

Бронхиальная астма и аллергический ринит: две стороны одной медали

25-26 апреля в г. Харькове состоялась **Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения аллергических заболеваний», организаторами которой были Харьковский национальный медицинский университет, Всеукраинская общественная организация «Ассоциация аллергологов Украины», Главное управление здравоохранения Харьковской областной государственной администрации и департамент здравоохранения Харьковского городского совета. Генеральным спонсором мероприятия выступила компания MSD.**



В рамках второго пленарного заседания конференции ведущими экспертами Украины в области аллергологии были рассмотрены ключевые аспекты формирования аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА), а также современные подходы к лечению этих состояний. Открыл пленарное заседание президент Ассоциации аллергологов Украины, заведующий кафедрой фтизиатрии с курсом аллергологии и иммунологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор **Борис Михайлович Пухлик**, выступивший с докладом «Влияние АР на качество контроля за течением БА».

— Результаты многочисленных исследований в области эпидемиологии и патофизиологии указывают на то, что БА

и АР являются компонентами единого воспалительного заболевания дыхательных путей. В настоящее время АР диагностируется практически у каждого пятого в общей популяции и у 85% пациентов с БА. В свою очередь, частота регистрации БА в мире достигает 5-9%, возрастая в группе больных с АР до 30-70%.

В 2011 г. были опубликованы интересные данные масштабного исследования, проведенного в Японии. В наблюдении приняли участие 29 518 пациентов и 1910 врачей, которые заполнили опросники по риниту и астме, составленные на основе рекомендаций ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — «АР и его влияние на БА») и GINA (Global Initiative for Asthma — «Глобальная инициатива по БА»). Было установлено, что АР более чем в 65% случаев сопутствовал астме: коморбидность этих заболеваний, по оценке больных и врачей, составила 68,5 и 66,2% соответственно. Кроме того, в группе лиц с клинически подтвержденным АР (n=13 000) по сравнению с пациентами без АР регистрировалась более низкая частота достижения контроля над астмой в соответствии с критериями GINA.

В другом исследовании J.C. Virchow и соавт. показали, что включение Сингуляра в схему лечения больных АР и БА (n=5855) способствовало улучшению контроля над астмой и облегчало тяжесть симптомов АР. В частности, через 4-6 нед после добавления монтелукаста (10 мг/сут) к текущей терапии 86,5% (4547) участников отметили выраженное или заметное улучшение дневных проявлений астмы, а 4367 пациентов — ночных симптомов БА. Схожая положительная динамика была зарегистрирована и в отношении симптомов АР: чихания/зуда (уменьшение на 84%), ринореи (на 81,7%), заложенности носа (на 79,3%), слезотечения (на 78,4%), покраснения глаз (на 77,7%).

Рассматривая проблему аллергии в целом, необходимо отметить, что основой развития указанного патологического состояния служит аллергическое воспаление, индуцируемое различными эндо- и экзогенными причинами. Серия популяционных и близнецовых исследований (1981-1992), проведенных нами совместно с профессором Б.И. Коганом, убедительно продемонстрировала, что аллергические заболевания являются многофакторной патологией, на формирование которой более выраженное влияние оказывает среда, нежели наследственность. В то же время в контексте аллергических поражений респираторной системы наследственные факторы играют большую роль (коэффициент 0,57). Прежде всего, об этом необходимо помнить в детской практике, для которой характерно явление атопического марша. Поэтому при обнаружении АР у детей следует проводить спирографию для выявления скрытого бронхоспазма, а также прибегать к специфической иммунотерапии (СИТ) для предотвращения развития БА.

Изучению взаимодействия между АР и БА посвящено множество клинических исследований. В частности, Settipane и соавт. в 1994 г. показали, что пациенты с АР имеют в 3 раза более высокий риск развития нового случая астмы. В свою очередь, на фоне применения эндоназальных стероидов у больных с сезонным АР и БА отмечалось снижение гиперреактивности бронхов (Cogen et al., 1992). Популяционное исследование, организованное несколько позже Shaaban и соавт. (2008), наглядно проиллюстрировало взаимосвязь между АР и астмой. С течением времени количество случаев БА среди лиц с АР возрастало, причем указанный показатель превосходил таковой среди больных с неаллергическим ринитом и пациентов с атопией без ринита (3,35 против 2,36 и 1,2% соответственно).

Таким образом, общность АР и БА обусловлена особенностями анатомо-физиологического строения респираторного тракта (респираторный эпителий характеризуется сходной структурой на всем протяжении от полости носа до бронхиол, а нос и бронхи имеют одинаковую адренергическую и вагусную иннервацию), а также иммунопатологической и патофизиологической картин этих заболеваний.

В современной стратегии лечения респираторных аллергических заболеваний врачами-аллергологами применяется обширный комплекс специфических терапевтических методик. В 2005 г. Всемирная организация по аллергии (World Allergy Organization, WAO) провела опрос во всех странах мира, касающийся широты назначения СИТ. Оказалось, что только в Бангладеш и Монголии этот метод не используется. Впоследствии WAO и ARIA опубликовали многочисленные доказательные научные исследования, свидетельствующие об эффективности СИТ при БА и АР.

