеся данные о заболеваемости АР не отражают реальной картины, поскольку не учитывают лиц, не обратившихся за медицинской помощью, и больных, у которых АР не был правильно диагностирован врачом.

Симптомы АР, негативно влияя на сон, учебу, работу, снижают качество жизни пациентов [1]. Выделяют следующие симптомы АР [3]:

- чихание;
- насморк;
- зуд в носу, глазах;
- слезотечение;



- аллергический конъюнктивит;
- снижение обоняния;
- стекание назального содержимого по задней стенке глотки.

С развитием аллергического ринита также связывают более поздние по времени симптомы:

- головную боль;
- синуситы;
- снижение слуха, болевые ощущения в ушах, развитие среднего отита;
- ангину;
- кашель;
- темные круги под глазами, отечность век;
- усталость и раздражительность.

На фоне аллергического ринита нередко развиваются бронхиальная астма, острый и хронический средний отит, хронический риносинусит.

При АР у взрослых больных наблюдается быстрая утомляемость, снижается жизненный тонус, ухудшается самочувствие, возникают проблемы социального характера, у детей нарушается способность к обучению, появляются беспокойство и трудности в общении со сверстниками, усложняются отношения в семье.

К факторам риска развития АР относят [3, 4]:

- ✓ семейный анамнез атопии;
- ✓ курение матери в течение первого года жизни ребенка;
- ✓ рождение ребенка в период поллинозиса;
- ✓ раннее введение твердых прикормов;
- ✓ мужской пол;
- ✓ первый ребенок в семье;
- ✓ раннее использование антибиотиков;
- ✓ воздействие аллергенов, например клеща домашней пыли;
- ✓ повышенный уровень специфических IgE в сыворотке крови;
- ✓ уровень IgE > 100 МЕ/мл в возрасте до шести лет.

Этиология аллергического ринита представлена:

- бытовыми аллергенами (домашняя пыль, клещи домашней пыли, библиотечная пыль, аллергены тараканов);

- аллергенами животных и птиц, содержащимися в шерсти, перхоти, слюне животных (кошек, собак, лошадей, морской свинки);
- пыльцевыми аллергенами (пыльца деревьев, злаковых и сорных трав);
- спорами плесневых грибов;
- лекарственными препаратами (ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты);
- латексными аллергенами.

Классификация

До начала лечения необходимо уточнить форму заболевания (легкая, средняя, тяжелая), а также эпизодичность появления симптомов. Критерии тяжести АР достаточно четко сформулированы в рамках инициативы «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA, 2001–2010). В ARIA-2001 представлена классификация заболевания и сформулирован ступенчатый подход к терапии в зависимости от типа течения (интермиттирующее/персистирующее) и тяжести (легкая, среднетяжелая/тяжелая). В зависимости от частоты возникновения и продолжительности выделяют интермиттирующий и персистирующий АР, который по тяжести течения может быть легким и среднетяжелым/тяжелым. При интермиттирующем АР симптомы наблюдаются менее четырех дней в неделю или менее четырех недель в году, при персистирующем – более четырех дней в неделю или более четырех недель в году. Классификация АР по тяжести течения основывается на субъективной оценке пациентом влияния симптомов ринита на качество жизни. При легком течении симптомы практически не оказывают негативного влияния на качество жизни: у больного нормальный сон, полноценная повседневная активность, нормальная профессиональная деятельность или учеба. При среднетяжелом/тяжелом течении

АР нарушается сон, снижается повседневная и физическая активность, появляются тяжелые, мучительные симптомы. Кроме того, заболевание негативно сказывается на профессиональной деятельности или учебе [2, 5]. Данная классификация позволяет правильно подобрать фармакотерапию АР.

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

Обследование и диагностика

Обследование пациентов с АР включает подробно собранный анамнез, физикальный осмотр. Для диагностики используют результаты специфического аллергологического обследования (кожные, провокационные тесты), позволяющие подтвердить или исключить аллергическую природу заболевания [6]. Сбор анамнеза важен для диагностики и оценки тяжести АР. Правильно собранный анамнез помогает определить возможные пусковые механизмы развития АР и причинно-значимые аллергены. При сборе анамнеза необходимо учитывать:

- ✓ продолжительность симптомов заболевания;
- ✓ предполагаемые провоцирующие триггеры;
- ✓ ответ на фармакотерапию;
- ✓ наличие сопутствующих заболеваний;
- ✓ семейный анамнез атопии;
- ✓ влияние на течение заболевания экологических факторов;
- ✓ наличие вредных производственных факторов.

Обследование проводят в период ремиссии заболевания, вне сезона поллинозиса причинно-значимых растений. Используют prick-тесты (укол), скарификационные и внутрикожные пробы. Кожное тестирование в настоящее время считается наиболее чувствительным и наименее дорогостоящим методом, позволяющим доказать сенсibilлизацию пациента к конкретным аллергенам. В ряде случаев для уточнения диагноза требуется

пульмонология



Результаты исследований показывают, что при назначении Назонекса в преддверии сезона цветения причинно-значимого аллергена у пациентов уменьшаются симптомы АР и общий индекс неназальных симптомов, таких как аллергический конъюнктивит

проведение провокационных тестов (назальных, конъюнктивальных, ингаляционных). Например, при распространенном дерматите или приеме антигистаминных препаратов определяют специфические IgE-антитела радиоаллергосорбентным, иммуноферментным и хемилюминесцентным методами [7].

Наряду со специфической диагностикой используют общеклинические и лабораторные методы. В общем анализе крови, отделяемом из носа, мокроте часто определяется эозинофилия, что, однако, не является специфическим признаком аллергии и может быть вызвано другими причинами. В частности, эозинофилия в назальном секрете не исключает диагноза неаллергического ринита с эозинофильным синдромом. Общий IgE также не является специфическим маркером аллергического воспаления.

Терапия

Помимо образовательных программ для пациентов, раннего назначения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) в арсенале врача-аллерголога имеется широкий выбор фармакотерапевтических средств.

АСИТ используется в клинической практике более 100 лет. Это метод введения возрастающих доз специфических аллергенов пациентам с доказанной IgE-опосредованной сенсibilизацией. АСИТ позволяет не только уменьшить симптомы в сезон цветения и потребность в ле-

карственных препаратах, но и остановить прогрессирующее течение заболевания.

