

Терапія алергічної патології:

С 12 по 13 мая 2010 г. в Виннице состоялась научно-практическая конференция аллергологов, в рамках которой были рассмотрены такие важные вопросы, как раннее выявление аллергических заболеваний и оптимизация их терапии. Ведущие специалисты Украины в своих докладах огромное внимание уделили вопросам безопасности терапии аллергических заболеваний.



Профессор кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого Леся Васильевна Беш посвятила доклад одному из наиболее распространенных аллергических заболеваний — атопическому дерматиту.



— Атопический дерматит не является изолированной патологией, это системное заболевание, при котором происходит поражение различных органов.

Ранее считалось, что причиной атопического дерматита является исключительно пищевая аллергия. Однако сегодня доказано, что возникновение атопического дерматита у детей лишь в 30-40% случаев связано с пищевой аллергией при одновременном увеличении значимости бытовой сенсибилизации в возникновении данной патологии. Среди основных направлений лечения атопического дерматита следует выделить следующие:

- диетотерапия (элиминация пищевых аллергенов);
- фармакотерапия (системная и местная);
- реабилитационное (противорецидивное) лечение;
- обучающие программы для пациентов и членов их семей.

Заведующая кафедрой педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Светлана Николаевна Недельская поделилась своим видением проблемы безопасности применения одной из наиболее часто используемой группы противоаллергических препаратов — эндонозальных кортикостероидов (ЭКС) — у пациентов с аллергическим ринитом.



— Алергический ринит (АР) — это комплекс симптомов, обусловленных воспалением слизистой оболочкой носа, возникающим вследствие контакта с аллергеном. Наиболее распространенным видом АР является сезонный алергический ринит (поллиноз), характеризующийся проявлением в определенное время года (сезон цветения деревьев, злаковых, сорных трав). Однако в последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости круглогодичным алергическим ринитом (в роли алергенов выступают антигены животных, клещей домашней пыли, плесени, тараканов) (DiPiro et al., 2005). Среди наиболее распространенных симптомов АР можно выделить назальные (ринорея, заложенность носа, зуд, чихание) и сопутствующие (зуд глаз, слезотечение, покраснение глаз, зуд неба, ушей). Разнообразие клинических проявлений поллинозов обусловлено полиморфизмом симптомов заболевания, поэтому ранние их признаки часто не связывают с этиологическими факторами. Таким образом, диагноз алергического заболевания зачастую устанавливается через много лет при уже сформировавшейся патологии.

Существует несколько способов контроля поллиноза:

- сезонная медикаментозная профилактика обострения (антигистаминные препараты, ЭКС);
- адекватное лечение в случае обострения;
- лечение поллинозов в межсезонье — специфическая иммунотерапия.

Эффективным и доступным методом борьбы с сезонным поллинозом является сезонная медикаментозная профилактика обострения. При появлении симптомов поллиноза требуется назначение топических кортикостероидов. Лечение необходимо проводить до окончания периода цветения причинно-значимых алергенов с контрольным посещением алерголога в начале и в конце периода цветения. Рекомендации ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) по лечению АР в межсезонье предлагают различную тактику в зависимости от выраженности симптоматики. Лечение антигистаминными препаратами показано при всех видах АР. Лечение НКС показано для всех случаев АР, кроме сезонного АР легкой степени тяжести.

Поскольку лечение АР предполагает длительное применение ЭКС, основой выбора препарата должна быть высокая эффективность препарата при максимальной безопасности. Среди критериев безопасности ЭКС следует выделить такие:

- минимальная системная биодоступность;
- отсутствие влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему;
- максимальная местная безопасность — отсутствие атрофии слизистой носа.

Мометазона фураат (Назонекс) обладает наименьшей системной биодоступностью, что уменьшает вероятность развития системных побочных эффектов (Hochhaus G., 2008; Derendorf, Meltzer, 2008). Препарат можно назначать детям старше 2 лет: в клинических исследованиях мометазона фураат не определялся в образцах плазмы, которые были взяты у 36 детей в возрасте 6-12 лет с алергическим ринитом через 0,5, 1, и 2 ч после приема общей дозы препарата (50 мкг, 100 мкг или 200 мкг) на 1-й и 7-й дни лечения. Только в двух из 281 образца, взятых после лечения, имелся поддающийся определению уровень мометазона (>50 пкг/мл) (Brannan et al., 1997). В другом клиническом исследовании мометазона фураат не определялся в 55 из 56 (98,2%) образцов плазмы, взятых у детей 2-6-летнего возраста с АР спустя 2 ч после последней дозы препарата, следующей за 42-дневным периодом лечения в дозе 100 мкг ежедневно. Только у одного из 56 детей был поддающийся определению уровень мометазона фураата (>50 пкг/мл) (Cutler et al., 2006).

