

# Интраназальные глюкокортикостероиды в лечении заболеваний полости носа

**С 20 по 21 мая в г. Севастополе проходила ежегодная конференция Украинского научного медицинского общества врачей-оториноларингологов, посвященная теме «Современные методы диагностики и лечения хронических заболеваний ЛОР-органов у взрослых и детей».**



Несмотря на большое количество актуальных докладов, прозвучавших в рамках конференции, особое внимание хотелось бы уделить выступлению **заведующего кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Сергея Михайловича Пухлика**, который рассмотрел вопрос безопасности интраназальных глюкокортикостероидов (ГК) в лечении аллергического ринита (АР).

— На протяжении последних десятилетий во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности аллергических заболеваний, одно из центральных мест в структуре которых занимает АР. Результаты многочисленных наблюдений указывают на то, что среди бытовых аллергенов наиболее выраженным сенсibilизирующим действием на организм человека обладают клещи домашней пыли (преимущественно *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), шерсть домашних животных, плесневые грибы и насекомые.

В группе небытовых аллергенов особую клиническую значимость имеет пыльца ветроопыляемых растений, гиперчувствительность к которой приводит к формированию поллиноза. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, этой патологией страдают от 10 до 40% населения разных стран, а удельный вес поллинозов среди других аллергических заболеваний достигает 29%. Чаще всего поллинозы проявляются симптомами АР (заложенностью носа, ринореей, чиханием, нарушением носового дыхания, зудом носа и неба) и конъюнктивита. В Украине пик заболеваемости поллинозами приходится на периоды пыления деревьев, луговых трав и злаков, сорных трав.

Современная стратегия лечения аллергических заболеваний предусматривает обучение пациентов, осуществление контроля за состоянием окружающей среды, элиминацию аллергенов, а также применение методов фармако- и иммунотерапии. При этом медикаментозное лечение играет ключевую роль в ведении пациентов с аллергопатологией, позволяя не только контролировать симптомы болезни, но и улучшать качество жизни больных. Несмотря на то что за последние десятилетия эффективность и безопасность

противоаллергической фармакотерапии значительно повысились, хроническое течение заболевания диктует необходимость длительного применения последней.

Сегодня в лечении пациентов с АР широко используются различные группы лекарственных средств, выбор между которыми осуществляется в зависимости от тяжести и продолжительности симптомов АР: ГК, интраназальные ГК (ИнГК), антигистаминные препараты, деконгестанты, кромоны, антихолинэргические и антилейкотриеновые препараты. При интермиттирующем АР, который сопровождается легкими симптомами, назначают антигистаминные средства внутрь либо интраназально, и/или сосудосуживающие/антилейкотриеновые препараты. Перечень лекарственных средств для купирования среднетяжелых проявлений интермиттирующего АР, как и легких симптомов персистирующего АР, расширяется за счет кромонов и ИнГК, являющихся препаратами выбора в терапии среднетяжелых форм персистирующего АР. Согласно международному руководству ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — АР и его влияние на астму) 2010 года, ИнГК оказывают наиболее выраженное влияние на все признаки АР: чихание, ринорею, заложенность, зуд в носу и глазные симптомы (J.L. Brozek et al., 2010).

Процесс разработки и совершенствования ИнГК насчитывает более чем 35-летнюю историю от момента создания бекламетазона дипропионата в 1973 г. В ходе эволюции ИнГК разработчикам удалось снизить системную биодоступность препаратов, увеличить их аффинность к ГК-рецепторам и модифицировать форму доставки лекарственных веществ. Благодаря этому современные ИнГК отличаются высокой эффективностью и безопасностью в отношении влияния на симптомы АР, что подтверждается результатами многочисленных наблюдений. Так, M. Benninger и соавт. (2010), проанализировав 54 рандомизированных плацебо контролируемых исследования, в которых участвовали более 54 тыс. взрослых и 1580 детей, страдающих АР, пришли к выводу, что ИнГК оказывают более выраженное действие в отношении назальных симптомов заболевания по сравнению с оральными и интраназальными антигистаминными препаратами.