Противопоказаниями к проведению АСИТ являются:

- ✓ тяжелые иммунологические и сердечно-сосудистые заболевания;
- ✓ злокачественные опухоли;
- ✓ текущая терапия бета-блокаторами (даже в виде глазных капель);
- ✓ неконтролируемая бронхиальная астма (объем форсированного выдоха за первую секунду после лечения < 70%).

Кроме того, АСИТ не следует проводить беременным и пациентам с низким комплаенсом [4].

Хирургическое лечение АР проводят пациентам с сопутствующей или сочетанной патологией – хроническим синуситом, искривлением носовой перегородки, являющимися причиной назальной обструкции, носовых полипов.

Основной проблемой в лечении АР остается недооценка степени тяжести заболевания и соответственно назначение неадекватного объема фармакотерапии. Нередко это приводит к снижению приверженности лечению, незаслуженной дискредитации препаратов, утяжелению течения заболевания, развитию осложнений.

Терапия АР сугубо индивидуальна. При выборе тактики лечения учитываются возраст, частота возникновения и тяжесть симптомов, степень снижения качества жизни, результаты предыдущего лечения, сопутствующие заболевания [8, 9].

Фармакотерапия предусматривает использование нескольких групп лекарственных препаратов. Это антигистаминные препараты (АГП), стабилизаторы мембран тучных клеток, антихолинергические средства, интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС).

В большинстве случаев АР хорошо поддается лечению. Пациентам с интермиттирующими симптомами заболевания, как правило, назначают пероральные или интраназальные АГП, деконгестанты или и те и другие в режиме «по

требованию». Пациентам с персистирующими симптомами заболевания рекомендуют интраназальные ГКС длительным курсом. Применение глазных антигистаминных капель (для купирования симптомов со стороны глаз), интраназальных антихолинергических спреев, в редких случаях пероральных ГКС короткими курсами (для купирования острых, тяжелых состояний) облегчает симптомы.

Антигистаминные препараты

Бытует мнение, что препаратами первого выбора для лечения АР легкого интермиттирующего течения являются АГП [10]. АГП активно купируют такие симптомы АР, как чихание, ринорея, но недостаточно эффективны в лечении заложенности носа. АГП первого поколения (хлорфенирамин, бромфенирамин и др.) часто вызывают побочные эффекты (сухость во рту, сонливость) и не рекомендованы для лечения АР. Современные АГП, не вызывающие сонливость, относятся к АГП второго поколения (лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, цетиризин, левоцетиризин, рупатадин). Препараты этой группы не обладают седативным эффектом, в связи с чем рекомендованы АRIA для лечения АР у взрослых и детей [2]. Препараты могут использоваться как в режиме «по требованию» при минимальных симптомах ринита, так и на длительной основе, например в течение периода поллинозиса. Топические АГП левокабастин и азеластин эффективны у больных интермиттирующим АР легкого течения. Они активно купируют симптомы зуда, чихания, но неэффективны при заложенности носа.

Деконгестанты

Системные (пероральные) или местные (топические) деконгестанты можно использовать коротким курсом для уменьшения заложенности носа в качестве монотерапии или в сочетании с АГП, интраназальными ГКС. Стимуляция альфа-адренерги-



ческих рецепторов приводит к сужению сосудов, снижает кровенаполнение слизистой оболочки носа и способствует уменьшению ее отека. Топические деконгестанты (например, ксилометазолин или оксиметазолин) не следует использовать больше недели. Длительное применение способно привести к усилению отека слизистой оболочки носа и возникновению медикаментозного ринита. К пероральным деконгестантам относятся псевдоэфедрин, фенилпропаноламин и фенилэфрин. Глазные капли, в состав которых входят АГП и симпатомиметик, эффективны в лечении глазных симптомов легкой степени тяжести. Симпатомиметик, действуя как вазоконстриктор, уменьшает красноту и раздражение конъюнктивы.

Препараты кромоглициевой кислоты
Препараты кромогликата или недокромила натрия относятся к стабилизаторам мембран тучных клеток. Как правило, они применяются у детей для лечения легких форм АР. У препаратов данной группы низкая частота побочных эффектов, равно как и эффективность. Они уступают лекарственным средствам других классов. Препараты кромогликата натрия назначают минимум за две недели до сезона цветения, поскольку максимальный эффект наступает через несколько дней (12–14 дней).

Антилейкотриеновые препараты
Эти лекарственные средства используются как для монотерапии АР, так и в комбинации с пероральными АГП. Эффективны при сезонных проявлениях АР, в сочетании с бронхиальной астмой. Промывание носа солевыми растворами облегчает легкие симптомы АР в сочетании с другими препаратами, особенно перед применением других местнодействующих средств.

Интраназальные ГКС
Препараты характеризуются высокой терапевтической актив-

ностью при минимальном риске побочных эффектов, в частности системных, устраняют все носовые симптомы АР, позволяют контролировать клиническое течение болезни.

Сегодня принято считать, что противовоспалительный эффект ГКС обусловлен двумя механизмами: усилением транскрипции противовоспалительных генов и подавлением транскрипции провоспалительных генов. ГКС уменьшают воспалительную реакцию, количество тучных клеток и эозинофилов на поверхности слизистой оболочки носа, угнетают высвобождение медиаторов из клеток, снижают гиперреактивность и проницаемость сосудов. Выбор топических ГКС определяется особенностями течения АР, его тяжестью, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний. Интраназальные ГКС являются препаратом выбора в лечении больных с персистирующим АР среднетяжелого и тяжелого течения, а также в случае, когда заложенность носа является ведущим симптомом [11]. В отличие от других препаратов они активно снижают выраженность всех симптомов заболевания (заложенность носа, ринорею, чихание и зуд), назальную и бронхиальную гиперреактив-

ность, воспаление слизистой оболочки. Эффект проявляется через 6–12 часов и достигает максимума через несколько дней [10]. К наиболее используемым препаратам этой группы относятся:

- беклометазон (Беклат, Беконазе, Кленил);
 - флутиказона пропионат (Фликсоназе);
 - флутиказона фуруат (Авамис);
 - будесонид (Ринокорт);
 - триамцинолон (Назакорт);
 - мометазона фуруат (Назонекс).
- Интраназальные ГКС следует использовать в течение длительного периода. Необходимо информировать пациентов о том, что для развития максимального клинического эффекта топических ГКС требуется несколько дней. Побочные эффекты в виде сухости и раздражения слизистой оболочки носа и глотки, носовые кровотечения отмечаются редко.