Сегодня в лечении АР и БА применяются противовоспалительные препараты (глюкокортикоиды (ГК), кромоны, антилейкотриеновые препараты), блокаторы гистаминовых рецепторов и антитела к IgE, а также симптоматические средства (деконгестанты, бронхолитики, вещества с сосудосуживающим и отхаркивающим действием). Тем не менее, несмотря на безусловные достоинства современных фармпрепаратов, необходимо отметить, что с их помощью возможно лишь взять под контроль течение аллергопатологии. В настоящее время к числу контролируемых препаратов при БА и АР, помимо ГК, добавились антагонисты лейкотриеновых рецепторов (ЛТРА). Благодаря использованию ГК и монтелукаста в составе сочетанной терапии создаются условия для начала проведения СИТ, оптимизируется клиническая структура пациентов с респираторной аллергопатологией, что расширяет контингент людей, подлежащих СИТ. Кроме того, противовоспалительные препараты позволяют контролировать течение БА и РА, активно купировать обострение заболевания, являясь подстраховкой при проведении СИТ, а также уменьшить дозу и кратность применения лекарственных средств, снижая суммарную стоимость терапии.

Комплексное лечение респираторных аллергических заболеваний включает полную или частичную элиминационную терапию, а также предварительную монотерапию ингаляционными ГК (ИГК) или их применение в комбинации с монтелукастом. На фоне снижения интенсивности фармакотерапии целесообразно также проведение начальной фазы СИТ (при интермиттирующей или легкой персистирующей БА). По показаниям одновременно с СИТ могут назначаться деконгестанты, модификаторы лейкотриенов, ИГК, отхаркивающие средства.

По мнению экспертов WAO, лечение респираторной аллергии базируется на элиминации аллергенов, фармако- и иммунотерапии. Безусловно, сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) имеет важнейшее значение в аллергологии, главным образом из-за своей безопасности, о чем свидетельствуют данные многочисленных контролируемых исследований и нескольких постмаркетинговых наблюдений и опросов.

Последние данные литературы показывают, что СЛИТ имеет много общего с традиционной подкожной иммунотерапией (ПКИТ), поскольку обладает пролонгированным эффектом, предотвращает развитие сенсibilизации к новым видам аллергенов и астмы. СЛИТ — это лечение, которое пациенты проводят самостоятельно, поэтому они должны быть подробно проинструктированы и обязаны строго соблюдать режим, а также все необходимые условия терапии. В последнее время наблюдается рост популярности СЛИТ, которая становится общепринятым методом иммунотерапии. Благодаря высокой степени безопасности СЛИТ считается оптимальным подходом в лечении детей с аллергией.

Так, на примере долгосрочного наблюдения D.E. Johnstone и соавт. продемонстрировано, что инъекции аллергенов оказывают профилактическое действие, уменьшая количество эпизодов формирования БА. Схожие результаты были получены в исследовании PAT (Preventive Allergy Treatment), в котором приняли участие дети в возрасте 7-15 лет с аллергическим риноконъюнктивитом, рандомизированные на 2 группы: получавших оптимальное лечение только фармакотерапевтическими средствами или их комбинацией с ПКИТ. Анализ результатов этой работы показал достоверное снижение частоты симптомов БА у больных с риноконъюнктивитом, получавших в составе терапии ПКИТ, что позволило авторам охарактеризовать СИТ как эффективный и безопасный метод комбинированного лечения респираторной аллергии.

Крайне важно помнить о необходимости функциональных исследований у лиц с АР, что позволяет своевременно выявить БА и предотвратить ее, используя СИТ. Кроме того, следует проводить активное лечение аллергических поражений верхних дыхательных путей в соответствии с национальными протоколами, поскольку наряду с БА указанные явления представляют собой часть единого воспалительного заболевания респираторной системы.



Заведующая кафедрой педиатрии № 2 Харьковского национального медицинского университета, консультант Харьковского аллергологического центра, детский аллерголог высшей категории Харьковской областной детской клинической больницы № 1, доктор медицинских наук Виктория Анатольевна Клименко рассказала о механизмах действия и перспективах применения ЛТРА.

— С момента введения Гиппократом в IV в. до н. э. такого понятия, как астма, представления об этом состоянии претерпели множество изменений. Современная концепция БА, подразумевающая хроническое воспаление в дыхательных путях как ключевой механизм патогенеза и основную цель терапии этого заболевания, была утверждена GINA в 1993 г. Несмотря на то что лечение БА предусматривает воздействие на хронический воспалительный процесс в дыхательных путях, в настоящее время контроль астмы оценивается по динамике симптомов заболевания, а не маркеров воспаления. Это объясняется высокой стоимостью и/или недоступностью тестов на определение эозинофилов мокроты и оксида азота в выдыхаемом воздухе, а также инвазивностью эндобронхиальной биопсии. Кроме того, в процессе изучения БА были пересмотрены подходы к лечению этого состояния: с терапии ГК для перорального применения приоритет сместился к ингаляционным формам стероидов. В то же время продолжается активный поиск таргетных средств, которые бы позволили повысить эффективность проводимого лечения и уменьшить вероятность развития нежелательных явлений. Практика показала, что антигистаминные препараты не подошли на эту роль в силу недостаточной эффективности, тогда как анти-IgE и антилейкотриеновой терапии удалось занять свою нишу в стратегии лечения пациентов с БА.

Продолжение на стр. 28.

Бронхиальная астма и аллергический ри

Продолжение. Начало на стр. 27.