Таким образом, Назонекс обладает низкой системной биодоступностью, высокой местной безопасностью, в частности не вызывает атрофии слизистой носа при длительном использовании (Minshall et al., 1998; Klossek et al., 2001), не влияет на процессы роста у детей и может применяться с двухлетнего возраста (Schenkel et al., 2000), не влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (Brannan et al., 1996). Учитывая данные факты, можно утверждать, что Назонекс является препаратом выбора для лечения проявлений АР.

Главный алерголог г. Киева, заслуженный врач Украины, руководитель Киевского городского алергологического центра, кандидат медицинских наук Лилия Ивановна Романюк обратила внимание присутствующих на алергию как на мультиорганную патологию. В докладе также прозвучала оценка достигаемой эффективности при применении терапии, влияющей на алергические воспаления.

— Множество исследований за последние 40 лет подтверждают важное значение наследственности в развитии алергических заболеваний. Гены кодируют белки, которые играют первостепенную роль в их патогенезе. Полиморфизм генов определяет ответ организма на терапию и ее индивидуальную эффективность. Мутации гена, кодирующего синтез филагрина, которые приводят к уменьшению барьерной функции, являются фактором риска возникновения не только атопического дерматита, но и ринита и бронхиальной астмы (БА). В Украине и за рубежом атопическим дерматитом страдают 30-40% детей. У половины пациентов с атопическим дерматитом в дальнейшем развивается БА. Степень тяжести атопического дерматита можно рассматривать как фактор риска БА: при тяже-

лом атопическом дерматите риск развития БА составляет 70%, при легком — 30%, а в целом — 8-10%. У значительной части больных тяжелой БА заболевание имеет атопическую природу (положительный кожный



тест на I и более из распространенных аэроаллергенов). Таким образом, лечение АР является важным мероприятием в предотвращении дальнейшей алергизации организма и предупреждении БА. Однако следует помнить, что в связи с большой продолжительностью выбор препарата для лечения АР должен быть основан на четких критериях эффективности и безопасности.

АССЕРТ — это первая программа, определяющая безопасность и эффективность антигистаминных препаратов, основанная на классификации АР по ARIA, которая проводилась в более чем 70 центрах в Бельгии, Канаде, Дании, Финляндии, Франции, Германии, Греции, Венгрии, Италии, Нидерландах, Португалии, России, Испании, Швеции и Турции.

Цель программы — сравнение эффективности и безопасности антигистаминного препарата дезлоратадина (Эриуса) с плацебо в терапии пациентов в возрасте 12 лет и старше с сезонным АР (АССЕРТ-1) и круглогодичным АР (АССЕРТ-2). Выявлено, что у пациентов с АР терапия Эриусом обеспечивала быстрое, эффективное и длительное облегчение симптомов, включая заложенность носа, при этом эффект сохранялся 24 ч, улучшение дневной активности, сна, общего качества жизни, рабочей продуктивности, при этом препарат хорошо переносился практически всеми пациентами.



В руководствах (Bousquet et al., 2009) пациентам с АР рекомендуется назначение H₁-гистаминоблокаторов второго поколения, которые не вызывают седативного эффекта и не метаболизируются цитохромом P450, в отличие от H₁-гистаминоблокаторов первого поколения, которые сегодня не рекомендуют к применению. Также не рекомендуется применять такие препараты, как астемизол, терфенадин и другие H₁-блокаторы с высоким кардиотоксическим потенциалом. Таким образом, антигистаминные средства являются препаратами первой линии терапии АР, которые эффективны при различных видах АР. Важность применения неседативных антигистаминных препаратов подтверждена многими рандомизированными клиническими исследованиями.

Рекомендации ARIA для лечения пациентов с АР указывают:

- Пациенты с персистирующим АР должны быть обследованы на наличие БА.
- Пациенты с персистирующим течением БА должны быть обследованы на наличие АР.
- При сочетании АР и БА следует применять комбинированную стратегию лечения верхних и нижних дыхательных путей для достижения оптимального контроля над симптомами при применении высоко безопасной терапии.
- При лечении БА следует придерживаться рекомендаций GINA.
- H₁-гистаминоблокаторы не противопоказаны при лечении БА.

В первую очередь безопасность

- Рациональное лечение АР может улучшить течение БА.
- ЭКС эффективны в редуцировании обострений БА и частоты госпитализаций.
- Комбинация ЭКС и ингаляционных кортикостероидов повышает риск побочных эффектов.
- Антилейкотриеновые препараты эффективны в лечении АР и астмы у детей старше 6 лет.
- Анти-IgE-терапия эффективна для лечения АР и БА.
- Генетическая вариабельность у пациентов определяет прогрессирование аллергического заболевания, последующее его возникновение, модификацию ответа на лечение.
- Генетическое тестирование поможет подобрать персонализированную превентивную терапию.