Мометазона фуруат

Мометазона фуруат (Назонекс, MSD) обладает наиболее выраженным среди ГКС противовоспалительным действием, оказывает влияние на раннюю и позднюю фазы аллергического воспалительного ответа. Назонекс начинает действовать уже через 7–11 часов после приема первой дозы [12]. Применение

Мометазона фуруат: фармакодинамика

Мометазона фуруат – синтетический ГКС для местного применения. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов. Тормозит высвобождение медиаторов воспаления, повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, что обуславливает снижение высвобождения арахидоновой кислоты и соответственно угнетение синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительный экссудат и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, приводит к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции. Уменьшает воспаление за счет снижения образования субстанции хемотаксиса (влияние на поздние реакции аллергии), тормозит развитие немедленной аллергической реакции



Назонекс один раз в сутки позволяет контролировать симптомы АР (в том числе заложенность носа) в течение 24 часов. Назонекс не вызывает сухости слизистой оболочки носа, поскольку содержит увлажнитель. При длительном применении способствует восстановлению гистологической структуры слизистой оболочки носа до нормы. Побочные эффекты интраназальных ГКС напрямую зависят от величины показателя их системной биодоступности. Назонекс при назначении в виде водного назального спрея отличается крайне низкой биодоступностью (< 1%) и практически не определяется в плазме крови даже при использовании высокочувствительных

методов исследования. Крайне низкая биодоступность обуславливает отсутствие системного действия даже при 20-кратном увеличении дозы. Высокая безопасность определяет возможность применения Назонекса у пациентов разного возраста – как у взрослых (в том числе у пациентов старческого возраста), так и у детей с двух лет.

Согласно инструкции производителя интраназальный ГКС мометазона фуроат можно использовать в качестве препарата превентивной терапии у пациентов с сезонными проявлениями АР. Это доказано результатами исследований, в ходе которых пациенты начинали получать лечение до сезона поллинииции. При

назначении препарата в преддверии сезона цветения причинно-значимого аллергена у пациентов отмечалось уменьшение симптомов АР, а также общего индекса неназальных симптомов, таких как аллергический конъюнктивит [9, 12].

Заключение

Современные подходы к комплексной терапии АР, рекомендованные международными согласительными документами, высокоэффективны и безопасны, предусматривают четкий алгоритм действий. Задача лечебных мероприятий состоит в том, чтобы влияние АР на качество жизни и работоспособность пациента были минимальны. ☺

Литература

1. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. Руководство. ARIA, 2011.
2. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
3. Virchow J.C. Asthma, allergic rhinitis, sinusitis. Concept of the 'unified respiratory tracts' // *HNO*. 2005. Vol. 53. Suppl. 1. P. S16–20.
4. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9537. P. 733–743.
5. Blaiss M.S. Rhinitis-asthma connection: epidemiologic and pathophysiologic basis // *Allergy Asthma Proc*. 2005. Vol. 26. № 1. P. 35–40.
6. Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *Allergy*. 2000. Vol. 55. № 2. P. 116–134.
7. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Насунова А.Ю. Поллинозы: современный взгляд на проблему // *Вестник семейной медицины*. 2012. № 1. С. 10–16.
8. Kremer B. Quality of life scales in allergic rhinitis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2004. Vol. 4. № 3. P. 171–176.
9. Weiner J.M., Abramson M.J., Puy R.M. et al. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7173. P. 1624–1629.
10. Juniper E.F. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis // *Allergy*. 1997. Vol. 52. № 10. P. 971–977.
11. Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey // *Treat. Respir. Med*. 2005. Vol. 4. № 6. P. 439–446.
12. Yanez A., Rodrigo G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2002. Vol. 89. № 5. P. 479–484.

Allergic rhinitis: modern approaches to diagnostics and therapy

O.S. Drobik

Russian medical academy of postgraduate education

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

Despite general information available about modern approaches for diagnostics and therapy of allergic rhinitis (AR), however, the situation around this problem is far from being perfect. A forefront problem is untimely diagnostics of AR by the primary care physicians that eventually results in selection of inappropriate therapeutic methods. Here, the main methods of diagnostics and therapy of AR are outlined.

Key words: allergic rhinitis, causative allergens, intranasal glucocorticoides, Nasonex

Назонекс®

(мометазона фуроат)

интраназальный глюкокортикостероид



Ваш союзник и эксперт в борьбе с воспалением

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

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

Избранная информация по безопасности

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

Список литературы

1. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. Allergy Asthma Proc 1999;20:167-172. 2. Schenkel E, LaForce C, Gates D. Mometasone furoate nasal spray is effective in relieving the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. Allergy Clin Immunol Int 2007;19:50-53. 3. Small at all. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2005; vol 116(6): 1275-81. 4. Stjärne P, Olsson P. Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Postoperative Treatment of Nasal Polyposis. EAACI, 2008. 5. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;118(5):648-654. 6. Nasonex Claims Evaluation. Synovate Market Research, 2006. 7. www.arthritis.org. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Назонекс®, Регистрационный номер – П№014744/01



ООО "МСД Фармэсьютикалс",
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.merck.com
RESP-1057198-0001; 10.2012
На правах рекламы
Регистрационное удостоверение П№014744/01 от 17.03.2009

Реклама



Основные направления в лечении отогенных внутричерепных осложнений

С.Я. Косяков, Е.В. Носуля, Б. Перич

Адрес для переписки: Сергей Яковлевич Косяков, serkosykov@yandex.ru

В статье проанализированы современные тенденции в диагностике и лечении отогенных внутричерепных осложнений. Перечислены наиболее оптимальные методы хирургического лечения у больных с данной патологией.