Несмотря на то что эффективность и безопасность ИнГК были неоднократно продемонстрированы в исследованиях с участием пациентов с АР,



синуситами и полипозами, вопросы системной безопасности эндоназальных ГК по-прежнему волнуют врачей и больных. Это обусловлено включением данных фармпрепаратов в рекомендации по лечению АР, их широким использованием в практике ЛОР-специалистов и аллергологов, а также увеличением длительности терапии ИнГК, ставшей доступной благодаря модификации лекарственных субстанций. К сожалению, вопреки доказанной терапевтической активности ИнГК в лечении и профилактике назальных симптомов АР врачи зачастую опасаются назначать эти средства длительными курсами, особенно у детей.

Хочется подчеркнуть, что наиболее опасные системные нежелательные явления (НЯ) связаны главным образом с использованием форм ГК для приема внутрь, а также возникают в случаях применения высоких кумулятивных доз гормонов. НЯ могут проявляться угнетением роста, снижением минеральной плотности костей, миопатией, катарактой, глаукомой, артериальной гипертензией, атрофией кожи. По последним данным, около 30% от каждой принятой дозы ИнГК депонируются на слизистой оболочке носа, где связываются с ГК-рецептором и реализуют свой клинический потенциал, а оставшиеся 70% попадают в желудочно-кишечный тракт и вовлекаются в печеночный метаболизм при первом пассаже через печень. Степень печеночной деградации составляет 80-90% для триамцинолона ацетонида, 90% — для будесонида, 99% — для мометазона фууроата (B.J. Lipworth et al., 2000). Системная биодоступность ИнГК представляет собой общее количество вещества, абсорбируемого непосредственно через слизистую оболочку носа вместе с проглоченным и абсорбированным через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Очевидно, что более низкая системная биодоступность ассоциируется с меньшим риском развития системных НЯ.

Среди современных ИнГК особое место занимает препарат Назонекс® (мометазона фууроат) компании MSD,

обладающий высокой местной противовоспалительной активностью и системной безопасностью за счет высокой конечной вязкости. После применения Назонекс® не вытекает из носа и не стекает по задней стенке носоглотки, что существенно уменьшает вероятность проглатывания и минимизирует риск развития нежелательных системных эффектов. Результаты исследования S.A. Sharpe и соавт. (2003) показывают, что Назонекс® значительно превосходит другие ИнГК по величине начальной и конечной вязкости. В частности, по конечной вязкости флутиказон уступает Назонексу в 3 раза (0,4 против 1,2 Пахс соответственно). Благодаря этому Назонекс® обладает одним из самых низких уровней системной биодоступности (G. Hochhaus, 2008).

Еще одной важнейшей характеристикой ИнГК является липофильность, лежащая в основе низкой скорости удаления молекул действующего вещества с поверхности тканей респираторного тракта. По данному параметру Назонекс® также превосходит широко используемые сегодня ИнГК: флутиказона пропионат, бекламетазона дипропионат (D.V. Allen, 2000). Кроме того, при длительном применении Назонекс® отличается минимальным риском местных (раздражение слизистой, кровотечение) и системных (угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, влияние на рост) эффектов.

Достоверно подтверждено, что мометазона фууроат не изменяет суточный уровень кортизола плазмы у детей, а также его концентрацию в плазме у взрослых даже после 1 года лечения. В то же время длительное применение мометазона фууроата не вызывало изменения внутриглазного давления у детей (n=166) и не повышало риска развития глаукомы у пациентов в возрасте старше 65 лет.

Необходимо подчеркнуть, что Назонекс® обладает также высоким уровнем безопасности в отношении риска развития местных побочных явлений. В частности, по данным В.С. Козлова и соавт. (2005), мометазона



фураат наряду с купированием основных симптомов АР улучшает активность мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа. Проведенное несколько позже исследование продемонстрировало отсутствие негативного влияния мометазона фуurato на назальную и назофарингеальную флору и доказало, что данный ИнГК не вызывает атрофии эпителия слизистой оболочки носа и не нарушает структуру эпителиальной ткани (H. Aksoy et al., 2011).