Впервые лейкотриены были выделены из легочной паренхимы морских свинок, подвергшихся воздействию яда кобры. Впоследствии удалось обнаружить секрецию аналогичных веществ в ответ на антигенное раздражение. В 1979 г. они были названы лейкотриенами, после чего началось активное изучение их противовоспалительной активности. Установлено, что лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты при участии липоксигеназной ферментной системы. Особое значение в патогенезе БА отводится LTC₄, LTD₄ и LTE₄, вызывающим усиление продукции слизи, отек, эозинофильную инфильтрацию бронхов и бронхоспазм. Проведенные исследования указывают на то, что основными источниками лейкотриенов являются эозинофилы, базофилы и тучные клетки, а рецепторы к ним присутствуют практически на всех клетках иммунной системы.

Биологические эффекты цистеиниловых лейкотриенов различаются в зависимости от клеток-мишеней, на которые они воздействуют. В частности, лейкотриены повышают продукцию MCP-1, TNF, MIP-9 макрофагами, усиливают выделение тучными клетками IL-5, IL-8, TNF, MIP-1β, ускоряют процесс дифференцировки Th2, что имеет критическое значение в формировании аллергической реакции. Под воздействием лейкотриенов в эозинофилах возрастает концентрация эозинофильного катионного белка, отмечаются хемотаксис, агрегация, активация и дегрануляция этих клеток. Кроме того, лейкотриены способствуют увеличению количества бокаловидных клеток, оказывают прямой бронхоконстрикторный эффект, вызывают пролиферацию гладкомышечных и усиливают миграцию дендритных клеток из эпидермиса в лимфатические узлы, а также активируют и привлекают в очаг воспаления другие иммунокомпетентные клетки.

Таким образом, лейкотриены играют ключевую роль в развитии хронического воспаления при БА, что делает их крайне перспективной мишенью для потенциального терапевтического воздействия. Благодаря использованию ЛТРА удается уменьшить выраженность воспаления и отека слизистой бронхов, достичь бронходилатации, а также замедлять процесс ремоделирования в дыхательных путях (зарегистрировано на примере экспериментальной модели астмы у животных). Клинически на фоне использования антилейкотриеновых препаратов отмечается улучшение функции легких, снижается потребность в β₂-агонистах и предупреждается развитие обострений.

Положительное влияние ЛТРА на течение БА доказано в ходе различных клинических исследований. Так, по данным С.Ф. Ramsay и соавт. (2009), у пациентов с легкой астмой монтелукаст достоверно уменьшал количество эозинофилов на 80% в биоптате слизистой бронхов после 6 нед лечения. В другом наблюдении (F. Korpiya et al., 2006) у детей с легкой астмой назначение монтелукаста в отличие от терапии плацебо через 1 мес приводило к снижению уровня эндотелина-1 в плазме крови и эозинофильного катионного белка.

ЛТРА могут использоваться в качестве средств 1-й линии терапии, при недостаточной эффективности базисной монотерапии ИГК, а также при определенных фенотипах БА, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит лейкотриеновым соединениям (аспириновая астма, вирусиндуцированный фенотип, астма физического напряжения). Возможность применения монтелукаста как препарата 1-й линии терапии

прежде всего обусловлена высоким уровнем его безопасности, подтвержденным в течение более чем 15 лет применения и в ходе многочисленных клинических исследований. Так, показано отсутствие значимых побочных эффектов при применении монтелукаста в дозе 200 мг/сут в течение 22 нед и 900 мг/сут на протяжении 1 нед, а также опубликовано сообщение, касающееся случайного приема ребенком 3,5 лет 1000 мг Сингуляра без развития осложнений. Назначение монтелукаста поддерживает принцип соблюдения минимальности противовоспалительной терапии, улучшает комплаенс и дает возможность параллельно с БА воздействовать на другие проявления аллергического воспаления (АР).

Целесообразность включения в состав терапии БА антилейкотриеновых средств также обусловлена недостаточной эффективностью монотерапии ГК в ряде случаев. Это связано с тем, что стероиды влияют не на все механизмы воспалительного ответа при астме. R. Dworski (1994) продемонстрировал, что ГК не влияют на уровень лейкотриенов в промывных водах бронхов и моче после стимуляции аллергенами. Позже было доказано, что у пациентов с персистирующей БА, принимавших ежедневно ИГК, уровень CysLT значительно выше, чем в норме (Z.D. Pavord, 1999); ингаляционный флутиказон пропионат (1000 мкг/сут) не тормозит выделение CysLT (К.М. O'Shaughnessy, 1993). В свою очередь, P. Gyllfors и соавт. в 2006 г. показали, что флутиказон (1000 мкг/сут) не оказывал воздействия на уровень цистеиниловых лейкотриенов в моче, а также не влиял на ответ бронхов на LTD₄; а J. Negri (2008) обнаружил, что этот ГК не воздействовал на базальную или стимулированную IL-4 экспрессию CysLT₁-рецепторов и не снижал выработку цистеиниловых лейкотриенов Т-клетками, моноцитами и эозинофилами.

Вирусиндуцированная бронхиальная астма — наиболее частый фенотип в детском возрасте. ЛТРА являются оправданной альтернативой ИГК в том числе и при этом фенотипе БА. Так, в наблюдении PREVIA (Prevention of Viral-Induced Asthma) Сингуляр® эффективно контролировал БА, индуцированную простудными заболеваниями. Сингуляр® удлинял время до первого обострения приблизительно на 2 мес (p=0,024), на 31,6% (p=0,024) уменьшал объем использования ГК и на 32% снижал частоту обострений астмы по сравнению с соответствующим показателем для плацебо (1,6 против 2,24; p<0,001).