Ключевые слова: отогенные внутричерепные осложнения, хирургическое лечение, медикаментозное лечение, диагностика

Несмотря на относительно низкую распространенность, отогенные внутричерепные осложнения (ОВО) занимают лидирующие позиции среди причин смертности при заболеваниях ЛОР-органов [1]. Проблемы в значительной степени связаны с ранней диагностикой и тяжелым течением заболевания. Терапия зачастую требует усилий не только оториноларинголога, но и клиницистов смежных специальностей, в частности нейрохирурга и реаниматолога.

Распространенность и структура

Со второй половины XX в. отмечается снижение частоты

ОВО. Например, с 1946 по 1961 г. в Москве было зарегистрировано 113 случаев синустромбоза, 105 – менингита, 78 – абсцессов мозга [2]. В 1970–2008 гг., то есть в течение 38 лет, в клинику поступило 324 пациента с ОВО [3], что в перерасчете на число больных, госпитализированных за год, в два раза меньше, чем в 1946–1961 гг. Эти тенденции подтверждаются и данными анализа госпитализации больных с ОВО в одну и ту же клинику по десятилетиям. Так, если в 1960-е гг. ежегодно поступало 10–15 таких пациентов, то в 1970-е – 7–10, в 1980-е – 3–5, а за последующие 15 лет – всего 19 [3].

Структура ОВО переменна. С середины прошлого столетия преобладали тромбоз сигмовидного синуса (38,1%), менингит (35,5%), реже встречались абсцессы мозга (26,3%) [2]. Однако при оценке этих показателей необходимо учитывать высокую частоту комбинированных форм внутричерепных осложнений [4, 5]. Считается, что в среднем на одного такого больного приходится 1,3 различного внутричерепного осложнения. При этом в 39,9% случаев диагностируется менингоэнцефалит, в 37,5% – синустромбоз, в 23,1% – абсцессы мозга (20,8% – абсцесс височной доли головного мозга, 2,3% – абсцесс мозжечка) [3]. В других наблюдениях в 46,4% случаев преобладали отогенные абсцессы мозга, в 37,5% случаев регистрировали менингит, в 8,9% – тромбоз бокового синуса. Частота других внутричерепных осложнений (субдуральная и эпидуральная эмпиема, менингоцеле) составляла 3,6 и 1,8% соответственно [6]. Наряду с высокой частотой отогенных абсцессов (у пяти из десяти



больных, поступивших в клинику с ОВО с 1998 по 2007 г.) отмечалась почти такая же встречаемость тромбоза бокового синуса (четверо из десяти пациентов) [7]. Однако подобное распределение различных видов ОВО не является постоянным. В частности, по данным L. Migirov и соавт., самым распространенным осложнением считается менингит (46,4%). За ним следуют абсцесс мозга, эпидуральный абсцесс, тромбоз сигмовидного синуса, субдуральная эмпиема, перисинуозный абсцесс, тромбоз поперечного и кавернозного синуса [6].

Ассоциация менингита и тромбоза бокового синуса чаще встречается при абсцессе мозжечка (41% случаев), реже – при абсцессе мозга (10%) [4].

При осложненном течении остро-го среднего отита отогенные внутричерепные абсцессы и менингит регистрировались с одинаковой частотой (44%), реже диагностировали синустромбоз (11%) [8]. Распространенность ОВО остается на относительно стабильном уровне. В структуре осложнений доминируют абсцессы мозга и менингиты, что определяет значение этих состояний при диагностическом обследовании и лечении больных.

Этиология и патогенез

В большинстве случаев (84,6%) ОВО развиваются на фоне хронического гнойного среднего отита, причем чаще у больных с более чем пятилетней историей воспалительного процесса в среднем ухе [3]. Хронический гнойный средний отит у взрослых ассоциируется с абсцессом мозга, а острый средний отит у детей – с эпидуральным абсцессом [6]. Микрофлора является фактором, определяющим течение отогенного абсцесса мозга и эффективность его лечения. У 58–78% больных с отогенными абсцессами мозга обнаруживаются грамположительные микроорганизмы, грамположительные и грамотрицательные факультативные аэробы [9, 10], а также протей, эн-

терококки, синегнойная палочка [5, 11]. Вместе с тем результаты бактериологических исследований внутричерепных абсцессов нередко дают отрицательный результат [12]. Например, по данным P. Berlit и соавт., возбудители обнаруживаются лишь в 58% случаев бактериальных абсцессов мозга [9].

Перечисленные обстоятельства ограничивают клиническое значение микробиологических исследований. Кроме того, приходится констатировать, что в большинстве наблюдений возбудители ОВО, в частности абсцессов мозга, устойчивы к широкому спектру антибиотиков.

Диагностика

Клинические симптомы ОВО определяются нозологической формой и локализацией патологического процесса. Как известно, *отогенный менингит* характеризуется острым началом, гипертермией, изменениями показателей периферической крови (прежде всего повышением уровня лейкоцитов, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ)), интенсивной головной болью, сопровождающейся тошнотой, рвотой, менингеальными симптомами (ригидность затылочных мышц, двусторонний симптом Кернига, верхний и нижний симптомы Брудзинского) [2, 13, 14]. Как правило, манифестации симптомов отогенного менингита предшествует более или менее выраженная оталгия, обусловленная острым или хроническим средним отитом.

Важное диагностическое значение при отогенном менингите имеют результаты люмбальной пункции и лабораторного исследования спинномозговой жидкости, демонстрирующие изменение ее цвета (от опалесцирующего до желто-зеленого, гнойного). Повышается давление спинномозговой жидкости (ликвор вытекает из иглы частыми каплями, что соответствует давлению от 200 мм вод. ст., или струей – 500–600 мм вод. ст.), возрастает

количество клеточных элементов в ликворе (цитоз) (до нескольких тысяч клеток в 1 мл), а также уровень белка [2, 13–15].

Компьютерная томография (КТ) головного мозга обычно малоинформативна в начальной (острой) стадии менингита. По мере развития внутричерепного осложнения можно дифференцировать контрастное усиление мягкой и паутинной оболочек головного мозга, а также участки пониженной плотности в прилегающих отделах паренхимы мозга, что соответствует участкам инфаркта (некроза), образовавшимся вследствие локального васкулита. Возможна четкая визуализация гидроцефалии – основного осложнения менингита [16].