На мой взгляд, независимо от причины, обусловившей назначение ИнГК (АР, полипоз, синусит), введению препарата должен предшествовать назальный душ. Это облегчает течение заболевания, позволяет очистить полость носа от слизи, корок, улучшает контакт слизистой оболочки с лекарством, снижает риск атрофических изменений в слизистой полости носа. Быстрое начало действия (в пределах 5 ч), устранение заложенности носа, эффективное снижение всех назальных и глазных симптомов, минимальная системная биодоступность мометазона фуurato и безопасность, продемонстрированная им в клинических исследованиях, позволяют рекомендовать Назонекс® как препарат выбора для постоянного контроля симптомов АР у детей в возрасте старше 2 лет и взрослых.



**Старший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний ЛОР-органов Института оториноларингологии им. А.С. Коломийченко НАМН Украины (г. Киев), кандидат медицинских наук Ирина Станиславовна Зарицкая** представила интересные данные о роли ИнГК в терапии риносинуситов в свете рекомендаций Европейского меморандума по риносинуситу и полипозу носа (EPOS, 2012).

— Согласно современным представлениям, термин «риносинусит» включает в себя группу заболеваний, в основе которых лежит воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. В свою очередь, в рекомендациях EPOS 2012 острый риносинусит (ОРС) определяется как острое воспаление слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, которое появилось внезапно, продолжается не более 12 нед и характеризуется наличием  $\geq 2$  симптомов, среди которых обязательными являются заложенность либо обструкция/отечность носа или выделения из носа/по задней стенке глотки. В качестве дополнительных признаков выступают боль или давление в области лица, гипо- или anosmia. Учитывая тот факт, что понятие ОРС охватывает широкий спектр различных нозологий вирусной и бактериальной этиологии, в EPOS 2012 выделяется несколько форм ОРС.

В частности, при остром вирусном риносинусите симптомы заболевания сохраняются до 10 дней, тогда как на фоне острого поствирусного риносинусита отмечаются их ухудшение спустя 5 дней либо присутствие клинических проявлений ОРС через 10 дней (но не дольше 12 нед). В свою очередь, острое



воспаление в полости носа и околоносовых пазух классифицируется как острый бактериальный риносинусит в тех случаях, когда у пациентов регистрируются бесцветные назальные выделения (преимущественно односторонние) и гнойное содержимое в полости носа, выраженная локальная боль (преимущественно односторонняя), лихорадка ( $>38^\circ\text{C}$ ), повышение СОЭ или С-реактивного протеина либо ухудшение состояния после начальной легкой фазы заболевания. Для оценки тяжести симптомов ОРС экспертами EPOS предложено использовать визуальную аналоговую шкалу.

Анализ множества рандомизированных исследований, проведенный в рамках меморандума, убедительно продемонстрировал, что наибольшую эффективность в лечении различных форм ОРС имеют антибиотики, ИнГК, комбинации антибиотиков с ИнГК или системными ГК, солевые ирригации, ипратропия бромид, сочетания антигистаминных, обезболивающих средств и деконгестантов (табл.). При этом особое внимание в рекомендациях EPOS 2012 уделено проблеме нерациональной антибиотикотерапии ОРС.

В частности, учитывая значительные различия между территориальной антибиотикорезистентностью основных патогенов, конкретные препараты для эмпирической антибактериальной терапии в обновленных рекомендациях не указываются. Тем не менее в них четко обозначено, что противомикробные средства должны быть зарезервированы для тяжелых случаев ОРС, сопровождающихся высокой температурой или сильной (односторонней) лицевой болью.