Доклад заведующего кафедрой оториноларингологии Одесского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Сергея Михайловича Пухлика был посвящен клиническим достижениям при использовании ЭКС у пациентов с АР.



– Нормальным для человека является носовое дыхание. Около 45% всего сопротивления дыхательных путей принадлежит полости носа, что обусловлено как относительной узостью, изогнутым характером носовых ходов, так и неровной поверхностью их стенок. Это сопротивление имеет физиологическое обоснование – давление струи воздуха на слизистую оболочку носа участвует в возбуждении дыхательного рефлекса и др. Наиболее тягостное состояние, связанное с патологией полости носа – это нарушение носового дыхания, которое отражается на различных функциях организма. Благодаря сложному анатомическому устройству полости носа создается возможность обеспечить кондиционирование вдыхаемого воздуха, заключающееся в его согревании, очистке, увлажнении. Нарушение носового дыхания влияет на дыхательную систему – ограничивается экскурсия грудной клетки, дыхание становится частым и поверхностным, в результате чего уменьшается легочная вентиляция. Происходит снижение газообмена, уменьшение парциального давления кислорода в крови. Затрудненное дыхание вызывает венозную застой в нижних отделах головного мозга и нарушение циркуляции цереброспинальной жидкости, что приводит к нарушению высшей нервной деятельности (снижение памяти, внимания, повышенная утомляемость), эпилептиформным феноменам. Все вышеперечисленное приводит к тому, что больной с нарушением носового дыхания находится в постоянной стрессовой ситуации, отягочающей течение основного заболевания. Адекватное лечение, восстанавливающее дыхание через нос, приводит к нормализации психоэмоционального состояния таких пациентов.

Назальная обструкция – частый симптом АР. Она сопровождается тяжестью, болью в околоносовых пазухах, головной болью, развитием храпа и апноэ сна. Применение распространенных сегодня сосудосуживающих средств не рекомендуется пациентам с АР в связи с высоким риском побочных эффектов от длительного применения этой группы препаратов. Выбор схемы лечения АР зависит в первую очередь от степени тяжести заболевания, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний. Комбинированная терапия АР предполагает назначение:

- Н₁-гистаминоблокаторов (системные + местные);
- антилейкотриеновых препаратов + Н₁-гистаминоблокаторов;
- ЭКС + сосудосуживающих препаратов (не больше 3-5 дней);
- ЭКС+ Н₁-гистаминоблокаторов.

ЭКС – это базовая терапия при заложенности носа у пациентов с АР. Критерием выбора оптимального препарата должны быть эффективность устранения всех симптомов АР и минимальная системная биодоступность. Лучшее всего этим критериям соответствует Назонекс (мометазона фураат), который имеет благоприятный фармакологический профиль для терапии АР и оказывает мощный противовоспалительный эффект, обладает низкой системной биодоступностью,

продолженным действием. Сегодня Назонекс по праву считается признанным экспертом в лечении заложенности носа. Системный эффект Н₁-гистаминоблокаторов нового поколения (Эриус) способствует дополнительному уменьшению отека и аллергического воспаления, что позволяет значительно повысить эффективность лечения НКС при средне-тяжелом и тяжелом АР.

Доклад заведующей кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, профессора Елены Николаевны Охотниковой (г. Киев) был посвящен возможности применения нового класса препаратов – антилейкотриенов – для лечения пациентов с БА и АР.



– Аллергия является системной патологией, в основе которой лежит хроническое аллергическое воспаление: хронический процесс, развивающийся вследствие длительного поддержания аллергического каскада (гуморальных и клеточных реакций), ведет к стойкому снижению функции пораженного органа и лежит в основе прогрессии и трансформации клинических проявлений заболевания. В формировании ранней и поздней фазы ответа при АР и БА вовлечены одни и те же звенья. В основе обеих этих реакций лежит гиперчувствительность немедленного типа, обусловленная каскадом процессов, начинающихся с сенсibilизации и продукции антиген-специфических IgE. Затем аллерген взаимодействует с IgE, связанным с мембраной на поверхности тучных клеток. В результате этого происходит дегрануляция тучных клеток, что приводит к выбросу синтезированных ранее медиаторов (гистамина и триптазы), цистеинил-лейкотриенов, простагландинов и фактора активации тромбоцитов (РАФ), непосредственно участвующих в развитии ранней фазы ответа на воздействие аллергена. Поздняя фаза ответа связана с предшествующей активацией тучных клеток и Т-лимфоцитов и развивается под действием синтезируемых ими цитокинов. Цитокины регулируют широкий спектр процессов, связанных с развитием хронического воспаления, включая привлечение эозинофилов и последующее высвобождение цистеинил-лейкотриенов и других вновь синтезируемых медиаторов воспаления. Хотя спектр ранее синтезированных и вновь образующихся медиаторов воспаления в верхних дыхательных путях сходен с таковым в нижних дыхательных путях, эффекты этих медиаторов в различных органах-мишенях могут отличаться (Т.В. Casale et al., 2001; А.В. Кау, 2001).