Кроме того, отмечается высокая вероятность атипичного течения отогенного менингита. Примерно у трети (31,3%) больных отогенным менингитом отсутствуют выраженная головная боль, отчетливые менингеальные симптомы и сдвиги в спинномозговой жидкости [3]. В 5,3% случаев отогенный менингит сопровождается очаговой симптоматикой, что существенно затрудняет его своевременную диагностику [3, 17].

Характерными клиническими симптомами *тромбоза (тромбофлебита) сигмовидного синуса* являются синдром системной реакции на воспаление, дисциркуляторный и неврологический синдромы. По сути синдром системной реакции на воспаление при отогенном тромбозе сигмовидного синуса является следствием распространения патологического процесса из очага инфекции в височной кости и способен привести к развитию сепсиса, септического шока, полиорганной недостаточности.

Типичные проявления системной реакции на воспаление:

- землистый с желтоватым оттенком цвет кожного покрова;
- гипертермия (выше 38°C), ознобы;
- тахикардия (> 90 сердечных сокращений в минуту);

отомонография



- тахипноэ (увеличение частоты дыхательных движений > 20 в минуту).

В периферической крови наблюдаются лейкоцитоз ($> 12\ 000$ в мм^3), палочкоядерный сдвиг, увеличение СОЭ.

К дисциркуляторным симптомам тромбоза сигмовидного синуса относятся отечность и болезненность в области заднего края сосцевидного отростка (симптом Гривингера), дефицит наполнения яремной вены на стороне поражения (симптом Гергардта), отсутствие шума при аускультации яремной вены на пораженной стороне. Однако нередко изменения в области сосцевидного отростка становятся следствием мастоидита, а изменения кровотока обусловлены анатомическими особенностями синусов. Это позволяет говорить об ограниченном диагностическом значении перечисленных симптомов [18].

Неврологическая симптоматика при тромбозе сигмовидного синуса обычно связана с развитием внутричерепной гипертензии (наиболее ранние и частые ее симптомы – головная боль, изменения на глазном дне – расширение вен сетчатки, отек сосков зрительных нервов), вовлечением в процесс нижнего каменистого синуса (парез отводящего нерва), распространением патологических изменений на яремную вену (парез языкоглоточного, блуждающего, добавочного нервов). В последнем случае наблюдаются дисфония (парез голосовой складки), поперхивание при глотании (парез мягкого неба), нарушение вкусовой чувствительности [18–20].

Для тромбоза сигмовидного синуса повышение ликворного давления не типично. Однако иногда наблюдается его умеренное, реже выраженное повышение [18].

Существенное диагностическое значение при тромбозе сигмовидного синуса имеют магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная флебография, позволяющие определить повышение интенсивности

интраваскулярного сигнала и являющиеся по сути методами выбора в диагностике заболевания [18, 21–23].

Отогенные абсцессы мозга/мозжечка отличаются вариабельностью симптоматики, что нередко затрудняет их раннюю диагностику. Клинические проявления внутричерепных абсцессов во многом определяются стадией развития процесса. Различают скрытую (латентную), явную и конечную (терминальную) стадии.

Начальная стадия соответствует ограниченному энцефалиту (церебриту) и обычно характеризуется не резко выраженными изменениями неспецифического характера на фоне обострения хронического гнойного среднего отита – нелокализованной головной болью, недомоганием. Впоследствии происходит ограничение (барьеризация) воспалительного процесса, сопровождаемое минимизацией клинических проявлений заболевания (латентная стадия). Для этого периода характерно отсутствие какой-либо отчетливой симптоматики. Важными клиническими признаками сформированного абсцесса мозга (явная стадия) являются общинфекционные (слабость, повышение температуры тела, изменения в периферической крови), общемозговые (головная боль, тошнота, рвота, брадикардия, застойные изменения на глазном дне) и очаговые симптомы. Последние зависят от локализации абсцесса. К признакам абсцесса височной доли относятся контралатеральный гемипарез, центральный паралич лицевого нерва, судороги, атаксию, нарушения вкуса и обоняния, гомонимную гемианопсию, алексию, аграфию, а при поражении доминантной доли – сенсорную и амнестическую афазию. К очаговым симптомам абсцесса мозжечка относят координационные расстройства, понижение сухожильных рефлексов на стороне поражения, появление патологических рефлексов и др. При вторичном гнойном менингите

у больных с абсцессом мозга наблюдается менингеальный синдром с характерными изменениями спинномозговой жидкости. Вместе с тем многообразие клинических проявлений отогенного абсцесса мозга, его частое сочетание с другими внутричерепными осложнениями затрудняют своевременную диагностику. Именно поэтому одним из наиболее эффективных методов диагностики отогенных абсцессов мозга является КТ [24–26]. При проведении КТ визуализируется участок мозга пониженной плотности с ровными краями и выраженной зоной перифокального отека, усилением визуализации капсулы при введении контрастного вещества [27].

КТ позволяет:

- получать достоверную информацию при обследовании пациента, находящегося в коме;
- определять стороны первоочередного хирургического вмешательства при отогенном абсцессе мозга у больного с двусторонним средним отитом;
- распознавать абсцесс мозга при множественных ОВО;
- оценивать стадии развития и размеры абсцесса, обоснованно выбирать хирургический доступ для дренирования (удаления) абсцесса;
- осуществлять послеоперационный контроль эффективности лечения [28].

По оценкам экспертов, высокой, сопоставимой с КТ чувствительностью при абсцессах мозга обладает МРТ. При абсцессах мозга на стадии церебрита чувствительность МРТ превышает чувствительность КТ [29].

Лечение

Обязательный компонент лечения пациентов с ОВО – хирургическая элиминация очага первичного воспаления в среднем ухе. Особое значение имеет раннее отохирургическое вмешательство [30]. В зависимости от анатомических условий, характера и распространенности патологического процесса применяются



открытая или закрытая техника вмешательства, тщательное удаление холестеатомы.