Применение монтелукаста также перспективно при астме физического напряжения. Сравнив эффективность монтелукаста и салметерола, добавленных к ингаляционному флутиказону при бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой у детей, R.V. Fogel и соавт. пришли к выводу, что монтелукаст более выраженно уменьшал падение ОФВ₁ (10,6 против 13,8%) и обеспечивал более выраженный ответ на сальбутамол по сравнению с салметеролом. Таким образом, включение Сингуляра в состав базисной терапии вирусиндуцированной БА и астмы физического напряжения у детей является полностью оправданным.



Главный аллерголог Донецкого областного управления здравоохранения, заведующая аллергологическим отделением Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения Ольга Алексеевна Федорченко коснулась вопроса взвешенного подхода к подбору противовоспалительной терапии при БА.

— В последнее время фиксированные комбинации ИГК и β-агонистов длительного действия (БАДД) все чаще применяются в лечении пациентов с БА. При этом сформировавшаяся модель восприятия врачами этих препаратов является не совсем точной. Благодаря применению комбинированных средств действительно улучшается комплаенс и обеспечивается применение БАДД с ИГК. Однако данный

подход не превосходит по эффективности схему лечения, основанную на использовании ИГК и БАДД в различных доставочных устройствах. Кроме того, β-агонист в составе фиксированных комбинаций не имеет каких-либо дополнительных противовоспалительных свойств. Указанные особенности нашли подтверждение в метаанализе всех исследований (n=3396), проведенных до февраля 2011 г. и касающихся потенциальных возможностей фиксированных комбинаций. Полученные результаты убедительно продемонстрировали, что ИГК + БАДД не дают клинически значимых преимуществ по сравнению с аналогичными веществами в различных доставочных устройствах.

Крайне интересные данные были получены в исследовании IMPACT (Improving Asthma Control Trial), согласно которым БАДД в составе фиксированной комбинации устраняли симптомы БА, но не проявляли противовоспалительной активности. При сопоставимом количестве пациентов без обострений астмы в группах ИГК + ЛТРА и ИГК + БАДД (79,9 и 80,9% соответственно) терапия с использованием комбинации из 2 противовоспалительных препаратов на 40% снижала уровень эозинофилов в мокроте, тогда как на фоне применения ИГК + БАДД этот показатель возрастал на 19%. В ходе другого наблюдения R. Andrew и соавт. установили, что регулярное использование салметерола может маскировать воспаление в дыхательных путях и скрывать обострение астмы, пока функция легких во время приема препарата контролируется. Симптомы появляются, когда эозинофильное воспаление достигает значительной выраженности.

Анализ сложившейся ситуации, проведенный комитетом Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) по использованию БАДД (2010), позволил экспертам сделать вывод о том, что в ежедневной практике врачи назначают сразу комбинацию ИГК + БАДД без попытки стартовой монотерапии стероидами. При этом рабочая группа сделала акцент на том, что рекомендации по длительному применению БАДД имели основанием результаты исследований, которые показали преимущества указанных препаратов в устранении симптомов БА. Однако эти испытания имели значительные ограничения, поскольку в работах не изучались выживаемость, позитивное влияние на тяжелые обострения заболевания, требующие интубации или госпитальной помощи. В то же время, за исключением длительности действия, другие базовые фармакологические и клинические эффекты БАДД не отличаются от таковых β-агонистов короткого действия (БАКД). В связи с этим эксперты FDA посчитали нелогичным использование БАДД для длительной терапии, особенно учитывая их способность повышать смертность больных. Длительное использование БАДД у пациентов с астмой должно быть сведено только к тем случаям, когда не удается контролировать заболевание с помощью препаратов — астма-контроллеров.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

СИНГУЛЯР

(монтелукаст натрия, компания MSD)

• негормональная базисная терапия астмы^{1,2}

Возьмите в свои руки управление болезнью!

СИНГУЛЯР® назначается для лечения астмы в качестве дополнительной терапии у пациентов с легкой и умеренной персистирующей астмой, которые не достигли адекватного контроля ингаляционными кортикостероидами и β₂-агонистами быстрого действия, используемыми при необходимости. Симптоматическое лечение сезонного аллергического ринита у пациентов с астмой. СИНГУЛЯР® также назначается для профилактики астмы, где основным составляющим является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Детский возраст младше 15 лет (для формы выпуска таблетки 10 мг). Пациентам необходимо рекомендовать продолжать прием СИНГУЛЯРА даже в случае достижения контроля над астмой, а также в периоды ухудшения заболевания. Дозировка для пациентов от 15 лет и старше, страдающих астмой или астмой и сопутствующим сезонным аллергическим насморком составляет: одна таблетка 10 мг, один раз в день в вечернее время.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

1. Eos. D. Balmores, Louis/Pharce Boies, Anne A. Cox et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 (обнов.) версия 1.0.0. 2. СИНГУЛЯР®, таблетки 10 мг. Инструкция для медицинского применения препарата Сингуляр®. UA/10028/01/03

Зарегистрированная торговая марка MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «MSD Украина». Бизнес-центр «Горизонт Парк», 03038, Украина, г. Киев, ул. Академика 12, 3-й этаж, корпус №1. Тел. (044) 395-74-90