В ретроспективном когортном исследовании была проведена оценка влияния АР на уровень затрат ресурсов здравоохранения у взрослых пациентов с БА. Анализу подверглись данные 27 303 пациентов (в возрасте от 16 до 55 лет) с БА, обратившихся один и более раз к врачу общей практики в связи с БА. За 12-месячный период наблюдения вероятность госпитализации по поводу БА была выше у пациентов с установленным диагнозом АР по сравнению с пациентами только с БА (0,76% vs 0,45%; p<0,01). При многофакторном регрессионном анализе установлено, что АР является предиктором госпитализации пациентов с БА (ОР 1,52; 95% ДИ 1,03–2,24) (D. Price et al., 2005).

Антилейкотриеновые препараты – новый класс противоастматических базисных средств, к которым относятся ингибиторы цистеинила лейкотриеновых рецепторов эпителиа дыхательных путей (монтелукаст, зафирлукаст), а также ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон). Эффект этих препаратов основан на блокировании лейкотриенов, связанных с воспалением в дыхательных путях. Монтелукаст натрия (Сингуляр) – представитель ингибиторов лейкотриеновых рецепторов на клетках-эффекторах (эозинофилах, гладкомышечных и секреторирующих клетках).



Монтелукаст предупреждает бронхоконстрикцию, обусловленную физической нагрузкой, вдыханием холодного воздуха и аллергенов, действием ацетилсалициловой кислоты. Монтелукаст отличается от существующих противоастматических противовоспалительных средств механизмом действия, что, безусловно, привлекает к нему большое внимание как врачей, так и пациентов. У всех больных перед началом лечения отмечались умеренные рестриктивные нарушения, что подтверждалось снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в среднем до 80% от возрастной нормы. Показатели объема форсированного воздуха за 1 с (ОФВ₁), составлявшие 72-87% от должных величин, свидетельствовали об умеренной и обратимой обструкции у 26 (65,0%) пациентов. Прирост ОФВ₁ после бронходилатационной пробы варьировал от 12% до 21%. Курсовая терапия монтелукастом больных БА приводила к возрастанию динамических показателей выдоха. При использовании монтелукаста достоверное (p<0,05) улучшение ФЖЕЛ (на 28,1%) и ОФВ₁ (на 24,8%) отмечалось уже в конце 4-й недели лечения, а по завершении 8-недельного курса оставалось на том же уровне в течение всего срока терапии (p>0,05). Улучшение проходимости бронхов во время лечения монтелукастом происходило на всех уровнях бронхов, включая и мелкие. Увеличение параметров проходимости средних бронхов (максимальная объемная скорость потока воздуха в точке, соответствующей 50% жизненной емкости легких, МОС₅₀) через 4 нед терапии было достоверным (на 51,1%; p<0,05), а прирост проходимости мелких бронхов, по данным МОС₇₅, составлял 63,2% (p<0,05). В конце 8-недельного курса терапии эти параметры имели такие же величины. Следует отметить, что проходимость мелких бронхов под влиянием монтелукаста возрастала больше, нежели проходимость средних бронхов, хотя разница между ними была несущественной (p>0,05). Лечение монтелукастом позитивно повлияло и на уменьшение степени латентного бронхоспазма, о чем свидетельствовало снижение прироста ОФВ₁ (ΔОФВ₁) после бронходилатационной пробы на 43,8% на 4-й неделе терапии и на 63,6% в конце 8-й недели по сравнению с начальным показателем (p>0,05). В то же время отмечено достоверное (p<0,05) дальнейшее уменьшение реактивности бронхов при продолжении лечения монтелукастом (разница между показателями ΔОФВ₁ на 4-й и 8-й неделе составила 1,5±0,3 раза).

На фоне лечения Сингуляром у всех больных БА с сопутствующим АР (n=12) произошла значительная регрессия клинической симптоматики. Клиническая эффективность Сингуляра была сопоставима с эффективностью низких доз ИКС. Сингуляр оказывал системное действие, позволяющее в определенных случаях влиять и на сопутствующие аллергические заболевания. Использование монтелукаста в лечении БА у детей существенно снижает уровень выраженности воспаления, что сопоставимо с эффектом, полученным при применении беклометазона. Подобный характер изменений характерен и для клинических проявлений БА, что подтверждает высокую эффективность монтелукаста как базисного препарата в лечении персистирующей БА и позволяет рассматривать его как альтернативу ИКС в низких дозах при легкой тяжести заболевания или как компонент комплексного лечения при более тяжелом течении БА.

Подготовила Татьяна Спринсян