При абсцессах мозга срочная операция показана при наличии неврологических симптомов, связанных с увеличением размера абсцесса [31]. Один из распространенных вариантов хирургии при отогенных абсцессах – радикальная мастоидэктомия с эвакуацией (61% случаев) и дренированием (20%) абсцесса, реже (15%) – краниотомия [11]. Последняя, как правило, выполняется при мультифокальных абсцессах и/или отсутствии положительной динамики в состоянии пациента [31]. Этот метод предпочтителен при абсцессе мозжечка [32, 33].

У больных с отогенными абсцессами мозга применяется экстирпация/дренаж абсцесса нейрочирургическим доступом, а после улучшения общего состояния пациента выполняется операция на ухе [26].

Нередко прибегают к пункции абсцесса мозга под контролем интраоперационного ультразвукового сканирования или КТ с аспирацией содержимого. Аспирация целесообразна в тех случаях, когда поражены зоны коры, ответственные за речь, моторную или сенсорную активность, а также когда пациент находится в коме [34, 35].

В целом хирургическое удаление абсцесса у пациентов, перенесших дренирование, показано при снижении когнитивных функций, увеличении внутричерепного давления, отсутствии клинического улучшения и увеличении размеров абсцесса. Несмотря на традиционные принципы, лежащие в основе оперативного лечения и предусматривающие своевременность и радикальность устранения источника инфекции в среднем ухе и абсцесса мозга, особая роль отводится прецизионной технике, современным оптическим системам, нейронавигации [35].

Как показывает опыт лечения больных с отогенными абсцессами мозга (церебритом), крайне важна адекватная антибактери-

альная терапия, особенно на ранней стадии развития заболевания, когда его можно купировать без хирургического вмешательства [36, 37]. При ОВО антибактериальное лечение надо начинать как можно раньше, до верификации возбудителя. Антибиотик подбирают с учетом эпидемиологической информации – структуры этиологически значимых возбудителей, распространенности резистентных штаммов, высокой вероятности смешанной аэробно-анаэробной инфекции [38].

Антибиотикотерапия при абсцессах головного мозга обычно занимает от шести до восьми недель. Начальный курс, предусматривающий внутривенное введение препарата, часто сопровождается дополнительным пероральным приемом антибиотика в течение двух – шести месяцев. Короткие курсы (три-четыре недели) могут применяться у пациентов, перенесших хирургическое лечение – дренирование полости абсцесса [36].

Высокой бактерицидной активностью в отношении вероятных возбудителей ОВО, способностью создавать эффективные концентрации в спинномозговой жидкости и низкой токсичностью отличаются цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим, цефтриаксон) [38, 39]. В частности, цефтриаксон устойчив к действию бета-лактамаз. Это необходимо учитывать при выделении резистентных штаммов, продуцирующих указанные бактериальные ферменты.

Эффективность этиотропной терапии у больных ОВО во многом зависит от антибактериальных препаратов, активных в отношении анаэробов, высеваемость которых при отогенных абсцессах мозга, менингите достигает 80–90%. Доказанной эффективностью в отношении анаэробной инфекции обладает метронидазол, бактерицидная концентрация которого в спинномозговой жидкости достигается уже через час после внутривенного введения одной дозы [38].

В структуре этиологически значимых микроорганизмов при внутричерепной отогенной инфекции (менингит, абсцесс мозга) преобладают пенициллин-резистентные штаммы. В связи с этим особая роль принадлежит карбапенемам – имипенему, меропенему [40]. Отмечается высокая активность меропенема в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, хорошее проникновение в спинномозговую жидкость, отсутствие в отличие от имипенема токсического действия на центральную нервную систему. По данным проспективного рандомизированного исследования, меропенем характеризуется высокой клинической эффективностью при менингите, сопоставимой с таковой цефотаксима и цефтриаксона [41], и даже превышает активность цефалоспоринов, включая препараты четвертого поколения [42].

Использование хлорамфеникола, несмотря на его активность в отношении гемофильной палочки, пневмококка, облигатных анаэробов, хорошую концентрацию в спинномозговой жидкости (30–60% содержания в сыворотке крови), ограничено из-за токсичности. Хлорамфеникол показан при лечении больных старшего возраста при выраженной аллергии к бета-лактамам, в том числе цефалоспорином [38].

При идентификации грамположительной кокковой флоры – стрептококков, полирезистентных штаммов стафилококка – препаратом выбора является ванкомицин. С учетом устойчивости пневмококка к пенициллину и цефалоспорином ванкомицин назначают при внутричерепных осложнениях до уточнения бактериальной резистентности возбудителя [43]. Однако ванкомицин характеризуется недостаточным проникновением через гемато-энцефалический барьер, в связи с чем целесообразна его комбинация с бета-лактамами [38].

При высокой вероятности инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* предпочтительно на-

оториноларингология



значать цефалоспорины третьего и четвертого поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефепим, моксалактам) с тобрамицином [44, 45].

К настоящему времени накоплен определенный опыт применения фторхинолонов при менингитах различной этиологии. Отмечается эффективность ципрофлоксацина, пефлоксацина при внутричерепной инфекции, вызванной грамотрицательной микрофлорой [46]. Однако, несмотря на то что фторхинолоны хорошо проникают в спинномозговую жидкость, их результативность при абсцессах мозга не до конца изучена [40, 47]. Вероятно, это связано с их недостаточной активностью в отношении анаэробов и стрептококков, что ограничивает их использование при абсцессах мозга [48].

В целом при антибактериальном лечении ОВО следует руко-

водствоваться существующими принципами антибиотикотерапии внутричерепных инфекций, используя высокоактивные в отношении большинства этиологически значимых возбудителей препараты, обладающие низкой молекулярной массой, липофильными свойствами и низкой степенью связывания с белками плазмы. Такие антибиотики должны хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер и обеспечивать бактерицидный эффект в очаге воспаления. Предпочтение следует отдавать антибиотикам, характеризующимся пролонгированным действием, замедленным выведением из спинномозговой жидкости, низкой токсичностью и не вызывающим нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы [38].

Длительность антибиотикотерапии определяется на основании результатов непрерывного мони-

торинга клинических симптомов заболевания, данных систематической КТ и МРТ.