Ринит: две стороны одной медали

Таким образом, в группу базисных противовоспалительных препаратов, используемых сегодня при БА, включены ИГК и ЛТРА. Взвешенный подход к подбору противовоспалительной терапии при БА требует понимания врачом ряда ключевых положений. В частности, следует учитывать, что β_2 -агонист в составе фиксированной комбинации оказывает только бронхорасширяющий, но не противовоспалительный эффект. В качестве инициальной терапии пациентам с легкой и средней степенью тяжести заболевания необходимо рекомендовать препараты с противовоспалительной активностью (ИГК и ЛТРА). Основываясь на понимании того, что воспаление является основной причиной гиперреактивности бронхов и симптомов астмы, необходимо использовать все возможности противовоспалительной терапии, прежде чем назначить симптоматическое лечение. Кроме того, чрезвычайно важно помнить о том, что в ежедневной практике β_2 -агонисты в составе фиксированных комбинаций могут скрывать воспаление «за завесой» контроля функции легких, и не уменьшать объем базисной противовоспалительной терапии при сохранении потребности в дилататоре длительно действия.



Профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины № 2 и медсестринства Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук Татьяна Васильевна Бездетко посвятила свой доклад безопасности длительного применения назального спрея мометазона фуората (МФ).

— Ведущим клиническим проявлением различных форм АР является заложенность носа. Тем не менее всегда необходимо учитывать тот факт, что данный симптом является универсальным и встречается помимо АР при простуде, БА с сопутствующим АР, полипах носа, риносинуситах, расстройствах сна, включая нарушение дыхания во сне. Установлено, что в основе развития назальных симптомов при заболеваниях верхних дыхательных путей лежит воспалительный процесс, а появление заложенности носа приводит к значительному снижению качества жизни больных. Подтверждением этому служат результаты проведенного в 2004 г. наблюдения, в рамках которого осуществлялось анкетирование пациентов с АР. Оказалось, что именно заложенность носа является тем симптомом, развитие которого 63% взрослых и 50% опрошенных детей с АР больше всего хотели бы предупредить. В других исследованиях было показано, что затруднение носового дыхания носит упорный характер, вызывает расстройства дыхания во сне и дневную утомляемость/сонливость пациентов, что снижает трудоспособность и нарушает процесс обучения, а также ассоциируется с увеличением риска формирования артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта.

В соответствии с рекомендациями ARIA выделяют интермиттирующий и персистирующий АР. При интермиттирующем АР симптомы заболевания определяются на протяжении <4 дней/нед или <4 нед. Для этой формы АР характерно нормальное состояние сна, работоспособности и активности больного в течение дня, при занятиях спортом, во время отдыха. В свою очередь, при персистирующем АР клинические проявления заболевания сохраняются в течение >4 дней/нед или >4 нед. Они представлены одним или несколькими типичными симптомами: нарушением сна, нормальной активности на протяжении дня, при занятиях спортом или во время отдыха, снижением трудоспособности. В лечении АР рекомендациями ARIA предусмотрены назначение неседативных антигистаминных препаратов во всех группах больных, а также широкое применение эндонозальных кортикостероидов (ЭКС) (при умеренном/тяжелом течении интермиттирующего АР и всех формах персистирующего АР).

Требования ARIA/EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology — Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии) к современным ЭКС включают эффективность в лечении всех форм АР, устранении назальных и глазных симптомов заболевания, в том числе в педиатрической практике. В перечень опасных системных нежелательных явлений, связанных с пероральным приемом ГК, включены угнетение роста, снижение минеральной плотности костной ткани, миопатия, катаракта, глаукома, артериальная гипертензия, атрофия кожи (стрии). Тем не менее необходимо учитывать, что при использовании ЭКС риск развития нежелательных реакций является минимальным. Современные молекулы (МФ) имеют более низкую системную биодоступность по сравнению с ранее применявшимися ГК, особенно с гормональными лекарственными средствами для перорального приема. Около 30% каждой принятой дозы эндонозальных стероидов депонируется на слизистой оболочке носа, где связывается с ГК-рецептором и реализует свой клинический потенциал. Оставшиеся 70% проглатываются и вовлекаются в печеночный метаболизм при первом пассаже через печень. Для современных препаратов, таких как МФ, степень печеночной деградации составляет 99%. Помимо этого, МФ лидирует в списке ЭКС по величине липофильности. Это имеет существенное значение, поскольку чем выше липофильность молекулы препарата, тем большее количество лекарственного вещества депонируется на целевом участке дыхательных путей, выше степень связывания ГК с рецептором и длительность его активации, а также меньшее количество стероида, находящегося в несвязанном виде, может вовлекаться в системный кровоток, что снижает потенциальный риск развития нежелательных системных эффектов терапии.

Высокий уровень безопасности ЭКС в лечении АР доказан в многочисленных клинических исследованиях. Так, назальный спрей МФ не изменял уровень суточного кортизола у детей 2-6 лет в наблюдении Cutler и соавт. (2006). В частности, МФ не определялся во всех образцах плазмы, которые были взяты у 36 детей в возрасте 6-12 лет с АР через 0,5, 1 и 2 ч после дозы препарата (50, 100 или 200 мкг) на 1-й и 7-й день лечения. Он также отсутствовал в 55 из 56 (98,2%) образцов плазмы, взятых у детей с АР 2-6-летнего возраста спустя 2 ч после приема последней дозы 42-дневного курса лечения в дозе 100 мкг ежедневно (Cutler et al., 2006). Похожие результаты были получены в отношении влияния МФ на уровень кортизола в плазме взрослых, получавших лечение этим ГК в течение 1 года.