ИнГК в EPOS рассматриваются как средства для лечения легких (при неэффективности стартовой терапии), умеренных (в качестве монотерапии) и тяжелых ОРС (в комбинации с пероральными антибиотиками). Последний Кокрановский метаанализ, в который вошли 4 двойных слепых плацебо контролируемых исследования ( $n=1945$ ), продемонстрировал высокую клиническую эффективность ИнГК (в виде монотерапии или комбинации с антибиотиками) в лечении ОРС (уровень доказательств 1a), отсутствие случаев серьезного побочного действия на фоне их применения, а также более выраженную терапевтическую активность

повышенных доз ИнГК при том же уровне безопасности (400 против 200 мкг для мометазона фуurato). Было установлено, что мометазона фуurato (Назонекс®) не влияет на уровень кортизола у взрослых даже спустя 1 год терапии (при лечении АР), а также отличается минимальным уровнем биодоступности, что значительно снижает риск развития НЯ.

На сегодняшний день в перечне зарегистрированных в Украине ИнГК особое место занимает именно Назонекс®. И этому есть несколько причин. Прежде всего, Назонекс® имеет самый широкий спектр зарегистрированных показаний среди всех ИнГК (лечение/профилактика АР у взрослых и детей с 2-летнего возраста, лечение ОРС в комбинации с антибиотикотерапией и без, лечение назальных полипов и связанных с ними симптомов). Более того, благодаря отличному профилю переносимости и минимальной биодоступности применение Назонекса является безопасным.

Именно поэтому согласно EPOS 2012, говоря о рекомендованной терапии ОРС с использованием ИнГК, должен быть назначен только Назонекс®, так как ни один из представленных на украинском фармацевтическом рынке ИнГК не имеет зарегистрированного показания для лечения ОРС.

Кроме того, по данным EPOS 2012, наиболее убедительная доказательная база по лечению пациентов с хроническим риносинуситом без полипов накоплена для ИнГК и назальных ирригаций солевыми растворами. Показано, что ИнГК достоверно снижают выраженность симптомов хронического риносинусита, особенно при попадании препарата в синусы. В то же время по уровню активности современные ИнГК мало отличаются от более ранних поколений топических стероидов, однако профиль их безопасности значительно более благоприятен за счет снижения биодоступности и, соответственно, уменьшения потенциальной вероятности побочного действия.

В тех случаях, когда хронический риносинусит сопровождается образованием полипов, на первый план по эффективности среди фармакотерапевтических средств выходят ИнГК и системные ГК. Так, анализ 38 двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследований ( $n=2532$ ) показал, что по сравнению с плацебо ИнГК демонстрируют выраженное влияние на размер полипов, их рецидивирование и воздушный поток в полости носа.

Таким образом, назначение ИнГК при хроническом риносинусите с наличием полипов достоверно облегчает симптомы заболевания, что отражается на объективных показателях функции носового дыхания и качестве жизни пациентов с данной патологией.

Подготовил **Антон Пройдак**

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения автора и не обязательно совпадают с точкой зрения компании MSD.  
RESP-1065695-0002

Таблица. Доказательное лечение и рекомендации для взрослых пациентов с ОРС			
Лечение	Уровень	Степень рекомендации	
Антибиотики	1a	A	Да, при ОБРС
ИнГК	1a	A	Да, в основном при поствирусном ОРС
Антибиотики + ИнГК	1a	A	Да, при ОБРС
Антибиотики + системные стероиды	1a	A	Да, при ОБРС
Солевые ирригации	1a	A	Да, при ОБРС
Антигистаминные – обезболивающие – деконгестанты (комбинации)	1a	A	Да, при вирусном ОРС
Ипратропия бромид	1a	A	Да, при вирусном ОРС
Пробиотики	1a	A	Для профилактики вирусного ОРС
Препараты цинка	1a	C	Нет
Витамин С	1a	C	Нет
Эхинацея	1a	C	Нет
Растительные препараты (цикламен, миртол)	1a	A	Да, при вирусном и поствирусном ОРС
Аспирин, НПВП	1b	A	Да, при вирусном и поствирусном ОРС
Ацетаминофен	1b	A	Да, при вирусном и поствирусном ОРС
Пероральные антигистаминные препараты у пациентов с аллергией	1b (одно исследование)	B	Нет
Деконгестанты	Нет данных по изолированному применению	D	Нет
Муколитики	Нет данных	D	Нет

Fokkens W. et al. EPOS 2012. Rhinology. 2012. Suppl. 23: 1-298 с