Заключение

Эффективность лечения внутричерепных осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями уха в значительной степени зависит от своевременной диагностики, сбалансированного подхода к определению показаний для хирургической элиминации патологического процесса с учетом нозологической формы и стадии болезни, тяжести состояния. С точки зрения эволюции взглядов на антибактериальную терапию при ОВО следует отметить расширение ее возможностей и важность использования в комплексном лечении антибиотиков, активных в отношении этиологически значимых возбудителей и обладающих оптимальными фармакокинетическими свойствами. Ⓜ

Литература

1. Чумаков Ф.И., Селин В.Н., Голубовский Г.А. Динамика летальности ЛОР-больных в конце двадцатого века // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2002. № 4. С. 48–50.
2. Курдова З.И. Диагностика отогенных внутричерепных осложнений. М.: Медицина, 1966.
3. Гаджимирзаев Г.А. Отогенные гнойно-септические осложнения в эру антибиотиков. Махачкала, 2009.
4. Deric D., Arsovic N., Dordevic V. Pathogenesis and methods of treatment of otogenic brain abscess // Med. Pregl. 1998. Vol. 51. № 1–2. P. 51–55.
5. Penido Nde O., Borin A., Iha L.C. et al. Intracranial complications of otitis media: 15 years of experience in 33 patients // Otolaryngol. Head. Neck Surg. 2005. Vol. 132. № 1. P. 37–42.
6. Migirow L., Duvdevani S., Kronenberg J. Otogenic intracranial complications: a review of 28 cases // Acta Otolaryngol. 2005. Vol. 125. № 8. P. 819–822.
7. Wanna G.B., Dharamsi L.M., Moss J.R. et al. Contemporary management of intracranial complications of otitis media // Otol. Neurotol. 2010. Vol. 31. № 1. P. 111–117.
8. Leskinen K., Jero J. Acute complications of otitis media in adults // Clin. Otolaryngol. 2005. Vol. 30. № 6. P. 511–516.
9. Berlit P., Fedel C., Tornow K., Schmiedek P. Bacterial brain abscess – experiences with 67 patients // Fortschr. Neurol. Psychiatr. 1996. Vol. 64. № 8. P. 297–306.
10. Lakshmi V., Umabala P., Anuradha K. et al. Microbiological spectrum of brain abscess at a tertiary care hospital in South India: 24-year data and review // Patholog. Res. Int. 2011.
11. Sennaroglu L., Sozeri B. Orogenic brain abscess: review of 41 cases // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2000. Vol. 123. № 6. P. 751–755.
12. Darrouzet V., Dutkiewicz J., Chambrin A. et al. Endocranial complications of cholesteatoma: apropos of 8 cases // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. 1997. Vol. 118. № 2. P. 79–86.
13. Darrouzet V., Dutkiewicz J., Chambrin A. et al. Endocranial complications of cholesteatoma: apropos of 8 cases // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. 1997. Vol. 118. № 2. P. 79–86.
14. Pino Rivero V., Marcos García M., González Palomino A. et al. Chronic otitis media in adults complicated with meningitis. Report of two cases // An. Otorrinolaringol. Ibero. Am. 2004. Vol. 31. № 5. P. 441–446.
15. Friedl A., Schaad H.J., Sturzenegger M., Caversaccio M. Orogenic meningitis // Praxis. 1998. Vol. 87. № 24. P. 839–844.
16. Гарюк Г.И., Почуева Т.В., Бабанин С.В. Досвід використання комп'ютерної томографії при отогенних гнійних менингітах // Український радіологічний журнал. 2003. № 11. С. 491–494.
17. Ingolfssdottir H.M., Caye-Thomasen P. Stroke? Localized, otogenic meningitis! // Scand. J. Infect. Dis. 2011. Vol. 43. № 5. P. 392–394.
18. Неймарк Е.З. Тромбозы внутричерепных синусов и вен. М.: Медицина, 1975.
19. Kaplan D.M., Kraus M., Puterman M. et al. Orogenic lateral sinus thrombosis in children // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 1999. Vol. 49. № 3. P. 177–183.