Ряд других исследований убедительно продемонстрировали отсутствие негативного влияния ежедневного приема МФ на рост детей в течение 1 года (Schenkel et al., 2000), а также не выявили изменений минеральной плотности костной ткани вследствие лечения ЭКС (A. Cave et al., 1999). Были получены результаты, свидетельствующие о том, что эндонозальные стероиды не вызывают развития катаракты (D. Bross-Soriano

et al., 2004) или мигрени при длительном применении (J. Pokladnikova et al., 2009), а МФ безопасен в отношении повышения уровня внутриглазного давления в детской практике (D. Bross-Soriano et al., 2004).

Таким образом, препарат Назонекс (МФ назальный спрей) обладает доказанно высокой эффективностью и быстрым началом действия, сочетающимися с минимальным риском системных побочных явлений за счет наиболее низкого показателя системной биодоступности (<1%). Назонекс обеспечивает эффективное устранение всех симптомов АР, в том числе выраженной заложенности носа, разрешен для лечения АР у детей с 2-летнего возраста и удобен в применении, что повышает приверженность к терапии.



Заведующая кафедрой факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Светлана Николаевна Недельская оставила на сравнении клинической эффективности мометазона и ИГК у детей.

— В соответствии с последними рекомендациями GINA концепция лечения БА имеет целью не только достижение контроля над заболеванием при использовании наименьшего объема терапии, но и минимизацию будущих рисков, таких как обострения. В настоящее время для этого широко используются ИГК, однако данные рандомизированных клинических исследований убедительно свидетельствуют в пользу того, что даже длительное лечение

указанными препаратами не может повлиять на естественное течение БА.

Относительно недавно арсенал врачей пополнился за счет нового класса противовоспалительных веществ — ЛТРА. Уже более 10 лет в мире и около 3 лет в Украине используется группа препаратов для базисной терапии — ЛТРА. Несмотря на то что эти лекарственные средства сегодня используются в качестве одних из базисных препаратов для лечения БА, эксперты трактуют их роль в терапии по-разному. В частности, с точки зрения GINA (в том числе для детей младше 5 лет), NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program — Национальной программы по обучению и предупреждению БА, США), SIGN (British Guidelines on the Management of Asthma — Рекомендации по лечению БА у детей Британского торакального общества; для больных до 5 лет), ЛТРА следует рассматривать в качестве средств второго выбора для лечения БА, тогда как для более старших возрастных групп (дети 5-12 лет) в SIGN говорится о возможности применения указанных препаратов только в тех случаях, когда исключается использование стероидов. В то же время, по данным PRACTALL и AAMN (Американской ассоциации легких в Миннесоте), выбор ЛТРА считается эквивалентным по отношению к терапии ИГК, а в соответствии с положениями JGCA, касающихся пациентов младше 5 лет, ЛТРА более предпочтительны, чем ГК.

Продолжение на стр. 30.

НАДІЙНИЙ ПАРТНЕР У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНОМ, ПОЛІПОЗОМ, ГОСТРИМ РИНОСИНУСИТОМ

ТЕПЕР ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА МЕНЕ НЕ ТУРБУЄ

НАЗОНЕКС®
мометазона фуорат назальний спрей

Полипоз
Сезонний алергічний риніт
Риносинусит
Відриваний алергічний риніт

НАЗОНЕКС® (мометазона фуорат) — синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражене протизапальне дію.¹

Показання: лікування сезонного або цілощорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2-х років.¹ Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12-ти років.¹ Лікування назальних поліпів у пацієнтів віком від 18 років.¹

Противопоказання: підвищена чутливість до активної речовини або будь-якого неактивного компонента препарату.¹

Побічні ефекти: головний біль, носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння в носі, подразнення та виразки слизової оболонки носа.¹

Особливі вказівки: застосування препарату у дітей молодшого віку повинне відбуватися за допомогою дорослих.¹

Джерело: 1. Інструкція для медичного призначення Назонекс®, спрей назальний, дозований 50 мкг/дозу, 140 доз, 60 доз. Матеріал призначений для спеціалістів аероні докторів і тільки для розповсюдження на спеціалізованих медичних заводах, або для публікації в спеціалізованих виданнях. Перш призначення Назонексу®, будь-якого, ознайомтесь з повною інструкцією по його застосуванню.

Торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp.
Назонекс® — р/с П/УА/7491/01/01. Назонекс Сінус® — р/с П/УА/11264/01/01.
© 2012 ТОВ «МСД Україна».
Матеріал виготовлений вересень 2012 р. Матеріал придатний до вересня 2014 р.

Якщо у Вас є питання по препаратам компанії МСД, Ви можете звернутись до нас за адресою:
МСД Україна, Єд. Об'єкту Парки вул. М. Аммосова, 12, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038.
Тел.: +38 (044) 393-74-90. Факс: +38 (044) 393-74-91.
mailto:info@merck.com • www.msd.ua

MSD

Шерінг-Плау
140 доз по 50 мкг
Назонекс®
мометазона фуорат назальний спрей дозований на водній основі для носового інгаляції

Шерінг-Плау
60 доз по 50 мкг
Назонекс®
Сінус
мометазон спрей назальний дозований на водній основі для лікування синуситів

Бронхиальная астма и аллергический ринит: две стороны одной медали

Продолжение. Начало на стр. 27.

Расхождения в рекомендациях связаны с необходимостью соблюсти баланс эффективности и безопасности. Интересные результаты показало канадское исследование, в котором проводилось сравнение эффективности ЛТРА (монтелукаста) с ИГК в реальной клинической практике. В наблюдение вошли 227 детей с астмой легкой и средней степени тяжести, рандомизированные на 2 группы: получавших монтелукаст или ГК. Анализ полученных данных продемонстрировал превосходство монтелукаста в отношении приверженности пациентов к лечению (97 против 62% соответственно). Авторы пришли к выводу, что, несмотря на отсутствие достоверной разницы между группами сравнения в плане уменьшения использования оральных ГК, незапланированных визитов к врачу или в отделение неотложной помощи, пациенты, принимавшие монтелукаст, реже госпитализировались и меньше использовали БАКД. Что касается профиля безопасности, то ЛТРА хорошо переносятся пациентами.

ИГК также хорошо переносятся пациентами. Основными потенциальными побочными эффектами терапии ИГК у детей, особенно при приеме высоких доз, являются адреналовая супрессия, гипогликемия и снижение линейного роста (G.R. Todd et al., 2008). Установлено, что эти средства оказывают на рост небольшое, но достоверное влияние (1 см в течение 1-го года приема), тогда как результаты исследований среди детей дошкольного возраста представляются менее однозначными. Показано, что супрессивное действие нивелируется с течением времени, однако существуют группы детей, более восприимчивых к влиянию ГК, у которых этот эффект может сохраняться. По данным исследования САМР, влияние ИГК на окончательный рост у взрослых также не может быть исключено.

Относительно других аспектов эффективности ИГК существует ошибочное мнение об их более длительном протекторном эффекте, однако протекторное действие этих препаратов очень быстро прекращается после отмены. В частности, к 4-й неделе после отмены ИГК пиковая скорость выдоха больных снижалась с 85 до 69% (H. Sakamoto et al., 1994). Кроме того, уже через 12 ч после отмены ИГК наблюдается полноценный ответ иммунной системы на аллергенную нагрузку, причем такой же по силе, как у пациентов, не принимавших ИГК.

Таким образом, ЛТРА могут быть рекомендованы в качестве средства первого выбора у детей, нуждающихся в улучшении комплаенса и повышении удовлетворенности от получаемой терапии, у детей с плохой техникой ингаляции, потенциально возможными побочными эффектами на ИГК, а также в случаях вирусиндуцированной БА в педиатрической практике.



В завершение второго пленарного заседания **заведующая кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Елена Николаевна Охотникова** привлекла внимание слушателей к проблеме рационального подхода к step-down терапии БА.

— Недостаточная эффективность step-down терапии у детей с БА представляет серьезную проблему в клинической практике. По данным разных авторов (W. Checkley, 2001; A.R. O'Hagan, 2012; A. Papi, 2012; D. Price, 2013; M.A. Rank, 2013), при попытке уменьшения объема лечения у взрослых и детей с БА (step-down) отмечается утрата контроля над заболеванием в 40-50% случаев. Вместе

с тем применение такого подхода абсолютно оправданно, поскольку благодаря уменьшению объема терапии достигается минимизация риска развития последствий базисного лечения, обусловленных длительным применением медикаментов; существенно упрощается режим лечения (однократное использование лекарственных средств в течение дня) и снижается его стоимость (B. Leonard et al., 2012).

Следует отметить, что к настоящему времени все еще не разработано единых рекомендаций, которые бы регламентировали процедуру проведения step-down терапии БА. Например, в положениях консенсуса PRACTALL (2008) допускается постепенное снижение поддерживающей терапии при достижении и поддержании хорошего контроля БА. В этих случаях рекомендуется поэтапно уменьшать дозу используемого пациентом ИГК. В то же время достоверно установлено, что контроль БА, полученный на фоне ингаляционных стероидов, утрачивается, как только пациенты старшего и дошкольного возраста прекращают лечение. Новые доказательные данные опровергают болезньюмодифицирующую роль этих препаратов у детей дошкольного возраста, поскольку после отмены ГК симптомы и обострения БА возобновляются.

В свою очередь, в GINA 2012 указано, что уменьшение объема базисной терапии возможно при достижении контроля БА через ≥ 3 мес. При монотерапии ингаляционными стероидами в средних и высоких дозах следует снижать дозу препарата на 50% каждые 3 мес, в низких дозах — перевести больного на однократный прием ГК в течение дня. Если контроль БА достигнут при лечении ИГК + БАДД, возникает необходимость постепенного снижения дозы гормонов на 50% при продолжении БАДД в той же дозе, а затем уменьшения ГК до низкой дозы и отмена БАДД. В тех случаях, когда контроль БА достигнут благодаря комбинации ГК + БАДД, возможны 2 варианта: уменьшение объема лечения комбинацией до ее однократного применения либо прекращение использования БАДД на более ранней стадии и переход на монотерапию ГК в той же дозе, которая содержалась в фиксированной комбинации в 1 ингаляторе. Однако это чаще приводит к потере контроля БА. Если контроль БА достигнут при лечении ИГК + ЛТРА, показано снижение дозы гормонов на 50%. В дальнейшем, при условии контроля над заболеванием, производится отмена ГК с переводом больного на монотерапию ЛТРА.

Несколько иной подход к step-down терапии был предложен в ICON 2012 (International Consensus on Pediatric Asthma — Международный консенсус по астме у детей). В этом консенсусе разрешено уменьшение объема лечения, которое следует проводить постепенно титрованным способом до достижения самой низкой

эффективной дозы препарата, если контроль БА сохраняется на протяжении не менее 3 мес. При этом указывается на значительную вариабельность клинической эффективности препаратов у разных пациентов, что требует подбора оптимальной дозы лекарственных средств в индивидуальном порядке.