20. *Carvalho K.S., Garg B.P.* Cerebral venous thrombosis and venous malformations in children // *Neurol. Clin.* 2002. Vol. 20. № 4. P. 1061–1077.
21. *Чучин М.Ю.* Тромбоз латерального венозного синуса как причина головокружения у детей // *Детская больница.* 2011. № 2 (44). С. 11–14.
22. *Isensee C., Reul J., Thron A.* Magnetic resonance imaging of thrombosed dural sinuses // *Stroke.* 1994. Vol. 25. № 1. P. 29–34.
23. *Bosch J., Rovira A., Alvarez-Sabín J. et al.* Value of cranial MRI in the follow-up of dural sinus thrombosis // *Rev. Neurol.* 1998. Vol. 26. № 154. P. 971–973.
24. *Britt R.H., Enzmann D.R.* Clinical stages of human brain abscesses on serial CT scans after contrast infusion. Computerized tomographic, neuropathological, and clinical correlations // *J. Neurosurg.* 1983. Vol. 59. № 6. P. 972–989.
25. *Deric D., Arsovic N., Dordevic V.* Pathogenesis and methods of treatment of otogenic brain abscess // *Med. Pregl.* 1998. Vol. 51. № 1–2. P. 51–55.
26. *Nesic V., Janosevic L., Stojicić G. et al.* Brain abscesses of otogenic origin // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2002. Vol. 130. № 11–12. P. 389–393.
27. *Леонов В.Г.* Посттравматические абсцессы головного мозга: диагностика, лечение, катамнез: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
28. *Prashanth V., Pandya V.K.* Role of CT scan in diagnosis and management of otogenic intracranial abscess // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011. Vol. 63. № 3. P. 274–278.
29. *Амчславский В.Г., Шиманский В.Н., Шатворян Б.П.* Современная терапия абсцесса головного мозга // *Русский медицинский журнал.* 2000. № 8. С. 533–537.
30. *Kempf H.G., Wiel J., Issing P.R., Lenarz T.* Otogenic brain abscess // *Laryngorhinootologie.* 1998. Vol. 77. № 8. P. 462–466.
31. *Stephanov S.* Surgical treatment of brain abscess // *Neurosurgery.* 1988. Vol. 22. № 4. P. 724–730.
32. *Pandey P., Umesh S., Bhat D. et al.* Cerebellar abscesses in children: excision or aspiration? // *J. Neurosurg. Pediatr.* 2008. Vol. 1. № 1. P. 31–34.
33. *Shaw M.D., Russell J.A.* Cerebellar abscess. A review of 47 cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1975. Vol. 38. № 5. P. 429–435.
34. *Nakajima H., Iwai Y., Yamanaka K., Kishi H.* Successful treatment of brainstem abscess with stereotactic aspiration // *Surg. Neurol.* 1999. Vol. 52. № 5. P. 445–448.
35. *Szyfter W., Kruk-Zagajewska A., Borucki L., Bartochowska A.* Evolution in management of otogenic brain abscess // *Otol. Neurotol.* 2012. Vol. 33. № 3. P. 393–395.
36. *Honda H., Warren D.K.* Central nervous system infections: meningitis and brain abscess // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2009. Vol. 23. № 3. P. 609–623.
37. *Turner R.C., Dodson S.C., Rosen C.L.* Medical management of cerebellar abscess: a case report and review of the literature // *W. V. Med. J.* 2011. Vol. 107. № 2. P. 21–23.
38. *Падейская Е.Н.* Антимикробные препараты для лечения гнойных бактериальных менингитов // *Русский медицинский журнал.* 1998. Т. 6. № 22. С. 1416–1426.
39. *Сидоренко С.В.* Цефтриаксон в лечении гнойных менингитов // *Антибиотики и химиотерапия.* 1996. Т. 41. № 7–8. С. 57–61.
40. *Van Reempts P.J., Van Overmeire B., Mahieu L.M., Vanacker K.J.* Clinical experience with ceftriaxone treatment in the neonate // *Chemotherapy.* 1995. Vol. 41. № 4. P. 316–322.
41. *Livraghi S., Melancia J.P., Antunes J.L.* The management of brain abscesses // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 2003. Vol. 28. P. 285–313.
42. *Klugman K.P., Dagan R.* Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Meropenem Meningitis Study Group // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. Vol. 39. № 5. P. 1140–1146.
43. *Bradly J.S., Scheld W.M.* The challenge of penicillinresistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis current antibiotic therapy in 1990s // *Clin. Infect. Dis.* 1997. Vol. 24. Suppl. 2. P. 213–221.
44. *Hofinger D., Davis L.E.* Bacterial meningitis in older adults // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2013. Vol. 15. № 4. P. 477–491.
45. *Rains C.P., Bryson H.M., Peters D.H.* Ceftazidime. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy // *Drugs.* 1995. Vol. 49. № 4. P. 577–617.
46. *Хартер Д.Х., Петерсдорф Р.Г.* Гнойные инфекции центральной нервной системы // Браунвальд Е., Иссельбахер К.Дж., Петерсдорф Р.Г. *Внутренние болезни.* М.: Медицина, 1997.
47. *Modai J.* Potential role of fluoroquinolones in the treatment of bacterial meningitis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991. Vol. 10. № 4. P. 291–295.
48. *Scheld W.M.* Quinolone therapy for infections of the central nervous system // *Rev. Infect. Dis.* 1989. Vol. 11. Suppl. 5. P. S1194–1202.

Main directions in the treatment of otogenic intracranial complications

S.Ya. Kosyakov, Ye.V. Nosulya, B. Perich

Russian medical academy of postgraduate education

Contact person: Sergey Yakovlevich Kosyakov, serkosyakov@yandex.ru

Here, modern tendencies in diagnostics and treatment of otogenic intracranial complications are analyzed. The most optimal approaches for surgical treatment of such patients are discussed.

Key words: *otogenic intracranial complications, surgical treatment, medicated treatment, diagnostics*

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения РФ, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. С 2010 года выходит журнал «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Союз реабилитологов России, Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов
при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Федерального медико-биологического агентства,
Клуба инвесторов фармацевтической и медицинской промышленности



XII Международный конгресс «РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ» ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ

Основные направления работы конгресса

- Развитие системы медицинской помощи, организационно-методические основы разработки и внедрения инновационных технологий в медицинскую реабилитацию
- Применение клеточных и биотехнологий в медицинской реабилитации
- Использование виртуальной реальности в медицинской реабилитации
- Нормативно-правовое регулирование медицинской помощи по медицинской реабилитации
- Актуальные вопросы кардиореабилитации
- Медицинская реабилитация лиц с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта
- Современные технологии медицинской реабилитации при гинекологических и урологических заболеваниях
- Мультидисциплинарный подход в реабилитации онкологических больных
- Актуальные вопросы медицинской реабилитации детей и подростков
- Подготовка кадров для совершенствования системы оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации
- Презентация новых медицинских технологий медицинской реабилитации

Оргкомитет конгресса

E-mail: expo.ieu@gmail.com

Тел: (495) 617-36-43/44; (499) 758-36-44/43

Тел./факс: (495) 617-36-44; (499) 758-36-79

Технический организатор:



г. Москва

**25-26 сентября
2014 года**

Место проведения конгресса: **Москва,**
здание мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36)
Проезд до ст. метро «Арбатская»,
«Смоленская», «Краснопресненская»



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



21-я
Международная
специализированная
выставка



аптека

МОСКВА

2014

8-11
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

- лекарственные средства • изделия медицинского назначения • средства гигиены
- гомеопатия • фитотерапия • лечебная косметика • фармацевтические ингредиенты и сырье • диагностические тест-системы, химические реактивы, лабораторная диагностика • оборудование для контрольно-аналитических лабораторий, фармацевтических предприятий и аптек • биологически активные и пищевые добавки, натурпродукты • детское питание, товары для детей и новорожденных • минеральные воды: лечебные, столовые • медицинская техника • медицинская одежда и обувь, лечебный трикотаж, ортопедические изделия • мебель и оборудование для аптек • информационные технологии и услуги в фармацевтике • автоматизация и роботизация аптек и аптечных складов
- фармацевтическая и медицинская упаковка • ветеринария • стоматология

ОРГАНИЗАТОР

МОСКВА, РОССИЯ

ЕВРОЭКСПО



VIENNA, AUSTRIA

EUROEXPO

Exhibitions and Congress Development GmbH

www.aptekaexpo.ru