В японских рекомендациях по детской астме (Japanese Guidelines for Childhood Asthma, 2011) также допускается проведение step-down терапии с учетом тяжести астмы у ребенка при сохранении контроля над БА в течение ≥ 3 мес. Если после снижения доз контролирующих препаратов симптомы БА отсутствуют и показатели функции легких в норме, можно прекратить лечение, но обеспечить наблюдение за пациентом. При этом эксперты указывают на то, что в настоящее время критерии для прекращения базисной терапии отсутствуют.

Отечественные протоколы оказания медицинской помощи больным БА (2012) допускают возможность постепенного уменьшения интенсивности поддерживающей терапии у взрослых, имеющих не менее чем 3-месячный стаж контроля над заболеванием. Считается, что переход к лечению по схеме более низкой ступени даст возможность определить минимальный объем терапии, необходимый для поддержания контроля БА. При наличии контроля БА не менее 3 мес в детской практике рекомендуется уменьшить объем терапии («шаг вниз»). Таким образом, детальных указаний в отношении step-down терапии БА нет ни в одном согласительном документе.

Вместе с тем необходимо помнить, что наиболее часто утрата контроля над БА на этапе step-down терапии происходит по вине провоцирующих факторов (действие невыявленных аллергенов, ирритантов либо продолжение контакта с известными аллергенами и триггерами, ОРВИ), недиагностированной коморбидной патологии или неадекватной терапии известных сопутствующих заболеваний, недостаточной длительности базисного лечения и низкой приверженности к терапии (в том числе в отношении техники ингаляций), а также несоответствующего объема противовоспалительной базисной терапии.

Результаты рандомизированных клинических исследований по оценке контроля на этапе step-down терапии БА показывают, что каждый 4-й пациент с контролируемой БА, прекративший лечение низкими дозами ИГК, имеет обострение в течение 6 мес после отказа от их приема. При этом среди детей с контролируемой БА, получающих низкие дозы стероидов, риск обострения БА в последующие месяцы составил 16% (для пациентов, продолжающих терапию низкими дозами гормонов) и 38% (для больных, прекративших лечение ГК). Утрата контроля БА сопровождалась невыраженным снижением показателей функции легких (F.D. Martinez et al., 2011).

Похуже результаты были получены N. Tsurikisawa и соавт. (2012) в ходе наблюдения за 90 пациентами, которые имели полный контроль над БА в течение 6 мес на фоне ИГК + БАДД и впоследствии были переведены на step-down терапию. Снижение дозы ГК на 50% у таких больных в 44% случаев сопровождалось выходом заболевания из-под контроля в течение $6,4 \pm 3,6$ мес. В этом исследовании также изучалась активность эозинофильного воспаления, которая оценивалась по уровню оксида азота в выдыхаемом воздухе. В конце исследования проанализировали уровень эозинофильного воспаления у пациентов на момент уменьшения объема терапии. Анализ показал, что в группе с обострениями на момент уменьшения объема терапии наблюдались высокие уровни NO, хотя симптомов не было. В группе без обострений на момент снижения объема терапии уровни NO были низкими. Следовательно, отсутствие симптомов не говорит об отсутствии активного воспаления в дыхательных путях, и снижение объема противовоспалительной терапии без учета уровня эозинофильного воспаления приведет к потере клинического контроля.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что наличие клинического контроля БА не доказывает прекращения активности воспаления в дыхательных путях. В частности, при уменьшении объема противовоспалительной терапии и сохранении симптоматического лечения достигается контроль проявлений БА, но при этом не всегда в должной мере подавляется воспалительная реакция. Чем она выраженнее, тем интенсивнее процесс ремоделирования респираторного тракта в связи с персистенцией воспаления (увеличение количества бокаловидных клеток и сосудов, гипертрофия гладкомышечных клеток бронхов, субмембранное отложение коллагена).

В нашей клинике используются несколько подходов к step-down терапии у детей с контролем БА в течение ≥ 3 мес. Если в составе комбинации ИГК + БАДД используется высокая доза стероидов, то уменьшение объема терапии начинается со снижения дозы гормональных препаратов. Позже отменяются БАДД, а затем и ГК, а пациент переводится на лечение Сингуляром. При средних дозах ГК и комбинации ИГК + БАДД + монтелукаст первоначально минимизируется доза гормональных средств, после чего производится отмена БАДД, а в дальнейшем и стероидов с сохранением только ЛТРА. Если лечение изначально базируется на применении средних дозировок ингаляционных стероидов и Сингуляра, то step-down терапия предусматривает постепенное уменьшение количества ГК вплоть до их отмены и перевод пациента на прием Сингуляра.

Преимущества данного подхода у детей обусловлены тем, что добавление монтелукаста к ИГК или БАДД позволяет обеспечить или усилить необходимую на этом этапе противовоспалительную терапию и одновременно предупредить проявление бронхоконстрикторного эффекта. В то же время стабильный контроль БА с продолжением противовоспалительного лечения ЛТРА на этапе step-down терапии дает возможность одновременно проводить лечение АР, а также безопасно осуществлять СИТ.

Подводя итог, хотелось бы отметить, что обоснованное своевременное уменьшение объема терапии позволяет улучшить качество жизни и прогноз у пациентов с БА.

Подготовил **Антон Пройдак**

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

RESP-1087706-0000